GOBIERNO DE COLOMBIA

IETS Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud®

Guía de Práctica Clínica

para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia
Guía No 20 – Segunda edición

Guía Completa 2017

® Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Instituto Nacional de Cancerología

Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto

Actualización parcial 2017

Guía No 20

ISBN:
Bogotá Colombia
Segunda edición

Nota Legal:

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de la clausula décima segunda– PROPIEDAD INTELECTUAL, dispuesta en el contrato No 0388e 2016 “Los derechos patrimoniales que surjan de Ia propiedad intelectual de las creaciones resultantes de Ia ejecución del contrato o con ocasión de este, les pertenecerán al MINISTERIO. No obstante, el contratista una vez finalizado el plazo y por media de este mismo acto, cede en su totalidad los referidos derechos a favor del Ministerio de Salud y Protección Social sin contraprestación alguna a su favor.

Este documento debe citarse:
Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto. 2da edición. Guía No 20 [GPC en internet]. Bogotá D.C.: El Ministerio; 2017. Disponible en gpc.mimsalud.gov.co



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

LUIS FERNANDO CORREA SERNA
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios (E)

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

ELKIN DE JESÚS OSORIO SALDARRIAGA
Director de promoción y prevención

GERMAN ESCOBAR MORALES
Jefe de la Oficina de Calidad



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

GUILLERMO SÁNCHEZ VANEGAS
Director Ejecutivo

EGDDA PATRICIA VANEGAS
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud (E)

ÁNGELA VIVIANA PÉREZ GÓMEZ
Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAIME HERNÁN RODRÍGUEZ MORENO
Subdirector de Implantación y Diseminación



CAROLINA WIESNER CEBALLOS
Directora General

ESTHER DE VRIES
Subdirección General de Investigaciones, vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención

JESÚS ANTONIO ACOSTA
Subdirección General de Atención Médica y Docencia

JUAN JOSÉ PÉREZ ACEVEDO
Subdirección General de Gestión Administrativa y Financiera

MARTHA LUCÍA SERRANO LÓPEZ
Coordinadora Grupo Área de Investigaciones

OSCAR ANDRÉS GAMBOA GARAY
Coordinador Grupo Área de Salud Pública

GRUPO DESARROLLADOR DE LA SEGUNDA EDICIÓN

Mario Abadía
Médico, Cirujano gastroenterólogo
Instituto Nacional de Cancerología
Lider

Juan Camilo Fuentes Pachón
Médico, magister en Salud y Seguridad en el Trabajo
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Coordinador metodológico

EXPERTOS TEMÁTICOS

Expertos en tratamiento quirúrgico

Juliana Rendón
Médica, Cirujana gastroenteróloga
Instituto Nacional de Cancerología

Javier Alejandro Carrera
Médico, Coloproctólogo
Asociación Colombiana de Coloproctología

Heinz Orlando Ibáñez Varela
Médico, Coloproctólogo
Asociación Colombiana de Coloproctología

Jorge Padrón, Médico
Médico, Coloproctólogo
Hospital Universitario Mayor Méderi

Expertos en tratamiento sistémico

Carlos Bonilla
Médico, Oncólogo clínico
Instituto Nacional de Cancerología

Fernando Contreras
Médico, Oncólogo clínico
Instituto Nacional de Cancerología

EXPERTOS METODOLÓGICOS

Ángela Viviana Pérez
Médica magister en epidemiologia clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Magda Cristina Cepeda
Médica, magister en Epidemiología y en Ciencias de la Salud, especialista en Salud Pública, PhD(c) en Epidemiología.
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Juan Pablo Alzate
Médico, magister en Epidemiología Clínica.
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Carlos Canelo
Médico, magister en Epidemiología, especialista en Medicina Interna
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

EXPERTOS INVITADOS

Alejandro González Motta
Residente de oncología radioterápica
Instituto Nacional de Cancerología

Carlos Edgar Figueroa Avendaño
Médico, Coloproctólogo
Hospital Universitario Mayor Méderi

Cristina Isabel Martínez
Coloproctóloga
Hospital Pablo Tobon Uribe

Paola Carranza B.
Médica residente en cirugía general

Ricardo Oliveros Wilches
Cirujano Gastrointestinal Oncológico - Endoscopista Digestivo
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Fabio Leonel Gil Parada
Médico Internista, gastroenterólogo
Asociación Colombiana de Gastroenterología

Clara Inés Serrano Falla
Médico, radioterapeuta oncólogo, especialista radioterapia
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Rafael Garcia Duperly
Cirujano Coloproctólogo

Mauricio García Mora
Médico cirujano de mama y tumores de tejidos blandos
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Alex Álvarez Martínez
Oncólogo radioterápico
Instituto Nacional de Cancerología ESE

Rómulo Vargas
Gastroenterólogo
Universidad Javeriana

Iván Andrés Bobadilla
Médico, especialista en Radioterapia Oncológica
Asociacion Colombiana de Radioterapia Oncologica – ACRO

REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES

Edith Atenais Aldana Cabezas
SIMMON Cáncer

Inilida Sanchez Nuñez
SIMMON Cáncer

Jose Reynel Cubillos Rendón
SIMMON Cáncer

Maria Isabel Parra
SIMMON Cáncer

Aura Angélica Domínguez Valenzuela
SIMMON Cáncer

Sandra Patricia Rivera Rodriguez
SIMMON Cáncer

Judith Caballero
Asociación de usuarios y familiares del INC

Angela Usaquén
Asociación de usuarios y familiares del INC

Simón Torres Rodriguez
Asociación de usuarios y familiares del INC

Gódula Marín
Asociación de usuarios y familiares del INC

Nelson Moreno Mosquera
Asociación de usuarios y familiares del INC

Jose Rivera
Asociación de usuarios y familiares del INC

FUERZA DE TAREA AMPLIADA

Claudia Díaz Rojas
Profesional en Relaciones Internacionales y Estudios Políticos, especialista en Comunicación Corporativa
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Julieth Carolina Castillo Cañon
Enfermera, magister en Salud Pública, especialista en Epidemiología
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Paola Avellaneda Lozada
Economista
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL - EQUIPO TÉCNICO

Omaira Roldán Sánchez
Profesional especializado

Gloria Villota
Asesora de la oficina de calidad

GRUPO DESARROLLADOR DE LA PRIMERA EDICIÓN

Javier Alejandro Carrera Siachoque
Médico Coloproctólogo
Asociación Colombiana de Coloproctología
Fundación Santa Fé de Bogotá
Hospital Militar Central
Bogotá, Colombia
Líder del grupo desarrollador

Francy Licet Villamizar Gómez
Instrumentadora Quirúrgica, Magíster en Epidemiología Clínica Especialista en Epidemiología General
Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE
Profesora Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José Bogotá, Colombia
Coordinadora Metodológica

Oscar Andrés Gamboa Garay
Médico, Especialista en Estadística Magíster en Economía (Candidato)
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Coordinador de Modelamiento

Especialistas clínicos

Rafael García Duperly
Médico Coloproctólogo
Asociación Colombiana de Coloproctología
Asociación Colombiana de Gastroenterología Fundación Santa Fé de Bogotá
Bogotá, Colombia
Tratamiento quirúrgico

Belén Elvira Mendoza de Molano
Médico Gastroenterólogo, Fundación Santa Fé de Bogotá
Asociación Colombiana de Gastroenterología, Directora Financiera
Profesor clínico, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes
Bogotá, Colombia Detección temprana

Juliana Rendón Hernández
Médico Cirujano, Especialista en Cirugía General
Asociación Colombiana de Cirugía
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE
Especialista en entrenamiento en Cirugía Gastrointestinal y endoscopia digestiva
Cirugía General
Bogotá, Colombia Tratamiento quirúrgico

Paola Muñoz Cabezas
Médico en entrenamiento en Cirugía General
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud- Hospital de San José
Bogotá, Colombia
Tratamiento quirúrgico

Jaison Augusto Rodríguez Monguí
Médico en entrenamiento en Cirugía General
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud- Hospital de San José Bogotá, Colombia Tratamiento quirúrgico

Gloria Antonieta Hurtado Grimaldo
Médico Radiólogo Oncólogo
Asociación Colombiana de Radiología
Bogotá, Colombia
Imágenes diagnósticas
Grupo de Medicina Nuclear
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE
Bogotá, Colombia
Estadiaje y uso de PET-CT en cáncer colorrectal

Carlos Eduardo Bonilla González
Médico Internista – Oncólogo Clínico
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE
Centro Javeriano de Oncología, Hospital San Ignacio Bogotá, Colombia
Oncología

Ricardo Elías Brugesmaya
Médico Internista – Oncólogo Clínico
Asociación Americana de Oncología
Asociación Europea de Oncología
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Oncología

Juan Andrés Rubiano Niño
Médico Internista
Especialista en entrenamiento en Oncología Clínica Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Oncología

Clara Inés Serrano Falla
Médico Oncólogo Radioterápico
Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Radioterapia

Jorge Andrés Rugeles Mindiola
Médico Magíster en Genética Epidemiológica con énfasis en Medicina Genómica Médico en entrenamiento en Oncología Radioterápica
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Radioterapia

Jorge Andrés Mesa López de Mesa
Médico Patólogo Oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Sociedad Colombiana de Patología Bogotá, Colombia Patología

Catalina Rivera Camacho
Médico en entrenamiento en Patología
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Universidad Militar Nueva Granada Bogotá, Colombia Patología

Fabián Alexander Leal Arenas
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Especialista en entrenamiento en Dolor y Cuidados Paliativos Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia Rehabilitación

Claudia Patricia Agámez Insignares
Médico especialista en Dolor y Cuidados Paliativos
Presidente Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE
Centro Javeriano de Oncología – Hospital Universitario de San Ignacio Bogotá, Colombia
Cuidado paliativo

Rocío Del Socorro Jaimes Villamizar
Enfermera oncóloga, Especialista en Auditoria en Salud
Asociación Colombiana de Enfermeras Oncólogas Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Enfermería oncológica

Dennys Del Rocío García Padilla
Psicóloga, Magíster en Psicología Clínica
Profesora Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Colombia
Grupos focales de pacientes y cuidadores

María del Pilar García Padilla
Psicóloga, Magíster en Psicología
Especialista en Psicología Médica y de la Salud
Profesora Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Colombia
Grupos focales de pacientes y cuidadores

REPRESENTANTE DE PACIENTES Y CUIDADORES

Luis Enrique Rojas Valbuena
ASUFINC - Asociación de Usuarios y Familiares de pacientes del INC – ESE
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE
Bogotá, Colombia

EXPERTOS METODOLÓGICOS

Andrés Leonardo González Rangel
Médico, Magíster en Epidemiología Clínica
Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE
Bogotá, Colombia
Revisiones sistemáticas y documentación

Magda Rocío Gamba Rincón
Nutricionista, Magíster en Fisiología
Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE
Profesora Asistente, Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia Revisiones sistemáticas

Claudia Irene Ibáñez Antequera
Médico Cirujano
Magíster en Epidemiología Clínica (Candidato)
Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE
Bogotá, Colombia
Revisiones sistemáticas

Ricardo Sánchez Pedraza
Médico Psiquiatra, Magíster en Epidemiología Clínica
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia
Médico Especialista, Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Consenso de expertos

EXPERTOS EN IMPLEMENTACIÓN

Carlos Eduardo Castro Hoyos
Médico, Magíster en Salud Pública
Profesor Asociado, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia
Consultor de la Fundación para la Investigación y el Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social –
FEDESALUD
Bogotá, Colombia Implementación

Carolina Wiesner Ceballos
Médico, Magíster en Salud Pública
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Implementación

PERSONAL DE APOYO

Astrid González Bonilla
Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Auxiliar administrativa

Milady García Pérez
Psicóloga
Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología INC – ESE Bogotá, Colombia
Apoyo a búsqueda de literatura, comunicaciones y eventos

INSTITUCIONES O ASOCIACIONES DE PACIENTES Y CUIDADO RESPARTICIPANTES

ASUFINC (Asociación de Usuarios y Familiares de pacientes del INC-ESE) Asociación Colombiana de Ostomizados
Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento Oncológico)

REMOS (Red de mejoramiento y acceso a la salud del paciente con cáncer gastrointestinal) Fundación Santa Fe de Bogotá

CONSULTORES INTERNACIONALES

Luz Myriam Reynales Shigematsu
Médico. Doctora en Salud Pública,
Magister en Ciencias y especialista en Medicina del Trabajo Instituto Nacional de Salud Pública
Cuernavaca, México
Asesor Internacional de evaluaciones económicas

REVISORES INTERNACIONALES

Mario di Luca
Médico. Especialista en Gestión de Calidad en Servicios de Salud, Instituto Tecnológico de Buenos Aires
Candidato a Magíster del Programa de Efectividad Clínica (UBA – HIBA – Harvard SPH). Coordinador de Efectividad Clínica y Desarrollo Académico (OSECAC).
Buenos Aires, Argentina
Evaluador externo de la guía de práctica clínica

Jaume Piug Junoy
Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales por la UAB, Barcelona.
Experiencia economía de la salud: Evaluación económica de programas y servicios sanitarios; política sanitaria; gestión de servicios sanitarios; análisis de decisiones clínicas; reformas de sistemas de salud; economía del medicamento; evaluación del impacto de las políticas sanitarias.
Director del Master Internacional en Economía de la Salud y el Medicamento (UPF), desde 2002 (edición española e Internacional). Barcelona, España
Evaluador externo de las evaluaciones económicas

SEGUIMIENTO TÉCNICO E INTERVENTORÍA

Ministerio de Salud y Protección Social
Johanna Castrillón Correa
(Hasta julio de 2011)
Leonardo Arregoces Castillo
(Desde noviembre de 2011)
Efraín Meneses Góngora
(Desde agosto de 2011)
Consultores Dirección General de Aseguramiento, Riesgos Profesionales y Pensiones

COLCIENCIAS
Sonia Constanza Laverde Cañón
Gina Alexandra Vargas Sandoval
Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud

COORDINACIÓN EDITORIAL

Andrés Leonardo González Rangel
Médico, magíster en Epidemiología Clínica
Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE
Bogotá, Colombia

Francy Licet Villamizar Gómez
Instrumentadora quirúrgica, magíster en Epidemiología Clínica, Especialista en Epidemiología General
Grupo de Investigación Clínica,
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE
Profesora asistente de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José
Bogotá, Colombia

Magda Rocío Gamba Rincón
Nutricionista, magíster en Fisiología
Grupo de Investigación Clínica,
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE
Profesora asistente de la Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia

Claudia Irene Ibáñez Antequera
Médica cirujana, magíster en Epidemiología Clínica (candidata)
Grupo de Investigación Clínica,
Instituto Nacional de Cancerología (INC) ESE
Bogotá, Colombia

Corrector de estilo
Gustavo Patiño Díaz

Diseño y diagramación
Mónica Correa Valderrama
Camilo Ayala

Declaración de actualización

Esta es una actualización parcial de la guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto, GPC-2013-20, ISBN: 978-958-57937-6-7.

El alcance ni los objetivos fueron modificados por lo cual corresponden a los especificados para la primera edición de la guía.

Este documento incluye recomendaciones actualizadas (nuevas recomendaciones y recomendaciones de la primera edición de la guía vigentes en consideración de la evidencia publicada hasta 2017), relativas a los siguientes temas: estándares de calidad de la colonoscopia, manejo quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I, tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y estudios de biología molecular en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

Las recomendaciones están identificadas con el año de la última revisión de literatura que sustenta su vigencia (2013 para las recomendaciones no revisadas en esta actualización, y 2017 para las recomendaciones actualizadas). En el caso de las recomendaciones actualizadas, estas se identifican como “Nuevas”, “Modificadas” o “No modificadas”.

Declaración de conflictos de interés

Todos los miembros del grupo desarrollador de la guía de práctica clínica realizaron la declaración de conflictos de interés al inicio del proceso, incluidos expertos temáticos y expertos metodológicos. Todos los expertos invitados al proceso de consenso de las recomendaciones hicieron declaración de intereses. Cada una de las declaraciones de intereses fue evaluada por un comité designado para tal fin (ver Anexo 1 - 2017).

Financiación

El proceso de adopción de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y la Protección Social, como ente gestor, mediante contrato interadministrativo N° 388 de 2016, suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Declaración de independencia editorial

El trabajo técnico del proceso para la actualización de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fue realizado de manera independiente por el grupo desarrollador de la guía. La entidad financiadora realizó un seguimiento a la elaboración del documento, sin embargo, no tuvo injerencia en el contenido del mismo.

Contenido

INTRODUCCIÓN 37
1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL 41
1.1. El cáncer de colon y recto a nivel mundial 41
1.2. El cáncer de colon y recto en Latinoamérica y el Caribe 42
1.3. El cáncer de colon y recto en Colombia 42
2. ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 47
2.1. Objetivos 47
2.2. Población a la que se dirige: 47
2.3. Usuarios diana de la guía y ámbito asistencial 48
2.4. Aspectos clínicos centrales 48
2.5. Priorización de preguntas y desenlaces 48
2.6. Papel en el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia 49
3. RESUMEN DE RECOMENDACIONES 50
3.1. Detección temprana 50
3.2. Diagnóstico 56
3.3. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal 66
3.4. Oncología y radioterapia 76
3.5. Seguimiento 85
3.6. Rehabilitación 87
3.7. Calidad de vida 88
3.8. Cuidado paliativo 88
3.9. Aspectos de patología 89
4. ALGORITMOS DE MANEJO 93
4.1. Algoritmo 1. Atención integral del cáncer colorrectal 93
4.2. Algoritmo 2. Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal 94
4.3. Algoritmo 3. Estrategia de tamización en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario 95
4.4. Algoritmo 4. Vigilancia colonoscópica luego de la clasificación del riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal 96
4.5. Algoritmo 5. Manejo del cuidado paliativo en el paciente oncológico 97
5. METODOLOGÍA DE LA ACTUALIZACIÓN 98
5.1. Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía 98
5.2. Priorización de preguntas para actualización 98
5.3. Revisión sistemática de la literatura 100

5.4. Incorporación de la perspectiva de los pacientes y cuidadores 104
5.5. Formulación de recomendaciones y consenso de expertos 107
5.6. Sistema de graduación de las recomendaciones 109
5.7. Presentación de las recomendaciones 110
5.8. Implementación 111
6. METODOLOGÍA DE LA PRIMERA EDICIÓN 113
6.1. Fase preparatoria 113
6.2. Definición de las preguntas clínicas y económicas 114
6.3. Identificación y graduación de desenlaces 114
6.4. Fase de desarrollo de la guía 115
6.5. Proceso de adaptación y actualización 116
6.6. Búsqueda sistemática de las guías de práctica clínica 116
6.7. Adaptación de las estrategias de búsqueda 117
6.8. Identificación de las áreas temáticas cubiertas por cada guía 119
6.9. Evaluación de las guías de práctica clínica 119
6.10. Actualidad de las guías de práctica clínica 130
6.11. Recomendaciones contenidas en las guías de práctica clínica 130
6.12. Evaluación de la consistencia de las guías de práctica clínica 130
6.13. Validez científica de la evidencia de las guías de práctica clínica 131
6.14. Evaluación de la pertinencia y aplicabilidad de las recomendaciones a adaptar 131
6.15. Proceso de Novo 131
6.16. Estrategia de búsqueda de la literatura de novo 132
6.17. Revisión de la evidencia de novo 136
6.18. Apreciación crítica de la evidencia 136
6.19. Proceso de formulación de las recomendaciones 138
6.20. Metodología de consenso formal 138
7. ACTUALIZACIÓN FUTURA 143
8. DETECCIÓN TEMPRANA 144
8.1. Poblaciones a riesgo de desarrollar cáncer colorrectal 144
8.2. Pruebas que existen para la tamización de cáncer colorrectal 145
8.3. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición 145
8.4. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario 153
8.5. Síntesis de la evidencia 155

8.6. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado 157
8.7. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos en riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario 159
8.8. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal 161
8.9. Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon 164
8.10. Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon 169
9. DIAGNÓSTICO 174
9.1. Signos y síntomas de sospecha de cáncer colorrectal 174
9.2. Pruebas que existen para diagnosticar cáncer colorrectal 175
9.3. Procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal 175
9.4. Estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima 177
9.5. Procedimiento diagnóstico recomendado para cáncer colorrectal en caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta 189
9.6. Estudios para estadificación (de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal 190
9.7. Efecto de la demora en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento del cáncer colorrectal sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes 195
10. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER COLORRECTAL 201
10.1. Perfiles de los miembros del grupo multidisciplinario encargado de la atención de los pacientes con cáncer colorrectal 201
10.2. Preparación preoperatoria de los pacientes con cáncer colorrectal que van a cirugía electiva 202
10.3. Transfusiones sanguíneas perioperatorias en los pacientes con cáncer colorrectal 204
10.4. Tipo de cirugía indicada según la localización del tumor rectal 205
10.5. Manejo quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I 207
10.6. Manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III 223
10.7. Manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción 227
10.8. Tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico 229
10.9. Indicación de cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal ... 236
11. ONCOLOGÍA Y RADIOTERAPIA 245
11.1. Indicación del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto 245

11.2. Tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto 245
11.3. Indicación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio I 249
11.4. Indicación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectalestadio II 250
11.5. Indicación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio III 251
11.6. Opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III ... 252
11.7. Indicación de la radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto 256
11.8. Opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico 258
11.9. Opciones de tratamiento inicial en pacientes con cáncer colorrectal irresecable no metastásico 272
11.10. Factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado yestudios de biología molecular del espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal 273
12. SEGUIMIENTO 290
12.1. Estrategia de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal tratado 290
13. REHABILITACIÓN 295
13.1. Estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer colorrectal 295
14. CALIDAD DE VIDA 299
14.1. Calidad de vida después de una cirugía colorrectal, quimioterapia o radioterapia 299
15. CUIDADO PALIATIVO 304
15.1. Manejo paliativo de los síntomas más comunes del paciente con cáncer colorrectal 304
16. ASPECTOS DE PATOLOGÍA 306
16.1. Estándares de calidad del reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas, y otros especímenes 306
17. CUIDADO DE LA OSTOMÍA 311
17.1. Cuidado de las ostomías en los pacientes con cáncer colorrectal, por parte del personal de enfermería 311
18. EVALUACIÓN ECONÓMICA 313
18.1. Priorización de las evaluaciones económicas para la guía de práctica clínica en cáncer de colon y recto 313
18.2. Metodología de las evaluaciones económicas 319
18.3. Estimación de costos 324
18.4. Modelo de historia natural del cáncer de colon y recto 336
18.5. Estudio de costo-efectividad de la tamización en cáncer de colon y recto 348
18.6. Estudio de minimización de costos de cirugía abierta y laparoscópica en cáncer de colon y recto 361

18.7. Estudio de minimización de costos de FOLFOX, XELOX y FOLFIRI en cáncer de colon y recto avanzado y metastásico 368
18.8. Estudio de costo-efectividad de bevacizumab en cáncer de colon y recto metastásico 376
18.9. Estudio de costo-efectividad de cetuximab en cáncer de colon y recto metastásico 383
19. PLAN DE IMPLEMENTACIÓN 394
19.1. Objetivos 394
19.2. Actores relacionados con el control del cáncer colorrectal 394
19.3. Priorización de recomendaciones para la actualización del plan de implementación 395
19.4. Identificación de barreras 397
19.5. Análisis de barreras y facilitadores de las recomendaciones trazadoras 399
19.6. Fases de implementación de la GPC actualizada 399
19.7. Formulación de estrategias de implementación 401
19.8. Vigilancia del proceso de implementación 410
19.9. Revisión de la literatura 412
19.10. Evaluación de impacto de la implementación 416
20. PARTICIPACIÓN DE PACIENTES Y CUIDADORES (2013) 418
20.1. Metodología 419
20.2. Resultados 420
20.3. Discusión y conclusiones 427
21. REVISIÓN EXTERNA DE LA GUÍA (2013) 432
ANEXOS 2017 433
Anexo 1. Evaluación de conflictos de intereses 433
Anexo 2. Matriz de priorización de preguntas 441
Anexo 3. Preguntas en formato PICOT 477
Anexo 4. Resultados de la graduación de desenlaces 482
Anexo 5. Reportes de búsqueda en bases de datos 483
Anexo 6. Diagramas de flujo PRISMA 522
Anexo 7. Características de los estudios incluidos 527
Anexo 8. Listado de referencias excluidas 545
Anexo 9. Evaluación de calidad de los estudios incluidos 582
Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE 599
Anexo 11. Incorporación de la perspectiva de los pacientes 688
Anexo 12. Resultados del consenso de expertos 690
Anexo 13. Informe de procesos participativos 736
Anexo 14. Comparación de recomendaciones 2013 – 2017 745

Anexo 15. Herramienta 13. Priorización de recomendaciones para implementación 774
Anexo 16. Herramienta 14. Resumen de barreras de implementación 781
Anexo 17. Metodología de la revisión de literatura de estrategias de implementación 793
Anexo 18. Participantes en el Consenso Nacional de Expertos en Cáncer Colorrectal (2013) 800
Anexo 19. Participantes en la socialización Guías de práctica clínica en cancer de mama, colon-recto y próstata (2013) 803
Anexo 20. Participantes en la socialización proyecto guías de práctica clínica (GPC) en cáncer de adultos (2013) 806
ANEXOS 2013 809
Anexo 1. Declaración de conflictos de interés 809
Anexo 2. Formato declaración conflicto de interés 813
Anexo 3. Formato de análisis de declaración conflicto de interés 814
Anexo 4. Respuestas a actores externos relacionadas con las preguntas clínicas y económicas 815
Anexo 5. Preguntas definitivas 830
Anexo 6. Búsqueda sistemática de guías de práctica clínica 842
Anexo 7. Herramienta 6. PIPOH 843
Anexo 8. Herramienta 7. Características generales de las guías de práctica clínica relacionadas con manejo del cáncer colorrectal 857
Anexo 9. Herramienta 8. Tabla para resumir contenido de las guías 862
Anexo 10. Estrategia de búsqueda de literatura para preguntas de adaptación y preguntas de novo 864
Anexo 11. Niveles de evidencia y grado de recomendación de las guías de práctica clínica adaptadas 910
Anexo 12. Herramienta 12. Matriz de recomendaciones de guías adaptadas 912
Anexo 13. Herramienta 13. Consistencia en la búsqueda de literatura de las guías de práctica clínica adaptadas 924
Anexo 14. Herramienta 14. Validez científica de las guías (consistencia de la evidencia, su interpretación y las recomendaciones) 927
Anexo 15. Tablas de adaptación y tablas grade 947
Anexo 16. Listas de chequeo grade 1273
Anexo 17. Clasificación tnm séptima edición 1278

Anexo 18. Protocolo de patología para el estudio de especímenesdepacientes con cáncer primario de colon y recto 1281
Anexo 19. Participantes taller análisis de barreras y formulaciòn de estrategias 1287
Anexo 20. Instituciones y asociaciones de pacientes o cuidadores participantes en descripción de necesidades en la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación 1290

Índice de tablas

Tabla 1. Graduación de los desenlaces clínicos y económicos 115
Tabla 2. Fuentes de información consultadas para la obtención de guías de práctica clínica 117
Tabla 3. Ejemplo traducción a la sintaxis de embase de término de búsqueda en Ovid 118
Tabla 4. Guías de práctica clínica seleccionadas para la aplicación del instrumento DELBI ... 119
Tabla 5. Criterios de calificación de las guías de práctica clínica 123
Tabla 6. Puntuación de los diferentes dominios del instrumento DELBI 124
Tabla 7. Filtro de selección final de guías de práctica clínica 129
Tabla 8. Fuentes de información consultadas para la obtención de revisiones sistemáticas y estudios primarios 132
Tabla 9. Riesgo de recurrencia local para tumores rectales según resonancia magnética 247
Tabla 10. Recomendaciones priorizadas para evaluación económica 318
Tabla 11. Desenlaces usados en las evaluaciones económicas 322
Tabla 12. Conformación panel de expertos para las evaluaciones económicas 326
Tabla 13. Costos pólipos del colon 331
Tabla 14. Costos pólipo maligno de Haggitt I-II 331
Tabla 15. Costos pólipo maligno de Haggitt III-IV 331
Tabla 16. Costos cáncer colon I 331
Tabla 17. Costos cáncer colon IIA-II C 331
Tabla 18. Costos cáncer colon IIIA-III C 332
Tabla 19. Costos cáncer colon IV 332
Tabla 20. Costos cáncer colon recaída local 332
Tabla 21. Costos cáncer colon recaída sistémica 333
Tabla 22. Costos pólipos del recto 333
Tabla 23. Costos pólipo maligno de Haggitt I-II 333
Tabla 24. Costos pólipo maligno de Haggitt III-IV 333
Tabla 25. Costos cáncer recto I 333
Tabla 26. Costos cáncer recto IIA-IIC 334
Tabla 27. Costos cáncer recto IIIA-IIIC 334
Tabla 28. Costos cáncer recto IV 334
Tabla 29. Costos cáncer recto recaída local 334
Tabla 30. Costos cáncer recto recaída sistémica 335

Tabla 31.Tasa de incidencia de pólipos colorrectales por 100.000 personas año.....337
Tabla 32. Probabilidad de morir por otras causas.....338
Tabla 33. Probabilidad de síntomas de acuerdo al estadio de la enfermedad 341
Tabla 34. Parámetros funciones de supervivencia usadas en el modelo.....344
Tabla 35. Datos usados en el modelo 346
Tabla 36.Tasa de incidencia de pólipos colorrectales por 100.000 personas año.....350
Tabla 37. Probabilidad de muerte por otras causas.....350
Tabla 38. Datos usados en el modelo de costo efectividad de tamización 351
Tabla 39. Costos usados en el análisis de tratamiento quirúrgico 353
Tabla 40. Resultados análisis de costo-efectividad 355
Tabla 41. Análisis de sensibilidad de una vía determinísticos.....358
Tabla 42. Datos clínicos comparación cirugía abierta versus laparoscópica en cáncer de colon y recto.....363
Tabla 43. Costos y días adicionales de hospitalización usados en el análisis 364
Tabla 44.Diferencia en costos de cirugía, eventos adversos y costos totales entre cirugía abierta y laparoscópica en cáncer de colon y recto. 365
Tabla 45. Datos clínicos comparación quimioterapia FOLFOX, XELOX y FOLFIRI en primera línea de tratamiento.....370
Tabla 46. Datos clínicos comparación quimioterapia FOLFOX, XELOX y FOLFIRI en segunda línea de tratamiento.....370
Tabla 47. Datos usados en el modelode costos de FOLFOX, XELOX y FOLFIRI 371
Tabla 48. Costos por ciclo de quimioterapiaesquemas FOLFOX, FOLFIRI y XELOX.....372
Tabla 49. Costos usados en el análisis 372
Tabla 50. Costos de quimioterapia, costos de eventos adversos y costos totales para los esquemas de quimioterapia FOLFOX,XELOX y FOLFIRI en el tratamiento de cáncer de colon y recto avanzado y metastásico 373
Tabla 51. Datos usados en el modelode costo-efectividad de bevacizumab 378
Tabla 52. Costo por ciclo esquema FOLFOX-4 y FOLFOX-4 + bevacizumab 378
Tabla 53. Costos usados en el análisisde costo-efectividad de bevacizumab.....379
Tabla 54. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados 381
Tabla 55. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad.....382
Tabla 56. Análisis de sensibilidad de costo-efectividad de bevacizumab.....382

Tabla 57. Datos usados en el modelode costo-efectividad de cetuximab 385
Tabla 58. Costo por ciclo esquema FOLFOX-4 y FOLFOX-4 + cetuximab 386
Tabla 59. Costos usados en el análisisde costo-efectividad de cetuximab 386
Tabla 60. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados 388
Tabla 61. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad 388
Tabla 62. Análisis de sensibilidad de costo-efectividad de cetuximab 389

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama radial de la puntuación del dominio uno (Alcance y Objetivos) 126
Figura 2. Diagrama radial de la puntuación del dominio dos (Participación de los implicados) 126
Figura 3. Diagrama radial de la puntuación del dominio tres (Rigor Metodológico) 127
Figura 4. Diagrama radial de la puntuación del dominio cuatro (Claridad) 127
Figura 5. Diagrama radial de la puntuación del dominio cinco (Aplicabilidad) 128
Figura 6. Diagrama radial de la puntuación del dominio seis (Independencia editorial) 128
Figura 7. Diagrama radial de la puntuación del dominio siete (Aplicabilidad al sistema de salud) 129
Figura 8. Escala de calificación de cada opción de las preguntas a votación 140
Figura 9. Clasificación de riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en individuos con pólipos adenomatosos 168
Figura 10 Formulario electrónico HERRAMIENTA 20. Matriz para el GDG: Priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas. 315
Figura11. Formulario electrónico HERRAMIENTA 21. Matriz para el grupo gestor: Priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas. 316
Figura 12. Formulario electrónico. HERRAMIENTA 22. Matriz de consenso priorización de recomendaciones para la evaluación económica. 317
Figura13 Intervenciones dentro de la historia natural del cáncer de colon y recto. 322
Figura 14. Modelo de historia natural cáncer de colon y recto 337
Figura 15. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona dentro del modelo 340
Figura 16. Eventos cáncer in-situ, cáncer local y regional 341

Figura 17. Evento cáncer metastásico....341
Figura 18. Eventos después de tratamiento 342
Figura 19. Modelo de Markov de la historia natural del cáncer colorrectal....349
Figura 20. Flujograma de eventos, en los individuos que cumplían criterios para tamización....352
Figura 21. Tasa de incidencia y mortalidad observada y estimada por el modelo....354
Figura 22. Fronteras de eficiencia para los resultados con y sin descuento 355
Figura 23. Curva de aceptabilidad de la tamización en cáncer colorrectal....357
Figura 24. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona con cáncer de colon y recto operable dentro del modelo....362
Figura 25. Costos de cirugía abierta versus laparoscópica en cáncer de colon y recto 366
Figura 26. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona con cáncer de colon y recto metastásico dentro del modelo....369
Figura 27. Costos esquemas de quimioterapia FOLFOX, XELOX y FOLFIRI en cáncer de colon y recto metastásico....374
Figura 28. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona con cáncer de colon y recto metastásico dentro del modelo....377
Figura 29. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo 381
Figura 30. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas....383
Figura 31. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona con cáncer de colon y recto metastásico dentro del modelo....384
Figura 32. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo 388
Figura 33. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas....390

Siglas y abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracilo
AATRM	*Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*
ACEMI	Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral
ACHBT	*Association of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation*
AcMo	Anticuerpos monoclonales
ACP	*American College of Physicians*
ACR	*American College of Radiology*
ACS	*American Cancer Society*
AGREE	*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AJCC	*American Joint Committe on Cancer*
AMSTAR	*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*
anti-EGFRi	Anti-Epidermal growth factor inhibitor (Terapia contra el Inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico)
anti-VEGF	Anti - Vascular endothelial growth factor (Terapia contra el factor de crecimiento endotelial vascular)
APR	Abdominoperineal resection (Resección abdominoperineal)
ASCOFAME	Asociación Colombiana de Facultades de Medicina
ASGE	*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*
ASUFINC	Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología
ATA	Adenoma Tradicional Aserrado
ATC	Clasificación Anatómica, Terapeutica y Química
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVG	Años de Vida Ganados
AVGLE	Años de Vida Ganados Libres de Enfermedad

AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
BSG	*British Society of Gastroenterology*
BVS	Biblioteca Virtual en Salud
CCNPH	Cáncer Colorrectal no Polipósico Hereditario
CCO	*Cancer Care Ontario*
CCr	Completitud de citoreducción
CCR	Cáncer colorrectal
CCTR	*Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CDSR	*Cochrane Database of Systematic Reviews*
CE	Cirugía estándar
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
COLCIENCIAS	Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud
CRES	Comisión de Regulación en Salud
CRI	Comité de Revisión Independiente
CRM	Márgen de Resección Circunferencial
CS	Cytoreductive surgery (Cirugía citoreductora)
CTC	Comité Técnico Científico
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos de Salud
DALY	Años de Vida Potencialmente Perdidos
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
DARE	*Database of Abstracts of Reviews of Effects*
DECS	Descriptores en Ciencias de la Salud
DELBI	*Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung*
DES	Disección endoscópica submucosa
DMP	Diferencia de Media Ponderada

EBM	Evidence Based Medicine (Medicina basada en la evidencia)
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECC	Ensayo Clínico Controlado
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EE	Error Estándar
EGAPP	*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EL	Escisión local
Embase	*Excerpta Medica database*
EMC	Escisión mesocólica completa
EMS	Estabilidad micro-satelital
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EPAGE	*European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy*
ESD	*Endoscopic Submucosal Dissection*
ESE	Empresa Social del Estado
ESMO	*European Society for Medical Oncology*
ESSO	*European Society of Surgical Oncology*
ESTRO	*European Society for Radiotherapy & oncology*
EUS	*Endoscopic Ultrasound*
FDA	*Food and Drug Administration*
FEDESALUD	Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social
FIQL	*Fecal Incontinental Quality of Life*
FOLFIRI	Régimen de quimioterapia que contiene: Ácido folínico (leucovorin) + 5-fluorouracilo + Irinotecan
FOLFOX	Régimen de quimioterapia que contiene: Ácido folínico (leucovorin) + 5-fluorouracilo + Oxaliplatino

FOLFOXIRI	Régimen de quimioterapia que contiene: Ácido folínico (leucovorin) + 5-fluorouracilo + Oxaliplatino + Irinotecan
GDG	Grupo Desarrollador de la Guía
genes RMA	Genes Reparadores de Mal Apareamiento
GG	Grupo gestor
G-I-N	*Guidelines International Network*
GLIA	*Guidelines International Network*
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HIPEC	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (Quimioterapia intraperitoneal hipetérmica)
HR	*Hazard ratio*
HTA	*Health Technology Assessment Database*
IARC	*International Agency for Research on Cancer*
IBECS	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
IC	Intervalo de confianza
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
ICP	Índice de carcinomatosis peritoneal
ICSS	*Institute for Clinical Systems Improvement*
ID	Densidad de Incidencia
IDH	Índice de desarrollo humano
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IMRT	Intensity modulated radiation therapy (Radioterapia de intensidad modulada)
IMS	Inestabilidad microsatelital
INC	Instituto Nacional de Cancerología
IPC	Índice de Precios al Consumidor

IPS	Instituciones Prestadoras de Salud
ISS	Instituto de Seguros Sociales
KRAS/BRAS/NRAS mut	Gen KRAS/BRAS/NRAS, variante mutada
KRAS/BRAS/NRAS WT	Gen KRAS/BRAS/NRAS, variante nativo
LILACS	*Latin American and Caribbean Health Science Literature Database*
mCCR	Metastatic colorectal cancer (Cáncer colorectal metastásico)
MET	Transanal endoscopic micro - surgery (Microcirugía endoscópica transanal)
MSI-H	High microsatellite instability (Inestabilidad de microsatélites alta)
MSI-L	Low microsatellite instability (Inestabilidad de microsatélites baja)
MSS	Microsatellite Stable (Inestabilidad de microsatélites no presente)
NGC	*National Guidelines Clearinghouse*
NHS	*National Health Service*
NICE	*National Institute for Clinical Excellence*
NNT	Número necesario para tratar
NOS	*Newcasttle-Ottawa Scale*
NWGGC	*National Working Group on Gastrointestinal Cancers*
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	*Odds ratio*
p	valor de p
PAF	Poliposis Adenomatosa Familiar
PECO	Población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace
PECO + R	Población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace más recursos
PET-CT	Positron emission tomography computed tomography (Tomografía por Emisión de Positrones - Tomografía Computarizada)

PICOT	Poblacion, Intervención, Comparador, Desenlace, Tipo de estudio / Tiempo
POS	Plan Obligatorio de Salud
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PSDSS	*Peritoneal Surface Disease Severity Score*
QLQ	*Quality of Life Questionnaire*
QRT	Quimiorradioterapia Preoperatoria
QT	Quimioterapia
r	Correlación
RAB	Resección Anterior Baja
RAP	Resección Abdominoperineal
RAUB	Resección Anterior Ultrabaja de Recto
RBA	Resección baja anterior
RC	Respuesta Completa
RCE	Razones de Costo Efectividad
RCEI	Razones de Costo Efectividad Incremental
RE	Resección estándar
RECIST	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
REMOS	Red de mejoramiento y acceso a la salud del paciente con cancer gastrointestinal
RME	Resección mucosa endoscópica
RP	Respuesta Parcial
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática de la literatura
RV-	Razón de verosimilitud negativa
RV+	Razón de verosimilitud positiva
SCP	Sedación controlada por el paciente

sCT	Systemic chemotherapy (Quimioterapia sistémica)
SED	Disección endoscópica submucosa
SEER	Sociedad Española de Enfermería Radiológica
SFCD	French Society of Gastrointestinal Surgery
SG	Supervivencia global
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SIMMON	Sinergias Integradas para el mejoramiento Oncológico
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SOFM	Sangre Oculta en Materia Fecal
SOFMg	Sangre Oculta en Materia Fecal técnica de guayaco
SOMFi	Sangre Oculta en Materia Fecal técnica de inmunoquímica
TAE	Tasa Ajustada por Edad
TEM	Transanal Endoscopic Microsurgery (Microcirugía Endoscópica Transanal)
TOMOX	Régimen de quimioterapia que contiene: Raltitrexed + Oxaliplatino
UICC	*Union for International Cancer Control*
USPSTF	*U.S. Preventive Services Task Force*
UVR	Unidades de Valor Relativo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
vs	Versus
XELIRI	Régimen de quimioterapia que contiene: Capecitabina + Irinotecan
XELOX	Régimen de quimioterapia que contiene: 5-fluorouracilo + Capecitabina + Oxaliplatino

INTRODUCCIÓN

Durante el 2015, el cáncer de colon y recto (CCR) fue el tercer cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, representando 139.94 casos y 13 muertes por cada 100,000 habitantes (832millones de muertes) (1). Comparado con el 2010, la población viviendo con CCR aumentó en un 26.1%, aunque la prevalencia ajustada por edad mostró un incremento de sólo 8.69%. Es decir, parte del incremento en la frecuencia del CCR se explica por el envejecimiento de la población mundial (1), teniendo en cuenta que la edad es uno de los principales factores de riesgo para presentar CCR. Sin embargo, el incremento en la prevalencia también se puede atribuir a una mayor sobrevida de los pacientes con CCR, a expensas del aumento en los últimos 10 años en 5.35% de los años de vida con discapacidad debido al CCR (11.69 años de vida con discapacidad por 100,000 habitantes en 2015) y a la disminución en 8.85% de los años de vida perdidos por este cáncer (239.33 años de vida perdidos por 100,000 habitantes en 2015) (2). En Colombia, el CCR fue el cuarto cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte durante el 2015, después del cáncer de estómago y de pulmón (2). Un estudio publicado a comienzos del año 2016 (3) con datos de GLOBOCAN (4) y basado en el Registro Poblacional de Cáncer de Cali, mostró que la incidencia del CCR en el país ha presentado un incremento acelerado durante los últimos 30 años. La mortalidad, la cual es similar en hombres y mujeres, también ha incrementado, pero con una reducción en la pendiente en los últimos 5 años (3). En efecto, se estima que aunque el número de muertes por CCR en el país ha incrementado en un 21.1% en los últimos 10 años (7.78 muertes por 100,000 habitantes en el 2015), la tasa ajustada por edad mostró una reducción del 6.79% en el 2015, comparada con el 2005 (2), parcialmente atribuible al incremento en el promedio de edad y la expectativa de vida en el país. Actualmente, el CCR causa 182.75 (169.04-197.14) años de vida perdidos y 6.7 (4.72-9.01) años de vida con discapacidad por cada 100,000 habitantes, respectivamente (2).

La incidencia y mortalidad por CCR ha mostrado una tendencia hacia la estabilización en la mayoría de los países con alto índice de desarrollo humano (IDH) (3). Se considera que parte de esta tendencia puede explicarse por un incremento en la detección temprana y el manejo preventivo de las lesiones precancerosas. Sin embargo, el desarrollo de protocolos de manejo que combinan una mejor atención peri operatoria y el manejo quirúrgico con radio y quimioterapia, ha sido un elemento clave en la reducción de la mortalidad por CCR, especialmente en los países con alto IDH (3, 5). Sin embargo, las diferencias en las tendencias en incidencia y mortalidad asociadas al IDH sugieren que la implementación de dichos protocolos y estrategias es heterogénea y que puede responder a factores locales que van desde la sospecha por parte del personal de salud y la disponibilidad de medios para el tamizaje y detección temprana, hasta los recursos disponibles para la atención integral (3, 5). Por supuesto, el diagnóstico de CCR en fases avanzadas irremediablemente afecta negativamente el pronóstico y eleva los costos tangibles e intangibles de su manejo. Teniendo en cuenta que en Colombia tanto la incidencia como la mortalidad por CCR todavía tienen una tendencia positiva (3), urge la adopción de estrategias basadas en evidencia actual de alta calidad que estandaricen el abordaje multidisciplinario para la atención integral de pacientes con CCR, desde la detección hasta la

rehabilitación de los pacientes. Esto, con el fin de reducir el impacto de este cáncer tanto en el paciente y su familia, como en la sociedad y en el Sistema de Salud en general.

En el año 2013 se publicó la guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto para Colombia (6). Teniendo en cuenta que la evidencia en la cual se sustentan las recomendaciones de la guía mencionada fue publicada en 2011 o antes, el Ministerio de Salud y Protección Social consideró prioritaria la actualización de las preguntas para las cuales existe nueva evidencia que pueda modificar la fuerza, dirección o contenido de sus correspondientes recomendaciones.

Esta es una actualización parcial de la primera edición de la guía. Se incluyen recomendaciones actualizadas (nuevas recomendaciones y recomendaciones vigentes de la primera edición de la guía, en consideración de la evidencia publicada hasta 2017), relativas a los siguientes temas: estándares de calidad de la colonoscopia, manejo quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I, tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y estudios de biología molecular en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

Las recomendaciones están identificadas con el año de la última revisión de literatura que sustenta su vigencia (2013 para las recomendaciones no revisadas en esta actualización, y 2017 para las recomendaciones actualizadas). En el caso de las recomendaciones actualizadas, estas se identifican como “Nuevas”, “Modificadas” o “No modificadas”.

Referencias

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2013;2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016;388:1459-544.
2. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2015 [cited 2016 October 13, 2016]. Available from: http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [Access date: October 13, 2016].
3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut. 2016 Jan 27. PubMed PMID: 26818619. Epub 2016/01/29. Eng.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Eser S, Mathers C, Rebelo M. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 2013. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014.
5. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Negri E, Bota M, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. Bmj. 2015;351:h4970. PubMed PMID: 26442928. Pubmed Central PMCID: PMC4595561. Epub 2015/10/08. eng.
6. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto, Nacional de Cancerología ESE– FEDESALUD. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Colombia: 2013.

INTRODUCCIÓN (2013)

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común en hombres y el segundo mas común en mujeres a nivel mundial, la mayoría de los casos ocurren en regiones desarrolladas, con tasas deincidencia que varían de acuerdo a la región geográfica. En Sur América ocupa el quinto lugar entre las patologías oncológicas más comunes en ambos sexos, siendo el cuarto cáncer mas frecuente en hombres y el tercero mas frecuente en mujeres (1). Según el estudio de incidencia estimada de cáncer en Colombia publicado en el año 2004, el CCR ocupó el cuarto lugar en hombres y en mujeres (2) mostrando una tendencia en incremento de la mortalidad por CCR observada durante los años de 1981 a 1996 (3). De acuerdo a la información presentada por GLOBOCAN en relación a la incidencia por cáncer según sexo, el cáncer colorrectal para el año 2008 en Colombia, presentó unas tasas de incidencia ajustadas por edad de 10,6 para hombres y 10,7 para mujeres por 100.000 habitantes; las tasas de mortalidad para el mismo periodo fueron 6,5 y 6,0 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente (1).

Angel y colaboradores, en el año 2004 publicaron proyecciones no ajustadas sobre mortalidad de enfermedades gastrointestinales oncológicas, y estimaron que para el año 2045 la incidencia del cáncer colorrectal se igualará al cáncer gástrico en Colombia (4).

Clínicamente el carcinoma colorrectal se presenta en dos escenarios: el primero es el cáncer colorrectal esporádico que ocurre de un 80 a 90% de los casos y al parecer sigue la secuencia adenoma-carcinoma (5), y el otro escenario lo constituyen los individuos con riesgo definido por antecedentes familiares, presencia de enfermedades polipósicas y no polipósicas del colon y enfermedad intestinal inflamatoria. Por lo anterior, un adecuado manejo en la detección temprana para individuos a riesgo de CCR cobra importancia debido a las condiciones culturales de occidentalización producto de un proceso de transición demográfica y epidemiológica, hecho reflejado en la tendencia ascendente de la incidencia y mortalidad de la enfermedad. La carga de la enfermedad del carcinoma colorrectal en Colombia tiene además un segundo ítem independiente a su incidencia o mortalidad, se trata de la consulta en estadios tardíos de la enfermedad, escenario que nos impone una medicina intervencionista y rehabilitadora.

Los temas con mayor incertidumbre sobre la atención de los pacientes con CCR corresponden a las estrategias de tamización, terapias biológicas y el uso de quimioterapia oral, por lo tanto, la práctica clínica en estas áreas es variada y alejada de una atención adecuada. Todo el manejo de atención integral oncológico amerita la respuesta de un grupo de trabajo multidisciplinario que aborde tanto al paciente con cáncer colorrectal de manera exhaustiva, como a la población con mayor riesgo de desarrollar CCR. Para lograr esta respuesta, la realización de una guía de práctica clínica permitirá dar recomendaciones basadas en la evidencia con el fin de tomar decisiones clínicas acertadas y sentar las bases para lograr un abordaje multidisciplinario que en últimas mejore los resultadosactuales conocidos en nuestro medio, y así disminuir el costo del tratamiento en estadios avanzados al tener mejores herramientas para la toma de decisiones (6).

La presente guía de práctica clínica contiene recomendaciones en relación con las estrategias de detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer colorrectal. Las recomendaciones incluyen el análisis de las diferentes técnicas de tamización, métodos diagnósticos, tratamiento quirúrgico, tratamiento oncológico, tratamiento de radioterapia, cuidado paliativo, rehabilitación y medidas de soporte relacionadas con psicología y enfermería oncológica. Se espera que la actual guía de práctica clínica apoye y facilite la toma de decisiones de los profesionales de la salud, pacientes y otros acto res del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase 2010;(10):1975-2006.
2. Piñeros M, Murillo R. Incidencia de cáncer en Colombia: importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. Revista Colombiana de Cancerología 2004;8(1):5-14.
3. Piñeros M, Hernández G, Bray F. Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia. Cancer 2004;101(10):2285-92.
4. Angel LA, Giraldo A, Pardo CE. Mortalidad por cánceres del aparato digestivo en Colombia entre 1980 y 1998. Análisis de tende ncias y comparación regional. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2004;52(1):19-37.
5. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal -tumor development. New England Journal of Medicine 1988;319(9):525-32.
6. Lohr KN, Field MJ. A provisional instrument for assessing clinical practice guidelines. Guidelines for clinical practice: From development to use 1992.

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

1.1. El cáncer de colon y recto a nivel mundial

El cáncer colorrectal es una patología propia de las regiones con mayor desarrollo urbano e industrial, que ha modificado los patrones de consumo y de vida. En el mundo, se presenta una tasa de incidencia ajustada por edad (TAE) de 17.2 casos por 100.000, ocupando el cuarto lugar de incidencia entre todos los tipos de cáncer en ambos sexos; con una tasa de incidencia mayor en hombres que en mujeres TAE de 20.3 y 14.6 casos por 100.000, respectivamente, para un total de 663.000 casos en hombres y 571.000 casos en mujeres (1). Cerca del 60% de estos casos, ocurren en regiones desarrolladas en donde las tasas de incidencia más altas se encuentran en Australia, Nueva Zelanda y Europa occidental y las más bajas en África (excepto Sudáfrica) y Asia Sur-Central, con tasas intermedias en América Latina (1).

En el mundo, la tasa de mortalidad ajustada por edad (TAE) es de 8.2 casos por 100.000, siendo la quinta causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos, superado por el cáncer de pulmón, mama, estómago e hígado. En los hombres, es de 9.6 casos por 100.000 y en mujeres es de 7.0 casos por 100.000 (siendo el cuarto tipo más común tanto en hombres como en mujeres). Se presentan cerca de 608.000 muertes por año por cáncer colorrectal, representando el 8% de todas las muertes por cáncer. A diferencia de los que ocurre con la incidencia, las tasas más altas de mortalidad en ambos sexos se presentan en Europa Central y Oriental (20,1 por 100.000 para hombres, 12,2 por 100.000 para mujeres), y las tasas de mortalidad más bajas se presentan en África central (3,5 por 100.000 para hombres y 2,7 por 100.000 para mujeres) (1).

El diagnóstico se hace predominantemente con la localización de pólipos, el 92% de ellos in situ, 40% de los casos hacia los 60 años de edad, 30% a los 50 y el resto a los 70. El 95% de los diagnósticos indica el tipo adenocarcinoma como la patología predominante, siendo el 80% de naturaleza esporádica, frente al diagnóstico de problema como heredofamiliar. Menos del 3% de los pacientes es menor de 40 años.

Se han asociado al cáncer de colon y recto diversos riesgos, como la colitis ulcerativa crónica, la colangitis esclerosante, ciertos problemas hereditarios y un conjunto de aspectos relacionados con los hábitos alimentarios, como la dieta baja en residuos y rica en grasas saturadas, la diabetes, la obesidad, la falta de actividad física, el bajo consumo de frutas y hortalizas, el hábito de fumar, la ingesta de alcohol, la etnia y otros factores genéticos. Sin embargo, solamente la edad ha sido medida en términos cuantitativos para establecer la carga atribuible de mortalidad. Igualmente, es necesario precisar, mediante estudios adicionales, la carga derivada de factores de riesgo como la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer colorrectal no polipoide hereditario, la enfermedad inflamatoria del colon, la colangitis esclerosante y otros (2).

Debido a múltiples factores, probablemente relacionados con las tecnologías en salud ycon la detección temprana del problema, entre otros, en los últimos 20 años, la supervivencia total pasó

del 42 al 62%. De acuerdo con los datos de Globocan 2008, la supervivencia a cinco años puede ser del 72% en hombres y del 61% en mujeres (1).

1.2. El cáncer de colon y recto en Latinoamérica y el Caribe

Según la Organización Panamericana de la Salud, la tasa de mortalidad del cáncer en general superaba ya en el 2008 a la de las demás enfermedades crónicas no transmisibles. En Latinoamérica y el Caribe, el cáncer de colon y recto ocupa el tercero y cuarto lugar en incidencia en mujeres y hombres respectivamente, así como el cuarto en hombres y quinto en mujeres en cuanto a mortalidad se refiere, frente a los demás tipos de cáncer (3).

Es la quinta causa de mortalidad por cáncer, siendo el segundo tumor digestivo, con una TAE en hombres del 12,1 y en mujeres de 10,9siendo la TAE por mortalidad del 7,1 para hombres y de 6,1 para mujeres, creciendo a razón de un 2% anual. Se estima que en el año 2045 habrá alcanzado en mortalidad al cáncer gástrico. La perspectiva a 5 años es de 38,0 en hombres y de 39,0 en mujeres. En hombres, la mortalidad por cáncer es superada por el cáncer de pulmón y de próstata, mientras que en mujeres es superado solamente por el cáncer de mama.

Las diferencias subregionales son importantes, al parecer debidas a los hábitos alimentarios: los paí ses centroamericanos tienen incidencias inferiores en un 50% a los suramericanos, los cuales son apenas superiores en un 10% a los caribeños.Argentina, Uruguay y el sur de Brasil, muestran la mayor incidencia, mientras que Colombia, México y el norte de Brasil son las áreas de menor ocurrencia de cáncer de colon y recto. Algunos expertos han asociado ésta situación al mayor o menor consumo de carnes rojas. De otro lado, solamente en Cuba, Costa Rica y Ecuador las mujeres presentan mayor incidencia de cáncer de colon y recto que los hombres.

Aunque las tasas van en aumento, debido al envejecimiento poblacional y factores asociados como la obesidad y los hábitos alimentarios mencionados, en términos generales, la tendencia es a la disminución de la mortalidad, como efecto probable de actividades de promoción y prevención, tamizaje y tratamientos oportunos.

1.3. El cáncer de colon y recto en Colombia

En Colombiase presentaron 4.107 casos nuevos al año según datos de Globocan 2008, con una incidencia (TAE) en hombres de 10,6 y en mujeres de 10,7 para ese mismo año (1). Esta patología ocupa el quinto lugar en la mortalidad general por cáncer, siendo el cuarto lugar en hombres y el quinto en mujeres (4). Según datos del Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, en Colombia la tasa TAE de incidencia de cáncer de colon y recto estimada para los años2002 a 2006 fue de 11.9 casos por 100.000 en hombres y 12.3 casos por 100.000 en mujeres, con una mortalidad observada para este mismo período de 5,3 y 5,7 por 100.000, respectivamente (5). En 2010 la TAE de mortalidad por este tipo de cáncer para hombres fue de 6.1 casos por 100.000 y para mujeres, de 5.8 casos por 100.000 (6). La población

más afectada por grupo de edad, de encuentra entre los 65 y 75 años, sin mayores diferencias entre sexos.

La perspectiva a cinco años es de 7,8 para los hombres y de 7,1 para las mujeres. Entre ambos sexos se encuentra una proyección del 32,3%.

Hay predominio del problema en la región central del país, evidenciándose una concentración del riesgo de muerte mayor que el promedio nacional en las ciudades del centro del país ubicadas en la cordillera central, en ciudades como Cali, Bogotá y Medellín, o en departamentos como Caldas, Risaralda, Valle del Cauca, Antioquia y Santanderes, las TAE superan entre el 30% y el 50% el valor nacional. Por el contrario, el Cauca, Nariño, Guajira, Putumayo, Córdoba, Amazonía y la región del Magdalena Medio muestran la más baja incidencia, igual o por debajo del 50% del valor nacional. Boyacá y Atlántico, por otro lado, muestran un mayor índice de incremento del problema, con cifras de más del 2,5% anual (4). Llama la atención que en los departamentos de Risaralda, Caquetá, la Amazonia, y especialmente en Meta y Bogotá, las TAE difieren de manera importante entre hombres y mujeres.

En Colombia el patrón observado podría explicarse, en parte, por las diferencias urbano-rurales en el consumo de grasas saturadas y en la actividad física. De acuerdo con la última encuesta de situación nutricional del país (ENSIN- 2005) (7) el consumo de grasa saturada en las zonas urbanas duplica el consumo observado en las zonas rurales (30% vs. 16%). En cuanto a la actividad física, el 54% de los adultos en los departamentos de Nariño y La Guajira (zona de bajo riesgo) reportaron cumplir con el mínimo de actividad física recomendada, porcentaje que es superior al promedio nacional (42%), y, también, superior a los porcentajes reportados en los departamentos de Quindío, Risaralda y Caldas (30%, 35% y 44%, respectivamente), departamentos con un riesgo aumentado por cáncer de colon y recto en el país (5).La concentración de mayor riesgo en las zonas más pobladas y con mayor urbanización y desarrollo podría explicarse de manera similar a la del riesgo elevado que presentan los países industrializados en el mundo entero (8), donde la obesidad, el sedentarismo y la dieta centrada en alimentos procesados son los factores que aumentan el riesgo para cáncer de colon y recto (9). La obesidad ha sido el principal factor vinculante entre la industrialización y este tipo de cáncer (10, 11).

El envejecimiento de la población colombiana contribuirá a aumentar significativamente el número de casos, dada la incidencia del problema en grupos de mayor edad. La concentración progresiva de la población en las principales ciudades del país, así como la mayor disponibilidad de servicios de diagnóstico y tratamiento, mantendrán condensados los casos en las regiones centrales (eje Cali – Medellín – Bogotá). Paradójicamente, el eventual mejoramiento de las condiciones de vida puede llegar a ser factor de incremento de los casos de cáncer de colon y recto, si la población no modifica los hábitos asociados a su presencia, como el sedentarismo y el consumo de grasas saturadas (12).

Hay pocos estudios actualizados sobre el problema, y prácticamente ningún “assessment of need” en nuestro país,ni se cuenta con guías clínicas específicas. De ahí la dificultad para medir el impacto social y económico del problema, establecer la capacidad institucional, bien sea humana o tecnológica, de atención de ésta patología, así como de establecer y operar programas de diagnóstico precoz, tamizaje o pruebas de laboratorio (13).

Respecto a la situación de coberturas del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), se puede afirmar igualmente que no hay estudios específicos al respecto. El registro nacional de mortalidad no cruza la variable de afiliación al SGSSS. Los análisis indirectos encontrados en donde se comparan los problemas que afectan a los afiliados al SGSSS según regímenes, apuntan a mejores oportunidades y acceso a servicios de prevención y tratamiento en los afiliados al régimen contributivo sobre los de régimen subsidiado y los vinculados, lo que en principio mejoraría la mortalidad, mas no así la morbilidad, ya que factores de riesgo asociados al cáncer de colon y recto están igualmente relacionados con más altos niveles de vida, que poseen los afiliados al régimen contributivo (14).

La reducción de la mortalidad por CCR depende de manera importante del tratamiento de pólipos y del tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad. Las pruebas que tradicionalmente han estado disponibles para la tamización de cáncer de colon y recto es la sangre oculta en heces o materia fecal (SOMF) y la colonoscopia; también se encuentra en la literatura, pruebas combinadas, como la sigmoidoscopia más SOMF. Han sido utilizadas otras alternativas como la sigmoidoscopia flexible, la colonografía por tomografía axial computarizada (CTC o colonoscopia virtual) (15). Otras alternativas utilizadas han sido el enema de bario y la cápsula endoscópica, sin embargo, no hay suficientes estudios epidemiológicos que soporten este tipo de decisión (16,17).

La GPC Americana (18) incluye como estrategia de tamización, la sangre oculta en materia fecal, la sigmoidoscopia o la colonoscopia, empezando a los 50 años y finalizando a los 75 años. La GPC Europea (19) presenta evidencia que sugiere incluir a la prueba de sangre oculta en materia fecal por inmunoquimica como prueba de tamización en individuos a riesgo promedio, debido a las ventajas en el rendimiento de dicha prueba. En Estados Unidos, las tasas de mortalidad muestran una tendencia a la disminución como efecto probable de actividades de promoción y prevención, tamizaje y tratamientos oportunos.

En Colombia, no hay estudios específicos respecto a la cobertura de tamización de cáncer colorrectal dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). La prueba de rutina para tamización que se realiza en la actualidad es la SOMF de Guayaco que se encuentra incluida en el Plan Obligatorio de Salud y tiene un costo razonable. Es una técnica sencilla y rápida, que requiere únicamente de la toma de muestra del paciente, en algunos casos con tres días de dieta que no contenga proteína animal, especialmente de carnes rojas con el objetivo de reducir el número de falsos positivos; esta preparación puede resultar en dificultades para los pacientes. Las pruebas realizadas por inmunoquímica son de tipo cualitativo y cuantitativo; en el mercado se encuentran disponibles las pruebas cualitativas que son de rápida realización (5 min)

con la técnica de Elisa en Cartucho. Se encuentran otras pruebas en el mercado con la técnica de electroforesis y de inmunocromatografía.

Tampoco hay estudios particulares recientes sobre carga de enfermedad en términos de Años de Vida Saludable Perdidos (AVISAS) con relación al cáncer de colon y recto en Colombia. Países como España, Argentina y Perú han llevado a cabo análisis con la metodología clásica de Murray sobre los AVISAS del cáncer en general, que muestran mayores pérdidas en mujeres y que discriminan los AVISAS en un 80% de mortalidad prematura y en un 20% de discapacidad, aproximadamente.

Los datos del 2005 del estudio sobre carga de enfermedad en Colombia publicado por el Centro de Proyectos para el DesarrolloCENDEX y la Universidad Javeriana en 2008, trabajado fundamentalmente sobre las 20 primeras causas de morbilidad y de mortalidad, permiten ver al cáncer de colon y recto apareciendo primero en mujeres mayores de 60 años y luego en hombres mayores de 70 años (20).

En mujeres entre 60 y 69 años, de un total de 320 AVISAS x 1000, el CCR aporta 3,18 de los que 2,86 corresponden a la mortalidad y solamente 0,32 a la discapacidad. Entre los 70 y 79, de 299 AVISAS, el CCR aporta 3,55, con 3,09 por mortalidad. Finalmente, en mujeres mayores de 80 años, de 207 AVISAS, 2,04 corresponden a CCR, con 1,91 por mortalidad.

Respecto a los hombres entre los 70 y 79 años, de un total de 327 AVISAS x 1000, 3,56 son aportados por el CCR, con 3,12 AVISAS por mortalidad; en mayores de 80 años, de un total de 216 AVISAS x 1000, 2,11 son por CCR, de los que 1,51 se deben a la mortalidad.

Para ambos sexos con edades entre 60 y 69, en la posición número 20 aparece el cáncer de colon y recto con 3,01 AVISAS de 367 x 1000, mientras que entre los 70 y 79, de 311 AVISAS x 1000, aparece en el puesto 17 el CCR con 3,55 AVISAS. Finalmente, en los mayores de 80 años, con 211 AVISAS x 1000, en el puesto 19, el CCR figura con 2,28 AVISAS. En estos casos, la mortalidad contribuye con proporciones entre el 76% y el 89% sobre la discapacidad.

Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase 2010;(10):1975-2006.
2. Calderón Agudelo C. Guía para la prevención de la enfermedad crónica y mantenimiento de la salud en el individuo sano mayor de 45 años. 2010.
3. Organización Panamericana de la Salud. Situación del Cáncer en América Latina y el Caribe. Bogotá 2010.
4. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E, Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC). Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 3a edición ed. 2010.

5. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Incidencia estimada según departamentos. Colombia 2002-2006. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/contenido/conte nido.aspx?catID=437&conID=790&pagID=1303

6. Instituto Nacional de Cancerología. Mortalidad nacional por tipo de cáncer según primeras causas y sexo, Colombia 2000-2010. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?ca tID=437&conID=790&pagID=774

7. Instituto Colombiano de Bienestar miliar. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia, 2005. Bogotá: Panamericana; 2006. Citado por: Instituto Nacional de Cancerología. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Tercera edición 2010.

8. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorrectal cancer. CA Cancer J Clin. 2009; 59(6):366-78. Citado por: Instituto Nacional de Cancerología. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Tercera edición 2010.

9. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: WCRF/AICR; 2007. Citado por: Instituto Nacional de Cancerología. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Tercera edición 2010.

10. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorrectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. J Nutr Biochem. 2006; 17(3):145-56. Citado por: Instituto Nacional de Cancerología. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Tercera edición 2010.

11. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorrectal cancer: a meta -analysis of 31 studies with 70,000 events. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16(12):2533-47. Citado por: Instituto Nacional de Cancerología. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Tercera edición 2010.

12. Ardila Salcedo JO, González Ibañez CF. Diferencias en las tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal entre Bogotá y Colo mbia entre 1985 y 2004: análisis edad-periodo-cohorte Universidad Colegio Mayor del Rosario - Universidad CES - Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2009.

13. Ministerio de la Protección Social, Universidad de Antioquía. Análisis de la situación de salud en Colombia 2002 - 2007. Bogotá D.C.: 2011.

14. Ministerio de Protección Social. Plan Nacional para el Control del Cáncer en Colombia. Bogotá, D.C.: 2010.

15. De Haan MC, Van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. European Radiology 2011; 1-17.

16. Rabeneck L, Rumble RB, Axler J, Smith A, Amrstrong D, Vinden C, et al. Cancer Care Ontario Colonoscopy Standards: Standards a nd evidentiary base. Canadian Journal of Gastroenterology 2007; 21(SUPPL. D):5D-24D.

17. Villamizar L, Albis R, Abadía M, Oliveros R, Gamboa O, Alba L, et al. Tamización de cáncer colorrectal en población adulta asintomática: revisión sistemática. Revista Colombiana de Cancerología 2010; 14(3):152-68.

18. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorrectal cancer: a targeted, updated systematic review for the US Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine 2008; 149(9):638-58.

19. International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorrectal cancer screening and diagnosis. first ed. Luxembourg: 2010.

20. Acosta N, Peñaloza R, Rodríguez J. Carga de enfermedad en Colombia 2005: Resultados alcanzados. Documento Técnico ASS/1502 - 08. Centro de Proyectos para el Desarrollo CENDEX, Pontificia Universidad Javeriana. Octubre, 2008

2. ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

La guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, dignóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto se encuentra centrada en los siguientes tópicos:

2.1. Objetivos

a) Generar recomendaciones para la detección tempranaque ayuden a disminuir la incidencia de cáncer de colon y recto en individuos a riesgo promedio y grupos con factores de riesgo para cáncer colorrectalen Colombia.

b) Generar recomendaciones para mejorar la calidad en el diagnóstico, tratamiento quirúrgico, tratamiento radioterápico, tratamiento oncológico, seguimiento yrehabilitacióncon el fin de aumentar la supervivencia global de pacientes diagnosticadoscon cáncer de colon y recto en Colombia.

2.2. Población a la que se dirige:

Hombres y mujeres colombianos con alguna de las siguientes características:

a) Individuos a riesgo promedio: edad mayor o igual a 50 años y sin factores de riesgo para cáncer colorrectal

b) Individuos con factores de riesgo para cáncer colorrectal tales como:
- Antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario
- Antecedentes familiares en primer grado de poliposis adenomatosa familiar (PAF)
- Individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH)
- Individuos con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
- Individuos con antecedentes depólipos adenomatosos del colon
- Individuos con antecedentes depólipos hiperplásicos del colon

c) Adultos con diagnóstico de lesiones premalignas o iniciales de cáncer colorrectal

d) Adultos con diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado

La población de hombres y mujeres colombianos con cáncer colorrectal no primario no fueron incluidos para la generación de las recomendaciones de la siguiente guía.

2.3. Usuarios diana de la guía y ámbito asistencial

El ámbito asistencial de actuación de la presente GPC en individuos con y sin factores de riesgo y en pacientes con cáncer de colon y recto, incluye a los aseguradores de planes de beneficios y su red de oferta de servicios de atención como son: coloproctología, gastroenterología, cirugía general, radiología, oncología clínica, radioterapia, patología, cuidados paliativos, medicina física y rehabilitación, enfermería oncológica, psicología clínica, salud pública, epidemiología clínica, medicina familiar ymedicina general. Los diferentes profesionales de la salud pueden utilizar esta guía para una mejor orientación en la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia y/o la planificación de la asistencia sanitaria de acuerdo a los resultados de las evaluaciones económicas y los indicadores de gestión que surgen del proceso de implementación.

2.4. Aspectos clínicos centrales

Detección temprana, diagnóstico, tratamiento quirúrgico, oncológico y radioterápico, seguimiento y rehabilitación de los pacientes con cáncer de colon y recto (Algoritmo 1).

2.5. Priorización de preguntas y desenlaces

Las preguntas en cada una de las áreas de la guía para clínicos fueron formuladas por un grupo de profesionales de la salud compuesto por un experto de cada unode los siguientes campos: oncología, gastroenterología, coloproctología, radioterapia, cirugía general, patología oncológica, enfermería oncológica, cuidado paliativo y medicina física y rehabilitación; también participaron profesionales expertos en economía, en salud pública y en epidemiología clínica.

Las preguntas de la guía para pacientes fueron formuladas por el representante de la Asociación de Pacientes y Usuarios del Instituto Nacional de Cancerología - ASUFINC, en conjunto con el líder temático de la guía y el coordinador metodológico.

A partir del listado preliminar de preguntas, los miembros del grupo desarrollador formularon nuevas preguntas que fueron discutidas en la reunión de socialización de preguntas clínicas. Se tuvieron en cuenta las observaciones de las personas asistentes a dicha socialización y las recibidas a través de internet. Con lo anterior se construyeron las preguntas finales que aparecen en la Guía de Práctica Clínica, las cuales se organizaron en dos clases: preguntas de tipo informativo y preguntas clínicas; para estructurar éstas últimas se utilizó la estrategia PECOT (Población, Intervención, Comparación, Descenlace, Tiempo). Los desenlaces calificados por el grupo desarrollador como críticos fueron los evaluados en las preguntas clínicas específicas.

Las preguntas que responde esta guía están descritas a medida que se desarrolla cada uno de los capítulos comprendidos en los aspectos clínicos.

2.6. Papel en el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia

Se espera que esta guía de práctica clínica no solo tenga una repercusión en la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon y recto, sino que permita optimizar y racionalizar el uso de los recursos destinados para la atención de estos pacientes en Colombia.

3. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

3.1. Detección temprana

3.1.1. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Débil a favor 2013 	1. Se sugiere que la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea sangre oculta en materia fecal inmunoquímica cada dos años o colonoscopia cada diez años, cuando ésta se encuentre disponible. Recomendación generada por consenso de expertos

Débil a favor 2013	2. Se sugiere que la edad de inicio de la tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea a los 50 años de edad. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	3. Se sugiere que la edad de finalización de la tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea a los 75 años de edad. Recomendación generada por consenso de expertos

3.1.2. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario

Débil a favor 2013	4. Se sugiere que la estrategia de tamización para individuos con riesgo bajo, es decir, con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario con caso índice en primer o segundo grado diagnosticado a los 55 años o mayor, sea colonoscopia cada cinco años, iniciando a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado. Recomendación generada por consenso de expertos

Débil a favor 2013	5. Se sugiere que la estrategia de tamización para individuos con riesgo moderado, es decir, la población con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario con un caso índice en primer grado diagnosticado antes de los 55 años o, dos o más casos diagnosticados en primer grado o en primer y segundo grado a cualquier edad, sea colonoscopia cada cinco años, iniciando a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado. Recomendación adaptada y modificada de GPC INC

3.1.3. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado

Punto de buena práctica	Considere ofrecer pruebas genéticas a personas con Poliposis Adenomatosa Familiar y a sus familiares, previa consejería genética**.** Adaptado y modificado de GPC INC

Punto de buena práctica	Considere ofrecer pruebas genéticas en las familias con algún miembro afectado de Poliposis Adenomatosa Familiar, si la mutación específica de la familia ha sido identificada. Adaptado y modificado de GPC INC

Débil a favor 2013	6. Se sugiere que en individuos con antecedentes familiares en primer grado de Poliposis Adenomatosa Familiar clásica con prueba genética positiva o en aquellas familias con criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal, la estrategia de tamización sea colonoscopia anual a partir de los 12 a 15 años, hasta los 30-35 años de edad y luego se sugiere continuar la tamización cada cinco años. Recomendación adaptada y modificada de GPC INC

Débil a favor 2013	7. Si hay diagnóstico de Poliposis Adenomatosa Familiar atenuada se sugiere realizar colonoscopia anual desde los 15 años hasta la realización del tratamiento definitivo. Recomendación generada por consenso de expertos

3.1.4. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos en riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario

 **Punto de buena práctica**	Considere ofrecer pruebas genéticas a personas con sospecha de cáncer colorrectal no polipósico hereditario y a sus familiares, previa consejería genética. Adaptado y modificado de GPC INC

 **Punto de buena práctica**	Considere ofrecer pruebas genéticas a las familias con algún miembro afectado de cáncer colorrectal no polipósico hereditario, si la mutación específica de la familia ha sido identificada. Adaptado y modificado de GPC INC

Débil a favor 2013	8. En la población con sospecha o antecedente familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario, se sugiere que la estrategia de tamización sea colonoscopia cada dos años, desde los 20 a 25 años, o cinco a diez años antes de la edad del caso más joven diagnosticado en la familia. Recomendación generada por consenso de expertos

3.1.5. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

 **Punto de buena práctica**	Al realizar colonoscopias de vigilancia para cáncer colorrectal a los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, considere la toma de biopsias basándose en los hallazgos de la cromoendoscopia (biopsias dirigidas) de tenerla disponible, o de manera aleatoria cada 10 centímetros y/o en todas las porciones del colon. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	9. Se sugiere ofrecer vigilancia con colonoscopia a personas con enfermedad inflamatoria intestinal en función de su riesgo de desarrollar cáncer colorrectal según se determine en la última colonoscopia completa: • Bajo riesgo: cada 5 años • Riesgo intermedio: cada 3 años • Alto riesgo: cada año Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

3.1.6. Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon

Punto de buena práctica	Considere usar los hallazgos de la extirpación del adenoma para determinar el riesgo de las personas de desarrollar cáncer colorrectal. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Punto de buena práctica	Considere la vigilancia con colonoscopia para las personas a quienes se ha hecho remoción de adenomas y presentan riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Punto de buena práctica	La vigilancia pospolipectomía busca la detección de adenomas que pasaron desapercibidos en la primera evaluación o de nuevos adenomas; considere realizar la vigilancia con colonoscopia. Adaptado y modificado de GPC INC

Punto de buena práctica	Para realizar cada examen colonoscópico de vigilancia considere las características del adenoma, la edad del paciente y sus deseos, y la presencia de comorbilidad significativa. El estado del paciente se debería establecer antes de asistir a cada examen. Adaptado y modificado de GPC IARC

Débil a favor 2013 	10. Se sugiere ofrecer una estrategia adecuada de vigilancia colonoscópica a las personas con adenomas en función de su riesgo de desarrollar cáncer colorrectal según se haya determinado en la extirpación del adenoma. • Riesgo bajo: colonoscopia cada 5 años: - Si la colonoscopia es negativa (es decir, no se encuentran adenomas) tamizar como en la población a riesgo promedio - Si hay riesgo bajo, considerar la siguiente colonoscopia a los 5 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo bajo) - Si hay riesgo moderado, ofrecer la próxima colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado) - Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Riesgo intermedio: colonoscopia cada 3 años: - Si la colonoscopia es negativa, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años. Si hay un nuevo resultado negativo, tamizar como en la población a riesgo promedio - Si el riesgo es bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años (con vigilanciade seguimiento como en el caso de riesgo moderado) - Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Alto riesgo: colonoscopia cada año - Si la colonoscopia es negativa, o de riesgo bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado) - Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	11. En pacientes con pólipos adenomatosos del colon se sugiere: • La colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) como un único examen, si la colonoscopia no es clínicamente apropiada (por ejemplo, debido a comorbilidad o porque no se puede tolerar la colonoscopia). • El enema de bario de doble contraste, como un único examen, si la colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) no está disponible o no es apropiada. • Para llevar a cabo la vigilancia, considerar la colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) o el enema de bario de doble contraste, si la colonoscopia sigue siendo clínicamente inapropiada, pero discuta los riesgos y beneficios con la persona y su familia o cuidadores. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	12. Se sugiere que la edad de corte para detener la vigilancia sea a los 75 años de edad, pero esto también debería depender de los deseos del paciente y sus comorbilidades. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

3.1.7. Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon

 **Punto de buena práctica**	Ante la presencia de pólipos hiperplásicos, considere resecar independientemente del sitio de localización y de su número. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	13. Ante la presencia de antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon, la estrategia de tamización debe ser igual a la de la población a riesgo promedio. Recomendación adaptada y modificada de GPC INC

3.2. Diagnóstico

3.2.1. Procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal

 **Punto de buena práctica**	Considere advertir al paciente que más de un examen puede ser necesario para confirmar o excluir un diagnóstico de cáncer colorrectal. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	14. Para confirmar un diagnóstico de cáncer colorrectal se sugiere colonoscopia en pacientes sin mayor comorbilidad. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada, se sugiere tomar una biopsia para obtener una prueba histológica del diagnóstico, a menos que esté contraindicado (por ejemplo, en pacientes con trastornos de coagulación sanguínea). Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	15. Se sugiere una sigmoidoscopia flexible con enema de bario en pacientes con comorbilidad importante. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada, se sugiere realizar una biopsia a menos que esté contraindicado. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	16. Se sugiere una colonografía por tomografía computarizada como alternativa a la colonoscopia o a la sigmoidoscopia flexible con enema de bario, si el servicio local de radiología puede demostrar su competencia en esta técnica. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada en la colonografía por tomografía computarizada, se sugiere ofrecer una colonoscopia con biopsia para confirmar el diagnóstico, a menos que esté contraindicado. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

3.2.2. Estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima

 **Punto de buena práctica Nuevo**	Todos los pacientes deben recibir una evaluación previa al procedimiento y cualquier pregunta que el paciente pueda tener debe ser respondida en ese momento. El paciente debe tener una comprensión suficiente del proceso de preparación intestinal.

 **Punto de buena práctica Nuevo**	Debe establecerse un programa completo de aseguramiento de la calidad y seguridad, así como procedimientos para monitorizar el cumplimiento del programa, incluyendo procedimientos operativos estándar para la preparación de endoscopias y procedimientos de aseguramiento de calidad para el reprocesamiento de endoscopios y accesorios.

 **Punto de buena práctica Nuevo**	Deben realizarse capacitaciones y reentrenamientos del personal involucrado en el cuidado del endoscopio, así mismo debe mantenerse una cadena clara de rendición de cuentas para los procedimientos de procesamiento endoscópico.

Fuerte a favor 2017 Modificada 	17. Se recomienda ofrecer sedación a todos los pacientes, a menos que esté contraindicada. Los pacientes deben ser conscientes de que tienen el derecho de rechazar la sedación si así lo desean. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Fuerte a favor 2017 Nueva	18. Se recomienda que los pacientes sometidos a procedimientos con sedación consciente o profunda tengan una monitorización continua antes, durante y después de la administración de la sedación. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Fuerte a favor **2017** **Nueva**	19. Se recomienda la monitorización de todos los pacientes, incluida la presión arterial, pulso, respiración, nivel de conciencia y grado de incomodidad al inicio, durante y al final del procedimiento. Dependiendo de la respuesta del paciente, la evaluación puede necesitar ser más frecuente. Estos datos deben registrarse en el nivel del servicio de endoscopia digestiva, utilizando un sistema elegido por el servicio. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor **2017** **Nueva**	20. Se sugiere monitorización continua con electrocardiograma en pacientes de alto riesgo. Este subgrupo incluye aquellos que tienen antecedentes de enfermedad cardiaca o pulmonar, adultos mayores y pacientes para los que se espera un procedimiento prolongado. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

 **Punto de buena práctica** **Nuevo**	La sedación durante la colonoscopia debe ser administrada por un anestesiólogo en los pacientes con alguna de las siguientes características: • Poco colaboradores • Con edades extremas • Morbilidad grave (cardíaca, pulmonar, hepática, renales o del sistema nervioso central) • Cualquier alteración del estado de conciencia • Obesidad mórbida • Apnea del sueño • Embarazo • Abuso de alcohol u otras drogas • Antecedente de sedación fallida • Antecedente de reacción adversa a cualquier medicamento utilizado en la sedación

 **Punto de buena práctica** **Nuevo**	El servicio de endoscopia digestiva debe tener un proceso formal para documentar la sedación y el confort del paciente usando el sistema de elección del servicio. El servicio debe auditar el uso de la sedación por parte de sus médicos.

Punto de buena práctica	<u>Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad</u> Considere incluir en el informe de la colonoscopia la utilización o no de la sedación, el tipo de ésta y la existencia o no de complicaciones inmediatas. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Punto de buena práctica Nuevo	Se debe utilizar una lista de criterios como la puntuación de Aldrete (respiración, saturación de oxígeno, conciencia, circulación y niveles de actividad) para determinar la posibilidad de dar de alta al paciente.

Punto de buena práctica Nuevo	Antes de la aprobación del alta, debe informarse al paciente respecto a su capacidad de realizar tareas que requieran atención y la toma de decisiones que requieran juicio. La información impartida debe ser escrita y dada al paciente antes del alta.

Punto de buena práctica Nuevo	Debido a que el período de amnesia que sigue a la administración de sedación es variable, se deben dar instrucciones por escrito al paciente, incluyendo los procedimientos a seguir si surge una emergencia.

Punto de buena práctica Nuevo	Todas las colonoscopias deben realizarse utilizando un colonoscopio con capacidad de video, que pueda mantenerse dentro de las especificaciones de los fabricantes.

Punto de buena práctica Nuevo	El equipo debe tener la capacidad de crear registros fotográficos, ya sean de papel o digitales.

Débil a favor 2017 Nueva	21. Se sugiere que los especialistas que realizan la endoscopia monitoricen sus tasas individuales de detección de adenomas, en pacientes sometidos a colonoscopia de tamización. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

 **Punto de buena práctica Nuevo**	Los especialistas que realizan la endoscopia deben esforzarse por una preparación intestinal adecuada, y la calidad de la preparación intestinal debe ser registrada y monitorizada usando una escala estandarizada a elección del servicio de endoscopia digestiva.

Débil a favor 2017 Nueva	22. Se sugiere, cuando sea posible, la preparación intestinal con dosificación dividida para mejorar la efectividad de la preparación intestinal. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	23. Se sugiere un tiempo de retiro mínimo de 6 minutos, como indicador de calidad auditable, para colonoscopias de detección de cáncer colorrectal. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	24. Se sugiere como indicador de calidad, una frecuencia de perforación en las colonoscopias no mayor de un caso por cada 1000 colonoscopias*. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ * Se debe tener en cuenta que las afecciones colónicas que se sabe afectan el riesgo de perforación incluyen pseudo-obstrucción, isquemia, colitis grave, cambios inducidos por radiación, estenosis, las formas más severas de enfermedad diverticular y uso crónico de corticosteroides.

 **Punto de buena práctica Nuevo**	Debido a que la perforación es un evento raro, las tasas de perforación deben vigilarse a nivel de la institución o del sistema. Es probable que las mediciones a nivel individual del especialista que realiza la endoscopia sean muy variables.

Punto de buena práctica	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Considere la tasa de intubación cecal sin ajustar como un indicador primario de la calidad de la colonoscopia. El estándar aceptable es mayor al 90%; el deseable es mayor al 95%. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Considere conservar documentación y revisión de las razones para una colonoscopia incompleta Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Los servicios de endoscopia deben tener procesos para identificar y registrar desenlaces adversos que se producen después de que el paciente deja el servicio de endoscopia. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Es deseable que cada centro o profesional, audite la tasa de detección de pólipos y la tasa de resección de pólipos en la población de tamizaje. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Fuerte a favor 2017 No modificada	Técnica endoscópica 25. Para lograr un examen colonoscópico de alta calidad, se recomienda realizar una intubación completa del colon hasta el ciego e inspeccionar cuidadosamente la mucosa durante la retirada. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2017 No modificada	<u>Técnica endoscópica</u> 26. Si el especialista que realiza la endoscopia duda de su capacidad para remover una lesión de alto riesgo, se sugiere documentar apropiadamente la lesión, si es necesario, marcar su posición con un tatuaje y remitir al paciente a otra institución o profesional para que la lesión sea removida endoscópica o quirúrgicamente. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2017 No modificada	<u>Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad</u> 27. Se sugiere conservar documentación fotográfica auditable de que la colonoscopia fue completa: fotodocumentación de la válvula ileo -cecal y el ciego, o un videoclip con su respectiva foto instantánea. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2017 No modificada	<u>Calidad de la colonoscopia y remoción de lesiones colorrectales</u> 28. Se sugiere que los exámenes se realicen solamente después de una adecuada preparación del intestino, es decir, sin ningún residuo fecal o líquido en el lumen que pudiera enmascarar cualquier área sospechosa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

3.2.3. Procedimiento diagnóstico recomendado para cáncer colorrectal en caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta

Débil a favor 2013	29. En los pacientes que han tenido una colonoscopia incompleta se sugiere repetir la colonoscopia o hacer colonografía por tomografía computarizada (si el servicio radiológico puede demostrar competencia en esta técnica) o enema de bario. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	30. Si una colonoscopia completa no se ha realizado ya sea porque la lesión primaria impide la colonoscopia total, o por cualquier otra razón, se sugiere visualizar radiológicamente el resto del colon antes de la cirugía, si es posible. Se sugiere que este procedimiento sea realizado idealmente por colonografía por tomografía computarizada, o si no está disponible, por enema de bario de doble contraste de alta calidad. Si por alguna razón el colon no se visualiza antes de la cirugía, se sugiere realizar una colonoscopia completa dentro de los tres a seis meses posteriores a la colectomía. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

3.2.4. Estudios para estadificación (de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal

 **Punto de buena práctica**	Considere discutir todas las imágenes con el paciente luego de la revisión por un apropiado equipo multidisciplinario. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	31. Se sugiere realizar tomografía computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis para estimar el estadio de la enfermedad a todos los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal a menos que esté contraindicado. Ninguna imagen rutinaria adicional es necesaria para los pacientes con cáncer de colon. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	32. Se sugiere hacer tomografía computarizada o resonancia magnética de pelvis para valorar el estado del margen mesorrectal. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2006

Débil a favor 2013	33. Se sugiere ultrasonografía endorrectal a los pacientes con cáncer de recto si la resonancia magnética muestra enfermedad susceptible de escisión local o si la resonancia magnética está contraindicada Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	34. Se sugiere ofrecer estadiaje local preoperatorio por medio de resonancia magnética de pelvis a los pacientes con cáncer de recto detectado por tamización, con el fin de facilitar la planificación de la radioterapia preoperatoria, aunque también la tomografía computarizada multicorte de alta calidad puede dar información adecuada. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	35. Se sugiere realizar a todos los pacientes con cáncer de recto resonancia magnética para valorar el riesgo de recurrencia local, determinado por el margen de resección distal, el tumor (T) y el estadiaje nodular (N), a menos que esté contraindicado Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil en contra 2013	36. No se sugiere usar los resultados de un examen digital rectal como parte de la evaluación de estadificación. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	37. Se sugiere ofrecer tomografía axial computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis a pacientes que están siendo evaluados por cáncer colorrectal metastásico. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Imágenes de metástasis hepáticas

Débil a favor 2013	38. Se sugiere ofrecer tomografía axial computarizada o resonancia magnética de abdomen en lugar de ecografía para la detección de metástasis hepáticas. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2006

Débil a favor 2013	39. Si la tomografía axial computarizada muestra únicamente enfermedad metastásica hepática y el paciente no tiene contraindicaciones para el tratamiento posterior, se sugiere que un especialista hepato-biliar decida si se requieren imágenes adicionales para confirmar si la cirugía es adecuada para el paciente o potencialmente adecuada después de un tratamiento. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Imágenes de metástasis extra-hepáticas

Débil a favor 2013	40. Si la tomografía axial computarizada muestra que el paciente puede presentar metástasis extra-hepáticas que sean susceptibles de cirugía radical, se sugiere que un equipo multidisciplinario decida si una tomografía por emisión de positrones- tomografía computarizada (PET-CT) de cuerpo completo es adecuada. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	41. Si la tomografía axial computarizada con contraste es sugestiva de enfermedad metastásica en la pelvis, se sugiere una resonancia magnética de pelvis y la discusión de sus resultados con el equipo multidisciplinario. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Uso de PET en cáncer colorrectal

Débil en contra 2013	42. No se sugiere el uso rutinario de la tomografía por emisión de positrones para el diagnóstico o estadiaje clínico del cáncer colorrectal en los estadios I a III. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

Débil a favor 2013	43. Se sugiere ofrecer tomografía por emisión de positrones para determinar el manejo y el pronóstico si la imagen convencional es equívoca para la presencia de enfermedad metastásica. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

Débil a favor 2013	44. Se sugiere ofrecer tomografía por emisión de positrones para la evaluación preoperatoria de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal antes de la resección quirúrgica. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

3.2.5. Efecto de la demora en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento del cáncer colorrectal sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes

Débil a favor 2013 	45. Se sugiere que el tiempo ideal entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el inicio del tratamiento debería ser de cero a 30 días. Recomendación generada por consenso de expertos

3.3. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal

3.3.1. Perfiles de los miembros del grupo multidisciplinario encargado de la atención de los pacientes con cáncer colorrectal

 **Punto de buena práctica**	La cirugía para el cáncer colorrectal debería ser realizada únicamente por cirujanos entrenados cuyo trabajo y resultados puedan ser auditados. La cirugía del cáncer de recto debería ser realizada únicamente por cirujanos capacitados para llevar a cabo la escisión completa del mesorrecto. Adaptado y modificado de GPC SIGN, 2011

3.3.2. Preparación preoperatoria de los pacientes con cáncer colorrectal que van a cirugía electiva

Fuerte a favor 2013	46. Se recomienda que el cirujano considere, según su juicio, el beneficio de la preparación intestinal mecánica en cada paciente que será llevado a cirugía electiva para cáncer colorrectal. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Fuerte a favor 2013	47. En pacientes que son sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica, se recomienda profilaxis farmacológica postoperatoria con duración extendida (cuatro semanas) con heparinas de bajo peso molecular en lugar de la profilaxis con duración limitada. Recomendación adaptada de GPC American College of Chest Physicians, 2012

3.3.3. Transfusiones sanguíneas perioperatorias en los pacientes con cáncer colorrectal

Fuerte en contra 2013	48. De acuerdo a la evaluación del riesgo de recurrencia del paciente con cáncer colorrectal, no se recomienda realizar transfusiones sanguíneas durante el periodo perioperatorio (un mes antes y después de la cirugía con intención curativa). Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

3.3.4. Tipo de cirugía indicada según la localización del tumor rectal

Débil a favor 2013	49. Se sugiere realizar una rectosigmoidoscopia rígida a todos los pacientes con tumores de recto y de la unión rectosigmoidea, para establecer con exactitud la localización del tumor y poder definir la conducta a seguir. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	50. Cuando se requiere una escisión abdominoperineal del recto para cáncer del recto inferior que no pueda ser adecuadamente realizada con una escisión total del mesorrecto, se sugiere realizar la resección con la técnica extraelevadora. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

3.3.5. Manejo quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I

Cáncer de colon

Débil a favor **2017** **Nueva**	51. Se sugiere realizar resección local (polipectomia, mucosectomia o diseccion endoscopia submucosa) en pacientes con cáncer de colon que tengan las siguientes características: 1. Tumores bien o moderadamente diferenciados 2. Tumores no ulcerados 3. Tumores menores de 3 centímetros 4. Con viabilidad técnica para su realización 5. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor **2017** **No modificada**	52. En pacientes con estadio 0 (tumores In situ) de cáncer colorrectal se sugiere hacer resección endoscópica o local asegurando sus márgenes laterales y profundos negativos. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯ Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor **2017** **No modificada**	53. Si hay sospecha clínica de un cáncer colorrectal pT1, se sugiere que el sitio de la escisión sea marcado con tinta china en la submucosa Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor **2017** **Modificada**	54. En pacientes con cáncer de colon que fueron llevados a resección local, con hallazgos patológicos de alto riesgo (márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submucosa (T1/sm3) o más profundo (T2)), se sugiere realizar resección radical. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	55. En pacientes con cáncer de colon, con lesiones más grandes (2 a 3 centímetros), altamente sospechosas de ser estadio 0 (tumor in situ) y que no sean susceptibles de polipectomía o resección local, se sugiere realizar resección segmentada. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	56. En pacientes con cáncer de colon, con lesiones de tamaño superior a 3 centímetros, que ocupen más del 30% de la circunferencia del intestino, pobremente diferenciada o con invasión linfovascular, se sugiere realizar resección radical. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	57. En pacientes con cáncer de colon estadio 0 – I, con indicación de cirugía radical y con baja expectativa de vida o alto riesgo quirúrgico, se sugiere como una opción de tratamiento la escisión no oncológica (resección mesocólica no completa o segmentada). Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	58. En pacientes con cáncer de colon se sugiere considerar la cirugía abierta o mínimamente invasiva como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica oncológica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Cáncer de recto

 **Punto de buena práctica**	En el manejo del cáncer de recto temprano, un equipo multidisciplinario debería discutir el esquema de tratamiento a ofrecer a los pacientes con cáncer de recto estadio I. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2017 Modificada	59. Se sugiere realizar resección local (polipectomía, mucosectomía o disección endoscopia submucosa) abierta o con técnicas endoscópicas, en pacientes con cáncer de recto que tengan las siguientes características: 1. Tumores que comprometan hasta T1 sm2 2. Tumores bien o moderadamente diferenciados 3. Tumores no ulcerados 4. Tumores menores de 3 centímetros 5. Con viabilidad técnica para su realización 6. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	60. En pacientes con cáncer de recto, estadio 0 (tumor in situ) o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) se sugiere realizar resección local endoscópica, asegurando márgenes laterales y profundos negativos. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Modificada	61. En pacientes con cáncer de recto, con lesión estadio 0 o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) no susceptibles de resección local endoscópica, se sugiere realizar resección local transanal si la lesión es cercana al ano. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

 **Punto de buena práctica**	Para que el paciente pueda tomar una decisión informada, el médico tratante debería explicarle la posibilidad de hacer una escisión local como tratamiento para el cáncer de recto, incluyendo los riesgos referentes a la morbilidad operatoria y la recurrencia. Adaptado y modificado de GPC SIGN, 2011

Débil a favor 2017 Nueva	62. Se sugiere realizar resección radical en pacientes con cáncer de recto y alguna de las siguientes características: • Lesiones T2 • Tumor mal diferenciado • Tumor ulcerado • Invasión perineural – linfovascular Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

 **Punto de buena práctica**	Todos los pacientes sometidos a cirugía radical para cáncer rectal deberían ser sometidos a escisión del mesorrecto por un cirujano con experiencia en cirugía colorrectal Adaptado y modificado de GPC IARC

Débil a favor 2017 Modificada	63. En pacientes con cáncer de recto que fueron llevados a resección local, con hallazgos patológicos como márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submucosa (T1/sm3) o más profundo (T2), mala diferenciación, o invasión linfovascular o perineural, se sugiere realizar resección radical, quimiorradioterapia o ambas. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	64. En pacientes con cáncer de recto se sugiere considerar la cirugía abierta o mínimamente invasiva como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica oncológica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

 **Punto de buena práctica Nuevo**	Se debe utilizar la ultrasonografía endoscópica rectal durante la evaluación de las lesiones tempranas del recto, antes de la resección quirúrgica, con el fin de definir la invasión de la lesión y determinar la estrategia terapéutica indicada.

Punto de buena práctica	Después de la extirpación de un cáncer colorrectal pT1, se debería establecer un régimen de seguimiento estandarizado. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	La política de vigilancia empleada para los adenomas de riesgo alto es apropiada para el seguimiento después de la extirpación de un cáncer colorrectal pT1 de riesgo bajo. Adaptado y modificado de GPC IARC

3.3.6. Manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III

Débil a favor 2013	65. Se sugiere que el cáncer de colon sea tratado con cirugía radical con escisión mesocólica completa y ligadura alta de los vasos colónicos. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

Débil a favor 2013	66. En los pacientes candidatos para cirugía radical se sugiere escisión total del mesorrecto para los cánceres rectales. La escisión del mesorrecto debería ser total para los tumores de los tercios medio e inferior del recto, con cuidado de preservar los nervios autonómicos pélvicos siempre que ello sea posible sin comprometer la resección del tumor. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

Débil a favor 2013	67. Cuando se requiere una escisión abdominoperineal del recto para cáncer de recto inferior que no pueda ser adecuadamente realizada con una escisión total del mesorrecto, se sugiere realizar la resección con la técnica extraelevadora. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

Fuerte a favor 2013	68. Con una anastomosis rectal baja (menor de 5 cm de la unión anorrectal) se recomienda realizar un estoma desfuncionalizante. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

Débil a favor 2013	69. Con una anastomosis rectal baja después de una escisión total del mesorrecto (TME), se sugiere considerar un reservorio colónico. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

3.3.7. Manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción

Débil en contra 2013	70. No se sugiere utilizar estudios de contraste con enema como la única modalidad de imagen en pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	71. En pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso, se sugiere considerar la inserción de un stent colónico por un endoscopista con experiencia en técnicas avanzadas, y que cuente con la disponibilidad de un equipo quirúrgico. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	72. Si se considera el uso de un stent colónico en pacientes que presentan obstrucción intestinal aguda, se sugiere ofrecer una tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis para confirmar el diagnóstico de obstrucción mecánica, y para determinar si el paciente tiene enfermedad metastásica o perforación del colon. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	73. En los pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso se sugiere corregir el trastorno hidroelectrolítico y luego considerar la inserción de un stent metálico autoexpandible como manejo inicial de una obstrucción colónica completa o casi completa del lado izquierdo. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil en contra 2013	74. No se sugiere dilatar el tumor antes de insertar el stent metálico autoexpandible. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013 	75. Si la inserción de un stent metálico autoexpandible está indicada, se sugiere intentar la inserción de manera urgente y no más allá de 24 horas después de que el paciente presente la obstrucción del colon. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

3.3.8. Tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Débil a favor 2017 No modificada 	76. Si tanto el tumor primario como el metastásico son resecables, se sugiere que el equipo multidisciplinario considere tratamiento sistémico inicial seguido de cirugía, después de una discusión exhaustiva con el paciente. La decisión sobre si las cirugías se realizan al mismo tiempo o de manera separada, debería ser evaluada por el equipo multidisciplinario, en conjunto con el paciente. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2017 Nueva	77. Se sugiere la citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), como una opción de tratamiento en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, quienes cumplan todos los siguientes criterios: • Pacientes entre 18 y 70 años. • Sin comorbilidad de alto riesgo. • Con índice de carcinomatosis ≤ 17 en la presentación inicial, luego de la neoadyuvancia y en caso de una recidiva tardía. • Enfermedad confinada en el abdomen. • Menos de tres metástasis hepáticas fácilmente resecables. • Sin enfermedad retroperitoneal extensa. • ECOG (definir) menor de dos.

	• Sin oclusión intestinal. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor **2017** **Nueva**	78. En pacientes con cáncer de colon estadio IV por carcinomatosis peritoneal que requieren cirugía de urgencia, y que son candidatos a citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), se sugiere realizar cirugía conservadora, tomar biopsia del peritoneo y de la lesión. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Punto de buena práctica	Considere dar prioridad al tratamiento para controlar los síntomas si en algún momento el paciente con cáncer colorrectal presenta síntomas del tumor primario. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

3.3.9. Indicación de cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal

Punto de buena práctica	La cirugía colorrectal laparoscópica debería ser considerada, cuando sea apropiada. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	En los pacientes sometidos a cirugía para cáncer rectal se puede considerar la cirugía laparoscópica. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	La cirugía colorrectal laparoscópica debería ser realizada solo por cirujanos que hayan completado un entrenamiento apropiado en la técnica y que realicen el procedimiento frecuentemente para mantener esta competencia. El criterio exacto debería ser determinado por los órganos profesionales nacionales pertinentes (sociedades científicas). Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Punto de buena práctica	La decisión sobre cual procedimiento (abierto o laparoscópico) se llevará a cabo debería hacerse después de una discusión entre el paciente y el cirujano. En particular, se debería considerar: la conveniencia de resección de la lesión por laparoscopia, los riesgos y beneficios de los dos procedimientos y la experiencia del cirujano en ambos procedimientos. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	79. Se sugiere la resección laparoscópica (incluida la laparoscopia asistida) como una alternativa a la resección abierta para individuos con cáncer colorrectal en quienes tanto la cirugía laparoscópica como la cirugía abierta se consideran adecuadas. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

3.4. Oncología y radioterapia

3.4.1. Tratamiento neoadyuvante para pacientes con cáncer de recto

Punto de buena práctica	Considere discutir el riesgo de recurrencia local, morbilidad a corto y largo término y los efectos tardíos con el paciente luego de la discusión con el equipo multidisciplinario. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Fuerte a favor 2013	80. Se recomienda que todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía por cáncer rectal (descrito en las imágenes como cáncer T3/T4 y/o metástasis ganglionares) sean considerados para radioterapia preoperatoria con o sin quimioterapia. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Fuerte a favor 2013	81. Se recomienda considerar la radioterapia de curso corto (hipofraccionada) como una opción de tratamiento neoadyuvante en centros donde se pueda ofrecer radioterapia con acelerador lineal, preferiblemente con técnica conformacional o radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil en contra 2013	82. No se sugiere ofrecer radioterapia preoperatoria de curso corto (hipofraccionada) o quimiorradioterapia a pacientes con cáncer rectal operable de bajo riesgo. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	83. Se sugiere realizar radioterapia preoperatoria de curso corto (hipofraccionada) y luego cirugía inmediata en pacientes con cáncer rectal operable con riesgo moderado (ver tabla para grupos de riesgo) ó, quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo que permita respuesta tumoral y reducción del tamaño tumoral antes de la cirugía en pacientes con tumores limítrofes entre riesgo moderado y alto. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	84. Se sugiere realizar quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo antes de la cirugía que permita respuesta tumoral y reducción del tamaño tumoral (en lugar de radioterapia preoperatoria de curso corto o hipofraccionada), en pacientes con cáncer rectal operable de alto riesgo. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Fuerte a favor 2013	85. La quimiorradioterapia como terapia preoperatoria en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado estadios T3 y T4 es recomendada sobre el uso de radioterapia sola con fraccionamiento estándar, para mejorar tasas de respuesta tumoral y disminuir el riesgo de recurrencia local y regional. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	86. Al ofrecer quimioterapia neoadyuvante concomitante con radioterapia a pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado estadio T3 y T4, se sugiere considerar las siguientes opciones de tratamiento: • 5-fluorouracilo infusional continuo o • 5-fluorouracilo/Leucovorina o • Capecitabina. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil en contra 2013	87. No se sugiere ofrecer quimiorradioterapia preoperatoria únicamente para facilitar la cirugía de preservación de los esfínteres a pacientes con cáncer rectal. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

3.4.2. Indicación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectalestadio II

Débil a favor 2013	88. Se sugiere realizar quimioterapia adyuvante posterior a cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio II de alto riesgo. Se deberían discutir todos los riesgos y beneficios con el paciente. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	89. Se sugiere evaluar la estadificación patológica posterior a cirugía antes de decidir ofrecer o no quimioterapia adyuvante. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	90. Se sugiere realizar quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal estadio II de alto riesgo y en todos los estadios III para reducir el riesgo de recurrencia sistémica. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

3.4.3. Opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III

Débil a favor 2013	91. Los pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo se benefician de la quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo/folinato de calcio (leucovorina) para disminuir el riesgo de recaídas. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	92. En pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo, se sugiere considerar el uso de capecitabina como alternativa al 5-fluorouracilo en terapia adyuvante. Recomendación generada por consenso de expertos

Débil a favor 2013	93. Para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer colorrectal estadio III posterior a cirugía para esta condición, se sugiere el uso de oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	94. La elección del tratamiento adyuvante debería realizarse conjuntamente entre el paciente y los clínicos responsables del tratamiento. La decisión debe ser tomada posterior a una discusión informada entre los clínicos y el paciente; esta discusión debe tener en cuenta las contraindicaciones y el perfil de efectos secundarios del (los) agente(s) y el método de administración, como también el estado clínico y las preferencias del paciente. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	95. Se sugiere el uso de monoterapia con capecitabina o 5-fluorouracilo/folinato de calcio (Leucovorina) solo en pacientes con cáncer colorrectal estadio III, en quienes están contraindicados los regímenes basados en oxaliplatino. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	96. En pacientes con cáncer colorrectal estadio III, el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino como terapia adyuvante, puede considerarse como una alternativa al 5-fluorouracilo más oxaliplatino. Recomendación generada por consenso de expertos

3.4.4. Indicación de la radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto

Fuerte a favor 2013	97. Se recomienda radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal con tumor residual irresecable (márgenes positivos), según reporte de hallazgos anatomopatológicos del espécimen quirúrgico, o en pacientes con riesgo moderado o alto que no han recibido neoadyuvancia. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

3.4.5. Opciones detratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Fuerte a favor 2017 Modificada	98. Al ofrecer múltiples drogas quimioterapéuticas a pacientes con cáncer colorrectal avanzado, irresecable o metastásico, se recomienda considerar una de las siguientes secuencias de quimioterapia, a menos que estén contraindicadas: - FOLFOX (folinato de calcio más fluorouracilo más oxaliplatino) o XELOX (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de un régimen basado en irinotecán (irinotecán o FOLFIRI) como tratamiento de segunda línea. - FOLFIRI (folinato de calcio más fluorouracilo más irinotecán) como tratamiento de primera línea, seguido de un régimen basado en oxaliplatino (FOLFOX o XELOX) como tratamiento de segunda línea. Se debería decidir la combinación y secuencia de quimioterapia a emplear después de una evaluación y discusión completa de los posibles efectos secundarios y las preferencias del paciente. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Débil a favor 2017 No modificada	99. Se sugiere considerar la terapia oral con capecitabina como una opción para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico Calidad de la evidencia baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2003

Fuerte a favor 2017 Modificada	100. El FOLFOXIRI (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecan) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico se recomienda como alternativa al uso de FOLFOX (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) o FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) en pacientes seleccionados con excelente estado funcional, después de discutir con el paciente los posibles efectos secundarios y los beneficios del tratamiento. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte en contra 2017 No modificada	101. El uso de FOLFOXIRI (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecan) no se recomienda como una opción quimioterapéutica en segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯ Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2017 Modificada	102. Se sugiere considerar la posibilidad de raltitrexed sólo en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que no toleran 5 -fluouracilo y ácido folínico (leucovorina), o en quienes estos fármacos no son adecuados (por ejemplo, pacientes que desarrollan cardiotoxicidad) y en quienes no hay alternativas de tratamiento eficaces. Se deberían discutir todos los riesgos y beneficios del raltitrexed con el paciente. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Fuerte a favor 2017 Modificada	103. Bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidina, oxaliplatino y/o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, es recomendado como opción de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal avanzado en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte a favor 2017 Modificada	104. Un anticuerpo anti-EGFR como Cetuximab o Panitumumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo, oxaliplatino o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos, en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte a favor 2017 Modificada	105. La monoterapia con cetuximab o panitumumab se recomienda como una opción de tratamiento en segunda o tercera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos que han fallado a otros tratamientos previos. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte a favor 2017 Modificada	106. En pacientes con cáncer colorrectal metastásico o irresecable, se recomienda la terapia de mantenimiento con una monoterapia: fluoropirimidina y/o un anticuerpo monoclonal después de haber sido utilizados como parte de quimioterapia de combinación en primera línea de tratamiento. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte a favor 2017 Nueva	107. En pacientes llevados a cirugía de resección de metástasis y que posterior a ésta no tienen evidencia de enfermedad residual macroscópica, se recomienda tratamiento complementario postoperatorio con 3 a 6 meses de quimioterapia basada en fluoropirimidina +/- oxaliplatino (según régimen previo). En estos pacientes no se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales como parte de la quimioterapia postoperatoria. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

3.4.6. Opciones de tratamiento inicial en pacientes con cáncer colorrectal irresecable no metastásico

Fuerte a favor 2013	108. Los pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado irresecable con buen estado funcional que no hayan recibido tratamiento previo, pueden beneficiarse de tratamiento inicial con quimiorradioterapia concomitante. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	109. Los pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado irresecable con buen estado funcional que no hayan recibido tratamiento previo, pueden beneficiarse de tratamiento inicial con radioterapia de curso corto (hipofraccionada) en centros donde se pueda ofrecer radioterapia con acelerador lineal preferiblemente con técnica conformacional (IMRT). Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	110. Para enfermedad localmente avanzada irresecable de colon se sugiere homologar el tratamiento quimioterapéutico propuesto para cáncer colorrectal metastásico. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

3.4.7. Factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado yestudios de biología molecular del espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal

Débil a favor 2017 Modificada 	111. En cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) se sugiere realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS, y en aquellos pacientes con resultado de KRAS nativo, determinar mutación de NRAS. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor 2017 Modificada	112. En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable), se sugiere considerar como factor predictivo favorable de la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR, la presencia de KRAS y NRAS nativos o no mutados. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor 2017 Modificada	113. En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) con KRAS y NRAS nativos o no mutados, se sugiere la realización de estudio mutacional de BRAF para determinar terapia anti-EGFR, teniendo en cuenta su disponibilidad y de acuerdo con la decisión de una junta médica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil en contra 2017 Modificada	114. No se sugiere la determinación rutinaria de la inestabilidad microsatelital como estudio molecular predictor de respuesta en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable). Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

3.5. Seguimiento

3.5.1. Estrategia de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal tratado

 **Punto de buena práctica**	Considere iniciar una nueva investigación si existe alguna sospecha clínica, radiológica o bioquímica de enfermedad recurrente. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

 **Punto de buena práctica**	Considere detener el seguimiento regular cuando el paciente y el médico tratante han discutido y acordado que los posibles beneficios no compensan los riesgos de nuevas pruebas o cuando el paciente no puede tolerar otros tratamientos. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	115. Se sugiere programar visita de seguimiento a todos los pacientes con cáncer colorrectal, 8 a 12 semanas después de haber terminado el tratamiento potencialmente curativo. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	116. Se sugiere realizar una visita de seguimiento que incluya exploración física y prueba de antígeno carcinoembrionario cada seis meses durante cinco años. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	117. Se sugiere una tomografía axial computarizada de tórax y abdomen cada año durante tres años. También se sugiere una tomografía computarizada pélvica con la misma frecuencia si el tumor primario se localizaba en el recto. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	118. Si los recursos locales y/o las preferencias del paciente excluyen el uso de la tomografía axial computarizada, se sugiere sustituir con un ultrasonido la tomografía de abdomen y de pelvis y sustituir con una radiografía de tórax la tomografía de tórax. Una frecuencia razonable para estas pruebas es cada seis a doce meses durante los tres primeros años y luego anualmente durante el cuarto y quinto año de seguimiento. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	119. Se sugiere realizar una colonoscopia de seguimiento aproximadamente un año después de la cirugía inicial. La frecuencia de las colonoscopias de vigilancia posteriores debería depender de los resultados de la anterior, pero por lo general se debería realizar cada cinco años si los resultados de la anterior colonoscopia son normales. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	120. Si una colonoscopia completa no se realizó en el transcurso del diagnóstico y la estadificación (por ejemplo, debido a una obstrucción), la evidencia sugiere hacer una colonoscopia dentro de los seis meses siguientes de haber completado la terapia primaria. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	121. Si el diagnóstico de recidivas extrahepáticas es incierto, se sugiere mantener al paciente en examen clínico y ofrecer imágenes repetidas a intervalos acordados entre el médico tratante y el paciente. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil en contra 2013	122. No se sugiere la tomografía con emisión de positrones como parte de la vigilancia de rutina en pacientes con cáncer colorrectal tratados con cirugía curativa. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

Débil a favor 2013	123. Se sugiere realizar tomografía con emisión de positrones para determinar el sitio de recurrencia en pacientes que tienen aumento del antígeno carcinoembrionario con imágenes convencionales que no identifican enfermedad metastásica. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

Débil a favor 2013	124. Se sugiere considerar una recurrencia con cualquier síntoma nuevo y persistente o que empeore, en especial: • Dolor abdominal, particularmente en el cuadrante superior derecho o en el flanco derecho (área hepática). • Tos seca. • Síntomas vagos constitucionales como fatiga o náuseas. • Pérdida de peso inexplicable. • Signos y/o síntomas específicos para cáncer rectal: dolor pélvico, ciática, dificultad para orinar o defecar. • No hay señales de síntomas específicos para el cáncer de colon que no fueran aplicables también al cáncer de recto. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

3.6. Rehabilitación

3.6.1. Estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer color rectal

 **Punto de buena práctica**	Los pacientes con cáncer colorrectal podrían beneficiarse de un programa de rehabilitación basado en actividad física cardiovascular que se encuentre dentro de un programa integral de manejo. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	125. En pacientes con cáncer colorrectal a quienes se haya realizado tratamiento con preservación de esfínter anal, se sugiere realizar valoración especializada por fisiatría para direccionar el proceso de rehabilitación. Así mismo, se sugiere la realización de ejercicios de fortalecimiento de piso pélvico direccionados por terapeuta e idealmente a través de la realización de terapia biofeedback del piso pélvico como estrategia de rehabilitación para el manejo de incontinencia esfinteriana. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

3.7. Calidad de vida

3.7.1. Calidad de vida después de una cirugía colorrectal, quimioterapia o radioterapia

 **Punto de buena práctica**	Para la medición de la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal considere el uso de instrumentos validados en la población colombiana. Generado por el grupo desarrollador de la guía

3.8. Cuidado paliativo

3.8.1. Manejo paliativo de los síntomas más comunes del paciente con cáncer colorrectal

Débil a favor 2013	126. Se sugiere el uso de analgésicos, antieméticos y medicamentos antisecretores, solos o en combinación para aliviar los síntomas de obstrucción intestinal maligna inoperable. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

3.9. Aspectos de patología

3.9.1. Estándares de calidad del reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas, y otros especímenes

 **Punto de buena práctica**	Se debería consultar un equipo multidisciplinario sobre si es recomendable o no realizar resección quirúrgica de un adenocarcinoma pT1; si la resección quirúrgica se recomienda, se debe considerar la posibilidad de obtener la opinión de un segundo histopatólogo dado que existe variación en la evaluación de las características de alto riesgo. Adaptado y modificado de GPC IARC

 **Punto de buena práctica**	Los programas de patología deberían tener una política sobre la metodología de las mediciones de tamaño de las lesiones removidas endoscópicamente, y deberían monitorizar regularmente la exactitud de las mismas. La desviación entre el tamaño real y las mediciones de los patólogos y endoscopistas debería ser minimizada. Adaptado y modificado de GPC IARC

 **Punto de buena práctica**	Las decisiones de tratamiento que dependen del tamaño de la lesión deberían tener en cuenta el potencial de imprecisión en la medición del tamaño. El equipo multidisciplinario debería considerar apartarse de las categorías de tamaño recomendadas en los algoritmos de tratamiento y vigilancia, si la revisión de un caso indica que hay suficiente razón para dudar de la exactitud de la medición. Tales casos deberían ser llevados a junta de expertos para la toma de decisiones. Adaptado y modificado de GPC IARC

 **Punto de buena práctica**	Todas las biopsias y las lesiones identificadas en un programa de tamización y la subsecuente resección de especímenes deberían ser reportadas en un informe o formato electrónico de manera oportuna en el 100% de los casos. El formato debería ser enviado al médico tratante, al registro de cáncer pertinente y al programa de tamización. Adaptado y modificado de GPC IARC

 **Punto de buena práctica**	Considere reportar la correlación entre el diagnóstico histológico de biopsias y las resecciones. Cualquier falta de correlación debería ser discutida por un equipo multidisciplinario y los resultados de esta discusión deberían documentarse. Adaptado y modificado de GPC IARC

Débil a favor 2013	127. Debido a la mejorada reproducibilidad diagnóstica de la clasificación revisada de Viena, se sugiere el uso de esta clasificación en un formato modificado para lesiones detectadas en la tamización para así asegurar una comunicación internacional constante y la comparación de la histopatología de biopsias y especímenes de resección. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	128. Se sugiere utilizar sólo dos grados en el reporte de neoplasia intraepitelial colorrectal (bajo grado y alto grado), para reducir al mínimo el error intraobservador e interobservador. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	129. Se sugiere reportar los adenocarcinomas colorrectales de acuerdo con la clasificación TNM vigente al momento del diagnóstico. La versión del TNM debería indicarse así: pT4 pN2 pM1 (versión 7). Esto puede abreviarse aún más a pT4N2M1 (V7). Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	130. Se sugiere utilizar la clasificación de la OMS de los adenomas en: tubulares, tubulo-vellosos y vellosos. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	131. Debido al alto riesgo de cáncer colorrectal asociado con lesiones planas y/o deprimidas, se sugiere que estas sean reportadas como lesiones no polipoides y adicionalmente, clasificadas con la clasificación de París. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	132. Se sugiere que el patólogo verifique la remoción completa de las lesiones neoplásicas (márgenes libres) y la ausencia de invasión de la submucosa en especímenes de biopsias. En la actualidad se recomienda un margen de sección de 1 mm. Se sugiere que los casos de extirpación incompleta o de incertidumbre sobre la invasión de la submucosa se destaquen en el informe de patología. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	133. Se sugiere realizar el subestadiaje de los cánceres T1 para determinar el riesgo de enfermedad residual. Se debería considerar el método apropiado que puede variar dependiendo de la morfología de la lesión (Kikuchi/Haggitt o medición). En la actualidad se recomienda para lesiones no polipoides los estadios de Kikuchi y para lesiones pedunculadas los de Haggitt. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

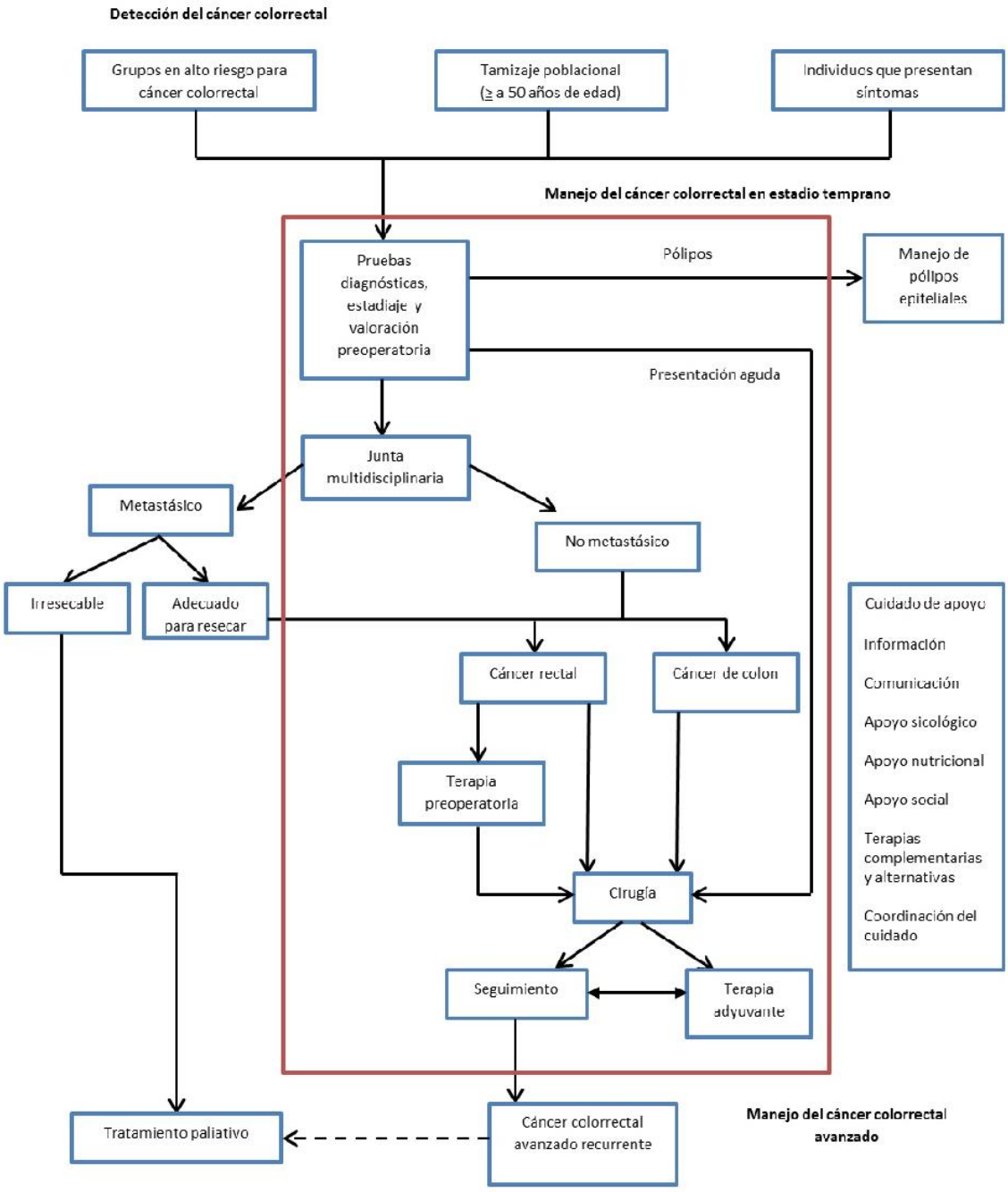
Débil a favor 2013	134. Se sugiere reportar las características de alto riesgo para enfermedad residual tales como un borde de sección menos o igual a 1 mm, la pobre diferenciación y la invasión linfática y vascular. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	135. Se sugiere que el patólogo mida cuidadosamente el tamaño de las lesiones al milímetro más próximo en la lámina de hematoxilina y eosina, o en el espécimen fijado cuando la mayor dimensión de la lesión no puede ser medida en la lámina. Las mediciones de endoscopia son menos precisas y solo deberían utilizarse cuando sea estrictamente necesario; por ejemplo, si la lesión está fragmentada. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	136. Dadas las pequeñas dimensiones de la capa submucosa, la infiltración dentro del nivel de la submucosa se sugiere medir en micras desde la línea de fondo de la muscularis mucosae. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

4. ALGORITMOS DE MANEJO

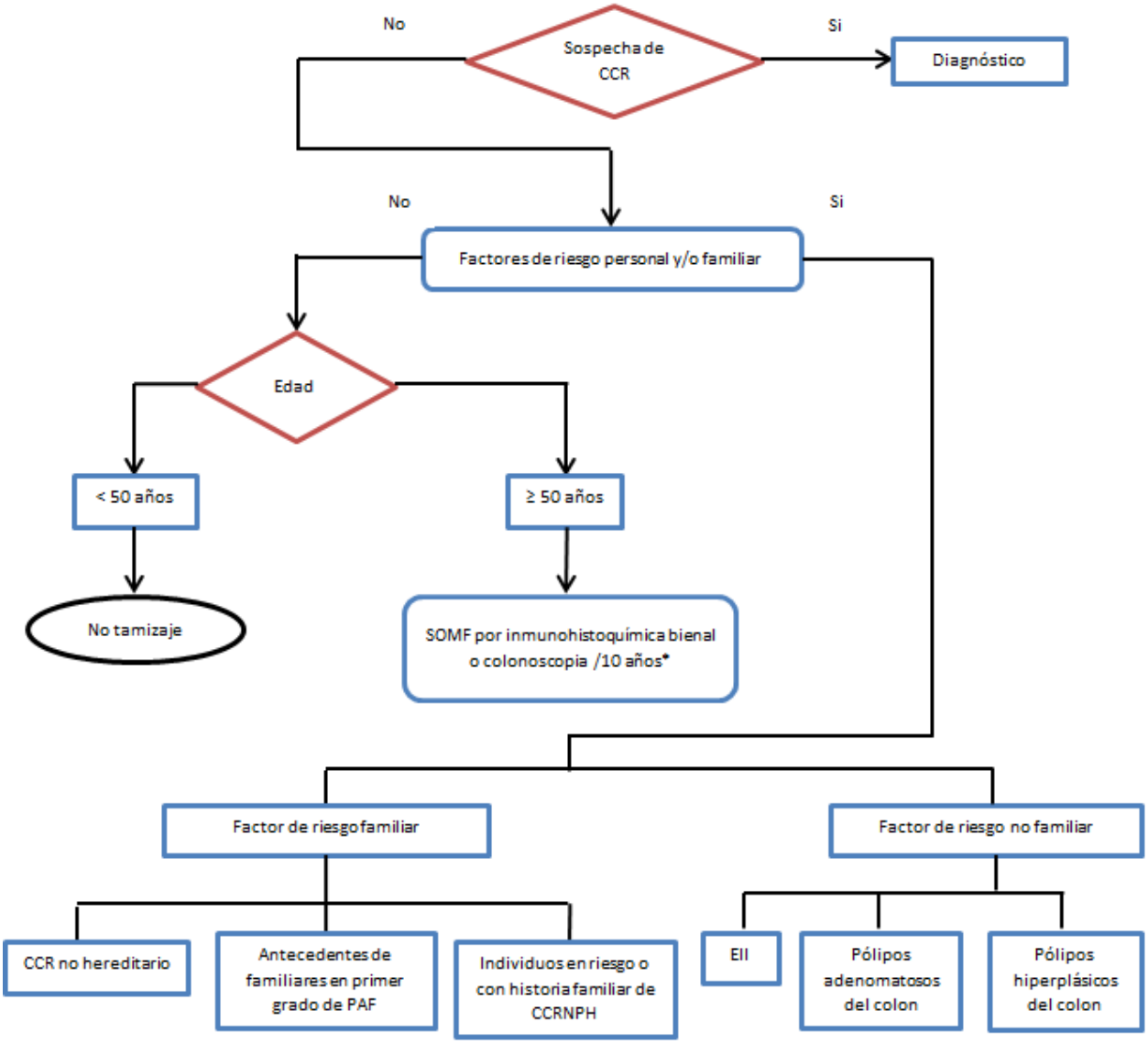
4.1. Algoritmo 1. Atención integral del cáncer colorrectal



Tomado y adaptado de: New Zealand Guidelines Group. Guidance on surveillance for people at increased risk of colorectal cancer. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2012.

4.2. Algoritmo 2. Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal

CLASIFICACION DEL RIESGO DE CANCER COLORRECTAL

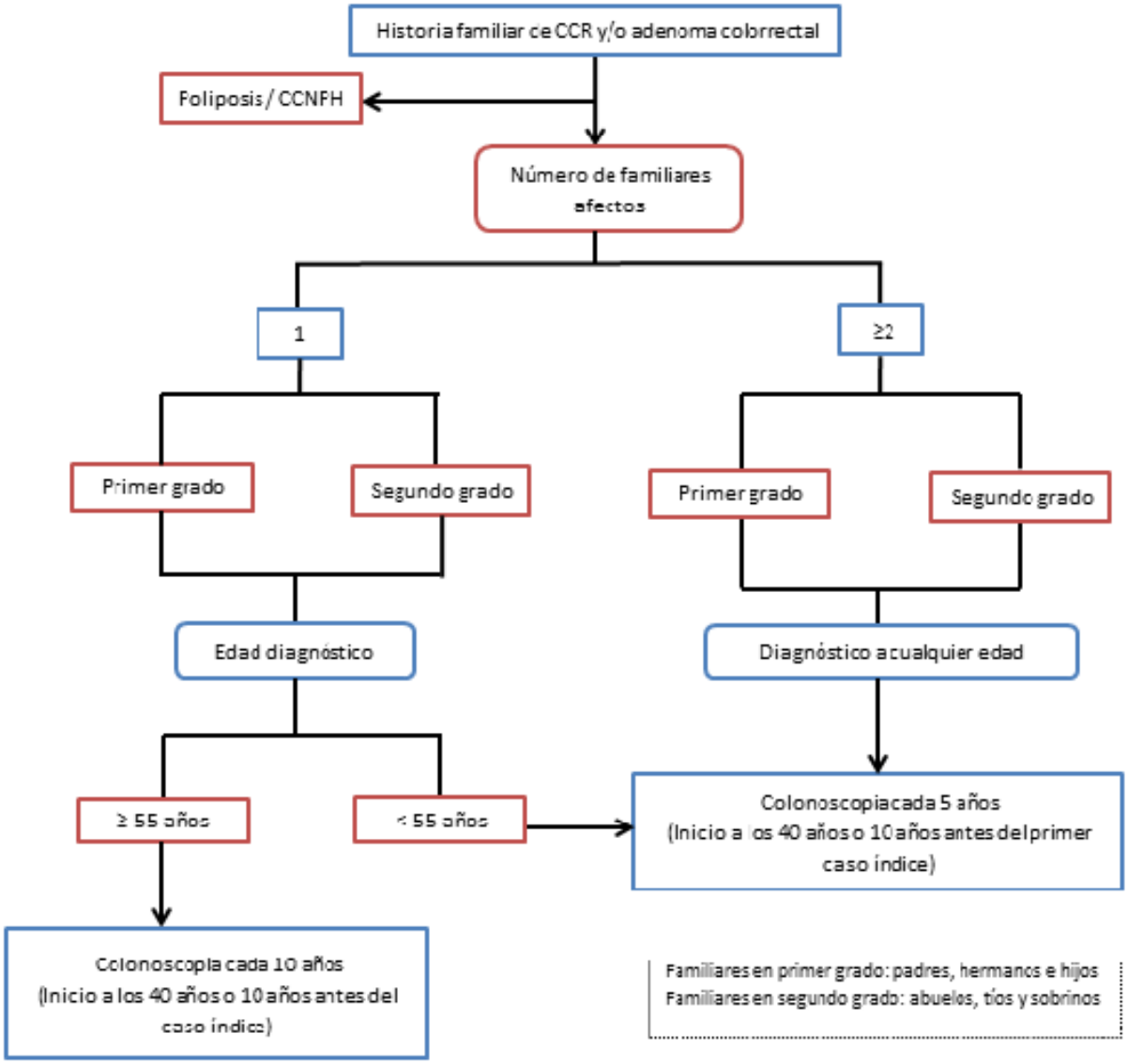


Adaptado y modificado de: Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4

* Recomendación generada a partir del Consenso Nacional de Expertos.

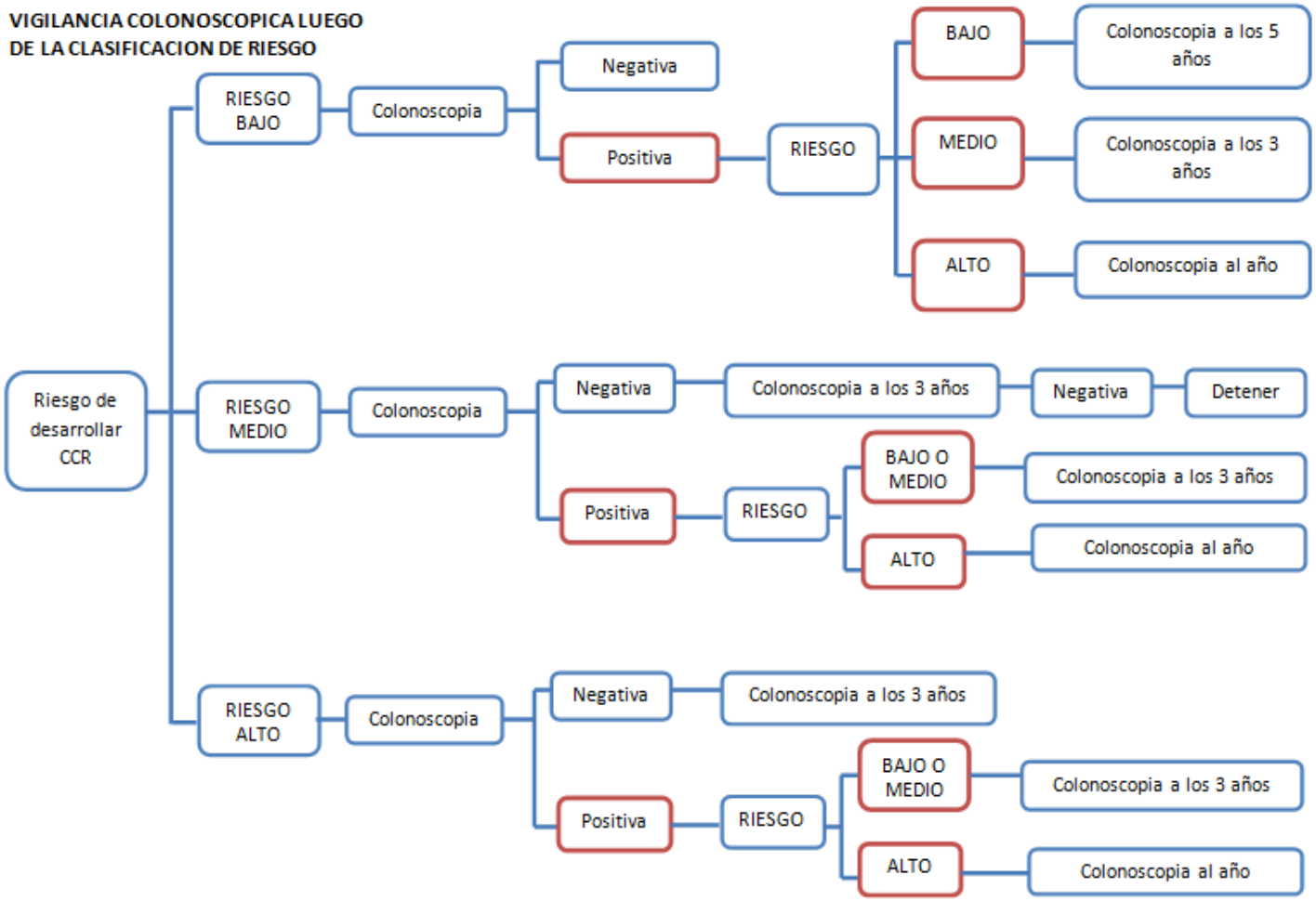
4.3. Algoritmo 3. Estrategia de tamización en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario

ESTRATEGIA DE TAMIZACIÓN EN INDIVIDUOS CON ANTECEDENTES FAMILIARES
DE CANCER COLORRECTAL NO HEREDITARIO

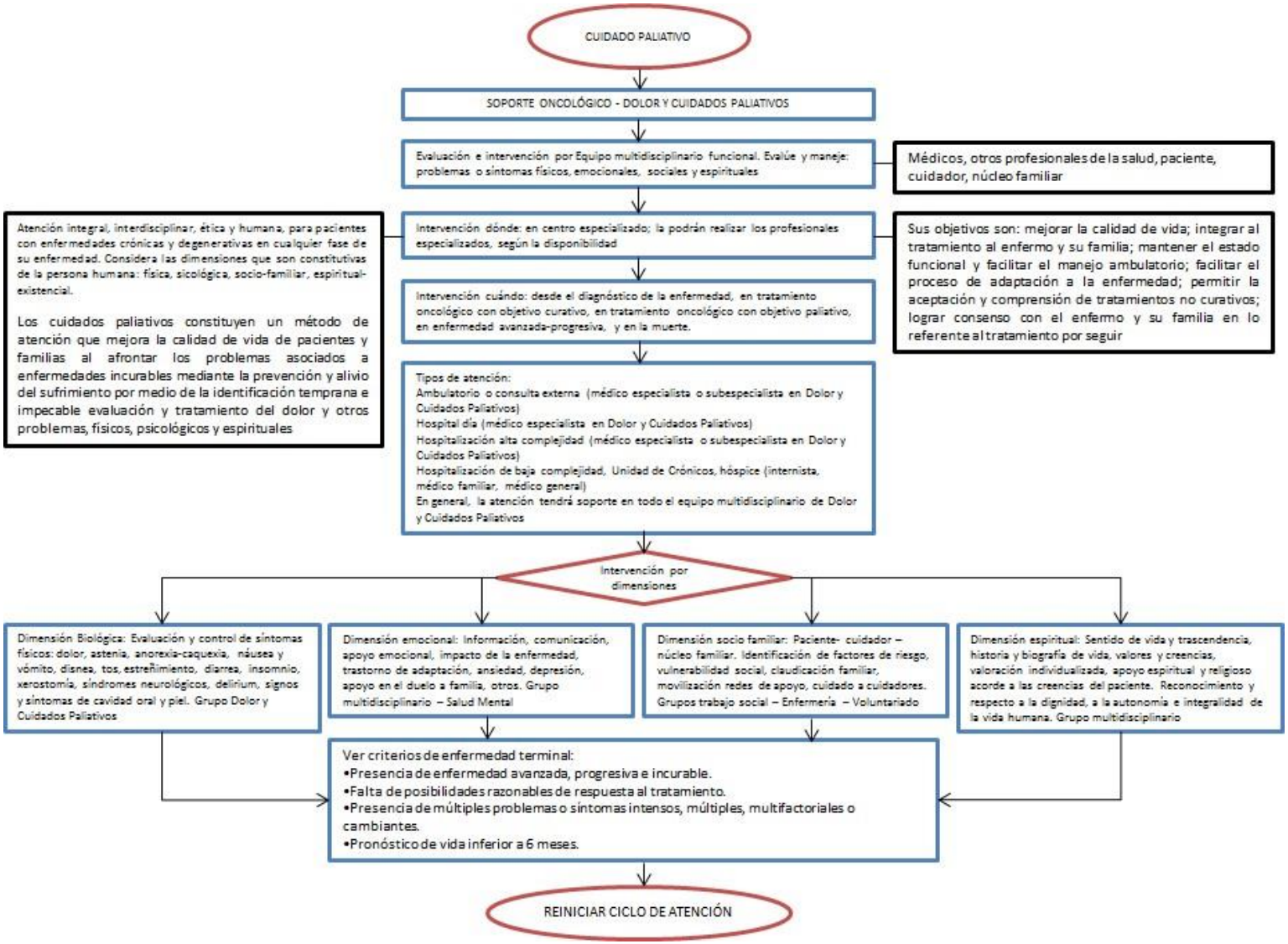


Adaptado y modificado de: Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4

4.4. Algoritmo 4. Vigilancia colonoscópica luego de la clasificación del riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal



4.5. Algoritmo 5. Manejo del cuidado paliativo en el paciente oncológico



5. METODOLOGÍA DE LA ACTUALIZACIÓN

5.1. Conformación del grupo desarrollador de la actualización de la guía

El grupo desarrollador de la actualización de la guía (GDG) estuvo conformado por expertos en métodos de revisión sistemática de la literatura, evaluación de efectividad y seguridad de tecnologías sanitarias, y desarrollo de guías de práctica clínica; y por expertos clínicos en las áreas relacionadas con las preguntas priorizadas para actualización: Cirugía gastrointestinal, Coloproctología, Oncología clínica, Oncología radioterápica. Los expertos clínicos fueron profesionales vinculados al Instituto Nacional de Cancerología (INC), y miembros de la Asociación Colombiana de Coloproctología, Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica, y Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Todos los expertos del GDG diligenciaron y firmaron una declaración de intereses que fue evaluada por un comité independiente conformado para ese fin, que juzgó en cada caso particular la posibilidad de un conflicto de interés, determinó el grado de participación y las acciones para manejar los posibles conflictos identificados (Anexo 1 - 2017).

5.2. Priorización de preguntas para actualización

Se llevó a cabo una búsqueda exploratoria de la literatura dirigida a revisiones sistemáticas de la literatura y evaluaciones de tecnologías sanitarias que contestaran alguna de las preguntas contempladas en la primera edición de la guía (2). La búsqueda se realizó por dos expertos en métodos de revisiones de la literatura y evaluación de tecnologías en salud, en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane, utilizando los siguientes términos de búsqueda: (colorectal AND cancer OR (cancer AND ('colon'/exp OR colon OR rectum OR colorectal))).

Los resultados de la búsqueda fueron complementados mediante consulta de expertos en la que se incluyeron ensayos clínicos controlados.

Con base en los resultados obtenidos en la búsqueda exploratoria de evidencia, se realizó un análisis de prioridad de cada una de las preguntas de la GPC original teniendo en cuenta los siguientes criterios de priorización:

1. **¿La recomendación tiene alta relevancia para la práctica clínica actual?**

   Este criterio incluye la consideración respecto a la vigencia de la importancia clínica de las recomendaciones derivadas de la pregunta, la brecha entre la evidencia y la práctica clínica, y la variabilidad injustificada en la práctica.

2. **¿Existe nueva evidencia relevante para responder la pregunta?**

   Este criterio se refiere al conocimiento de evidencia de mayor calidad que la existente en el momento en que se emitieron las recomendaciones, o que aporte elementos nuevos para contestar la pregunta, incluyendo, resultados para desenlaces que no se consideraban importantes en ese momento y ahora sí.

3. **¿Se espera que la nueva evidencia modifique la fuerza, la dirección o el contenido de la recomendación actual (indicaciones, dosis, tiempos, etc.)?**

   Los resultados de los estudios identificados en la búsqueda exploratoria, incluyendo aquellos aportados por los expertos, sugieren que las recomendaciones deben ser modificadas en cualquiera de sus componentes.

4. **¿Hay cambios en el contexto que sustenten una modificación en la recomendación (consideraciones de implementación, uso de recursos, aceptabilidad o equidad)?**

   Se considera que alguna de las condiciones referentes a las preferencias de los pacientes, viabilidad de implementación, uso de recursos o equidad, ha cambiado desde la emisión de la recomendación, de manera suficiente para justificar la modificación de alguna de las recomendaciones.

En el análisis de las preguntas participaron expertos de los grupos de Gastroenterología Oncológica, Oncología Clínica y Oncología radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología (INC), y miembros de la Asociación Colombiana de Coloproctología, Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica, y Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

El análisis de las preguntas se llevó a cabo de forma cualitativa, en cuatro reuniones con metodología de consenso no formal de expertos. Se realizó una reunión de consenso por grupo en la que se determinaron las preguntas pertinentes para actualizar en la respectiva área temática, y una reunión de consenso final con miembros de los tres grupos, en la que se determinaron las preguntas prioritarias para actualización.

En estas reuniones los expertos plantearon y discutieron la pertinencia de la actualización de las preguntas, a partir de los criterios previamente descritos, con base en su experiencia y conocimiento de la evidencia disponible y la práctica clínica en el contexto nacional. Durante el análisis se tuvo en cuenta la posibilidad de formular nuevas preguntas.

La decisión de prioridad de cada pregunta se sustentó en una valoración general de la pertinencia de su actualización sin utilizar escalas ni ponderación numérica de los criterios de priorización.

Las preguntas priorizadas se plantearon con tres enfoques posibles: preguntas dirigidas a la misma población e intervenciones planteadas en la pregunta original, preguntas enfocadas en poblaciones o intervenciones específicas contempladas como parte de la pregunta original, y preguntas nuevas.

Posteriormente se llevó a cabo la presentación y concertación de las preguntas priorizadas, con los representantes del Ministerio de Salud y Protección Social.

De acuerdo con el análisis de cada una de las preguntas de la primera edición de la guía se determinaron las siguientes preguntas prioritarias para actualización:

1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?

Las consideraciones tenidas en cuenta para determinar la prioridad de cada pregunta evaluada se presentan en el Anexo 2 - 2017.

5.3. Revisión sistemática de la literatura

No se utilizaron revisiones de literatura de GPC como fuente de evidencia. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para cada pregunta priorizada, que se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (3), y que comprendió las siguientes etapas:

1. Formulación y refinamiento de la pregunta
2. Graduación de desenlaces
3. Definición de criterios de elegibilidad
4. Búsqueda de evidencia
5. Tamización de referencias y selección de estudios
6. Calificación de calidad de los estudios
7. Extracción de datos y síntesis de resultados

5.3.1. Pregunta de evaluación

Cada revisión de la evidencia se desarrolló en el marco de la pregunta formulada, empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*), Tipo de estudio” (4) (Anexo 3 - 2017).

La estructura PICOT de las preguntas enfocadas en poblaciones o intervenciones específicas contempladas como parte de la pregunta original, fue ajustada de acuerdo con el enfoque de la pregunta priorizada para actualización.

Las preguntas fueron validadas y refinadas mediante la retroalimentación obtenida en el proceso de socialización y la discusión con expertos temáticos, entre ellos médicos especialistas en cirugía gastrointestinal, coloproctología, oncología clínica y oncología radioterápica.

5.3.2. Graduación de desenlaces

Se llevó a cabo un ejercicio de graduación de desenlaces, en el cual participaron expertos clínicos y representantes de pacientes y cuidadores. La graduación de desenlaces se llevó a cabo mediante la valoración individual de la importancia de los desenlaces identificados como relevantes en la literatura y por los expertos temáticos, de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (5), para lo cual se aplicó un instrumento basado en una escala tipo Likert de 1 – 9, con tres categorías: no importante (1 – 3), importante no crítico (4 – 6), crítico (7 – 9).

El instrumento fue aplicado a los expertos temáticos del grupo desarrollador y a 33 representantes de pacientes o cuidadores.

Se utilizó como medida resumen de la valoración de los representantes de pacientes y cuidadores, la mediana de los resultados individuales para cada desenlace y el resultado fue incluido como un dato individual.

El nivel de importancia de cada desenlace fue determinado utilizando la mediana de los resultados individuales (Anexo 4 - 2017).

5.3.3. Criterios de elegibilidad

Se definieron a *priori* los criterios de elegibilidad para la selección de la evidencia, teniendo en cuenta los componentes PICOT de cada pregunta.

Criterios de inclusión

- Es una revisión sistemática de la literatura (RS), ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA), fase III o II (dependiendo de la pregunta), o estudio observacional analítico (para preguntas de factores pronósticos).
- El estudio comparó la efectividad, seguridad o valor pronóstico (para preguntas de factores pronósticos), de las intervenciones definidas en la pregunta.

- El estudio evaluó los desenlaces previamente establecidos en la pregunta.
- El estudio evaluó de forma independiente las intervenciones en la población de interés.

Criterios de exclusión

- RS que no presenta métodos de búsqueda, evaluación de calidad de los estudios incluidos o resultados de estimaciones del efecto de las intervenciones.
- RS que evalúa las mismas intervenciones que otra RS de mejor calidad y no aporta información adicional.
- Reporte desactualizado de una RS incluida.
- Estudio primario con fecha de publicación anterior a la búsqueda de una RS incluida, y que evalúa las intervenciones incluidas en la RS.
- Estudio primario que evalúa intervenciones evaluadas por un estudio incluido con mayor nivel de evidencia.
- Reporte desactualizado de un estudio primario ya incluido.
- Resumen, poster o carta al editor.
- No está disponible en texto completo.
- No está publicado en inglés o español.
- No pudo ser recuperado luego de utilizar todos los recursos disponibles.

5.3.4. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura, con el objetivo de identificar estudios relevantes para responder cada pregunta, de acuerdo con las comparaciones y población definidas según la estrategia PICOT. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (3). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

Se consultaron las siguientes bases de datos mediante la plataforma Ovid: MEDLINE (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present), Embase (Embase 1974 to 2016 May 26); y Cochrane (EBM Reviews - ACP Journal Club; EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; y EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews)

Mediante la plataforma de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) se consultaron las bases de datos LILACS e IBECS.

Para el desarrollo de la sintaxis de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO y se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, que fue validada con expertos temáticos y metodológicos.

La sintaxis de búsqueda se adaptó a cada plataforma consultada, y se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. El algoritmo de búsqueda se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos.

Las búsquedas se realizaron entre octubre y noviembre de 2016 y se limitó a estudios en humanos publicados de 2011 en adelante, sin restricción por tipo de estudio ni idioma. El límite de tiempo se estableció de acuerdo con el año de realización de las búsquedas de la primera edición de la guía.

Se llevó a cabo una búsqueda de evidencia por medios complementarios como búsqueda en bola de nieve, consulta a expertos y consulta virtual a actores interesados.

Las estrategias de búsqueda para cada pregunta pueden ser consultadas en el Anexo 5 - 2017.

5.3.5. Tamización de referencias y selección de estudios

La selección de evidencia fue realizada por dos expertos en metodología, con apoyo de un experto temático del GDG, en dos fases consecutivas, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad predefinidos: tamización de referencias por revisión de título y resumen, y selección de estudios por revisión de textos completos de las referencias preseleccionadas. Los desacuerdos entre revisores fueron solucionados por consenso en revisión conjunta.

Los detalles del proceso de selección para cada pregunta se presentan en diagramas de flujo PRISMA en el Anexo 6 - 2017. Las características de los estudios incluidos y el listado de referencias excluidas son presentados en los Anexos 7 y 8 respectivamente.

5.3.6. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios analíticos seleccionados (revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes y estudios de casos y controles) fue evaluada por un experto en metodología, de acuerdo con el diseño de los mismos.

Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas mediante la aplicación de la herramienta AMSTAR (6), considerando de alta calidad aquellas con puntaje mayor o igual a 8/11 o 7/10.

Los ensayos clínicos fueron evaluados mediante la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar el riego de sesgo (3), y los estudios de cohortes y de casos y controles fueron evaluados

mediante la lista de chequeo de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), para la evaluación metodológica de cada uno de estos diseños.

Los resultados de la evaluación de calidad de los estudios individuales, para cada pregunta, se pueden consutar en el Anexo 9 - 2017.

A partir del resultado de la evaluación de los estudios analíticos se determinó el riesgo de sesgo para los desenlaces definidos, y posteriormente se estableció la calidad de la evidencia para cada desenlace, teniendo en cuenta los criterios de la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, y otras consideraciones) (7).

5.3.7. Extracción de datos y síntesis de resultados

Un revisor realizó la extracción de las características de los estudios incluidos las cuales se presentaron en un formato estándar en Word® 2010, y posteriormente llevó a cabo la extracción de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés reportados.

Los resultados de estos estudios, para cada desenlace de interés reportado, se resumieron en perfiles de evidencia GRADE, mediante el uso de la aplicación GRADEpro GDT, incluyendo información respecto al diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, y otras consideraciones.

Los perfiles GRADE correspondientes a cada pregunta son presentados en el Anexo 10 - 2017.

Cuando en los estudios no se reportaron medidas de asociación, se describieron frecuencias absolutas/relativas, medidas de tendencia central o información cualitativa sobre la existencia de diferencias estadísticas, de acuerdo con lo reportado en las publicaciones originales, teniendo en cuenta, que estos datos no representan una asociación causal, ni estiman la magnitud del efecto comparativo entre las intervenciones. Los valores de significancia estadística se extrajeron y presentaron siempre que estuvieron disponibles en los estudios consultados.

Para cada comparación se describieron de forma narrativa los resultados, en orden de informar al GDG y determinar el balance entre los riesgos y beneficios de las intervenciones evaluadas.

5.4. Incorporación de la perspectiva de los pacientes y cuidadores

La perspectiva de los pacientes y cuidadores fue incorporada a la formulación de las recomendaciones actualizadas en dos etapas:

1. Graduación de desenlaces clínicos
2. Identificación de valores y preferencias

Se llevó a cabo una reunión presencial a la cual fueron convocados representantes de asociaciones de pacientes, quienes tuvieran diagnóstico de cáncer de colon o recto en cualquier estadio, o fueran cuidadores de una persona con esta condición, y sin limitación física o mental para expresar sus opiniones. La metodología y resultados de la convocatoria se presentan en el Anexo 13 - 2017.

La reunión se desarrolló mediante la metodología de grupo nominal, con la orientación de un moderador que al inicio de la sesión presentó el contexto del ejercicio, el propósito y la metodología del mismo.

Se llevó a cabo el consentimiento informado mediante la firma de un registro escrito individual que previamente fue leído y aclarado públicamente, en el cual se manifestaron de forma explícita los objetivos de la reunión, los derechos y compromisos de los participantes, los riesgos e implicaciones de su participación y los contactos en caso de dudas o inquietudes.

El ejerció se llevó a cabo en dos secciones. En la primera, se realizó la valoración y graduación de desenlaces clínicos, desenlaces relacionados con la calidad de vida y aspectos clave de la atención en salud para orientar la discusión y la decisión de los expertos del GDG durante la formulación de recomendaciones.

Cada uno de los desenlaces fue explicado utilizando términos comprensibles para los pacientes, luego de lo cual se abrió un espacio de discusión en el que se solicitó a los participantes compartir sus opiniones respecto a la importancia del desenlace en comparación con los demás.

Luego de la discusión se solicitó a los participantes que registraran de forma individual su valoración de la importancia del desenlace en una escala Likert de 1 – 9 en la que 1 es lo menos importante y 9 lo más importante:

1 2 3	4 5 6	7 8 9
No es importante	Importante	Crítico

Los desenlaces, clínicos y relacionados con la calidad de vida, incluidos fueron los siguientes:

Colonoscopia

- Tasa de detección de adenomas en la colonoscopia
- Perforación en la colonoscopia
- Sangrado post polipectomía en la colonoscopia
- Disconfort del paciente en la colonoscopia

Supervivencia

- Supervivencia global

- Supervivencia libre de enfermedad
- Supervivencia libre de progresión - Tiempo hasta la progresión

Respuesta al tratamiento

- Control local
- Respuesta tumoral

Recurrencia

- Recurrencia local o a distancia
- Eventos adversos leves
- Eventos adversos graves
- Muerte por el tratamiento

Calidad de vida

- Calidad de vida
- Poder hacer las actividades de mi vida diaria

Los aspectos de la atención incluidos fueron:

- Poder tener acceso fácil al tratamiento
- No asumir costos del tratamiento de mi bolsillo
- Sentirme bien atendido cada vez que recibo atención de mi enfermedad

En la segunda sección se llevó a cabo una entrevista grupal semiestructurada en la que los participantes expusieron sus preferencias en la atención de su enfermedad a partir de dos preguntas orientadoras:

- ¿Qué otras cosas le parecen importantes que sucedan, o no sucedan durante el tratamiento?

- ¿Qué le gustaría decirle a los médicos que atienden pacientes con cáncer de colon o recto?

Al final de la sesión se solicitó a los participantes registrar por escrito sus percepciones en respuesta a las preguntas orientadoras y cualquier opinión adicional, y se dio cierre a la reunión.

Los resultados de la primera sección del ejercicio fueron analizados cuantitativamente utilizando como medida resumen la mediana de los resultados individuales para cada desenlace, e

integrados a la graduación de desenlaces (Ver numeral 5.3.2. Graduación de desenlaces) mediante la cual se determinó el nivel de importancia de cada desenlace para la toma de decisiones durante la evaluación de la calidad de la evidencia y la formulación de recomendaciones. Los resultados de la segunda sección (entrevista semiestructurada), fueron sintetizados y presentados de forma narrativa (Anexo 11 - 2017).

La valoración por parte de los pacientes y cuidadores, de los desenlaces y aspectos de la atención considerados, fueron tenidos en cuenta por los expertos del GDG, para el análisis de las intervenciones evaluadas, en el criterio “Valores y preferencias de los pacientes”, durante el proceso de formulación de recomendaciones.

5.5. Formulación de recomendaciones y consenso de expertos

Los expertos temáticos y metodológicos del GDG analizaron la evidencia de cada una de las preguntas evaluadas, de forma individual y posteriormente mediante discusiones en reuniones presenciales para formular las recomendaciones preliminares, teniendo en cuenta los siguientes criterios, de acuerdo con la metodología GRADE:

1. Balance entre beneficios y riesgos
2. Valores y preferencias de los pacientes
3. Uso de recursos
4. Viabilidad de la implementación

Las recomendaciones de la primera edición de la guía que de acuerdo con la evidencia persistieron vigentes fueron ajustadas en forma en los casos en que los expertos del GDG lo consideraron pertinente, pero no fueron sometidas a validación posterior. Para la formulación de recomendaciones que requirieron actualización, se realizó un consenso formal de expertos, mediante la metodología Delphi modificado con un componente virtual y un componente presencial, en cuatro rondas iterativas.

Se llevó a cabo la identificación de expertos externos al GDG, con las competencias para discutir y definir las recomendaciones preliminares derivadas de las preguntas priorizadas.

Se identificaron expertos en las diferentes modalidades terapéuticas evaluadas en las preguntas priorizadas para actualización:

- Cirugía gastrointestinal
- Coloproctología
- Oncología clínica

El componente virtual se llevó a cabo mediante la aplicación de formularios virtuales en los que se presentaron las instrucciones para la cumplimentación del formulario, y un enlace electrónico cada pregunta, mediante el cual estuvieron disponibles los siguientes documentos de soporte:

resumen de la revisión sistemática de la evidencia y recomendaciones preliminares, textos completos de los artículos incluidos, texto completo de la GPC original.

Los enlaces de los documentos de soporte se presentan a continuación:

Pregunta 1.
https://www.dropbox.com/sh/8etdzou6vzhfw3t/AAAzAJmnAJO8XwGtWKclUZjOa?dl=0
Pregunta 2.
https://www.dropbox.com/sh/0a9399wuo9csqci/AAAOs7vZSxV5b_dONd7gL0cGa?dl=0
Pregunta 3.
https://www.dropbox.com/sh/2rrwpw6hbt0jgts/AACg3Pa09BjJmnjzD7f9n5WMa?dl=0
Pregunta 4.
https://www.dropbox.com/sh/bfp9gnq8t9flo7d/AAB_tL-9Th7nyFuXXtX27_6qa?dl=0
Pregunta 5.
https://www.dropbox.com/sh/4a8ihwzsj0wge23/AAAh9vJ_kn6sCGckG5Rj-rrha?dl=0

Los formularios virtuales fueron administrados mediante la plataforma Verticalresponse con acceso habilitado durante el desarrollo de cada ronda en el siguiente enlace:
http://surveys.verticalresponse.com/a/show/1766657/f123f1489b/0

En la cumplimentación del formulario virtual, cada experto presentó de forma individual y anónima, su grado de acuerdo con cada recomendación preliminar, en una escala de 1 – 5 con las siguientes categorías:

1. Muy en desacuerdo
2. En desacuerdo
3. Ni en acuerdo ni en desacuerdo
4. De acuerdo
5. Muy de acuerdo

Se solicitó a los expertos expresar su grado de acuerdo con las recomendaciones teniendo en cuenta los criterios previamente enunciados, establecidos por la metodología GRADE. Para cada recomendación se registraron las observaciones de cada experto.

Se definió consenso cuando el 70 % o más de los votos se encontraron en la franja entre “Muy de acuerdo” y “De acuerdo” o en la franja entre “En desacuerdo” o “Muy en desacuerdo”.

Las recomendaciones que no alcanzaron consenso en la primera ronda fueron ajustadas de acuerdo con los argumentos y propuestas de los expertos y fueron sometidas a votación en la siguiente ronda. Este proceso se llevó a cabo de forma iterativa por cuatro rondas. La última ronda se llevó a cabo en una sesión presencial en la que se presentaron los resultados y se consensuaron las recomendaciones que no alcanzaron consenso en las rondas previas. En esta sesión los expertos discutieron los ajustes requeridos en las recomendaciones, teniendo en cuenta los criterios de GRADE antes descritos, y posteriormente registraron su grado de acuerdo

con las recomendaciones ajustadas, utilizando el mismo método de votación y definición de consenso de las rondas anteriores.

Los resultados del proceso de consenso son presentados en el Anexo 12 - 2017. Los detalles metodológicos y los resutados de los procesos participativos pueden ser consultados en el Anexo 13 - 2017.

Las conductas que constituyen una práctica estándar para las cuales no existe duda respecto a sus beneficios, fueron formuladas como puntos de buena práctica por los expertos del GDG.

5.6. Sistema de graduación de las recomendaciones

Las recomendaciones emitidas fueron graduadas de acuerdo con el sistema GRADE, el cual separa la calidad de la evidencia de la fuerza de la recomendación (8).

La calidad de la evidencia fue graduada en cuatro niveles de acuerdo con el diseño del estudio, el riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, impresición, y otras consideraciones cuando se trata de estudios observacionales. La calidad de la evidencia refleja la confianza que se puede tener en las estimaciones del efecto para emitir las recomendaciones.

Nivel de evidencia	Fundamentación
Alta	Es muy poco probable que investigación adicional cambie la confianza en la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza sobre el efecto.
Baja	Es muy probable que investigación adicional tenga una estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy baja	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

La fuerza de la recomendación indica la confianza en que los beneficios de dicha recomedación sobrepasan las potenciales desventajas, lo cual está determinado por la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, los valores y preferencias de los pacientes, las implicaciones en el uso de recursos y la viabilidad de implementación.

Dominio	Razón
Beneficios y riesgos	Los efectos deseables (beneficios) deben sopesarse frente a los efectos indeseables (riesgos). Cuanto más los beneficios superen a los riesgos, mayor será la probabilidad de que se haga una recomendación fuerte.
Valores y preferencias (Aceptabilidad)	Si es probable que la recomendación sea ampliamente aceptada o altamente valorada, probablemente se hará una recomendación fuerte. Si hay razones fuertes para que sea poco probable que el curso de acción

Dominio	Razón
	recomendado sea aceptado, es más probable que se haga una recomendación débil.
Costos y uso de recursos	Costos más bajos (monetarios, infraestructura, equipos o recursos humanos) o una mayor razón de costo – efectividad, resultaran con mayor probabilidad en una recomendación fuerte.
Viabiliad de implementación	Si una intervención se puede implementar en un entorno en el que se espera el mayor impacto, una recomendación fuerte es más probable.

De acuerdo con la calidad de la evidencia y los demás factores determinantes, el grupo desarrollador emitió recomendaciones que pueden corresponder a cuatro categorías diferentes, de acuerdo con la dirección y la fuerza de la recomendación.

Fuerza y dirección de la recomendación	Definición
Recomendación fuerte a favor	Los beneficios de la intervención superan claramente los efectos indeseables
Recomendación fuerte en contra	Los efectos indeseables superan claramente los beneficios de la intervención
Recomendación débil a favor	Los beneficios de la intervención probablemente superan los efectos indeseables
Recomendación débil en contra	Los efectos indeseables probablemente superan los beneficios de la intervención

De acuerdo con la metodología para el desarrollo de GPC establecida para Colombia (9) las conductas clínicas que constituyen una práctica estándar para las cuales no existe duda respecto a sus beneficios, son presentadas como puntos de buena práctica clínica, los cuales se consideran prácticas en las que existe un obvio balance en el que los efectos deseables superan los efectos indeseables y no se considera necesaria la conducción de estudios que respalden dicha acción.

5.7. Presentación de las recomendaciones

Las recomendaciones correspondientes a las preguntas actualizadas, fueron categorizadas y presentadas como sigue:

- Recomendaciones que presentan una conducta clínica no contemplada en la primera edición de la guía, con base en los resultados de la revisión de evidencia: 2017 – Nueva.
- Recomendaciones que modifican una conducta clínica contemplada en la primera edición de la guía, con base en los resultados de la revisión de evidencia: 2017 – Modificada.
- Recomendaciones que presentan sin modificación una conducta clínica contemplada en la primera edición de la guía, con base en los resultados de la revisión de evidencia: 2017 – No modificada.

- Recomendaciones que presentan sin modificación una conducta clínica contemplada en la primera edición de la guía, y que no estuvo contemplada en la búsqueda debido al enfoque de la pregunta de la actualización: 2013.

Las recomendaciones correspondientes a las preguntas no priorizadas para actualización, son presentadas sin modificación en el resumen de recomendaciones y son identificadas como: 2013.

Los puntos de buena práctica clínica que fueron incluidos o ajustados como producto de la actualización de las preguntas priorizadas, son identificados como: Nuevo o Modificado, respectivamente.

Las diferencias entre las recomendaciones de la primera edición de la guía y las recomendaciones de la actualización, correspondientes a las preguntas actualizadas, son presentadas en el Anexo 14 - 2017.

5.8. Implementación

Para la identificación de las recomendaciones susceptibles de ser *clave* o *trazadoras* en el proceso de implementación de la GPC, diez expertos clínicos y tres expertos metodológicos participaron en la aplicación de la Herramienta 13 de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (9). Esta herramienta fue aplicada a todas las recomendaciones de la GPC (Ver Anexo 15 – 2017).

Los expertos del GDG identificaron barreras y facilitadores de las recomendaciones clave teniendo en cuenta las características de los usuarios de la GPC y del sistema de salud (Ver Anexo 16 - 2017). A partir de esta identificación se estructuraron las estrategias que pueden garantizar el proceso de implementación.

Se revisaron y actualizaron los indicadores de implementación con base en las recomendaciones clave identificadas, y se suprimieron los indicadores de la primera edición de la GPC no alineados con dichas recomendaciones.

Todas las recomendaciones clave son identificadas con el siguiente símbolo: 

Referencias

1. Clarke SJ, Yip S, Brown C, van Hazel GA, Ransom DT, Goldstein D, et al. Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis [corrected]. European journal of cancer (Oxford, England:. 2011 Aug;1990) 47(12):1826-36. PubMed PMID: CN-00799371 UPDATE.

2. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE– FEDESALUD. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Colombia 2013.

3. Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies United Kingdom: Elsevier Ltd (Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, United Kingdom); 2013 [cited 37 (Jia, Lu, Wu, Huang, Chen) Department of General Surgery, XinHua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China]. 3:[197-206]. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed15&NEWS=N&AN=52430424 .

4. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.

5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. Journal of Clinical Epidemiology. 2011 4//;64(4):395-400.

6. Jia J, Ren J, Yan D, Xiao L, Sun R. Association between the XRCC6 polymorphisms and cancer risks: a systematic review and meta-analysis. Medicine. 2015;94(1):e283.

7. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of Clinical Epidemiology. 2011 4//;64(4):401-6.

8. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, Montori VM, Brito JP, Norris S, Elbarbary M, Post P, Nasser M, Shukla V, Jaeschke R, Brozek J, Djulbegovic B, Guyatt G. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. 66: 726-35, 2013.

9. Ministerio de Salud y de la Protección Social, Fundación Santafé de Bogotá. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Versión completa final MARZO DE 2014.

6. METODOLOGÍA DE LA PRIMERA EDICIÓN

Los procedimientos metodológicos descritos a continuación siguen los pasos señalados en el documento: “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano” (1)

6.1. Fase preparatoria

En noviembre de 2009 se divulgó la convocatoria del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS) y del Ministerio de la Protección Social de Colombia (quienes para la presente guía se denominan organismos gestores de la GPC) que tenía por objeto desarrollar 25 guías de práctica clínica para las condiciones de salud priorizadas. Dentro de esta convocatoria una de las condiciones descritas correspondió al cáncer colorrectal en las áreas de detección temprana, diagnóstico, atención integral, rehabilitación, seguimiento e indicadores de implementación para las recomendaciones que surjan de esta guía.

A partir de esta fecha el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y la Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social (FEDESALUD) realizaron un convenio interinstitucional con el fin de establecer los términos jurídicos y logísticos de las instituciones coordinadoras del desarrollo de la GPC para el cáncer colorrectal y otras entidades oncológicas.

A continuación se describen los pasos de la fase preparatoria

Paso 1: Constitución del grupo desarrollador de la Guía de práctica clínica:
El grupo desarrollador de la guía (GDG)estuvo integrado por profesionales del Instituto Nacional de Cancerología, la Asociación Colombiana de Gastroenterología, Asociación Colombiana de Coloproctología, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, Asociación Colombiana de Radiología, Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica, Asociación Colombiana de Enfermeras Oncólogas, Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos, Asociación Colombiana de Rehabilitación, Asociación Colombiana de Cirugía, Sociedad Colombiana de Patología, el Instituto de Salud Pública de México y FEDESALUD; las anteriores entidades fueron contactadas durante los meses de noviembre y diciembre de 2009.

Paso 2: Identificación de conflictos de interés:
Con el fin de garantizar la transparencia de la elaboración de la GPC, cada uno de los integrantes del grupo desarrollador recibió el formato de declaración de conflictos de interés para su respectivo diligenciamiento (Anexo 2 - 2013), y un instructivo con una explicación detallada de cada uno de los tipos de conflictos de interés en los que se puede incurrir denominado código de conflictos de interés. Luego del diligenciamiento por parte de cada integrante del grupo desarrollador, los formatos fueron analizados por una tríada de miembros del mi smo grupo a través del formato de análisis de declaración de conflictos de interés (Anexo 3 - 2013).

6.2. Definición de las preguntas clínicas y económicas

Las preguntas clínicas y económicas desarrolladas durante la fase preparatoria en el protocolo de investig ación fueron presentadas durante la reunión de socialización del documento de alcance y preguntas, desarrollada el día 28 de Junio de 2011 en el Instituto Nacional de Cancerología; las observaciones y comentarios al documento presentado se recibieron durante un mes posterior a la socialización, a través de una plataforma en Internet diseñada para tal fin. En total participaron 85 actores externos quienes recibieron respuesta del grupo desarrollador (Anexo 4 - 2013).

La construcción y definición de las preguntas clínicas fue realizada bajo los lineamientos de la "Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano" del Ministerio de la Protección Social (1). A partir del listado final de preguntas clínicas se elaboraron las preguntas clínicas específicas con la estrategia PECO y PECO + R para las preguntas económicas (Anexo 5 - 2013).

Como parte del proceso se realizó un consenso no formal del GDG que contó con la participación de expertos temáticos en diferentes áreas del manejo clínico del cáncer colorrectal, expertos en enfermería oncológica expertos en el desarrollo de evaluaciones económicas y pacientes. El GDG mediante el uso de una matriz de priorización, estableció las preguntas que fueron puestas a consideración para su subsecuente desarrollo.

Los criterios que se tuvieron en cuenta para realizar la priorización de las preguntas fueron:

a. Existencia de evidencia (revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y cohortes) que demostrara la eficacia de las intervenciones en evaluación para desenlaces finales en salud relacionados con cáncer, como: disminución en la incidencia y mortalidad por cáncer, aumento de la supervivencia global y/o supervivencia libre de enfermedad, respuesta tumoral, entre otros.

b. Existencia de más de una intervención para la misma condición en salud.

6.3. Identificación y graduación de desenlaces

Con el fin de establecer la relevancia de los desenlaces clínicos se utilizó el sistema GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que clasifica los desenlaces dependiendo del puntaje otorgado por los miembros del grupo desarrollador en tres categorías en una escala de 1 a 9: críticos (7 a 9 puntos), importante no crítico (4 a 6 puntos) y no importantes (1 a 3 puntos). Los desenlaces evaluados como críticos fueron los únicos incluidos en las preguntas clínicas específicas. Tabla 1.

Tabla 1. Graduación de los desenlaces clínicos y económicos

Desenlaces clínicos críticos	Desenlaces de evaluación económica críticos	Desenlaces clínicos importantes no críticos
Incidencia	Reducción de la incidencia por cáncer colorrectal	Acceso oportuno a los servicios de salud
Mortalidad global	Reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal	Acceso a las intervenciones diagnósticas y terapéuticas de acuerdo a la evidencia
Mortalidad por cáncer colorrectal	Disminución en la mortalidad debida a procedimientos innecesarios	Calidad de vida de familiares y cuidadores
Exactitud de las pruebas diagnósticas: Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN	Disminución en la morbilidad debida a procedimientos innecesarios	Compromiso del paciente
Calidad de la colonoscopia	Disminución en la frecuencia de realización de procedimientos innecesarios	
Riesgo/Seguridad	Reducción de la mortalidad por complicaciones quirúrgicas	
Supervivencia global	Reducción decomplicaciones quirúrgicas	
Supervivencia libre de enfermedad	Reducción de tiempo hospitalario	
Supervivencia libre de progresión/Tiempo libre de progresión	Supervivencia global	
Calidad de vida de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad	
Morbilidad quirúrgica: Goteo anastomótico	Calidad de vida de pacientes	
Incidencia de TVP	Eventos adversos	
Incidencia de embolismo pulmonar		
Recurrencia local/ control local		
Recurrencia a distancia		
Duración de estancia hospitalaria		
Mortalidad postoperatoria		
Eventos adversos		
Eventos secundarios:toxicidad		
Respuesta tumoral		
Resecabilidad		
Función sexual y reproductiva		
Función excretoria		
Calidad del reporte histopatológico		

6.4. Fase de desarrollo de la guía

La construcción de la GPC para cáncer de colon y recto se llevó a cabo en dos etapas: una primera etapa de adaptación de guías ya existentes en la literatura, la cual permitió identificar las áreas y las preguntas susceptibles de un proceso de adaptación. Adicionalmente se realizó búsquedas de literatura para actualizar la evidencia contenida en las guías de práctica clínica a adaptar. En una segunda se efectuó la búsqueda de la literatura para encontrar evidencia que respondiera aquellas preguntas que no estaban contenidas en las guías de práctica clínica, esta etapa se denomino proceso de novo.

6.5. Proceso de adaptación y actualización

El proceso de adaptación de Guías de Práctica Clínica (GPC) se realizó de acuerdo con la recomendación del Ministerio de Protección Social (1) y que están en consonancia con la metodología del grupo ADAPTE (2)con el fin de identificar las guías que puedan ser aplicables en el contexto colombiano. La adaptación de una Guía de Práctica Clínica se define como un "… enfoque sistemático con el fin de considerar el uso y/o modificación de una guía desarrollada por una organización para la aplicación en un contexto diferente.La adaptación puede ser usada como una alternativa del desarrollo de una guía de novo, donde las guías están disponibles o con el fin de ajustar las recomendaciones a un contexto local" (2).

6.6. Búsqueda sistemática de las guías de práctica clínica

La fase de inicio del proceso de ADAPTE contempla identificar la existencia de GPC o actualización de las mismas (2). Los criterios de elegibilidad de las GPC fueron:

- Fecha de realización o de actualización no mayor a cinco años. Esta restricción se estableció con el fin de garantizar información actualizada y la inclusión de resultados de ensayos clínicos recientes.
- El tópico tratado por la guía debía incluir uno o más de las siguientes áreas: tamización o detección temprana, diagnóstico, tratamiento quirúrgico, tratamiento oncológico, tratamiento radioterápico, patología, seguimiento o rehabilitación del cáncer colorrectal.
- Debía incluir la metodología usada para la realización de la GPC de manera explícita dentro de la guía o en un documento anexo, esto con el objeto de reproducirla al momento de realizar la actualización. Adicionalmente debía encontrarse disponible las tablas de evidencia de las GPC para poder incluir claramente la evidencia que soportaba las recomendaciones a adaptar.

En este proceso no se tuvieron en cuenta guías de práctica clínica en idiomas diferentes al español, al francés y al inglés.

Las fuentes de búsqueda de las GPC se citan en la Tabla 2.

Tabla 2. Fuentes de información consultadas para la obtención de guías de práctica clínica

Buscador	Bases de datos
EMBASE	Excerpta Medica Data Base (EMBASE)
OVID	American College of Physicians (ACP) Journal Club Cochrane Central Register of Controlled Trials Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Methodology Register Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Health Technology Assessment (HTA) National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) MEDLINE In- Process & Other Non-Indexed Citations Ovid MEDLINE Daily Update Ovid Nursing Database
BVS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) MEDLINE Scientific Electronic Library Online (SciELO) Biblioteca Cochrane Cidades/Municípios Saudáveis (CidSaúde) Literatura del Caribe en Ciencias de la Salud (MedCarib) Pan American Health Organization (PAHO) World Health Organization Library Information System (WHOLIS) Repositorio del Campus Virtual en Salud Pública (CVSP)
PUBMED	MEDLINE PubMed In-process citations OLD MEDLINE Life science journals PubMed Central National Center for Biotechnology Information (NCBI) Bookshelf

6.7. Adaptación de las estrategias de búsqueda

Para cada pregunta se reporta la estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE usando la sintaxis de Ovid[1] y traducida al lenguaje de las demás plataformas.

Traducción a Embase

Los términos MeSH fueron introducidos sin modificaciones, pues embase.com los convierte automáticamente a términos Emtree. Se introdujeron términos Emtree adicionales cuando se creyó pertinente. Para las demás palabras clave se tradujeron los campos de búsqueda equivalentes (por ejemplo, conversión del campo.ti a:ti para título o.pt a:it para tipo de publicación). El campo por defecto de Ovid (.mp), sin equivalente en Embase, fue llevado a sus componentes individuales: título, resumen, fabricante de dispositivo o medicamento, nombre comercial de medicamento y encabezados indexados (:ti,ab,df,mn,tn,tt,de). El campo texto (.tw) fue traducido a sus componentes título, resumen y nombre comercial de medicamento (:ti,ab,tn). Los subencabezados flotantes (.fs en Ovid) inexistentes en Embase fueron omitidos.

[1] Para mayor información consultar http://www.ovid.com/site/help/documentation/ospa/es/index.htm

Al momento de realizar las búsquedas embase.com no permitía buscar frases con palabras truncadas, lo que obligó a hacer aproximaciones. Se usó el operador de proximidad NEXT/1 junto con comillas para ensamblar frases. Sin embargo, en otras situaciones el término original de búsqueda tuvo qué modificarse; ver ejemplo en la tabla 3.

Tabla 3. Ejemplo traducción a la sintaxis de embase de término de búsqueda en Ovid

Término de búsqueda en Ovid	Traducción a la sintaxis de embase.com
comput$ tomogra$	comput* NEXT/1 tomogra*
external beam radio$	'external beam' NEXT/1 radio*
preoperat$ systemic therap$	Puesto que preoperat* NEXT/1 systemic NEXT/1 therap* no es posible, se adaptó a preoperat* NEXT/1 'systemic therapy' OR preoperat* NEXT/1 'systemic therapies'
lymph$ node$ resect$	Las posibles variantes de cada palabra como resultado del comodín fueron combinadas y unidas con el operador OR. ('lymph node' NEXT/1 resect*) OR ('lymph nodes' NEXT/1 resect*) OR ('lymphatic node' NEXT/1 resect*) OR ('lymphatic nodes' NEXT/1 resect*)

Traducción a CDSR

Para el momento de la búsqueda la plataforma Ovid no admitía el uso de encabezados MeSH, subencabezados flotantes ni campos de texto (.tw) para ésta base. Los dos primeros fueron traducidos al campo.kw (palabras clave), mientras que Ovid traduce automáticamente el tercero al campo por defecto (que en ésta base incluye título, resumen, palabras clave, nota al pie y texto completo), incrementando la sensibilidad de la búsqueda. Se buscó directamente en la página de la biblioteca Cochrane (la cual permite la búsqueda utilizando términos MeSH) cuando se consideró necesario.

Traducción a DARE

Para el momento de la búsqueda la plataforma Ovid no admitía el uso de encabezados MeSH ni subencabezados flotantes, los cuales fueron traducidos al campo.kw (palabras clave).
Adicionalmente, para la búsqueda en BVS, todas las palabras clave fueron traducidas al español (incluyendo términos DeCS) y se corrió la estrategia en todos los campos en lugar de especificar campos de búsqueda.

Filtros

No se usaron filtros en las búsquedas de guías de práctica clínica. Sin embargo, para todos los buscadores excepto BVS, se establecieron límites de idioma (español, inglés, francés y alemán) y año de publicación (2006 en adelante).

Búsqueda manual

La búsqueda manual de guías de práctica clínica incluyó cuatro fuentes de información:

- Buscadores de guías de práctica clínica como Trip Database, Guidelines International Network (G-I-N) y National Guidelines Clearinghouse (NGC).
- Páginas Web de organizaciones reconocidas internacionalmente que desarrollan guías de práctica clínica como National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y New Zealand Guidelines Group (NZGG).
- Publicaciones en páginas Web de asociaciones científicas y otras instituciones que producen recomendaciones para la práctica clínica.
- Inventario de documentos sugeridos por los expertos clínicos y guías referidas en otras guías de práctica clínica.

En el Anexo 6 - 2013 se detalla el proceso de búsqueda y selección de las guías. En el proceso pareado de preselección de las referencias hubo acuerdo de no inclusión en un 91% (4023/4414), acuerdo de inclusión en un 3% (121/4414) y desacuerdo o dudas en un 6% (270/4414), de las cuales se seleccionaron 82.

6.8. Identificación de las áreas temáticas cubiertas por cada guía

A cada GPC seleccionada se aplicó la herramienta PIPOH descrita en la metodología ADAPTE para determinar las áreas cubiertas por cada guía candidata al proceso de adaptación (Anexo 7 - 2013); posteriormente se registraron las siguientes características de cada una de las guías de práctica clínica: título, organización, año, país, idioma y fecha final de búsqueda (Anexo 8 - 2013).

6.9. Evaluación de las guías de práctica clínica

Aunque el grupo ADAPTE considera como instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica el instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation),la guía del Ministerio de Protección Social de Colombia sugiere el instrumento DELBI (Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung) pues incorpora dos dominios que exploran la aplicabilidad al Sistema de Salud y el desarrollo metodológico cuando se usan las guías existentes (2). Por esta razón, se evaluó con el instrumento DELBI a un total de 82 guías previamente seleccionadas. Cada guía se calificó por tres evaluadores entrenados: dos integrantes del grupo metodológico y un miembro del grupo clínico. El listado de guías analizadas se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4. Guías de práctica clínica seleccionadas para la aplicación del instrumento DELBI

#	Título	Organización	Año	País
1	OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario	AATRM	2006	España
2	OncoGuía de colon y recto	AATRM	2008	España
5	Colorectal Cancer Screening	ACG	2009	Estados Unidos

#	Título	Organización	Año	País
6	Management of Colorectal Cancer	ACGBI	2007	Reino Unido
7	Malignant Large Bowel Obstruction and Anal Fistula	ACGBI	2006	Reino Unido
9	Appropriateness criteria: suspected liver metastases	ACR	2011	Estados Unidos
10	Appropriateness criteria: resectable rectal cancer	ACR	2008	Estados Unidos
12	Appropriateness criteria: rectal cancer metastatic disease at presentation	ACR	2010	Estados Unidos
13	Appropriateness criteria: pretreatment staging of colorectal cancer	ACR	2008	Estados Unidos
14	Appropriateness criteria: local excision in early-stage rectal cancer	ACR	2010	Estados Unidos
15	Appropriateness criteria: colorectal cancer screening	ACR	2006	Estados Unidos
16	Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps	ACR; ACS; USMSTFCC	2008	Estados Unidos
23	Colonoscopy Surveillance after Polypectomy	ACS; USMSTFCC	2006	Estados Unidos
27	Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease	AGA	2010	Estados Unidos
31	Metastatic colorectal cáncer	AHS	2010	Canadá
32	Early stage rectal cáncer	AHS	2010	Canadá
33	Early stage colon cáncer	AHS	2010	Canadá
34	Ulcerative colitis	APWGCC	2010	Transnacional
35	Colorectal cancer screening	APWGCC	2008	Transnacional
36	Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer	ASCO	2006	Estados Unidos
41	Modifications in endoscopic practice for the elderly	ASGE	2006	Estados Unidos
43	Endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease	ASGE	2006	Estados Unidos
44	Colorectal cancer screening and surveillance	ASGE	2006	Estados Unidos
45	Prevención del cáncer colorrectal	Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano	2009	España
52	Colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups	British Society of Gastroenterology; ACGBI	2010	Inglaterra
53	Screening individuals at average risk for developing colorectal cancer	Canadian Association of Gastroenterology	2010	Canadá
54	Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection benefits versus risks	Canadian Association of Gastroenterology	2009	Canadá
55	CT Colonography Standards	Canadian Association of Radiologists	2010	Canadá
61	The Role of IMRT in Gastrointestinal Cancers	CCO	2010	Canadá
62	The Role of Bevacizumab (Avastin) Combined With Chemotherapy in the Treatment of Patients With Advanced Colorectal Cancer	CCO	2008	Canadá

#	Título	Organización	Año	País
64	Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer	CCO	2008	Canadá
65	PET Imaging in Colorectal Cancer	CCO	2010	Canadá
68	Optimization of Colorectal Cancer Surgery and Pathology	CCO	2010	Canadá
73	Guaiac fecal occult blood test (FOBT)	CCO	2008	Canadá
75	Follow-up of Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer	CCO	2010	Canadá
76	Cross-sectional imaging in colorectal cancer	CCO	2006	Canadá
77	Colonoscopy Standards	CCO	2007	Canadá
78	Adjuvant Systemic Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection	CCO	2008	Canadá
79	Detección Oportuna y Diagnóstico de Cáncer de Colony Recto no Hereditario en Adultos en Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención	CENETEC	2008	México
85	Utilisation du cétuximab (IMC-C225, Erbitux) pour le traitement du cancer colorectal métastatique	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie	2006	Canadá
86	Utilisation du bévacizumab (Avastin) pour le traitement du cancer colorectal métastatique	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie	2006	Canadá
89	Oncoguía del cáncer colorrectal de la comunidad valenciana	Consellería de Sanitat de la Comunitat Valenciana	2007	España
93	Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan?	EGAPP	2009	Estados Unidos
95	Appropriateness of colonoscopy in Europe: Surveillance after polypectomy and after resection of colorectal cancer	EPAGE	2009	Transnacional
96	Appropriateness of colonoscopy in Europe: Screening for colorectal cancer	EPAGE	2009	Transnacional
97	Appropriateness of colonoscopy in Europe: Chronic diarrhea and known inflammatory bowel disease	EPAGE	2009	Transnacional
105	Multidisciplinary Rectal Cancer Management	ESMO; ESSO; ESTRO	2009	Transnacional
113	Colorectal carcinoma	German Society for Digestive and Metabolic Diseases; German Cancer Society	2010	Alemania
115	Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis	IARC	2010	Transnacional
123	Tamización de cáncer colorrectal para Colombia	Instituto Nacional de Cancerología	2011	Colombia
125	Laparoscopic surgery for colorectal cancer	Italian Society of Colo-Rectal Surgery	2007	Italia
128	Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers	NACFLM	2009	Estados Unidos
131	Rectal Cancer	NCCN	2011	Estados Unidos
132	Colorectal Cancer Screening	NCCN	2010	Estados Unidos
133	Colon Cancer	NCCN	2011	Estados Unidos
134	Prevention, Early Detection and Management of Colorectal Cancer	NHMRC	2005	Australia
140	Use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer	NICE	2003	Inglaterra

#	Título	Organización	Año	País
142	Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases	NICE	2009	Inglaterra
143	Preoperative high dose rate brachytherapy for rectal cancer	NICE	2006	Inglaterra
144	Laparoscopic surgery for colorectal cancer	NICE	2006	Inglaterra
147	Diagnosis and management of colorectal cancer	NICE	2011	Inglaterra
148	Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas	NICE	2011	Inglaterra
150	Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer	NICE	2009	Reino Unido
151	Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer	NICE	2007	Inglaterra
153	Management of Early Colorectal Cancer	NZGG	2011	Nueva Zelanda
158	Prevención del Cáncer Colorrectal	Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas	2004	Argentina
159	Bevacizumab (Avastin MD) dans le traitement du cancercolorectal métastatique	Programme de Gestion Thérapeutique des médicaments	2007	Canadá
162	Ostomy Care and Management	RNAO	2009	Canadá
165	Laparoscopic Resection of Curable Colon and Rectal Cancer	SAGES	2006	Estados Unidos
166	Diagnostic Laparoscopy	SAGES	2007	Estados Unidos
169	Cancerologie Digestive: Pratiques Chirurgicales	Societe Francaise De Chirurgie Digestive & Association De Chirurgie Hepatobiliaire Et De Transplantation Hepatique	2009	Francia
174	Occult blood in: Laboratory medicine practice guidelines	The National Academy of Clinical Biochemistry	2006	Estados Unidos
175	Rectal cáncer	The National Working Group on Gastrointestinal Cancers	2008	Países Bajos
176	Hereditary colorectal cáncer	The National Working Group on Gastrointestinal Cancers	2009	Países Bajos
177	Colon cáncer	The National Working Group on Gastrointestinal Cancers	2008	Países Bajos
181	Screening for colorectal cáncer	USPSTF	2008	Estados Unidos
182	Routine Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for the Primary Prevention of Colorectal Cancer	USPSTF	2007	Estados Unidos
185	Use of anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer	Cripps C *et al*	2010	Canadá
186	Use of 18F-FDG PET in oncology	Fletcher JW *et al*	2008	Estados Unidos
190	Resection of colorectal cancer liver metastases	Garden OJ *et al*	2006	Reino Unido
193	Management of colorectal liver metastases in the Netherlands	Bipat S *et al*	2007	Países Bajos

#	Título	Organización	Año	País
201	Colonoscopy Surveillance after Cancer Resection	ACS; USMSTFCC	2006	Estados Unidos

Las guías se categorizaron teniendo en cuenta los criterios definidos y adaptados por la guía metodológica del Ministerio de Protección Social de Colombia (1) Tabla 5.

Tabla 5. Criterios de calificación de las guías de práctica clínica

Muy recomendada para adaptación: Cuatro o más dominios por encima de 60%, uno de los cuales debe ser el dominio tres.
Recomendada para adaptación con modificaciones: Tres dominios por encima de 60%, uno de los cuales debe ser el dominio tres, y al menos un dominio restante por encima de 30%.
No recomendada para adaptación: Cualquiera de los siguientes: Dominio tres menor o igual a 60%. Dos dominios o menos por encima de 60%, uno de los cuales debe ser el dominio tres. Tres dominios por encima de 60%, uno de los cuales debe ser el dominio tres, con los dominios restante por debajo de 30%.
Nota: para la clasificación no se tuvo en cuenta el puntaje del dominio ocho (Rigor metodológico del desarrollo cuando se han usado guías existentes).

Los resultados de la calificación se presentan en la Tabla 6. Se resaltan en verde oscuro las puntuaciones por encima de 60% y en verde claro aquellas entre 30% y 60%. La misma información se representa gráficamente para los primeros siete dominios en las figuras 1 a 7. En estas figuras cada radio corresponde a una guía y la puntuación va de cero (centro de la figura) a 100 (perímetro de la figura), las guías de mayor calidad quedan ubicadas en el perímetro.

Tabla 6. Puntuación de los diferentes dominios del instrumento DELBI

Guía	Dominio DELBI 1	2	3	4	5	6	7	8	Clasificación de la guía
1	61.1%	20.8%	29.8%	64.6%	25.0%	12.5%	44.4%	13.3%	No recomendada
2	61.1%	25.0%	28.6%	70.8%	44.4%	33.3%	52.8%	10.0%	No recomendada
5	48.1%	22.2%	28.6%	72.2%	29.6%	0.0%	38.9%		No recomendada
6	74.1%	41.7%	42.9%	77.8%	29.6%	22.2%	64.8%		No recomendada
7	44.4%	5.6%	33.3%	58.3%	7.4%	27.8%	31.5%		No recomendada
9	48.1%	27.8%	34.9%	58.3%	0.0%	0.0%	29.6%		No recomendada
10	51.9%	27.8%	38.1%	50.0%	3.7%	0.0%	18.5%		No recomendada
12	48.1%	25.0%	49.2%	63.9%	11.1%	0.0%	38.9%		No recomendada
13	44.4%	25.0%	49.2%	61.1%	14.8%	0.0%	37.0%		No recomendada
14	55.6%	27.8%	47.6%	58.3%	0.0%	5.6%	25.9%		No recomendada
15	55.6%	33.3%	50.8%	63.9%	18.5%	0.0%	46.3%		No recomendada
16	63.0%	25.0%	22.2%	47.2%	25.9%	44.4%	37.0%		No recomendada
23	63.0%	25.0%	39.7%	61.1%	11.1%	16.7%	40.7%		No recomendada
27	59.3%	19.4%	33.3%	66.7%	22.2%	27.8%	35.2%		No recomendada
31	55.6%	8.3%	28.6%	52.8%	3.7%	33.3%	25.9%		No recomendada
32	48.1%	22.2%	30.2%	61.1%	3.7%	11.1%	44.4%		No recomendada
33	38.9%	4.2%	16.7%	50.0%	0.0%	25.0%	30.6%		No recomendada
34	37.0%	27.8%	41.3%	63.9%	0.0%	22.2%	33.3%		No recomendada
35	55.6%	30.6%	42.9%	63.9%	22.2%	33.3%	40.7%		No recomendada
36	51.9%	36.1%	38.1%	72.2%	11.1%	55.6%	35.2%		No recomendada
41	74.1%	22.2%	38.1%	55.6%	18.5%	0.0%	37.0%		No recomendada
43	51.9%	13.9%	31.7%	44.4%	11.1%	0.0%	25.9%		No recomendada
44	63.0%	19.4%	36.5%	63.9%	11.1%	11.1%	31.5%		No recomendada
45	85.2%	36.1%	69.8%	97.2%	55.6%	55.6%	61.1%	37.8%	Muy recomendada
52	63.0%	27.8%	46.0%	72.2%	51.9%	5.6%	48.1%	33.3%	No recomendada
53	66.7%	13.9%	25.4%	55.6%	22.2%	38.9%	37.0%	15.6%	No recomendada
54	37.0%	13.9%	44.4%	50.0%	11.1%	44.4%	35.2%		No recomendada
55	38.9%	29.2%	26.2%	58.3%	44.4%	0.0%	36.1%	6.7%	No recomendada
61	58.3%	50.0%	42.9%	64.6%	33.3%	45.8%	56.9%		No recomendada
62	66.7%	25.0%	58.7%	63.9%	3.7%	33.3%	38.9%		No recomendada
64	70.4%	22.2%	55.6%	66.7%	3.7%	61.1%	44.4%		No recomendada
64	80.6%	41.7%	70.2%	64.6%	27.8%	54.2%	55.6%		Recomendada con modificaciones
65	74.1%	25.0%	69.8%	75.0%	0.0%	27.8%	48.1%		Recomendada con modificaciones
68	75.0%	18.8%	59.5%	72.9%	11.1%	37.5%	40.3%	55.0%	No recomendada
73	55.6%	25.0%	50.8%	52.8%	14.8%	38.9%	42.6%		No recomendada
75	66.7%	20.8%	57.1%	58.3%	16.7%	50.0%	41.7%		No recomendada
76	88.9%	33.3%	76.2%	77.8%	7.4%	50.0%	51.9%		Recomendada con modificaciones
77	50.0%	37.5%	54.8%	41.7%	0.0%	33.3%	41.7%		No recomendada
78	72.2%	16.7%	54.8%	58.3%	0.0%	50.0%	44.4%		No recomendada
79	88.9%	33.3%	65.1%	80.6%	11.1%	33.3%	55.6%	42.2%	Recomendada con modificaciones
85	66.7%	38.9%	58.7%	69.4%	25.9%	33.3%	44.4%	60.0%	No recomendada
86	63.0%	22.2%	41.3%	61.1%	14.8%	44.4%	37.0%	35.6%	No recomendada
89	37.0%	19.4%	38.1%	63.9%	25.9%	22.2%	53.7%		No recomendada
93	70.4%	13.9%	60.3%	69.4%	11.1%	27.8%	29.6%		No recomendada
95	70.4%	22.2%	52.4%	66.7%	14.8%	38.9%	53.7%	51.1%	No recomendada
96	55.6%	25.0%	44.4%	44.4%	11.1%	27.8%	46.3%	44.4%	No recomendada

Guía	Dominio DELBI 1	2	3	4	5	6	7	8	Clasificación de la guía
97	51.9%	16.7%	34.9%	55.6%	11.1%	11.1%	33.3%		No recomendada
105	37.0%	30.6%	28.6%	38.9%	18.5%	0.0%	33.3%		No recomendada
113	59.3%	27.8%	63.5%	80.6%	18.5%	50.0%	50.0%		No recomendada
115	81.5%	61.1%	69.8%	88.9%	85.2%	50.0%	75.9%		Muy recomendada
123	66.7%	44.4%	63.5%	77.8%	33.3%	50.0%	37.0%	44.4%	Recomendada con modificaciones
125	77.8%	25.0%	47.6%	75.0%	44.4%	0.0%	44.4%		No recomendada
128	48.1%	36.1%	30.2%	63.9%	18.5%	22.2%	40.7%	24.4%	No recomendada
131	29.6%	16.7%	23.8%	41.7%	3.7%	27.8%	31.5%		No recomendada
132	63.0%	22.2%	28.6%	69.4%	11.1%	22.2%	51.9%		No recomendada
133	48.1%	25.0%	36.5%	55.6%	18.5%	11.1%	50.0%		No recomendada
134	77.8%	41.7%	73.0%	83.3%	63.0%	33.3%	64.8%		Muy recomendada
140	63.0%	41.7%	60.3%	72.2%	59.3%	27.8%	42.6%		Recomendada con modificaciones
142	29.6%	11.1%	42.9%	47.2%	3.7%	5.6%	31.5%		No recomendada
143	63.9%	43.8%	67.9%	66.7%	52.8%	37.5%	62.5%		Muy recomendada
147	85.2%	61.1%	68.3%	86.1%	48.1%	77.8%	63.0%		Muy recomendada
148	92.6%	63.9%	81.0%	94.4%	74.1%	61.1%	79.6%		Muy recomendada
150	92.6%	50.0%	68.3%	83.3%	70.4%	50.0%	72.2%		Muy recomendada
151	70.4%	30.6%	58.7%	72.2%	37.0%	27.8%	50.0%		No recomendada
153	66.7%	47.2%	65.1%	91.7%	14.8%	66.7%	64.8%	44.4%	Muy recomendada
158	77.8%	33.3%	27.0%	66.7%	3.7%	61.1%	37.0%	11.1%	No recomendada
159	55.6%	16.7%	41.3%	52.8%	29.6%	0.0%	29.6%		No recomendada
162	63.0%	50.0%	61.9%	75.0%	44.4%	44.4%	57.4%		Recomendada con modificaciones
165	55.6%	16.7%	41.3%	47.2%	7.4%	27.8%	31.5%		No recomendada
166	33.3%	8.3%	36.5%	47.2%	18.5%	22.2%	27.8%		No recomendada
169	66.7%	38.9%	55.6%	58.3%	11.1%	22.2%	40.7%		No recomendada
174	66.7%	19.4%	41.3%	61.1%	3.7%	22.2%	33.3%		No recomendada
175	74.1%	44.4%	68.3%	75.0%	25.9%	11.1%	59.3%	42.2%	Recomendada con modificaciones
176	74.1%	47.2%	61.9%	77.8%	48.1%	5.6%	66.7%		Muy recomendada
177	59.3%	44.4%	69.8%	83.3%	37.0%	5.6%	55.6%		No recomendada
181	63.0%	13.9%	60.3%	75.0%	11.1%	22.2%	44.4%		Recomendada con modificaciones
182	74.1%	22.2%	52.4%	72.2%	11.1%	33.3%	42.6%		No recomendada
185	55.6%	11.1%	7.9%	44.4%	3.7%	33.3%	18.5%		No recomendada
186	66.7%	33.3%	57.1%	50.0%	7.4%	0.0%	38.9%		No recomendada
190	63.0%	27.8%	54.0%	72.2%	18.5%	38.9%	40.7%		No recomendada
193	38.9%	20.8%	31.0%	41.7%	5.6%	8.3%	33.3%		No recomendada
201	70.4%	30.6%	41.3%	61.1%	11.1%	16.7%	46.3%		No recomendada

Figura 1. Diagrama radial de la puntuación del dominio uno (Alcance y Objetivos)

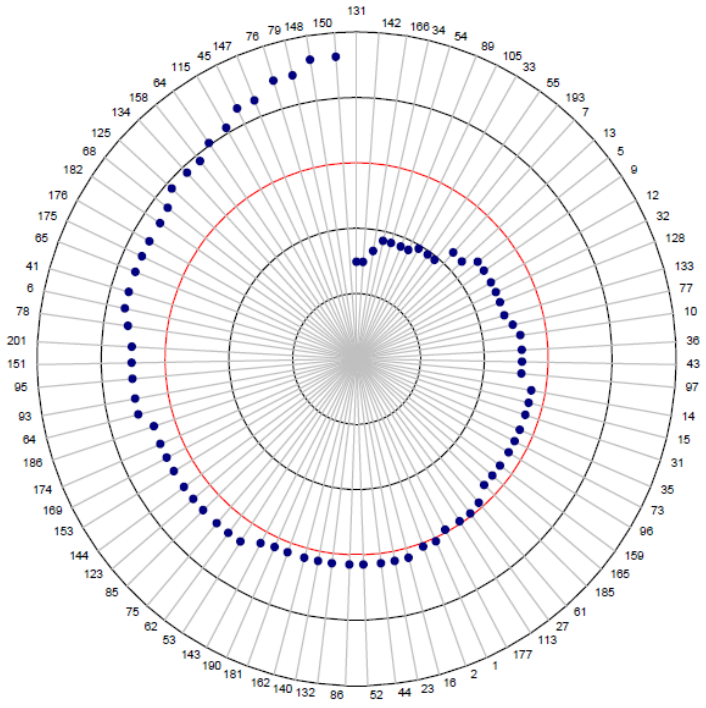


Figura 2. Diagrama radial de la puntuación del dominio dos (Participación de los implicados)

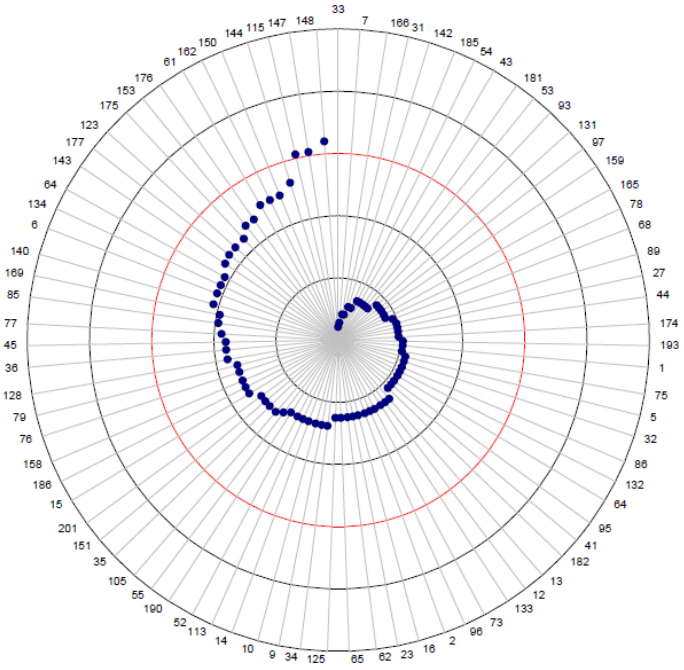


Figura 3. Diagrama radial de la puntuación del dominio tres (Rigor Metodológico)

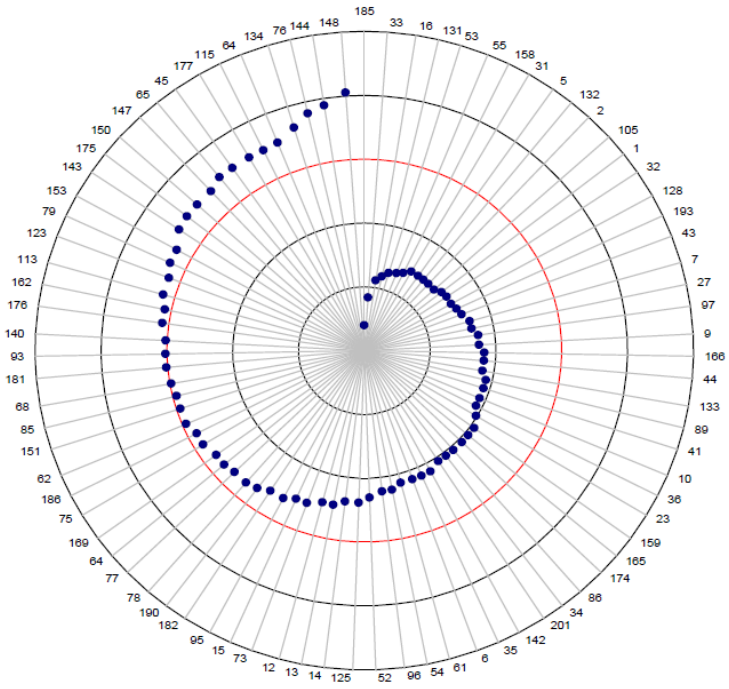


Figura 4. Diagrama radial de la puntuación del dominio cuatro (Claridad)

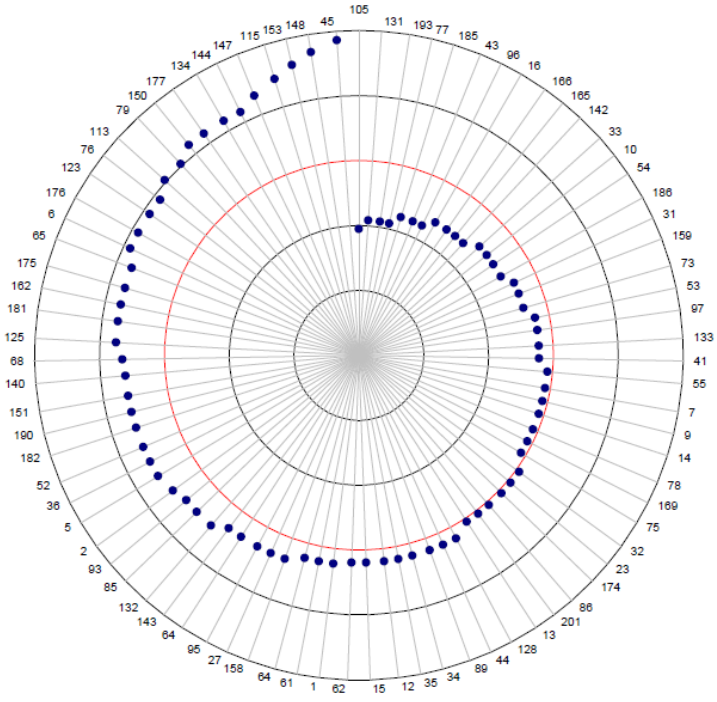


Figura 5. Diagrama radial de la puntuación del dominio cinco (Aplicabilidad)

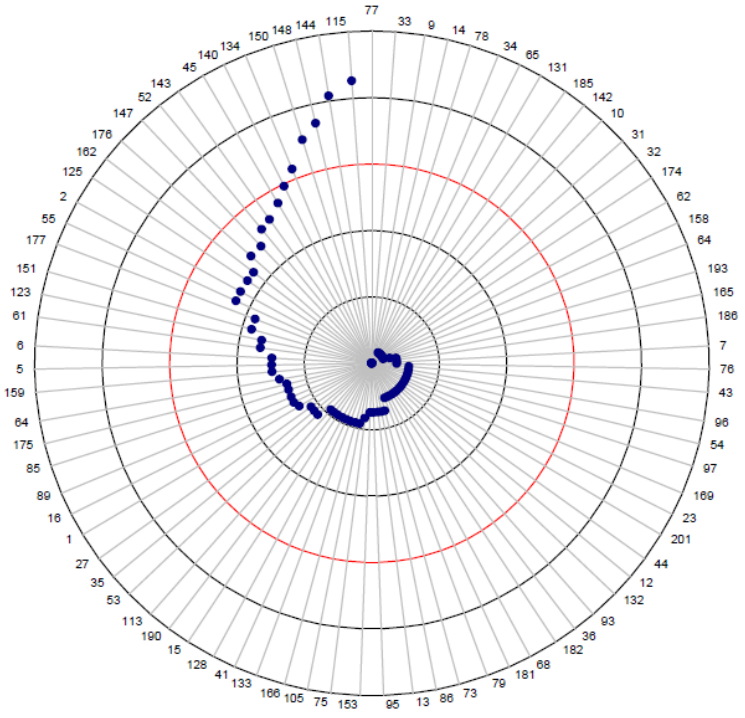


Figura 6. Diagrama radial de la puntuación del dominio seis (Independencia editorial)

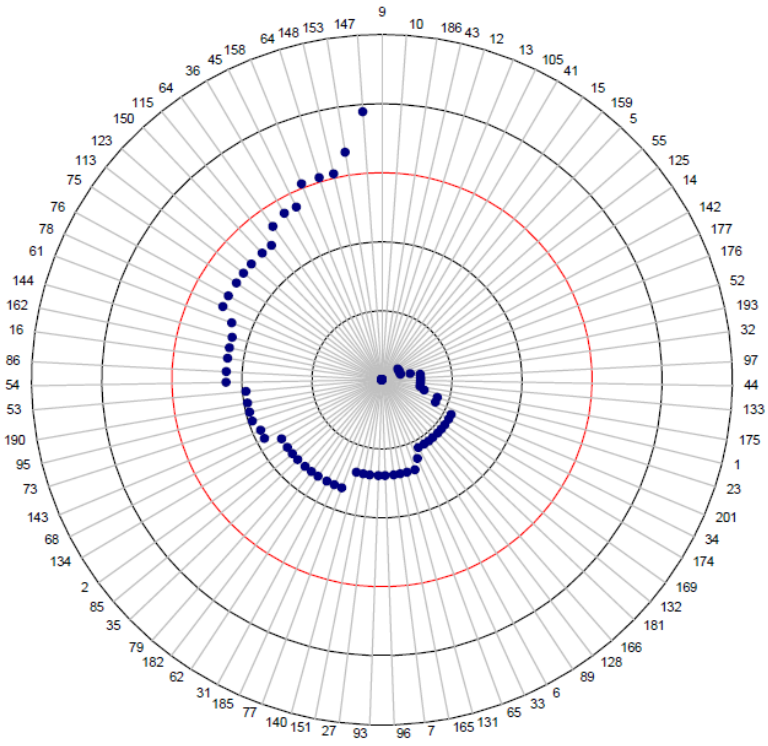
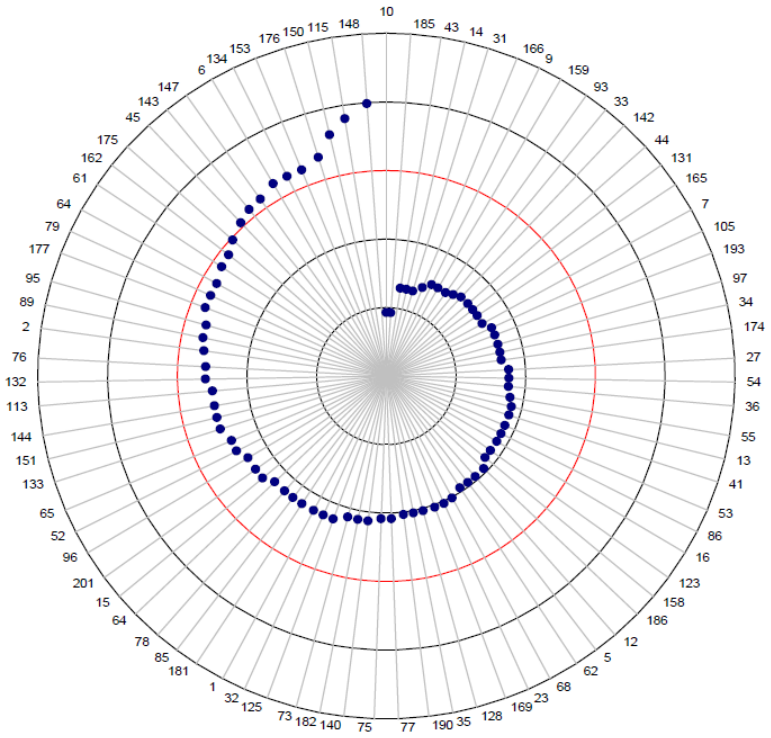


Figura 7. Diagrama radial de la puntuación del dominio siete (Aplicabilidad al sistema de salud)



A partir de los criterios arriba descritos se seleccionaron 18 guías, correspondientes a las categorías “muy recomendado” y “recomendado con modificaciones” indicadas en la tabla 6. Estas fueron posteriormente sometidas a un último filtro de selección basado en la disponibilidad de estrategias de búsqueda reproducibles y tablas de evidencia que soporten cada una de las recomendaciones formuladas en la guía. En las guías donde no se disponía de la información requerida, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de los respectivos desarrolladores.

Los resultados de este filtro se muestran en la Tabla 7. Se seleccionaron finalmente diez guías que contaban tanto con estrategias de búsqueda como tablas de evidencia.

Tabla 7. Filtro de selección final de guías de práctica clínica

Guía	Tablas de evidencia	Estrategia de búsqueda	Seleccionada
45	No	Sí	No
64	Sí	No	No
65	Sí	Sí	Sí
76	Sí	Sí	Sí
79	No	Sí	No
115	Sí	Sí	Sí
123	Sí	Sí	Sí
134	No	Sí	No
140	Sí	Sí	Sí
43	Sí	Sí	Sí
147	Sí	Sí	Sí

Guía	Tablas de evidencia	Estrategia de búsqueda	Seleccionada
148	Sí	Sí	Sí
150	Sí	Sí	Sí
153	Sí	No	No
162	No	No	No
175	No	Sí	No
176	No	Sí	No
181	Sí	Sí	Sí

En esta parte del proceso, se identificó cuales de las preguntas definidas por el grupo desarrollador eran contestadas en las 10 guías elegidas. Las preguntas que eran respondidas en su totalidad iniciaban un proceso de adaptación, las preguntas que se abarcaban de manera parcial, se completaba el proceso con metodología de novo y aquellas que no eran contenidas en la guías elegidas tomaban la metodología de revisión sistemática de novo. En el Anexo 9 – 2013 se describe las preguntas clínicascontenidas de cada guía.

6.10. Actualidad de las guías de práctica clínica

La actualidad de la evidencia de las guías escogidas para adaptación fue realizada mediante la búsqueda sistemática presentada en cada una de las GPC (Anexo 10 - 2013). La actualización se llevó a cabo a partir de la fecha de realización de la búsqueda descrita en cada guía. Las revisiones sistemáticas encontradas en este proceso de actualización fueron calificadas con la metodología GRADE, cuando estas no estaban contenidas en las tablas de evidencia de las GPC seleccionadas.

6.11. Recomendaciones contenidas en las guías de práctica clínica

Con el fin de comparar las recomendaciones de las guías de práctica clínica para detectar las d iferencias y semejanzas en un mismo tópico e identificar las recomendaciones con fuerte evidencia se realizó una matriz con las recomendaciones para cada pregunta clínica. El nivel de evidencia y grado de recomendación de las guías seleccionadas se describe en el Anexo 11 - 2013. En la matriz se registra el nombre de la guía, la recomendación y el nivel de evidencia de la recomendación cuando la guía lo indicaba (Ver Anexo 12 - 2013).

6.12. Evaluación de la consistencia de las guías de práctica clínica

Para identificar si las recomendaciones generadas en la guía fueron extractadas directamente de la evidencia, se diligenció la herramienta 13 de ADAPTE, que comprende la evaluación de la estrategia de búsqueda y la selección de la evidencia que soporta la recomendación. Se estableció la relevancia yexhaustividad de la búsqueda sistemática en cuanto a su estrategia definida por los términos técnicos utilizados y las restricciones de lenguaje. Otros componentes analizados fueron el número de referencias encontradas, los criterios de elegibilidad, y las razones por las cuales se excluyeron los artículos (Anexo 13 - 2013).

6.13. Validez científica de la evidencia de las guías de práctica clínica

El otro aspecto a evaluar fue la validez científica de la evidencia de las guías de práctica clínica. Cada recomendación debe presentar consistencia con la evidencia que la soporta, por este motivo, se valoró si la evidencia relevante fue incluida en la búsqueda, si los criterios de selección de los artículos estuvieran adecuadamente reportados y si su interpretación fue la correcta. La herramienta 14 de ADAPTE permite identificar si el nivel de evidencia atribuido a cada recomendación es adecuado. Con el diligenciamiento de cada ítem de la herramienta 14 se define la calidad científica de la recomendación y si esta recomendación presenta riesgo de sesgo (Anexo 14 - 2013).

Luego de evaluar la validez científica de las guías de práctica clínica, el grupo desarrollador de la guía extrajo el soporte de la evidencia de la literatura de las recomendaciones a adaptar de cada una de las GPC, descritas en las tablas de adaptación en la sección de anexos (Anexo 15 - 2013).

6.14. Evaluación de la pertinencia y aplicabilidad de las recomendaciones a adaptar

La evaluación de la pertinencia se refiere a si la recomendación debería ponerse en práctica y la de aplicabilidad a si la organización o el grupo encargado cuenta con los recursos para llevarla a cabo; estos aspectos son evaluados ya que las recomendaciones potencialmente adaptables fueron realizadas en la mayoría de los casos en contextos culturales y organizacionales diferentes a donde van a ser aplicadas. Para dar cumplimiento a la evaluación de la pertinencia, el grupo elaborador de la guía respondió de manera explícita si la población para la que fue hecha la recomendación es similar o coincide con la población colombiana.

6.15. Proceso de Novo

Luego de establecer si las recomendaciones provenientes de las guías de práctica clínica calificadas como muy recomendada o recomendada con modificaciones eran pertinentes y aplicables, el grupo desarrollador evidenció que algunas preguntas se respondían parcialmente y otras no tenían respuesta en dichas guías (Anexo 9 - 2013).Por lo tanto, fue necesario iniciar el desarrollo de novo con la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura y en caso que no se encontraran este tipo de documentos, se realizó la búsqueda de estudios primarios iniciando con ensayos clínicos controlados.

6.16. Estrategia de búsqueda de la literatura de novo

Para la construcción de las estrategias de búsqueda de Novo, se tomaron como base algunas búsquedas encontradas en las GPC seleccionadas para el proceso de adaptación (Anexo 10 - 2013) y junto con los expertos clínicos del grupo desarrollador se avalaron los términos de búsqueda con el fin de elaborar los protocolos de revisión de la literatura.

En general, los criterios de selección aplicados fueron los siguientes:

- Idioma inglés o español
- Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados para preguntas relacionadas con tratamiento o revisiones sistemáticas de pruebas diagnósticas para preguntas de características operativas de las pruebas
- Revisiones sistemáticas que respondieran una parte o la totalidad del PECO de cada pregunta

De manera similar al proceso de inclusión de guías, no se seleccionó evidencia que se encontrará en idiomas diferentes al inglés y al español. En el Anexo 10 - 2013, se presenta con mayor detalle el proceso de selección de evidencia para las preguntas de la guía.

Fuentes de información

Para la búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios primarios, se consultaron las siguientes bases de datos (Tabla 8).

Tabla 8. Fuentes de información consultadas para la obtención de revisiones sistemáticas y estudios primarios

Base de datos	Cobertura	Plataforma
Excerpta Medica database (Embase)	1974 al presente	www.embase.com
MEDLINE, incluye citaciones en proceso y las no indexadas	1946 al presente	http://gateway.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)	1991 al presente*	http://gateway.ovid.com http://www.thecochranelibrary.com
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	2005 al presente*	
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	1991 al presente	
Health Technology Assessment Database (HTA)	2001 al presente	
Ovid Nursing Database	1948 al presente	http://gateway.ovid.com
* La cobertura de Ovid para estas bases incluye hasta un mes antes de la búsqueda.		

Estrategias de búsqueda

Se usó el mismo proceso de traducción de sintaxis que para las búsquedas de GPC. Adicionalmente, para la búsqueda en BVS, todas las palabras clave fueron traducidas al español

(incluyendo términos DeCS) y se corrió la estrategia en todos los campos en lugar de especificar campos de búsqueda. Las estrategias para las búsquedas de novo fueron creadas directamente en embase.com.

Filtros

Para las búsquedas en las bases de datos MEDLINE y Embase se usaron los filtros adaptados por SIGN para revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de diagnóstico y estudios observacionales2. El filtro de ensayos clínicos se basa en el propuesto por la colaboración Cochrane, que a su vez es una modificación del desarrollado por Dickersin y colaboradores (3). Los demás filtros son modificaciones de los creados por el grupo HIRU de la Universidad de McMaster. Aunque SIGN adaptó estos filtros para máxima especificidad, las características operativas de sus modificaciones no han sido evaluadas (comunicación personal). En los casos en que se requirió un filtro más estricto se usó el recomendado actualmente por la colaboración Cochrane. No se limitaron las búsquedas por fecha de publicación.

A continuación se describen los filtros para cada tipo de diseño de investigación:

Revisiones sistemáticas SIGN

1. meta-analysis as topic/
2. meta analy$.tw.
3. metaanaly$.tw.
4. meta-analysis/
5. (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw.
6. exp review literature as topic/ 7. or/1-6
8. cochrane.ab.
9. embase.ab.
10. (psychlit or psyclit).ab.
11. (psychinfo or psycinfo).ab.
12. (cinahl or cinhal).ab.
13. cience citation index.ab.
14. bids.ab.
15. cancerlit.ab.
16. r/8-15
17. reference list$.ab.
18. bibliograph$.ab.
19. hand-search$.ab.
20. relevant journals.ab.
21. manual search$.ab.
22. or/17-21
23. election criteria.ab.
24. data extraction.ab.

25. 23 or 24
26. review/
27. 25 and 26
28. comment/
29. letter/
30. editorial/
31. animal/
32. human/
33. 31 not (31 and 32)
34. or/28-30,33
35. or 16 or 22 or 27
36. 35 not 34

Estudios observacionales SIGN

1. epidemiologic studies/
2. exp case control studies/
3. exp cohort studies/
4. case control.tw.
5. (cohort adj (study or studies)).tw.
6. cohort analy$.tw.
7. (follow up adj (study or studies)).tw.
8. (observational adj (study or studies)).tw.
9. longitudinal.tw.
10. retrospective.tw.
11. cross sectional.tw.
12. cross-sectional studies/
13. r/1-12

Ensayos clínicos SIGN

1. randomized controlled trials as topic/
2. randomized controlled trial/
3. random allocation/
4. double blind method/
5. single blind method/
6. clinical trial/
7. clinical trial, phase i.pt.
8. clinical trial, phase ii.pt.
9. clinical trial, phase iii.pt.
10. clinical trial, phase iv.pt.
11. controlled clinical trial.pt.
12. randomized controlled trial.pt.

13. multicenter study.pt.
14. clinical trial.pt.
15. exp clinical trials as topic/ 16. or/1-15
17. (clinical adj trial$).tw.
18. ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw.
19. placebos/
20. placebo$.tw.
21. randomly allocated.tw.
22. (allocated adj2 random$).tw. 23. or/17-22
24. 16 or 23
25. case report.tw.
26. letter/
27. historical article/
28. or/25-27
29. 24 not 28

Ensayos clínicos colaboración Cochrane (alta precisión)

1. randomized controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. randomized.ab.
4. placebo.ab.
5. clinical trials as topic.sh.
6. randomly.ab.
7. trial.ti.
8. or/1-7
9. exp animals/ not humans.sh.
10. not 9

Estudios sobre terapia HIRU (mejor balance de sensibilidad y especificidad, Embase)

1. random$.tw. 2.placebo$.mp.
3. double-blind$.tw.
4. or/1-3

Estudios sobre diagnóstico SIGN, Medline

1. exp "sensitivity and specificity"/
2. sensitivity.tw.
3. specificity.tw.
4. ((pre-test or pretest) adj probability).tw.
5. post-test probability.tw.
6. predictive value$.tw.

7. likelihood ratio$.tw.
8. or/1-7

Estudios sobre diagnóstico SIGN, Embase

1. exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
2. sensitivity.tw.
3. specificity.tw.
4. ((pre-test or pretest) adj probability).tw.
5. post-test probability.tw.
6. predictive value$.tw.
7. likelihood ratio$.tw.
8. *Diagnostic Accuracy/
9. or/1-8

Estudios sobre diagnóstico HIRU (máxima especificidad)

specificity.tw.

Estudios sobre pronóstico HIRU (máxima especificidad)

1. prognos:.tw.
2. firstepisode.tw.
3. cohort.tw.
4. or/1-4

6.17. Revisión de la evidencia de novo

Los artículos obtenidos a partir de la búsqueda sistemática se consolidaron en Reference Manager ® versión 12.0 con el objetivo de eliminar referencias duplicadas.Para la selección inicial de la literatura se efectuó la lectura de títulos y resúmenes por dos evaluadores del grupo desarrollador de manera independiente; luego se procedió a la obtención del texto completo con el fin de salvar las discrepancias, las cuales fueron resueltas por consenso. Los estudios no fueron enmascarados en relación a los autores, revista o sitio de realización del estudio. Algunos estudios que no se encontraron a través de la búsqueda sistemática, que fueron suministrados por expertos clínicos del grupo desarrollador y que cumplían con los criterios de elegibilidad, se incluyeron dentro de este proceso.

6.18. Apreciación crítica de la evidencia

La construcción de tablas de evidencia y la graduación de la calidad para cada desenlace se hizo a través de la metodología GRADE (4-6). El grupo de metodología de la GPC desarrolló listas de

chequeo e instructivos de diligenciamiento basado en las definiciones propuestas por el grupo GRADE para la ca lificación de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos (Anexo 16 - 2013).

La metodología GRADE considera cinco dominios que disminuyen la calidad de la evidencia:

- Riesgo de sesgo, el cual valora las limitaciones en el diseño o ejecución. Con el fin de presentar mayor claridad en la evaluación, se siguieron las preguntas desarrolladas en las guías JAMA (7) que valoran tres aspectos: validez del estudio, resultados y aplicabilidad de los resultados a pacientes.
- Inconsistencia, la cual valora la heterogeneidad no explicada de los resultados.
- Ausencia de evidencia directa se refiere a las diferencias en la población, intervención, comparador o resultados de la pregunta clínica y la evidencia disponible.
- Imprecisión la cual valora la presencia de intervalos de confianza amplios alrededor del efecto estimado debido a tamaño de muestra insuficiente o presencia de pocos eventos.
- Sesgo de publicación: describe la subestimación sistemática o sobreestimación del efecto subyacente, benéfico o perjudicial debido a la publicación selectiva de estudios
- Cada uno de los anteriores dominios se califica como serio, muy serio o inexistente; excepto para el sesgo de publicación que es calificado como fuertemente sospechado o no detectado.

Dentro de los dominios que aumentan la calidad para estudios observacionales se encuentran:

- Tamaño del efecto que valora las asociaciones fuertes o muy fuertes; este dominio se califica como efecto muy grande, efecto grande y sin efecto.
- Factores de confusión plausibles que evalúa la asociación a pesar de que hay factores de confusión que tienen a disminuirla. La calificación de este dominio se puntúa como reducido o incrementado.
- Evidencia de gradiente dosis respuesta que valora la presencia de gradiente de manera proporcional entre la exposición y el efecto; este dominio se califica como presente o ausente.

Cada tabla de evidencia construida en el software GRADEpro (GRADEpro. [Computer program]. Version 3.2 for Windows. Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann, 2008) presenta cuatro partes: a) valoración de la calidad de la evidencia; b) efectos relativos y/o absolutos; c) calidad de la evidencia; esta última se clasifica en cuatro niveles: alto, moderado, bajo y muy bajo y d) notas al pie realizadas en algunas casos con el fin de ampliar el contenido de alguna de las partes mencionadas en los literales anteriores.

Posterior a la evaluación de la calidad de los artículos, se realizó una descripción de los resultados de la evidencia hallada, los cuales constituyen el volumen de evidencia de cada una de las preguntas de la presente guía y que se encuentran sustentados en las tablas de adaptación y tablas GRADE (Anexo 15 – 2013).

6.19. Proceso de formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones procedentes de guías de práctica clínica adaptadas fueron traducidas al español por el grupo metodológico (cuando fue necesario) y presentadas al grupo de clínicos con el fin de avalar su contenido; en esta parte del proceso se consideró incluir ajustes o modificaciones en la redacción de la recomendación, con el fin de presentar recomendaciones concisas, claras, sin ambigüedad y específicas. En los casos en que las guías de práctica clínica presentaron recomendaciones adaptables que soportaban aspectos adicionales a las acciones descritas en las recomendaciones clave, estas fueron adaptadas como puntos de buena práctica clínica.

En el caso de las preguntas abordadas por medio de la metodología de novo, el soporte de la evidencia disponible y la experticia clínica del grupo desarrollador permitieron la formulación de las recomendaciones teniendo en cuenta los posibles riesgos, beneficios y efectos secundarios en aquellos casos en los que se consideró necesario. Tanto las recomendaciones adaptadas como las recomendaciones desarrolladas de novo por el GDG fueron enviadas a diferentes expertos clínicos y al representante de pacientes, previo al consenso nacional de expertos en cáncer de colon y recto para su discusión durante esta actividad.

Para la generación de las recomendaciones, la clasificación de cáncer colorrectal que se tuvo en cuenta fue la clasificación TNM de la séptima edición de la AJCC (8). Anexo 17 - 2013.

6.20. Metodología de consenso formal

Con el fin de generar las recomendaciones que se adaptaran al contexto local basados en la evidencia científica y en el juicio clínico, se realizó un consenso formal modificado, constituido por especialistas en Gastroenterología, Coloproctología, Cirugía General,Radiología, Radioterapia, Oncología Clínica, Patología Oncológica, Fisiatría, Medicina Familiar, Enfermería Oncológica y Salud Pública. Para la elección de la metodología de la reunión de consenso se tuvo en cuenta que la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento integral,seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto son temas complejos, altamente técnicos, y que requieren para su análisis, el punto de vista deexpertos de múltiples disciplinas. La técnica del consenso formal modificado se realizó con la presencia e interacción del grupo de clínicos por medio de rondas de trabajo con la colaboración de un facilitador que pertenecía al grupo desarrollador de la guía (1).

Metodología

Los lineamientos metodológicos empleados para el desarrollo de la reunión del consenso y para la estructuración del panel de expertos fueron los sugeridos por la guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el sistema general de seguridad social en salud colombiana SGSSS (1).

El consenso fue planeado en dos fases: Conformación y preparación del panel y la reunión del consenso.

Primera etapa. Conformación y preparación del panel

Selección del panel: El grupo desarrollador tuvo en cuenta los siguientes criterios para la selección de los expertos:

a. Las disciplinas de los expertos: se decidió contar con la participación de expertos en las áreas mencionadas anteriormente.
b. La idoneidad de los expertos: para cumplir con este criterio, los participantes debían tener publicaciones científicas en el tema en los últimos cinco años, o formación académica en el área, o experiencia certificada en el área, o pertenecer a una sociedad científica o grupo académico. Este grupo de expertos fue referido principalmente por los presidentes de las sociedades científicas invitadas a hacer parte del consenso.

Una vez seleccionados los expertos que conformaronel panel se envió por vía electrónica las preguntas clínicas del consenso y el volumen de evidencia que constaba de la evaluación crítica de la evidencia, las recomendaciones adaptadas y/o formuladas de novo, las tablas de evidencia adaptadas, las tablas de evidencia GRADE y sus referencias correspondientes, con el fin de que cada participante analizara el material enviado y así tener la posibilidad de ser discutido en el consenso.

Reunión de los expertos: La reunión de consenso se realizó en la cuidad de Bogotá los días 24 y 25 de Mayo de 2012 en el Hotel Tequendama; la logística del evento estuvo a cargo del grupo de investigación clínica del Instituto Nacional de Cancerología.Aunque esta reunión fue un evento abierto al público, la votación sobre las recomendaciones en las que se requirió consenso, fue restringida a los expertos clínicos.

El programa de la reunión fue el siguiente:

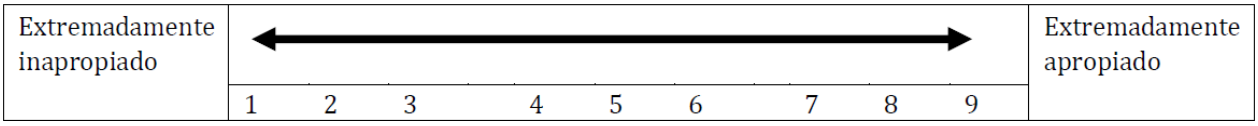
1. Presentación del consenso: el coordinador del grupo de investigación clínica del Instituto Nacional de Cancerología explicó la importancia de la metodología de consensos de expertos y de las guías de práctica clínica.
2. Declaración de conflictos de interés: la coordinadora metodológica expuso la definición de los conflictos de interés, quienes realizan la declaración y cuáles son los tipos de conflictos tal como lo indica la guía metodológica del Ministerio de Protección Social de Colombia (1). Durante la reunión parte del grupo desarrollador determinó que los conflictos expuestos no eran insalvables y que permitía la participación de todos los asistentes. Esta decisión fue tomada diligenciando el formato de análisis de conflicto de interés (Anexo 2 y 3 - 2013).

3. Presentación del documento de alcance de la guía: con el fin de contextualizar al grupo sobre aspectos relacionados con la justificación, el objetivo general y la población objeto, el líder clínico de la guía presentó el alcance de la misma.
4. Metodología de adaptación para Guías de Práctica Clínica: la coordinadora metodológica expuso las tres fases del proceso de adaptación, las cuales incluyen preparación del grupo desarrollador, búsqueda y evaluación de las guías de práctica clínica, extracción de las recomendaciones de las guías incluidas en el proceso de adaptación.
5. Revisión sistemática: el documentalista presentó los resultados de la búsqueda de las guías de práctica clínica y de los estudios secundarios y primarios.
6. Presentación del análisis crítico de la literatura: estas presentacionesfueron llevadas a cabo por cada uno de los expertos del GDG
7. Votación del panel: Para la votación, los invitados clínicos analizaron tanto el nivel de evidencia disponible como las características del contexto local con el fin de establecer la aplicabilidad de la recomendación.

La metodología empleada para la votación siguió los lineamientos de la Guía metodológica para Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Protección Social de Colombia (1):

a. Se presentó cada pregunta clínica con sus opciones a los expertos clínicos.
b. Se utilizó un sistema de voto electrónico inalámbrico con el fin de que cada experto eligiera su opción de tratamiento de manera confidencial, la cual fue registrada en la base de datos. El proceso de votación se basó en la iteración y la retroalimentación de las preguntas hasta tres rondas de votación en los casos en que no se obtuvo consenso en la primera ronda. La votación se realizó tomando en cuenta una escala de uno a nueve de acuerdo con lo descrito en la figura 8.

Figura 8. Escala de calificación de cada opción de las preguntas a votación



Con esta escala se establecieron tres zonas de acuerdo, así: se declaró acuerdo fuerte cuando el rango de las respuestas de los expertos se encontraba en una sola zona (1-3, 4-6 o 7-9). El acuerdo relativo se declaraba cuando las respuestas se sobreponen y desacuerdo cuando la respuesta estaba en las tres zonas.

En el caso que una recomendación se encontraba en la zona 7 a 9, se consideraba clasificaba como una recomendación apropiada e indicada en la práctica clínica.

Si la recomendación se encontraba en la zona 4 a 6, se definía como una recomendación con acuerdo pero sin la posibilidad si es indicada o no en la práctica clínica.

En los casos en que la puntuación estaba en la zona 1 a 3 se indica que la recomendación no es apropiada y se desaconseja su práctica. Cada pregunta se votaba hasta tres rondas en el caso de no presentarse acuerdo entre los expertos clínicos, si luego de las tres rondas no se hallaba acuerdo se declaraba disenso.

c. Para cada opción se calculó la mediana y su intervalo de confianza. Con el fin de rea lizar las comparaciones múltiples de las medianas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis con un nivel de significación de 0,05; este estadístico se utilizó considerando distribución asimétrica en los puntajes de cada votación. El programa estadístico usado fue STATA® versión 11.2. Posterior a la votación de cada pregunta se presentaron de manera inmediata los resultados obtenidos, indicando el grado de acuerdo alcanzado entre los expertos clínicos.

Se declaró consenso cuando existía diferencia significativa en la puntuación asignada a las opciones de una pregunta con dos alternativas.

En los casos de más de dos opciones por pregunta se declaró consenso cuando:

a. la mediana de una de las opciones es mayor que las restantes
b. las medianas son diferentes entre ellas.
c. las dos medianas mayores son diferentes de la menor pero no hay diferencia entre ellas.

En este caso la recomendación indica que no hay diferencia entre las opciones de tratamiento.

Cuando no hay diferencia significativa entre ningún par de medianas se declaró disenso.

En los casos en los que se presentó un número reducido de votantes y las diferencias entre las medianas no fueron significativas por poder insuficiente, los resultados de la votación se analizaron según las zonas previamente mencionadas pero en lugar del criterio estadístico para las diferencias se evaluó la extrapolación de los rangos de las medianas.

8. Conclusiones de la reunión: Al final de la reunión se recopilaron los resultados indicando las recomendaciones.

Referencias

1. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: 2010.
2. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009.
3. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. BMJ 1994;309(6964):1286-91.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann H. What is"quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008;336:995-8.
6. Oxman A, GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(19):1490-4.
7. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994;272(17):1367-71.
8. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010;17(6):1471-4.

7. ACTUALIZACIÓN FUTURA

La revisión y actualización de esta guía deberá realizarse en 3 años, o antes, de acuerdo con la publicación de evidencia relevante que pueda cambiar el contenido, fuerza o dirección de las recomendaciones vigentes. Esta decisión está sujeta a las consideraciones del organismo gestor, de acuerdo con los lineamientos del manual metodológico del Ministerio de Salud y Protección Social.

8. DETECCIÓN TEMPRANA

8.1. Poblaciones a riesgo de desarrollar cáncer colorrectal

¿Cuáles son las poblaciones a riesgo de desarrollar cáncer colorrectal?

El cáncer colorrectal es probablemente el cáncer humano con mayor componente familiar. La proporción estimada de cáncer colorrectal que es atribuible a causas hereditarias varía de 5% a 30%. Los síndromes heredados con defectos genéticos conocidos, son responsables de 1–5% de todos los CCR. Entre 10% y 30% de los pacientes con cáncer colorrectal tienen antecedentes familiares de cáncer colorrectal pero no pertenecen a un síndrome hereditario conocido (1).

8.1.1. Síntesis de la evidencia

Con respecto al riesgo familiar que no se encuentra relacionado con síndromes, un meta-análisis llevado a cabo por Johns y Houlston (2), encontró que las personas con antecedentes familiares de cáncer colorrectal y adenomas colorrectales tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer colorrectal en comparación con aquellos sin dichos antecedentes. Los riesgos son mayores para los familiares de los pacientes diagnosticados en edad joven, aquellos con dos o más familiares afectados y familiares de pacientes con cáncer de colon.

En cuanto a los síndromes que conllevan un riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal, se encuentran la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el cáncer colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH) (1). En aquellos individuos en quienes se diagnóstica PAF existe un altísimo potencial de malignización, siendo así, que si no se d a tratamiento a este síndrome, prácticamente la totalidad de los pacientes desarrollará cáncer colorrectal antes de los 50 años de edad (3). El CCNPH con transmisión autosómica dominante es la forma más común de cáncer colorrectal familiar sindrómico (1) y en la actualidad comprende el Síndrome de Lynch y el cáncer colorrectal familiar tipo X (3).

Dentro de la población que se considera a riesgo para desarrollar cáncer colorrectal, se encuentran los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) la cual comprende la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa. Es difícil estimar el aumento del riesgo en estas poblaciones, ya que los estudios que existen son muy variables en cuanto a población, muestra y demás aspectos metodológicos y clínicos; incluso en algunos estudios se considera que este riesgo va disminuyendo con el paso del tiempo, ya que la ingesta prolongada de fármacos como los aminosalicilatos en estos paciente, puede tener un efecto quimioprotector además de la vigilancia con colonoscopia (4).

Otro grupo de individuos incluidos en el grupo de alto riesgo para presentación de cáncer colorrectal es el de los pacientes con pólipos colorrectales. Los pólipos con carácter neoplásico son básicamente los adenomas, mientras que los no neoplásicos incluyen los hiperplásicos, los inflamatorios y los hamartomatosos (3). Para entender esta asociación, se ha establecido la

secuencia adenoma – carcinoma que describe la progresión gradual del epitelio normal a displásico y de éste a cáncer, todo dentro de una serie de alteraciones genéticas establecidas (5).

Las poblaciones en riesgo de desarrollar cáncer colorrectal se presentan de manera resumida en el algoritmo 2.

8.2. Pruebas que existen para la tamización de cáncer colorrectal

¿Cuáles son las pruebas que existen para tamización de cáncer colorrectal?

La tamización es el examen en individuos asintomáticos o individuos sanos con el fin de clasificarlos como probables o improbables de tener una enfermedad (6).

8.2.1. Síntesis de la evidencia

La prueba estándar para tamización es la colonoscopia, sin embargo hay otras alternativas como la sigmoidoscopia flexible, la colonografía por Tomografía Axial Computarizada (CTC o colonoscopia virtual) (7), la sangre oculta en heces o materia fecal (SOMF) y también se encuentran en la literatura pruebas combinadas como la sigmoidoscopia más SOMF; otras alternativas son el enema de bario y la cápsula endoscópica, sin embargo, no hay suficientes estudios epidemiológicos que soporten este tipo de tamización (8-15).

8.3. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con riesgo promedio para esta condición?

8.3.1. Recomendaciones

Débil a favor 2013 	1. Se sugiere que la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea sangre oculta en materia fecal inmunoquímica cada dos años o colonoscopia cada diez años, cuando ésta se encuentre disponible. Recomendación generada por consenso de expertos

Débil a favor 2013	2. Se sugiere que la edad de inicio de la tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea a los 50 años de edad. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	3. Se sugiere que la edad de finalización de la tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea a los 75 años de edad. Recomendación generada por consenso de expertos

8.3.2. Síntesis de la evidencia

Esta pregunta fue abarcada por tres guías de práctica clínica que obtuvieron un puntaje muy recomendado o recomendado en la calificación con el sistema DELBI durante el proceso de adaptación: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis de la IARC (16), Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement de USPSTF (17) y Tamización en cáncer colorrectal del Instituto Nacional de Cancerología (18).

El proceso de actualización identificó 22 revisiones sistemáticas de las cuales seis estaban contenidas en las guías antes descritas (19-24). De las 16 revisiones sistemáticas restantes, se descartaron dos publicaciones debido a que no presentaban claridad en la población a riesgo promedio (25;26) y cinco por falta de datos para la población a riesgo promedio (27-31).

Los restantes nueve artículos fueron calificados con el sistema GRADE. Según las estrategias de tamización, cuatro publicaciones analizaban sangre oculta en materia fecal (32-35), una revisión sistemática se ocupó de la colonoscopia (36), dos artículos de la colonoscopia comparada con la Colonografía por TAC (colonoscopia virtual) (37;38), otro estudió solo la CTC (39) y la última revisión analizó la cápsula endoscópica (40).

A continuación se describe el volumen de evidencia por cada estrategia de tamización.

Sangre Oculta en Materia Fecal (SOMF)

Las tres GPC apoyan la recomendación basada en evidencia de buena calidad que sustenta el uso de la SOMF como prueba de tamización con el fin de reducir la mortalidad por cáncer colorrectal (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.1 a 5.3.3). La discusión se encuentra centrada en el tipo de prueba a utilizar: guayaco versus Inmunoquímica. Durante el Consenso Nacional de Expertos realizado en el año 2007 por el Instituto Nacional de Cancerología no se obtuvo consenso ni en la elección del tipo de prueba ni en el intervalo de tamización (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.4 y

5.3.5). Por lo anterior, el grupo de expertos consideró que un estudio económico podría resolver las diferencias. Los resultados de este trabajo se encuentran publicados en la guía del INC (18).

La GPC americana (17) incluye como estrategia de tamización la SOMF, la sigmoidoscopia o la colonoscopia empezando a los 50 años y finalizando a los 75 años (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.6).

La GPC europea (16) presenta evidencia que sugiere incluir a la prueba SOMF por inmunoquímica como prueba de tamización en individuos a riesgo promedio debido a las ventajas en el rendimiento de dicha prueba (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.1). Esta guía describe que las pruebas de inmunoquímica presentan mejores características operativas comparadas con las pruebas de guayaco. Las pruebas de inmunoquímica son analítica y clínicamente más sensibles y específicas, su medición puede ser automatizada y el usuario puede ajustar la concentración a la cual se informa un resultado positivo. Las pruebas inmunoquímicas son en la actualidad la prueba de elección para la tamización poblacional para cáncer colorrectal, sin embargo, las características de cada dispositivo incluyendo, facilidad de uso de los individuos y de laboratorio, oportunidad de transporte, reproducibilidad y estabilidad de la muestra son características importantes cuando se selecciona la sangre oculta en materia fecal inmunoquímica para un programa de tamizaje (16).

La nueva evidencia de revisiones sistemáticas hallada en la actualización fue en general de baja calidad debido al reporte de resultados que en su mayoría no presentaban intervalos de confianza o reporte de sesgo de publicación para los desenlaces de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y número de colonoscopias necesarias para establecer un caso verdadero positivo de todos los sujetos con prueba positiva para la prueba de guayaco. Por el contrario, para los desenlaces tasa de adherencia de la prueba de guayaco versus prueba de inmunoquímica, tasas de detección de cáncer colorrectal y adenomas avanzados y porcentaje de colonoscopias luego de prueba positiva, la calificación fue alta (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.7).

A continuación se reportan los principales resultados de los estudios de actualización.

Basu y colaboradores indican que hay evidencia no concluyente acerca de la prueba de SOMF por inmunoquímica con una clara ventaja sobre la prueba de guayaco para el diagnóstico de neoplasias avanzadas (32). Sin embargo, indican que algunos estudios sugieren que la prueba de inmunoquímica puede ser más sensible pero menos específica que la prueba de guayaco para el diagnóstico de cáncer colorrectal.

Zhu y colaboradores (33) indican que la prueba de inmunoquímica puede aumentar la tasa de detección de neoplasias avanzadas colorrectales al compararla con la prueba de guayaco y presenta beneficios por su mayor sensibilidad y especificidad para pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

Medical Advisory Secretariat (35) describe que existe evidencia limitada directa e indirecta que indica la superioridad de la sensibilidad y especificidad de la prueba de inmunoquímica al

compararla con guayaco no rehidratada para la detección de cáncer colorrectal y señala que para las dos pruebas, la sensibilidad es baja en cuanto a la detección de adenomas. Este estudio obtuvo una calificación moderada al comparar la SOMF por guayaco no rehidratada versus no tamizar e igual calificación al comparar SOMF por guayaco no rehidratada versus SOMF por guayaco rehidratada (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.8 y 5.3.9).

Rosman (34) concluyó que algunas investigaciones de SOMF reportan sensibilidades sobreestimadas debido a la inclusión de estudios con sesgo de verificación.

Los anteriores estudios son coincidentes en relación al mejor rendimiento de la prueba inmunoquímica comparada con la prueba de guayaco.

Colonoscopia

En la colonoscopia es indudable su utilidad en el caso de la positividad de la sangre oculta en materia fecal (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.10). La guía europea (16) describe que hay evidencia limitada sobre la eficacia del tamizaje con colonoscopia para reducir la incidencia del cáncer colorrectal y la mortalidad; estudios recientes sugieren que la colonoscopia podría no ser tan efectiva en el colon derecho como en otros segmentos del colon y del recto. Además, indica que hay evidencia limitada que sugiere que el intervalo para la colonoscopia debe ser inferior a 10 años e incluso puede extenderse hasta los 20 años. La guía americana incluye la colonoscopia como uno de los métodos de tamización para este grupo de pacientes con intervalo a 10 años (17).

El estudio de Niv y colaboradores (36), hallado durante la actualización, concluye que la colonoscopia es un método factible de tamización para individuos con riesgo promedio, sin embargo, la calificación GRADE fue baja para los tres desenlaces reportados: detección de cáncer colorrectal, complicaciones por perforación y complicaciones por sangrado debido a que los autores no presentaron la estrategia de búsqueda; los resultados primarios son contradictorios y no se presentan pruebas de homogeneidad (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.11).

Sigmoidoscopia y Colonoscopia

La guía del INC (18) indica que la tamización con sigmoidoscopia flexible y con colonoscopia puede reducir la mortalidad, y tanto la estrategia de sigmoidoscopia como la de colonoscopia quedarían hasta la fecha como herramientas de diagnóstico (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.12). La GPC europea solo nombra la sigmoidoscopia como estrategia para reducir la incidencia y mortalidad cuando esta estrategia hace parte de un programa organizado de tamización (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.13).

Colonografía por Tomografía Computarizada (Colonoscopia virtual) versus colonoscopia

Pickhardt y colaboradores (37) evaluaron la sensibilidad de la CTC y de la colonoscopia para la detección de cáncer colorrectal. El grupo de investigación indica que aunque la mayoría de estudios argumentan que el rendimiento de las pruebas puede mejorar en consonancia con la prevalencia de la enfermedad, la sensibilidad de la CTC se mantuvo independiente de la prevalencia. Al calificar este estudio la puntuación fue baja en todos los desenlaces debido al uso de una sola base de datos y en relación a la población, pues solo incluyen dos estudios con población a riesgo promedio mayor de 50 años y de manera adicional la evidencia es indirecta. La evidencia presentada por Blue Cross and Blue Shield Association (39) fue calificada como baja debido a que solo incluyen dos estudios de individuos a riesgo promedio y la descripción de sus resultados no presentan intervalos de confianza. El estudio de El-Maraghi (38) adolece de criterios claros de inclusión y descripción de pruebas de homogeneidad, clave en revisiones sistemáticas (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.14).

Una guía de práctica clínica que de acuerdo con la calificación DELBI no fue recomendada debido a la no presentación de la evidencia directa para esta población, índica la CTC como una alternativa de tamizaje en pacientes a riesgo promedio (41), sin embargo, no presenta de manera clara la evidencia para solo este grupo.

Cápsula endoscópica versus colonoscopia

El objetivo del estudio de la Medical Advisory Secretariat (40) fue determinar la efectividad y seguridad de la cápsula endoscópica en la identificación de cáncer y de pólipos adenomatosos colorrectales en población a riesgo promedio mayor de 50 años como estrategia de tamizaje. Concluyen que aunque la cápsula endoscópica es un método no invasivo, presenta menor sensibilidad y especificidad que la colonoscopia y su precisión en la detección de cáncer colorrectal no ha sido estudiada. El resultado en la calificación de los desenlaces de sensibilidad, especificidad, detección de pólipos mayores o iguales a 6 mm y detección de cualquier pólipo independiente del tamaño fue bajo debido a la falta de reporte de las pruebas de homogeneidad (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.15).

Intervalos de tamización

La guía europea (16) indica que para la tamización con SOMF por guayaco el intervalo no debería exceder dos años (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.16). Esta guía indica que en el caso de elegir la colonoscopia y debido a la prevalencia, no se justifica realizar tamización a individuos menores de 50 años ni a adultos mayores de 75 años o más, debido a las comorbilidades que pueden superar los beneficios del examen. La guía americana (17) apoya esta edad de finalización de tamización, considera que se puede estudiar la tamización en el rango de edad de 76 a 84 años y desaconseja su realización en individuos de 85 años o mayores (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.17 y 5.3.18).

Durante el Consenso Nacional de Expertos realizado en el año 2007 por el Instituto Nacional de Cancerología (18), se consideró que la edad de finalización de la tamización de acuerdo con la expectativa de vida de la población colombiana y la historia natural del cáncer colorrectal es a los 70 años (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.3.19).

De acuerdo con la evidencia presentada por las guías anteriormente descritas el GDG decidió someter a votación la edad de finalización de la tamización en la población colombiana durante el consenso de expertos realizado en el año 2012.

Otras tecnologías de tamización

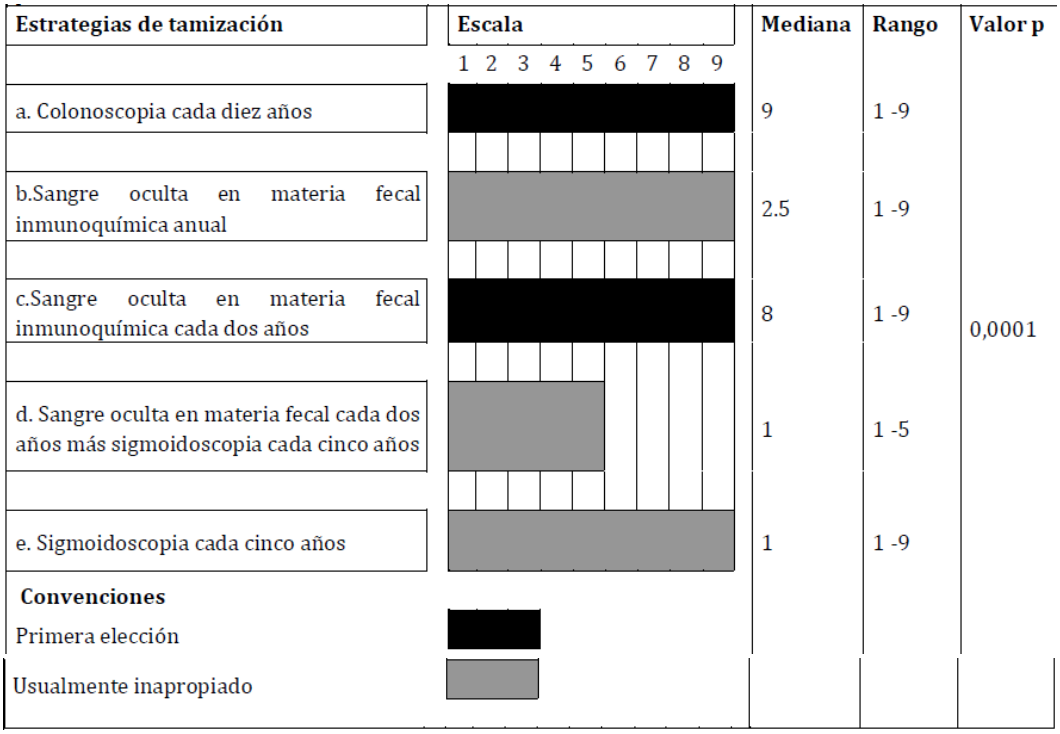
Tanto la guía europea (16) como la americana (17) indican que hay evidencia insuficiente que evalúe los beneficios y riesgos de estrategias diferentes a las expuestas en este apartado tales como prueba de ADN fecal y otros nuevos marcadores.

Debido a la diferencia en la evidencia presentada en las GPC y en la nueva evidencia evaluada, el grupo desarrollador decidió poner a consideración de los expertos, por medio de un consenso nacional, tanto la estrategia óptima de tamización e intervalo para el grupo a riesgo promedio en Colombia.

Los resultados del consenso fueron los siguientes:

Grupo votante: Gastroenterología, salubristas públicos, coloproctólogos, cirujanos generales y médicos familiares.

El enunciado de votación fue: De acuerdo con la evidencia y las características del contexto colombiano, ¿cuál debería ser la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal en la población con riesgo promedio?



La prueba de Kruskal Wallis mostró que la diferencia entre las medianas es significativa (X^2 = 51.46 (4 gl), p = 0,00010), sin embargo, no se registra diferencia entre la opción a) colonoscopia cada diez años y la opción c) sangre oculta en materia fecal cada dos años; por lo tanto, la recomendación generada por el consenso de expertos fue formulada como se presenta en el apartado de recomendaciones.

En el capítulo de evaluaciones económicas se presentan los resultados del estudio de costo-efectividad de la tamización de cáncer de colon y recto.

Edad de inicio y finalización de la tamización

Dada la diferencia de edades para la finalización de la tamización que se encontró en las recomendaciones de la guía del INC y la guía americana, el GDG sometió a votación la edad de finalización de la tamización en la población colombiana durante el consenso de expertos realizado en el año 2012.

Grupo votante: Gastroenterología, salubristas públicos, coloproctólogos, cirujanos generales, medicina familiar.

El enunciado de votación fue: Teniendo en cuenta la expectativa de vida de la población colombiana (72 años para los hombres y 78 años para las mujeres) y la historia natural del cáncer colorrectal, ¿cuál debería ser la edad de finalización de la tamización?

Edad de finalización	Escala	Mediana	Rango	Valor p
	1 2 3 4 5 6 7 8 9			
a. A los 70 años		1	1 - 9	
				0,0001
b. A los 75 años		9	1 – 9	
Convenciones				
Primera elección				
Usualmente inapropiado				

La prueba de Kruskal Wallis mostró que la diferencia entre las medianas es significativa (X^2 = 22.37 (1 gl), p = 0,00010). La recomendación generada por el consenso de expertos es presentada en apartado de recomendaciones.

8.4. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario?

El cáncer colorrectal no hereditario se presenta en aquellos individuos con historia familiar de cáncer colorrectal que no tiene características de Poliposis Adenomatosa Familiar o Cáncer Colorrectal No Polipósico Hereditario (10).

El nivel de incremento de riesgo familiar (excluyendo a los familiares con un síndrome colorrectal hereditario bien definido como Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y Cáncer Colorrectal No Polipósico Hereditario (CCRNPH) aumenta dependiendo del número de familiares en primer grado afectados y de la edad en la cual el caso índice (familiar) es diagnosticado con cáncer colorrectal (42).

Los individuos son clasificados de acuerdo con su historia familiar de cáncer colorrectal en una de las tres categorías en relación con el estimado de vida útil para el desarrollo de cáncer colorrectal en comparación con el riesgo promedio de vida de la población en general (42). Se consideran tres categorías de riesgo (10):

Categoría 1: Individuos con un bajo incremento de riesgo de cáncer colorrectal. Individuos asintomáticos con las siguientes características:

a. Individuos sin historia personal de cáncer de colon, adenoma avanzado, o colitis ulcerativa crónica, y
b. Sin familiares cercanos con cáncer colorrectal o con un familiar en primer o segundo grado diagnosticado con cáncer colorrectal a los 55 años o de mayor edad.

Los individuos con familiares en primer grado (padres, hermanos e hijos) diagnosticados, tienen doble riesgo con respecto al promedio, aunque la mayor parte de ese riesgo se expresa después de los 60 años. Cuando el diagnosticado es familiar en segundo grado (ejemplo: abuelo(a), tíos (as) o sobrinos) el riesgo a lo largo de la vida sólo se incrementa 1.5 veces.

Categoría 2: Individuos con un moderado incremento de riesgo de cáncer colorrectal. Individuos asintomáticos con las siguientes características:

a. Individuos con un familiar en primer grado diagnosticado con cáncer colorrectal antes de los 55 años de edad (sin las características de alto riesgo) o

b. Individuos con dos familiares en primer grado o un familiar en primer grado y un familiar en segundo grado, en la misma rama de familia, con cáncer de colon diagnosticado a cualquier edad (sin los factores de alto riesgo potencial descritos en la categoría 3).

El riesgo relativo en estos dos casos se incrementa tres a seis veces.

Categoría 3: Individuos con un alto potencial de riesgo (50%) de cáncer colorrectal o aquellos afectados con uno de los síndromes heredados de manera dominante.

Individuos asintomáticos con las siguientes características:

a. Tres o más familiares en primer grado o una combinación de familiares en primer y segundo grado, de la misma rama de familia, diagnosticados con cáncer de colon(sospecha de CCNPH) o

b. Dos o más familiares en primer y segundo grado, de la misma rama de familia, diagnosticados con cáncer de colon, incluyendo cualquiera de los siguientes factores de riesgo:

- Cáncer de colon múltiple (sincrónico o metacrónico) en una sola persona
- Cáncer de colon antes de los 50 años
- por lo menos un familiar con cáncer de endometrio, ovarios, estómago, intestino delgado, renal, pélvico, de uréter, tracto biliar o cerebro (sospecha de CCNPH), o

c. por lo menos un familiar en primer grado con gran número de adenomas a lo largo del intestino grueso (sospecha de PAF)o

d. alguien en la familia en quien se ha detectado un riesgo alto de mutación en el gen APC (adenomatous polyposis coli) o se ha identificado uno de los genes de reparación de errores de apareamiento (MMR).

Ante la ausencia de pruebas de genética y de factores de fenotipo para PAF, el riesgo de cáncer a lo largo de la vida para este grupo, es cercano a 1 a 2 (el riesgo relativo se incrementa 15 veces). Para aquellos que demuestran tener un alto riesgo de mutación genética o que tienen poliposis u otros factores de PAF, el riesgo se eleva aún más sin intervención médica. En el algoritmo 3 se describe la conducta descrita en las recomendaciones para individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario.

8.4.1. Recomendaciones

Débil a favor 2013	4. Se sugiere que la estrategia de tamización para individuos con riesgo bajo, es decir, con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario con caso índice en primer o segundo grado diagnosticado a los 55 años o mayor, sea colonoscopia cada cinco años, iniciando a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado. Recomendación generada por consenso de expertos

Débil a favor 2013	5. Se sugiere que la estrategia de tamización para individuos con riesgo moderado, es decir, la población con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario con un caso índice en primer grado diagnosticado antes de los 55 años o, dos o más casos diagnosticados en primer grado o en primer y segundo grado a cualquier edad, sea colonoscopia cada cinco años, iniciando a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado. Recomendación adaptada y modificada de GPC INC

8.5. Síntesis de la evidencia

Esta pregunta fue abarcada por la guía de práctica clínica basada en la evidencia de tamización en cáncer colorrectal del Instituto Nacional de Cancerología y en la actualización no se registraron GPC o revisiones sistemáticas que modificaran las recomendaciones (18). La GPC del INC indica que no hay evidencia de buena calidad que muestre cuál de las diferentes estrategias de tamización reduce la mortalidad por cáncer colorrectal en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario, lo anterior se basa en ocho GPC y una revisión sistemática (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.4.1).

La guía australiana para cáncer colorrectal recomienda para el manejo de los individuos a riesgo moderado y alto los siguientes pasos (10):

Individuos con riesgo moderadamente elevado

1. Debido a la posibilidad de CCNPH se debe crear y actualizar regularmente la historia familiar, así como revisar cuidadosamente la precisión del diagnóstico de cáncer y la patología de pólipos.
2. Se debe advertir a las personas pertenecientes a la categoría de riesgo 2 (con moderado incremento) que las pruebas genéticas no son apropiadas actualmente. Cuando se cumple

cualquiera de los criterios revisados del Sistema Bethesda, se debe considerar hacer pruebas de tumores con cambios relacionados con CCNPH usando inmunohistoquímica e inestabilidad de microsatélites.

3. Igual que en todos los sistemas de tamizaje, aquellos individuos a riesgo deben ser revisados cuidadosamente para detectar la presencia de síntomas que puedan deberse a neoplasia colorrectal. Cuando hay síntomas, se deben seguir los pasos adecuados de diagnóstico antes de ingresar a los individuos al programa de tamizaje.

Individuos con riesgo potencial alto

Puede ser difícil categorizar el riesgo de algunas personas con tres o más familiares con cáncer de colon, especialmente si todos los casos ocurren a edad avanzada, son confinados a una sola generación de la familia, y si ninguno de la familia ha presentado cualquiera de los cánceres extra-colon asociados con CCNPH. Cuando se hace la valoración de la familia se debe considerar el tamaño de la misma. Si se presenta incertidumbre sobre su status, puede ser más seguro categorizarla como familia multicaso con sospecha o posible CCNPH. La situación se puede aclarar por medio de nuevos diagnósticos de cáncer en la familia o resultados de Inestabilidad de Microsatélites (IMS), tintura inmunohistoquímica o pruebas genéticas (10).

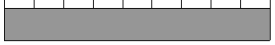
Aquellos que muestren cargar mutaciones familia-específicas o poseer un status genético incierto requieren un cuidadoso tamizaje de cáncer. Los miembros de familias con PAF o con sospecha o diagnóstico de HNPCC deben ser tenidos en cuenta para pruebas genéticas. Las recomendaciones de este grupo se describen en las preguntas correspondientes a estos grupos a riesgo.

Para el grupo de alto riesgo descrito anteriormente remítase al capítulo correspondiente.

La recomendación en individuos con riesgo bajo fue llevada a consenso nacional de expertos con los siguientes resultados:

Grupo votante: Gastroenterología, salubristas públicos, coloproctólogos, cirujanos generales, medicina familiar.

El enunciado de votación fue: La estrategia de tamización para la población con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario, con caso índice en primer o segundo grado diagnosticado a los 55 años o mayor, debería ser colonoscopia:

Intervalo de tamización	Escala	Mediana	Rango	Valor p
	1 2 3 4 5 6 7 8 9			
a. cada cinco años		9	1 – 9	0,0001
b. cada diez años		1	1 – 9	
Convenciones				
Primera elección				
Usualmente inapropiado				

La prueba de Kruskal Wallis mostró que la diferencia entre las medianas es significativa (X^2 = 15.38 (1 gl), p = 0,00010). La recomendación generada por el consenso de expertos se presenta en la sección de recomendaciones.

8.6. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Póliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado?

La Poliposis Adenomatosa Familiar es una enfermedad hereditaria incluida en los síndromes de poliposis intestinal, se caracteriza por un alto grado de heterogeneidad fenotípica de mutaciones germinales en el gen APC (adenomatous polyposis coli), y recientemente, en el gen MUTYH (43). Dentro de las variantes de la PAF se encuentran la PAF clásica y la PAF atenuada. La PAF clásica se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos distribuidos a lo largo del colon. La PAF atenuada constituye una variante que se caracteriza por un menor número de pólipos (20-100), localizados preferentemente en el colon derecho, y con una edad de presentación de CCR aproximadamente 10 años más tardía que en la PAF clásica (3).

8.6.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Considere ofrecer pruebas genéticas a personas con Poliposis Adenomatosa Familiar y a sus familiares, previa consejería genética**.** Adaptado y modificado de GPC INC

Punto de buena práctica	Considere ofrecer pruebas genéticas en las familias con algún miembro afectado de Poliposis Adenomatosa Familiar, si la mutación específica de la familia ha sido identificada. Adaptado y modificado de GPC INC

Débil a favor 2013	6. Se sugiere que en individuos con antecedentes familiares en primer grado de Poliposis Adenomatosa Familiar clásica con prueba genética positiva o en aquellas familias con criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal, la estrategia de tamización sea colonoscopia anual a partir de los 12 a 15 años, hasta los 30-35 años de edad y luego se sugiere continuar la tamización cada cinco años. Recomendación adaptada y modificada de GPC INC

Débil a favor 2013	7. Si hay diagnóstico de Poliposis Adenomatosa Familiar atenuada se sugiere realizar colonoscopia anual desde los 15 años hasta la realización del tratamiento definitivo. Recomendación generada por consenso de expertos

8.6.2. Síntesis de la evidencia

Esta pregunta fue abarcada por la guía de práctica clínica basada en la evidencia de tamización en cáncer colorrectal del Instituto Nacional de Cancerología (18). En la evidencia de esta guía se describe que para el grupo poblacional, no se registran ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas y las guías de práctica clínica se basan en estudios observacionales. Sin embargo, es beneficioso realizar colonoscopia completa con el fin de identificar los pólipos exclusivos de colon derecho (44).

La evidencia es consistente en apoyar el uso de las pruebas genéticas en los familiares de pacientes con diagnóstico de PAF si la mutación ha sido identificada, previa consejería genética (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.5.1).

Durante el Consenso Nacional de Expertos realizado en el año 2007 por el Instituto Nacional de Cancerología el grupo de expertos en este mismo encuentro consideró que la estrategia de tamización para la PAF atenuada es la colonoscopia anual desde los 18 años.

El grupo desarrollador decidió llevar a consenso nacional de expertos la recomendación relacionada con PAF atenuada. El grupo de votantes estuvo conformado por

gastroenterólogos, salubristas públicos, coloproctólogos, cirujanos generales y médicos familiares.

El enunciado de votación fue: Si hay diagnóstico de Poliposis Adenomatosa Familiar atenuada se recomienda realizar colonoscopia anual desde:

Inicio de tamización	Escala	Mediana	Rango	Valor p
	1 2 3 4 5 6 7 8 9			
a. los 15 años		9	1- 9	
				0,003
b. los 18 años		1	1- 9	
Convenciones				
Primera elección				
Usualmente inapropiado				

La prueba de Kruskal Wallis mostró que la diferencia entre las medianas es significativa (X^2 = 8.29 (1 gl), p = 0,0039). La recomendación generada por el consenso de expertos se presenta en el apartado de recomendaciones.

8.7. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos en riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario?

El cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCNPH) incluye el Síndrome de Lynch. Para su diagnóstico en la actualidad se utilizan los criterios de Bethesda, de los cuales debe cumplirse alguno de ellos (45; 46). A continuación se describen los criterios:

a. CCR diagnosticado antes de los 50 años, o
b. Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o con otro tumor asociado CCNPH (CCR, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, intestino delgado, cerebral (frecuentemente glioblastoma, síndrome de Turcot), adenomas sebáceos y queratoacantomas (síndrome de Muir-Torre), independientemente de la edad al diagnóstico, o
c. CCR con histología de tumor de IMS-alta (presencia de linfocítico infiltrantes, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o crecimiento medular) diagnosticado antes de los 60 años, o

d. CCR y uno o dos familiares de primer grado con un tumor asociado a CCNPH diagnosticados antes de los 50 años, o

e. CCR y dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado a CCNPH, independientemente de la edad al diagnóstico.

8.7.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Considere ofrecer pruebas genéticas a personas con sospecha de cáncer colorrectal no polipósico hereditario y a sus familiares, previa consejería genética. Adaptado y modificado de GPC INC

 **Punto de buena práctica**	Considere ofrecer pruebas genéticas a las familias con algún miembro afectado de cáncer colorrectal no polipósico hereditario, si la mutación específica de la familia ha sido identificada. Adaptado y modificado de GPC INC

Débil a favor 2013	8. En la población con sospecha o antecedente familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario, se sugiere que la estrategia de tamización sea colonoscopia cada dos años, desde los 20 a 25 años, o cinco a diez años antes de la edad del caso más joven diagnosticado en la familia. Recomendación generada por consenso de expertos

8.7.2. Síntesis de la evidencia

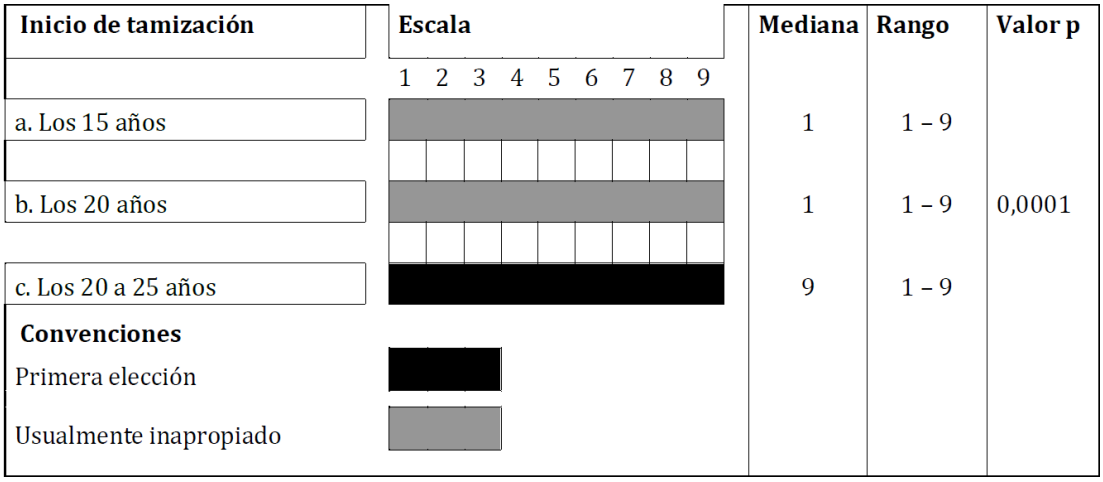
La evidencia es consistente sobre la utilidad de las pruebas genéticas en familias en las cuales la mutación ha sido identificada para hallar aquellos miembros de la familia que realmente están a riesgo (18).

La evidencia soporta la tamización con colonoscopia, pero no hay evidencia desde ensayos clínicos aleatorizados que indiquen cual debe ser la frecuencia de la tamización (18). Solamente un estudio de cohortes bien diseñado demostró que la tamización con colonoscopia cada tres años reduce la mortalidad por cáncer colorrectal en este grupo de personas (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.6.1 y 5.6.2).

Luego de analizar la evidencia, el Consenso de expertos realizado en el año 2007 por el Instituto Nacional de Cancerología(18) acordó que la estrategia de tamización en la población con sospecha o antecedente familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH), debe

ser colonoscopia cada dos años, desde los 20 a 25 años, o cinco a diez años antes de la edad del caso más joven diagnosticado en la familia (Prueba de Kruskal Wallis, p valor= 0.0001), sin embargo, el grupo desarrollador consideró llevar a votación en el consenso nacional de expertos, la edad de inicio en este grupo de individuos. Los resultados fueron consistentes en el segundo consenso del año 2012.

El enunciado de votación fue: En la población con sospecha o antecedente familiar de cáncer Colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH), la estrategia de tamización debe ser colonoscopia cada dos años, desde:



La prueba de Kruskal Wallis mostró que la diferencia entre las medianas es significativa (X^2 = 25.34 (2 gl), p = 0,0001). La recomendación generada por el consenso de expertos se presenta en el apartado de recomendaciones.

8.8. Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal?

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) incluye dos entidades: la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, cuya etiología es desconocida. Los pacientes con larga evolución tienen un riesgo en el incremento del cáncer colorrectal comparado con la población general (47).

8.8.1. Recomendaciones

Punto de buena práctica	Al realizar colonoscopias de vigilancia para cáncer colorrectal a los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, considere la toma de biopsias basándose en los hallazgos de la cromoendoscopia (biopsias dirigidas) de tenerla disponible, o de manera aleatoria cada 10 centímetros y/o en todas las porciones del colon. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	9. Se sugiere ofrecer vigilancia con colonoscopia a personas con enfermedad inflamatoria intestinal en función de su riesgo de desarrollar cáncer colorrectal según se determine en la última colonoscopia completa: • Bajo riesgo: cada 5 años • Riesgo intermedio: cada 3 años • Alto riesgo: cada año Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

8.8.2. Síntesis de la evidencia

Un meta-análisis reciente indicó que en pacientes con colitis ulcerativa luego de un seguimiento de 14 años, el 1.6% desarrollo CCR y su tasa de incidencia estandarizada combinada fue de 2.4 (IC al 95%: 2.1 – 2.7) (48). El riesgo de CCR en enfermedad de Crohn es similar al de la colitis ulcerativa (47).

Dos guías de práctica clínica responden la pregunta para este grupo a riesgo: Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas, National Institute for Health and Clinical Excellente (49) y Tamización de cáncer colorrectal para Colombia del Instituto Nacional de Cancerología (18). Durante el proceso de actualización se encontraron tres revisiones sistemáticas (47; 50; 51) incluidas en las guías mencionadas. Tanto la GPC de NICE como la GPC del INC describen que no hay evidencia que soporte la relación entre la vigilancia colonoscópica para los pacientes con EII y la supervivencia global; sin embargo, la detección temprana de un cáncer colorrectal puede mejorar su pronóstico (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.7.1).

La colonoscopia es la estrategia referida por las guías valoradas, sin embargo dentro de los interrogantes se encuentran: ¿Cuál es la fecha de inicio e intervalos de vigilancia para desarrollo de cáncer colorrectal en pacientes con diagnóstico de EII? En relación con el inicio de tamización la guía del INC establece ocho años luego del diagnóstico y la guía NICE luego de 10 años pero esta guía no presenta evidencia que soporte este aumento de tiempo.

El grupo NICE (49) recomienda realizar los intervalos de vigilancia a los pacientes teniendo en cuenta su riesgo de desarrollar cáncer colorrectal:

Bajo riesgo:

- Colitis ulcerativa extensa pero inactiva o
- Enfermedad de Crohn extensa pero inactiva o
- Colitis ulcerativa en el lado izquierdo (pero no proctitis sola) o enfermedad de Crohn en extensión similar.

Riesgo intermedio:

- Colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn extensa con compromiso colónico con inflamación activa moderada que ha sido confirmada por vía endoscópica o histológica o
- Pseudopólipos inflamatorios o
- Antecedentes familiares de cáncer colorrectal en un familiar de primer grado de 50 años de edad o más.

Alto riesgo:

- Colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn extensa con compromiso colónico con inflamación activa moderada o grave que ha sido confirmada por vía endoscópica o histológica o
- Colangitis esclerosante primaria (incluso después de trasplante de hígado) o
- Estenosis de colon en los últimos 5 años o
- Cualquier grado de displasia en los últimos 5 años o
- Antecedentes familiares de cáncer colorrectal en un familiar de primer grado menor de 50 años.

Con la anterior clasificación se puede definir el intervalo de tamización de la siguiente manera:

- Bajo riesgo: ofrecer colonoscopia cada 5 años.
- Riesgo intermedio: ofrecer colonoscopia cada 3 años.
- Alto riesgo: ofrecer colonoscopia cada año.

La recomendación del INC se encuentra basada en el Consenso de Expertos realizado en el año 2007, en el que se describe: La estrategia de tamización debe ser colonoscopia cada dos años o anual en pacientes con factores de riesgo, como la colangitis esclerosante. Los pacientes con colangitis esclerosante se encuentran en el grupo de alto riesgo y por lo tanto existiría cambio en la recomendación en términos de intervalo (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.7.2).

Frente a la recomendación: El inicio de tamización con colonoscopia se debe realizar de la siguiente manera: si hay pancolitis a los ocho años después del diagnóstico o a los quince años

después del diagnóstico si el compromiso es solo izquierdo, el grupo desarrollador consideró que la recomendación propuesta por la Guía de Práctica Clínica NICE incluye los pacientes con pancolítis (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.7.3).

NICE describe la colonoscopia con cromoendoscopia como el tipo preferido en el Reino Unido, sin embargo, es de aclarar que esta tecnología es limitada en nuestro medio y la aplicación de la recomendación sería mínima.

En relación a la manera como se deben realizar las biopsias del colon, Collins indica que es razonable realizar al menos cuatro biopsias cada 10 centímetros, con especial cuidado de biopsiar cualquier zona sobreelevada o con disminución de la luz (52).

8.9. Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon

¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon?

Los pólipos del colon son protrusiones desde la pared intestinal hacia la luz intestinal. Dentro del grupo de pólipos neoplásicos se encuentran los adenomas y en el grupo no neoplásico se describen a los pólipos hiperplásicos, inflamatorios y hamartomatosos (53). El tipo más común y clínicamente importante son los pólipos adenomatosos, los cuales están asociados con un riesgo mayor de cáncer colorrectal (41). En el algoritmo 4 se describen las recomendaciones de vigilancia colonoscópica luego de la clasificación del riesgo del pólipo adenomatoso en el desarrollo de CCR.

8.9.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Considere usar los hallazgos de la extirpación del adenoma para determinar el riesgo de las personas de desarrollar cáncer colorrectal. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

 **Punto de buena práctica**	Considere la vigilancia con colonoscopia para las personas a quienes se ha hecho remoción de adenomas y presentan riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Punto de buena práctica	La vigilancia pospolipectomía busca la detección de adenomas que pasaron desapercibidos en la primera evaluación o de nuevos adenomas; considere realizar la vigilancia con colonoscopia. Adaptado y modificado de GPC INC

Punto de buena práctica	Para realizar cada examen colonoscópico de vigilancia considere las características del adenoma, la edad del paciente y sus deseos, y la presencia de comorbilidad significativa. El estado del paciente se debería establecer antes de asistir a cada examen. Adaptado y modificado de GPC IARC

Débil a favor 2013	10. Se sugiere ofrecer una estrategia adecuada de vigilancia colonoscópica a las personas con adenomas en función de su riesgo de desarrollar cáncer colorrectal según se haya determinado en la extirpación del adenoma. • Riesgo bajo: colonoscopia cada 5 años: - Si la colonoscopia es negativa (es decir, no se encuentran adenomas) tamizar como en la población a riesgo promedio - Si hay riesgo bajo, considerar la siguiente colonoscopia a los 5 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo bajo) - Si hay riesgo moderado, ofrecer la próxima colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado) - Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Riesgo intermedio: colonoscopia cada 3 años: - Si la colonoscopia es negativa, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años. Si hay un nuevo resultado negativo, tamizar como en la población a riesgo promedio - Si el riesgo es bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años (con vigilanciade seguimiento como en el caso de riesgo moderado)

	- Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Alto riesgo: colonoscopia cada año - Si la colonoscopia es negativa, o de riesgo bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado) - Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	11. En pacientes con pólipos adenomatosos del colon se sugiere: • La colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) como un único examen, si la colonoscopia no es clínicamente apropiada (por ejemplo, debido a comorbilidad o porque no se puede tolerar la colonoscopia). • El enema de bario de doble contraste, como un único examen, si la colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) no está disponible o no es apropiada. • Para llevar a cabo la vigilancia, considerar la colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) o el enema de bario de doble contraste, si la colonoscopia sigue siendo clínicamente inapropiada, pero discuta los riesgos y beneficios con la persona y su familia o cuidadores. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	12. Se sugiere que la edad de corte para detener la vigilancia sea a los 75 años de edad, pero esto también debería depender de los deseos del paciente y sus comorbilidades. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

8.9.2. Síntesis de la evidencia

Tres guías de práctica clínica responden la pregunta para este grupo a riesgo: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis (16), Tamización de cáncer colorrectal para Colombia del Instituto Nacional de Cancerología (18) y Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas, National Institute for Health and Clinical Excellente (49) (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.8.1). En la búsqueda de literatura se encontró una revisión sistemática, incluida en la guía europea y la guía colombiana (54), por lo tanto, no se realizó calificación de esta revisión.

La evidencia es consistente en indicar que la estrategia de tamización para este grupo a riesgo es la colonoscopia y que los procesos de vigilancia deben ser llevados a cabo con la clasificación de riesgo de cada individuo. En las últimas guías publicadas (6; 49; 55) se incluyen tres grupos a riesgo como se describe posteriormente en las recomendaciones. De acuerdo con la guía de práctica de NICE 2011 (49), la definición del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en individuos con adenomas es el siguiente (figura 9):

Bajo riesgo
a) Uno o dos adenomas menores de 10 mm

Riesgo intermedio
a) Tres o cuatro adenomas menores de 10 mm o
b) Uno o dos adenomas si uno es de 10 mm o mayor

Riesgo alto
a) Cinco o más adenomas menores de 10 mm o
b) Tres o más adenomas si uno es de 10 mm o mayor

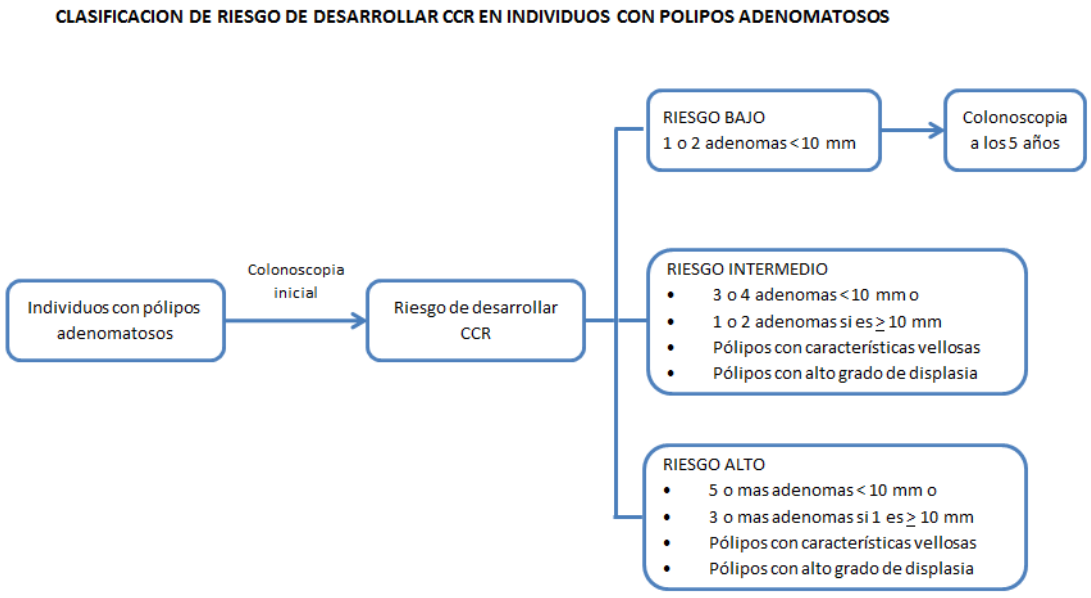
La recomendación relacionada con la vigilancia colonoscópica de los individuos con bajo riesgo luego de una colonoscopia negativa fue llevada a consenso nacional de expertos, con los siguientes resultados:

El enunciado de votación fue: En relación a la vigilancia colonoscópica en los individuos con antecedente de pólipos adenomatosos del coloncon bajo riesgo luego de una colonoscopia negativa (es decir, no se encuentran adenomas), la conducta debe ser:

Vigilancia colonoscópica	Escala	Mediana	Rango	Valor p
	1 2 3 4 5 6 7 8 9			
a. ofrecer una nueva colonoscopia a los 5 años		1	1 -9	0,018
b.tamizar como en la población a riesgo promedio		9	1 -9	
Convenciones				
Primera elección				
Usualmente inapropiado				

La prueba de Kruskal Wallis mostró que la diferencia entre las medianas es significativa (X^2 = 5.53 (1 gl), p = 0,018). El resultado de la votación del consenso de expertos no modificó la conducta propuesta por la guía NICEen los individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon con bajo riesgo luego de una colonoscopia negativa.

Figura 9. Clasificación de riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en individuos con pólipos adenomatosos



8.10. Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon

¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon?

8.10.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Ante la presencia de pólipos hiperplásicos, considere resecar independientemente del sitio de localización y de su número. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	13. Ante la presencia de antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon, la estrategia de tamización debe ser igual a la de la población a riesgo promedio. Recomendación adaptada y modificada de GPC INC

8.10.2. Síntesis de evidencia

Los pólipos hiperplásicos del colon se encuentran en el grupo de pólipos no neoplásicos (53). De acuerdo con la guía española publicada en el año 2009 (3) los meta-análisis reportan diferentes estimaciones de riesgo para el desarrollo de neoplasia proximales de tipo de pólipos: RR = 1,44; IC del 95%, 0,79 -2,62 (56) y RR = 1,3; IC del 95%, 0,9-1,8 (57) y RR = 1,81; IC del 95%, 1,20-2,73; sin embargo, este estimativo cambia al incluir solo los estudios de buena calidad (58).

Una excepción de los polipos hiperplásicos lo constituye el síndrome de poliposis hiperplásica, referida como la presencia de pólipos hiperplásicos (especialmente en el colon derecho), con potencial progresión de CCR (3). Debido a su potencial riesgo de CCR es necesario realizar su diagnóstico con el fin de continuar un seguimiento intensivo (41).

Dos guías de práctica clínica responden la pregunta para este grupo a riesgo: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis de la IARC (16) y Tamización de cáncer colorrectal para Colombia del Instituto Nacional de Cancerología (18); no se hallaron revisiones sistemáticas durante la actualización que modificaran o agregaran recomendaciones (Anexo 15 - 2013. Tabla 5.9.1 y 5.9.2).

La guía Europea (16) indica continuar la estrategia de tamización igual que en individuos asintomáticos si los pólipos hiperplásicos son de tamaño pequeño y localizados en la parte distal. No hay evidencia de que los pacientes en quienes solo se han detectado pólipos hiperplásicos pequeños y localizados distalmente presenten riesgo incrementado de cáncer colorrectal. Se

considera que existe un riesgo incrementado frente al hallazgo de pólipos hiperplásicos mayores o iguales a 10 mm, u otras lesiones aserradas no neoplásicas en cualquier parte del colon o múltiples lesiones más pequeñas de este tipo en el colon proximal. No hay datos disponibles que indiquen intervalos de vigilancia adecuada. La guía del INC (18) incluye la misma conclusión en este grupo a riesgo.

Referencias

1. Winaber S, Classen M, Lambert R, Fried M, Dite P, Goh KL, et al. Tamizaje del cáncer colorrectal. Organización Mundial de Gastroenterología. WGO/IDCA; 2007.
2. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. The American journal of gastroenterology 2001; 96(10):2992-3003.
3. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención de cáncer colorrecta. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4. Actualización 2009 ed. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009.
4. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2010; 138(2):738 -45.
5. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. Gut 2002; 51(suppl 5):v6-v9.
6. New Zealand Guidelines Group. Guidance on surveillance for people at increased risk of colorectal cancer. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2012.
7. De Haan MC, Van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. European Radiology 2011; 1-17.
8. Rabeneck L, Rumble RB, Axler J, Smith A, Amrstrong D, Vinden C, et al. Cancer Care Ontario Colonoscopy Standards: Standards and evidentiary base. Canadian Journal of Gastroenterology 2007; 21(SUPPL. D):5D-24D.
9. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointestinal Endoscopy 2006; 63(4):570.
10. Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee. Guidelines for the Prevention, Early Detection and Management of Colorectal Cancer. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005.
11. National Working Group on Gastrointestinal cancers: colon cancer. Colon Cancer Nation-wide Guideline, Version 2.0. Amsterdan: 2008.
12. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. The American journal of gastroenterology 2009; 104(3):739-50.
13. Pignone M, SOX HC. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of Internal Medicine 2008; 149(9).
14. Wilkins T, Leclair B, Smolkin M, Davies K, Thomas A, Taylor ML, et al. Screening colonoscopies by primary care physicians: A meta-analysis. Annals of Family Medicine 2009; 7(1):56-62.

15. Villamizar L, Albis R, Abadía M, Oliveros R, Gamboa O, Alba L, et al. Tamización de cáncer colorrectal en población adulta asintomática: revisión sistemática. Revista Colombiana de Cancerología 2010; 14(3):152-68.
16. International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First ed. Luxembourg: 2010.
17. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the US Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine 2008; 149(9):638- 58.
18. Instituto Nacional de Cancerología. Guía de Práctica Clínica Explicita Basada en la Evidencia sobre Tamización de Cáncer Colorrectal para Colombia. Bogotá (INC): 2011.
19. Soares-Weiser K, Burch J, Duffy S, StJohn J, Smith S, Westwood M, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood tests (FOBT) used in screening for colorectal cancer: a systematic review (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2011;ST.
20. Kerr J, Broadstock M, Day P, Hogan S. Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer: a systematic review of the literature (revised edition) (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2011;ST.
21. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis Comparing CT Colonography, Air Contrast Barium Enema, and Colonoscopy. American Journal of Medicine 2007; 120(3):203-10.
22. Heresbach D, Manfredi S, D'Halluin PN, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta- analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006; 18(4):427-33.
23. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(1).
24. Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. New Zealand Medical Journal 2007; 120(1258).
25. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Ladas SD. A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. Gastrointestinal Endoscopy 2010; 71(4):792-8.
26. Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, Van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: A systematic review. American Journal of Gastroenterology 2006; 101(2):343-50.
27. Lewis CL. Colorectal cancer: screening. Clinical Evidence 2007.
28. Sosna J, Sella T, Sy O, Lavin PT, Eliahou R, Fraifeld S, et al. Critical analysis of the performance of double-contrast barium enema for detecting colorectal polyps (greater-than or equal to) 6 mm in the era of CT colonography. American Journal of Roentgenology 2008; 190(2):374-85.
29. Mujoomdar M, Cimon K, Spry C. Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening of average risk individuals: a systematic review of accuracy and compliance (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2009; ST.
30. Ellery B, Mundy L, Hiller JE. Flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2010; ST.
31. Cuadros M, Villegas Portero R. Genetic screening of colorrectal neoplasms through fecal DNA analysis (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2010; ST.
32. Basu A, Smartt P. Comparison of diagnostic accuracy between immunochemical and guaiac based faecal occult blood tests for colorectal cancer detection: a systematic review of the literature (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2009; ST.
33. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: A meta- analysis. Journal of Digestive Diseases 2010; 11(3):148-60.

34. Rosman AS, Korsten MA. Effect of verification bias on the sensitivity of fecal occult blood testing: A meta-analysis. Journal of General Internal Medicine 2010; 25(11):1211-21.

35. Medical AS. Fecal occult blood test for colorectal cancer screening: an evidence-based analysis (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2009; ST.

36. Niv Y, Hazazi R, Levi Z, Fraser G. Screening colonoscopy for colorectal cancer in asymptomatic people: A meta-analysis. Digestive Diseases and Sciences 2008; 53(12):3049-54.

37. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. Radiology 2011; 259(2):393-405.

38. 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 16(5):564-71 2009.

39. Blue Cross Blue Shield A. CT colonography (virtual colonoscopy) for colon cancer screening (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2009;(1).

40. Medical AS. Capsule endoscopy for colorectal cancer screening: an evidence-based analysis (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2009; ST.

41. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer Journal for Clinicians 2008; 58(3):130-60.

42. New Zealand Guidelines Group. Surveillance and Management of Groups at Increased Risk of Colorectal Cancer. New Zealand Guidelines Group 2004.

43. Quaresima B, Crugliano T, Gaspari M, Faniello MC, Cosimo P, Valanzano R, et al. A proteomics approach to identify changes in protein profiles in serum of Familial Adenomatous Polyposis patients. Cancer Letters 2008; 272(1):40-52.

44. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cance r screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 124:544-60.

45. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96(4):261-8.

46. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: CatSalut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2006.

47. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. [Review] [90 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD000279; PMID: 15106148]. Cochrane Database of Systematic Reviews (2):CD000279 2006.

48. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2012.

49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colits, Crohn's disease or adenomas. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

50. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2007; 25(6):657-68.

51. Brown SR, Baraza W, Hurlstone P. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(4).

52. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;(1).

53. Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1999; 34(1):4-11.

54. Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. Gastrointestinal Endoscopy 2006; 64(4):614-26.

55. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; 2011.

56. Lewis JD, Ng K, Hung KE, Bilker WB, Berlin JA, Brensinger C, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. Archives of Internal Medicine 2003; 163(4):413.

57. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? Journal of General Internal Medicine 2003; 18(2):128-37.

58. Lin OS, Gerson LB, Soon MS, Schembre DB, Kozarek RA. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. Archives of Internal Medicine 2005; 165(4):382

9. DIAGNÓSTICO

9.1. Signos y síntomas de sospecha de cáncer colorrectal

¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de cáncer colorrectal para realizar estudios diagnósticos?

9.1.1. Síntesis de la evidencia

Los síntomas del cáncer de colon y recto se deben generalmente al crecimiento del tumor hacia la luz intestinal o hacia las estructuras adyacentes (16). Según los diferentes estudios y meta-análisis; los síntomas como el dolor abdominal, cambios en el hábito intestinal, la hematoquezia, pérdida de peso, la masa palpable y la anemia tienen mayor valor predictivo positivo si se presentan en conjunto que individualmente y son a menudo una manifestación relativa de enfermedad avanzada(17). Esta sintomatología tiene un mayor valor en los pacientes del sexo masculino y edad avanzada (17, 18)

La hematoquezia es uno de los síntomas más comunes que a menudo es causado por patología benigna, siendo también una manifestación temprana de cáncer de colon y recto; tiene una prevalencia de aproximadamente 24% en la población general (18). Un cambio en los hábitos intestinales (cambio en la frecuencia de la defecación, consistencia o la forma de las heces y la dificultad en la evacuación) es un síntoma frecuente que se presenta en el cáncer del colon izquierdo y en el cáncer de recto (17, 18), esto debido a que el calibre del lumen en estas zonas es menor en comparación con el lumen a nivel del colon derecho, el cual por ser de mayor calibre es menos propenso a presentar este síntoma cuando hay compromiso a este nivel (18). El dolor abdominal puede ser causado por una obstrucción parcial, la diseminación peritoneal o perforación intestinal que conduce a una peritonitis generalizada. La pérdida de peso por sí solo no implica ninguna sospecha diagnóstica pero que en compañía de los demás síntomas adquiere un valor predictivo positivo alto (16, 18).

Dentro de los signos asociados con el cáncer de colon y recto se encuentra la anemia por deficiencia de hierro por lo común secundaria a tumores del colon derecho o ascendente con una pérdida cuatro veces mayor de sangre al día (aproximadamente 9 ml/día) que los tumores en otros sitios del colon (16). La masa palpable ya sea en el hemiabdomen derecho o masa palpable al realizar el tacto rectal también genera sospecha de tumores a nivel del colon ascendente y recto respectivamente (18).

Dentro de los síntomas menos comunes de presentación o manifestación del cáncer de colon y recto se encuentran la distensión abdominal, náuseas y vómitos, que pueden ser un indicio de obstrucción pero que son comunes de otras patologías abdominales (16).

9.2. Pruebas que existen para diagnosticar cáncer colorrectal

¿Cuáles son las pruebas que existen para diagnosticar cáncer colorrectal?

9.2.1. Síntesis de la evidencia

El cáncer de colon y recto se puede sospechar con alguno de los signos o síntomas descritos anteriormente o estar asintomático y ser un hallazgo accidental en exámenes de rutina en los paciente con riesgo moderado o alto (Poliposis adenomatosa familiar, Síndrome de Lynch, Síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis juvenil) (1, 4).

Dentro de las pruebas diagnósticas disponibles para la identificación del cáncer colorrectal se encuentra la sangre oculta en heces la cual tiene una buena sensibilidad pero una baja especificidad, por lo que sí es positiva en pacientes con factores de riesgo se hace necesario realizar la colonoscopia, el cual es el método diagnóstico de elección (2, 5).

La colonoscopia es generalmente considerada como el examen estándar de oro para la detección de adenomas y cáncer colorrectal con un alto rendimiento diagnóstico y terapéutico (1, 4, 6). Con una sensibilidad del 90% para identificar los adenomas grandes y 75% para los adenomas pequeños (<1 cm), la sensibilidad para el cáncer es mayor a 90% logrando localizar y tomar biopsias de las lesiones a lo largo de todo el colon (1, 2).

El enema de bario, complementado con la sigmoidoscopia flexible, a veces se utiliza para evaluar a los pacientes sintomáticos, pero el rendimiento diagnóstico de esta combinación es menor que la de la colonoscopia para la evaluación de los síntomas del tracto gastrointestinal inferior (1). En aproximadamente el 5% de los pacientes en los que el colonoscopio no es capaz de alcanzar el tumor, por razones técnicas (por ejemplo, el cáncer de obstrucción parcial, colon tortuoso o mala preparación), el enema de bario con doble contraste o la colonografía por tomografía computarizada (CTC) puede proporcionar un diagnóstico radiográfico, aunque con la limitación de la capacidad para realizar una biopsia o extirpación de los pólipos de ser necesario (1, 4).

9.3. Procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal

¿Cuál es el mejor procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal?

9.3.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Considere advertir al paciente que más de un examen puede ser necesario para confirmar o excluir un diagnóstico de cáncer colorrectal. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	14. Para confirmar un diagnóstico de cáncer colorrectal se sugiere colonoscopia en pacientes sin mayor comorbilidad. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada, se sugiere tomar una biopsia para obtener una prueba histológica del diagnóstico, a menos que esté contraindicado (por ejemplo, en pacientes con trastornos de coagulación sanguínea). Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	15. Se sugiere una sigmoidoscopia flexible con enema de bario en pacientes con comorbilidad importante. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada, se sugiere realizar una biopsia a menos que esté contraindicado. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	16. Se sugiere una colonografía por tomografía computarizada como alternativa a la colonoscopia o a la sigmoidoscopia flexible con enema de bario, si el servicio local de radiología puede demostrar su competencia en esta técnica. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada en la colonografía por tomografía computarizada, se sugiere ofrecer una colonoscopia con biopsia para confirmar el diagnóstico, a menos que esté contraindicado. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

9.3.2. Síntesis de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta se encontró una guía de práctica clínica Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorrectal cancer. NICE, 2011 (7), calificada como muy recomendada a través del instrumento DELBI, y que se consideró adecuada para adaptación de acuerdo a su evaluación en este proceso. Esta GPC ofrece recomendaciones sobre la realización de colonoscopia, sigmoidoscopia flexible y CTC para el diagnóstico de CCR en individuos en quienes se sospecha la presencia de esta enfermedad maligna (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.3.1).

Como resultados de la búsqueda de actualización se hallaron dos revisiones sistemáticas (8, 9) abarcando el tema relacionado con la exactitud diagnóstica de la CTC comparada con colonoscopia. De estas revisiones, la de Chaparro y colaboradores de 2009 fue excluida por encontrarse contenida en la guía NICE como evidencia de soporte para la generación de las recomendaciones adaptadas (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.3.1).

Pickhardt y colaboradores condujeron en 2011 una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la sensibilidad de la colonoscopia y la CTC en el diagnóstico de cáncer colorrectal. 49 estudios proporcionando 11551 pacientes fueron incluidos en el análisis; sin embargo, solo para 25 estudios fue viable una evaluación simultánea de las tasas de detección de CTC y colonoscopia. En total se identificaron 414 cánceres colorrectales en los estudios incluidos, reportándose para CTC una sensibilidad diagnóstica de 96.1% (398 de 414 cánceres comprobados histológicamente; IC 95% 93.8%-97.7%); y a partir de 25 estudios el análisis para colonoscopia registró una sensibilidad de 94.7% (178 de 188 cánceres comprobados histológicamente; IC 95% 90.4%-97.2%) (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.3.2 y 6.3.3).

Como resultados de la búsqueda de actualización para esta pregunta y de acuerdo al PECOT planteado al inicio en el proceso de construcción y priorización de preguntas, varios estudios sobre la exactitud diagnóstica del ultrasonido endoscópico endorrectal (EUS, por sus siglas en Inglés) en cáncer rectal (10-12) se encontraron, pero no fueron tenidos en cuenta en esta sección, porque posterior a su revisión, se consideró que presentaban principalmente un enfoque hacia la estadificación de la enfermedad.

9.4. Estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima

¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima? (Pregunta 1 de la actualización 2017)

La calidad de la colonoscopia realizada en el contexto de la tamización o la detección temprana de cáncer de colorrectal, afecta desenlaces importantes para los pacientes e impacta directamente la probabilidad de realizar un diagnóstico adecuado y oportuno que mejore el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad. En los últimos años se ha publicado evidencia a partir de la cual se reconoce la necesidad de actualizar características de la colonoscopia que deben ser consideradas como estándares de calidad para este procedimiento.

9.4.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica Nuevo**	Todos los pacientes deben recibir una evaluación previa al procedimiento y cualquier pregunta que el paciente pueda tener debe ser respondida en ese momento. El paciente debe tener una comprensión suficiente del proceso de preparación intestinal.

 **Punto de buena práctica Nuevo**	Debe establecerse un programa completo de aseguramiento de la calidad y seguridad, así como procedimientos para monitorizar el cumplimiento del programa, incluyendo procedimientos operativos estándar para la preparación de endoscopias y procedimientos de aseguramiento de calidad para el reprocesamiento de endoscopios y accesorios.

 **Punto de buena práctica Nuevo**	Deben realizarse capacitaciones y reentrenamientos del personal involucrado en el cuidado del endoscopio, así mismo debe mantenerse una cadena clara de rendición de cuentas para los procedimientos de procesamiento endoscópico.

Fuerte a favor 2017 Modificada 	17. Se recomienda ofrecer sedación a todos los pacientes, a menos que esté contraindicada. Los pacientes deben ser conscientes de que tienen el derecho de rechazar la sedación si así lo desean. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Fuerte a favor 2017 Nueva	18. Se recomienda que los pacientes sometidos a procedimientos con sedación consciente o profunda tengan una monitorización continua antes, durante y después de la administración de la sedación. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Fuerte a favor 2017 Nueva	19. Se recomienda la monitorización de todos los pacientes, incluida la presión arterial, pulso, respiración, nivel de conciencia y grado de incomodidad al inicio, durante y al final del procedimiento. Dependiendo de la respuesta del paciente, la evaluación puede necesitar ser más frecuente. Estos datos deben registrarse en el nivel del servicio de endoscopia digestiva, utilizando un sistema elegido por el servicio. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	20. Se sugiere monitorización continua con electrocardiograma en pacientes de alto riesgo. Este subgrupo incluye aquellos que tienen antecedentes de enfermedad cardiaca o pulmonar, adultos mayores y pacientes para los que se espera un procedimiento prolongado. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

 **Punto de buena práctica Nuevo**	La sedación durante la colonoscopia debe ser administrada por un anestesiólogo en los pacientes con alguna de las siguientes características: • Poco colaboradores • Con edades extremas • Morbilidad grave (cardíaca, pulmonar, hepática, renales o del sistema nervioso central) • Cualquier alteración del estado de conciencia • Obesidad mórbida • Apnea del sueño • Embarazo • Abuso de alcohol u otras drogas • Antecedente de sedación fallida • Antecedente de reacción adversa a cualquier medicamento utilizado en la sedación

 **Punto de buena práctica Nuevo**	El servicio de endoscopia digestiva debe tener un proceso formal para documentar la sedación y el confort del paciente usando el sistema de elección del servicio. El servicio debe auditar el uso de la sedación por parte de sus médicos.

Punto de buena práctica	<u>Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad</u> Considere incluir en el informe de la colonoscopia la utilización o no de la sedación, el tipo de ésta y la existencia o no de complicaciones inmediatas. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Punto de buena práctica Nuevo	Se debe utilizar una lista de criterios como la puntuación de Aldrete (respiración, saturación de oxígeno, conciencia, circulación y niveles de actividad) para determinar la posibilidad de dar de alta al paciente.

Punto de buena práctica Nuevo	Antes de la aprobación del alta, debe informarse al paciente respecto a su capacidad de realizar tareas que requieran atención y la toma de decisiones que requieran juicio. La información impartida debe ser escrita y dada al paciente antes del alta.

Punto de buena práctica Nuevo	Debido a que el período de amnesia que sigue a la administración de sedación es variable, se deben dar instrucciones por escrito al paciente, incluyendo los procedimientos a seguir si surge una emergencia.

Punto de buena práctica Nuevo	Todas las colonoscopias deben realizarse utilizando un colonoscopio con capacidad de video, que pueda mantenerse dentro de las especificaciones de los fabricantes.

Punto de buena práctica Nuevo	El equipo debe tener la capacidad de crear registros fotográficos, ya sean de papel o digitales.

Débil a favor 2017 Nueva	21. Se sugiere que los especialistas que realizan la endoscopia monitoricen sus tasas individuales de detección de adenomas, en pacientes sometidos a colonoscopia de tamización. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Punto de buena práctica Nuevo	Los especialistas que realizan la endoscopia deben esforzarse por una preparación intestinal adecuada, y la calidad de la preparación intestinal debe ser registrada y monitorizada usando una escala estandarizada a elección del servicio de endoscopia digestiva.

Débil a favor 2017 Nueva	22. Se sugiere, cuando sea posible, la preparación intestinal con dosificación dividida para mejorar la efectividad de la preparación intestinal. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	23. Se sugiere un tiempo de retiro mínimo de 6 minutos, como indicador de calidad auditable, para colonoscopias de detección de cáncer colorrectal. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	24. Se sugiere como indicador de calidad, una frecuencia de perforación en las colonoscopias no mayor de un caso por cada 1000 colonoscopias*. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ * Se debe tener en cuenta que las afecciones colónicas que se sabe afectan el riesgo de perforación incluyen pseudo-obstrucción, isquemia, colitis grave, cambios inducidos por radiación, estenosis, las formas más severas de enfermedad diverticular y uso crónico de corticosteroides.

Punto de buena práctica Nuevo	Debido a que la perforación es un evento raro, las tasas de perforación deben vigilarse a nivel de la institución o del sistema. Es probable que las mediciones a nivel individual del especialista que realiza la endoscopia sean muy variables.

Punto de buena práctica	<u>Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad</u> Considere la tasa de intubación cecal sin ajustar como un indicador primario de la calidad de la colonoscopia. El estándar aceptable es mayor al 90%; el deseable es mayor al 95%. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	<u>Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad</u> Considere conservar documentación y revisión de las razones para una colonoscopia incompleta Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	<u>Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad</u> Los servicios de endoscopia deben tener procesos para identificar y registrar desenlaces adversos que se producen después de que el paciente deja el servicio de endoscopia. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	<u>Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad</u> Es deseable que cada centro o profesional, audite la tasa de detección de pólipos y la tasa de resección de pólipos en la población de tamizaje. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Fuerte a favor 2017 No modificada	<u>Técnica endoscópica</u> 25. Para lograr un examen colonoscópico de alta calidad, se recomienda realizar una intubación completa del colon hasta el ciego e inspeccionar cuidadosamente la mucosa durante la retirada. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor **2017** **No modificada**	<u>Técnica endoscópica</u> 26. Si el especialista que realiza la endoscopia duda de su capacidad para remover una lesión de alto riesgo, se sugiere documentar apropiadamente la lesión, si es necesario, marcar su posición con un tatuaje y remitir al paciente a otra institución o profesional para que la lesión sea removida endoscópica o quirúrgicamente. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor **2017** **No modificada**	<u>Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad</u> 27. Se sugiere conservar documentación fotográfica auditable de que la colonoscopia fue completa: fotodocumentación de la válvula ileo -cecal y el ciego, o un videoclip con su respectiva foto instantánea. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor **2017** **No modificada**	<u>Calidad de la colonoscopia y remoción de lesiones colorrectales</u> 28. Se sugiere que los exámenes se realicen solamente después de una adecuada preparación del intestino, es decir, sin ningún residuo fecal o líquido en el lumen que pudiera enmascarar cualquier área sospechosa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

9.4.2. Síntesis de la evidencia

Para contestar esta pregunta se incluyó una revisión sistemática de la literatura que cumplió los criterios de selección establecidos. El estudio fue publicado por Tinmouth en 2014 (19) y tuvo como propósito evaluar la evidencia existente relacionada el entrenamiento necesario para realizar una colonoscopia de calidad, parámetros institucionales de calidad, e indicadores de calidad de la colonoscopia.

Esta revisión incluyó 27 estudios de los cuales la mayoría de fueron de diseño retrospectivo, y en términos generales, mostraron falta de consistencia respecto a las comparaciones y medidas de resultado, por lo cual los autores calificaron la calidad de la evidencia como baja.

Capacitación y mantenimiento de la competencia para el médico que realiza endoscopias

La revisión sistemática identificó tres estudios que evaluaron el número de procedimientos que deben ser realizados por los practicantes de cirugía o gastroenterología durante un período formal de entrenamiento para lograr competencia en endoscopia. Entre los estudios uno fue realizado en Corea y dos se realizaron en los Estados Unidos; uno de estos estudios fue un análisis retrospectivo y los otros fueron prospectivos, la mayoría de los estudios incluyeron a todos los pacientes que normalmente se someterían a una colonoscopia en circunstancias rutinarias.

En la totalidad de los estudios se usaron diferentes medidas para determinar la competencia en la endoscopia, como valores umbral para la tasa de intubación cecal, tasa de detección de pólipos y tiempo de retiro. No se encontraron estudios primarios que evaluaran la competencia entre los endoscopistas no practicantes.

Los resultados mostraron que un alumno debe realizar por lo menos 140 colonoscopias para establecer un nivel mínimo de competencia, pero se consideró poco probable que un aprendiz con este nivel de experiencia pueda realizar colonoscopias acordes con parámetros de alta calidad. Un estudio encontró que los residentes de gastroenterología de primer año alcanzaron una tasa de intubación cecal del 94% cuando habían completado 200 colonoscopias y del 98% cuando habían completado 250.

Otro estudio encontró que se necesita un promedio de 275 procedimientos para lograr la competencia en colonoscopia usando puntajes en la *Mayo Colonoscopy Skills Assessment Tool*. Estos estudios tuvieron en cuenta tasa de intubación cecal de 85% y tiempos de intubación menores a 16 minutos como criterios de competencia mínima.

Los resultados de la revisión sugieren que es probable que se requieran 500 colonoscopias para asegurar tasas de cumplimiento de calidad de la colonoscopia independiente y confiable (≥90%).

Parámetros institucionales de calidad

Se incluyeron 10 documentos que presentaron información respecto a estándares de calidad, de nivel institucional, para la colonoscopia. Ninguno de estos fue un estudio primario.

Las principales recomendaciones relacionadas con procesos institucionales para la garantía de la calidad estuvieron orientadas a los siguientes componentes:

Evaluación antes del procedimiento, lo cual incluye la realización de una adecuada historia clínica con énfasis en la identificación de factores de riesgo para complicaciones del procedimiento, realización de consentimiento informado, plan de manejo para anticoagulación, plan de manejo para pacientes con desfibriladores implantables y marcapasos, y adecuada preparación del intestino.

Control de infecciones, con énfasis en la apropiada limpieza, desinfección y esterilización de los endoscopios y sus accesorios.

Calidad de la sedación, teniendo en cuenta los posibles eventos adversos especialmente en pacientes con morbilidad asociada. La sedación moderada (consciente) fue recomendada para la mayoría de los pacientes.

Monitorización de los signos vitales durante y después de la sedación, idealmente mediante un protocolo de monitorización basado en la evidencia.

Capacidad de reanimación, incluyendo la disposición de un equipó de reanimación en la sala de endoscopia y el área de recuperación.

Calidad del endoscopio, incluyendo un programa de seguridad y garantía de la calidad; entrenamiento y reentrenamiento del personal involucrado en el cuidado y mantenimiento de los endoscopios; y observancia del manual operativo e instrucciones de uso que brinda el fabricante.

Indicadores de calidad de desempeño

Se incluyeron 13 estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, que evaluaron Indicadores de calidad de la colonoscopia, llevados a cabo en Canadá, Estados Unidos, Europa y Taiwán.

La recopilación de datos se realizó en varios niveles, comprendiendo especialistas individuales, nivel hospitalario, y un programa nacional de tamización.

Hubo varias indicaciones para la colonoscopia, incluyendo signos y síntomas, rastreo (como tamización primaria o secundaria), antecedentes familiares o vigilancia, y la población de interés difirió según el estudio. El número de procedimientos osciló entre 522 a 24.000.

En algunos estudios se informaron resultados individuales de interés tales como la tasa de detección de adenomas o tasa de detección de pólipos, y en el resto de los estudios se informó más de un desenlace. Los estudios que evaluaron la correlación de múltiples indicadores sobre la misma población se consideraron de mayor calidad y más informativos para el desarrollo de indicadores de calidad.

Debido a la heterogeneidad de la comparación y los grupos de resultados, los autores de la revisión no meta-analizaron la información.

A continuación se presentan los indicadores de calidad de los estudios incluidos en la revisión:

Tasa de intubación cecal: Es el indicador más utilizado para la calidad de la colonoscopia. Se define como el paso de la punta del instrumento proximal a la válvula ileocecal de manera que todo el recto sea visible. Una tasa de intubación cecal del 90% para los pacientes sintomáticos y

el 95% para los pacientes que tienen una colonoscopia de tamización son puntos de referencia comúnmente citados.

Estas tasas permiten un cierto ajuste para la preparación pobre del intestino, la estenosis o la colitis severa. A pesar de su uso común como indicador de calidad, la evidencia reciente de la relación entre tasa de intubación cecal e incidencia de cáncer colorrectal ha sido contradictoria; por ejemplo, un estudio no encontró relación significativa en una población que se sometió a una colonoscopia como prueba primaria de tamización, mientras que un estudio de datos administrativos en Ontario, incluyendo tamización y otras colonoscopias, encontró una relación significativa entre el tasa de intubación cecal y el cáncer colorectal.

Los estudios primarios identificados en la literatura hallaron tasas de intubación cecal que oscilaron entre el 91% en el contexto de la primera prueba en un hospital de tercer nivel de Portugal, y el 99% en el escenario de una práctica comunitaria que implementaba un nuevo protocolo para mejorar la calidad de la colonoscopia.

La mayoría de las fuentes coinciden en que es importante que cada especialista que realiza endoscopias proporcione fotodocumentación de la válvula ileocecal y del orificio apendicular para completar los resultados de la colonoscopia.

Tasa de detección de adenomas: Los adenomas son tumores benignos de origen glandular, que pueden progresar con el tiempo hasta el adenocarcinoma, por lo que es importante detectarlos y eliminarlos durante la colonoscopia. Se considera que la tasa de detección de adenomas es un indicador de calidad sólido, con una relación significativa con la incidencia de cáncer colorrectal; sin embargo, su uso es a menudo limitado porque el análisis patológico es necesario para determinar si los pólipos son adenomatosos y este informe no está disponible en el momento de la colonoscopia. Como se mencionó anteriormente, las tasas de prevalencia de al menos un adenoma en los estudios de tamización con colonoscopia han sido consistentemente mayores al 25% en hombres y mayores al 15% en mujeres mayores de 50 años de edad.

Sin embargo, estos estudios no siempre fueron representativos de la población general y pueden no ser generalizables a poblaciones en las que la colonoscopia no es la prueba principal de tamización.

La revisión sistemática identifico ocho estudios que reportaron tasas de detección de adenomas, las cuales fueron significativamente variables, (dese 12% hasta 62%), por lo que se determinó que no es posible especificar un objetivo auditable o alcanzable para este indicador.

Tasa de detección de pólipos: La tasa de detección de pólipos, definida como la detección y remoción de al menos un pólipo durante la colonoscopia no se incluyó en la revisión como indicador de calidad.

La presente revisión sistemática encontró varios estudios que evaluaron la relación entre tasa de detección de adenomas y tasa de detección de pólipos. Un estudio encontró una correlación entre los dos indicadores de r = 0,88 (IC 95% 0,78% a 0,94%) en una población asintomática de riesgo promedio con resultados positivos de la prueba de sangre oculta en heces.

En otro estudio, la tasa de detección de pólipos mostraron evaluaciones de calidad similares a las de la tasa de detección de adenomas, con una correlación de r = 0,91 (p <0,0001).

Este hallazgo llevó a los investigadores de la revisión a proponer un tasa de detección de pólipos de referencia del 40% en los hombres y del 30% en las mujeres, debido a que los especialistas que alcanzaron estas tasas casi siempre alcanzaron los puntos de referencia de tasa de detección de adenomas recomendados por las guías de práctica clínica y de forma consistente, encontraron lesiones más avanzadas.

Tiempo de retiro: El tiempo de retiro se ha asociado positivamente con la detección de adenomas. Este indicador puede ser utilizado como estimador proxy para la tasa de detección de adenomas cuando este último no puede ser medido confiablemente. El tiempo de retiro es menos útil cuando se dispone de otras medidas de calidad más sólidas, como la tasa de intubación cecal o la tasa de detección de adenomas. El tiempo de retiro durante la colonoscopia cuando se extirpan pólipos puede variar mucho, por lo que su monitorización debe incluir solamente a pacientes para los cuales no se requiere polipectomía.

Se identificaron 11 estudios que informaron el tiempo de retiro entre especialistas en endoscopia completamente entrenados, desde una media (± DE) de 4,2 ± 1,1 min hasta aproximadamente 10 min. Los resultados mostraron una relación positiva entre el tiempo de retiro y la tasa de detección de adenomas. En un estudio, el grupo con un promedio de 4,2 min tuvo una tasa significativamente menor de detección de pólipos en comparación con un grupo con una media de tiempo de retiro de 5,7 ± 1,6 min (55,4% frente a 42,4%, p = 0,004).

Calidad de la preparación del intestino: La preparación del intestino es reportada como un indicador esencial de la calidad de la colonoscopia porque una inadecuada preparación está asociada a una baja tasa de detección de pólipos, y los documentos identificados proponen un máximo de 10 % de colonoscopias con inadecuada preparación del intestino.

Cáncer colorrectal posterior a la colonoscopia: Se incluyeron tres estudios que evaluaron la incidencia de cáncer colorrectal posterior a la colonoscopia, dos de los cuales fueron realizados en Canadá y uno en Polonia. Un estudio mostró un incidencia de cáncer colorrectal de 3,4 %, a tres años de la colonoscopia, y de 5,9 % en el caso de cáncer de colon derecho. Otro estudio más reciente mostró que 9 % de los pacientes con cáncer colorrectal diagnosticados siete a 36 meses luego de la colonoscopia. Los pacientes con enfermedad proximal tuvieron más probabilidad de cáncer colorrectal posterior a la colonoscopia, en comparación con pacientes con enfermedad distal (12,4% vs 6,8%, p<0,0001). En este estudio se observó asociación entre este indicador y la tasa de detección de adenomas, HR 12,50 (CI 95% 1,51% a 103,43%), para una

tasa de detección de adenomas de 15,0% a 19,9%, comparado con una tasa de al menos 20%. No obstante no se evidenció asociación con la tasa de intubación cecal.

Sangrado posterior a la colonoscopia y perforaciones: La revisión incluyó una revisión sistemática y ocho estudios que presentaron resultados de interés relacionados con la seguridad de la colonoscopia.

Dos estudios informaron una tasa de sangrado después de la polipectomía menor al 1%. El estudio con la tasa más alta incluyó pacientes que se sometieron a colonoscopia por razones diferentes a la detección, incluyendo signos y síntomas, antecedentes familiares y control de pólipos (0,94% de sangrado). Se informó una tasa de sangrado posterior a la polipectomía de 0,50 % en escenario de tamización. Un metaanálisis que incluyó 12 estudios, reportó sangrado mayor en 12 de cada 10.000 procedimientos en pacientes asintomáticos, sin reportar datos independientes para polipectomía. La frecuencia de sangrado para pacientes con polipectomía varió entre 0,40% y 0,48%.

Los mismos estudios reportaron tasas de perforación generalmente menores de 1 por cada 1000 pacientes sometidos a colonoscopia. Un metaanálisis que incluyó 13 estudios, reportó una tasa de perforación de 0,56 por cada 1.000 procedimientos en personas asintomáticas.

9.4.3. De la evidencia a la recomendación

Balance riesgo-beneficio

Se realizó una revisión sistemática para evaluar la evidencia existente sobre los siguientes tres aspectos claves de la colonoscopia: el entrenamiento médico del especialista que realiza endoscopias, parámetros institucionales que garantizan la calidad, y los indicadores de calidad de la colonoscopia y los resultados auditables de la misma. El GDG consideró adecuado recomendar indicadores para los cuales existe información que sustente que deba ser monitorizado para fines de aseguramiento de la calidad. Por otra parte, con base en la información obtenida, los expertos del GDG consideraron relevante recomendar conductas que pueden orientar programas de garantía de calidad de colonoscopia.

Las recomendaciones emitidas no representan ningún riesgo para los pacientes, y por el contario, es razonable esperar que las mejoras en la calidad de la colonoscopia mejoren desenlaces importantes como la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal, por lo que se consideró que los beneficios de las recomendaciones exceden sus potenciales riesgos.

Valores y preferencias de los pacientes

Dadas las ventajas que ofrecen los indicadores de calidad así como los estándares institucionales en colonoscopia y teniendo en cuenta que en cada subgrupo de pacientes existe evidencia que sustenta recomendar la implementación de estos indicadores y estándares, el grupo desarrollador

de la guía supone un grado aceptabilidad alto para todas las recomendación que implican estándares de calidad óptimos para colonoscopia.

Uso de recursos

La adopción de las recomendaciones establecidas supone una reducción en los costos de atención de las pacientes en quienes se recomienda el uso de estos indicadores de calidad para colonoscopia debido a que estos implican una reducción en morbilidad relacionada con el procedimiento así como una mayor detección y atención temprana de patologías gastrointestinales.

Viabilidad de la implementación

Considerando que los requerimientos para el cumplimiento de los estándares e indicadores recomendados, no requiere adecuaciones a nivel de infraestructura o entrenamiento de personal adicional, el grupo desarrollador estimó que la implementación de los mismos no presenta ninguna barrera significativa.

9.5. Procedimiento diagnóstico recomendado para cáncer colorrectal en caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta

En caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta, ¿cuál es el procedimiento diagnóstico recomendado para cáncer colorrectal?

9.5.1. Recomendaciones

Débil a favor 2013	29. En los pacientes que han tenido una colonoscopia incompleta se sugiere repetir la colonoscopia o hacer colonografía por tomografía computarizada (si el servicio radiológico puede demostrar competencia en esta técnica) o enema de bario. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	30. Si una colonoscopia completa no se ha realizado ya sea porque la lesión primaria impide la colonoscopia total, o por cualquier otra razón, se sugiere visualizar radiológicamente el resto del colon antes de la cirugía, si es posible. Se sugiere que este procedimiento sea realizado idealmente por colonografía por tomografía computarizada, o si no está disponible, por enema de bario de doble contraste de alta calidad. Si por alguna razón el colon no se visualiza antes de

	la cirugía, se sugiere realizar una colonoscopia completa dentro de los tres a seis meses posteriores a la colectomía. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

9.5.2. Síntesis de la evidencia

Dos guías de práctica clínica bien calificadas con la metodología DELBI responden la pregunta relacionada con el procedimiento diagnóstico para cáncer colorrectal: “Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis” de la IARC (13) y una guía desarrollada por el grupo NICE durante el año 2011 “Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cáncer”(7). El estudio de Rosman del año 2007 (14) fue identificado en la búsqueda de actualización pero este meta-análisis se encuentra registrado como soporte de la literatura de la guía europea.

Las dos guías son consistentes en las recomendaciones frente a la imposibilidad de realizar colonoscopias completas e indican que el procedimiento a seguir es llevar a cabo una CTC y si esta tecnología no está disponible realizar un enema de bario de doble contraste de alta calidad (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.5.1 y 6.5.2).

9.6. Estudios para estadificación (de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal

¿Cuáles son los estudios para estadificación (de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal?

9.6.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Considere discutir todas las imágenes con el paciente luego de la revisión por un apropiado equipo multidisciplinario. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	31. Se sugiere realizar tomografía computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis para estimar el estadio de la enfermedad a todos los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal a menos que esté contraindicado. Ninguna imagen rutinaria adicional es necesaria para los pacientes con cáncer de colon. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	32. Se sugiere hacer tomografía computarizada o resonancia magnética de pelvis para valorar el estado del margen mesorrectal. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2006

Débil a favor 2013	33. Se sugiere ultrasonografía endorrectal a los pacientes con cáncer de recto si la resonancia magnética muestra enfermedad susceptible de escisión local o si la resonancia magnética está contraindicada Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	34. Se sugiere ofrecer estadiaje local preoperatorio por medio de resonancia magnética de pelvis a los pacientes con cáncer de recto detectado por tamización, con el fin de facilitar la planificación de la radioterapia preoperatoria, aunque también la tomografía computarizada multicorte de alta calidad puede dar información adecuada. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	35. Se sugiere realizar a todos los pacientes con cáncer de recto resonancia magnética para valorar el riesgo de recurrencia local, determinado por el margen de resección distal, el tumor (T) y el estadiaje nodular (N), a menos que esté contraindicado Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil en contra 2013	36. No se sugiere usar los resultados de un examen digital rectal como parte de la evaluación de estadificación. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	37. Se sugiere ofrecer tomografía axial computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis a pacientes que están siendo evaluados por cáncer colorrectal metastásico. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Imágenes de metástasis hepáticas

Débil a favor 2013	38. Se sugiere ofrecer tomografía axial computarizada o resonancia magnética de abdomen en lugar de ecografía para la detección de metástasis hepáticas. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2006

Débil a favor 2013	39. Si la tomografía axial computarizada muestra únicamente enfermedad metastásica hepática y el paciente no tiene contraindicaciones para el tratamiento posterior, se sugiere que un especialista hepato-biliar decida si se requieren imágenes adicionales para confirmar si la cirugía es adecuada para el paciente o potencialmente adecuada después de un tratamiento. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Imágenes de metástasis extra-hepáticas

Débil a favor 2013	40. Si la tomografía axial computarizada muestra que el paciente puede presentar metástasis extra-hepáticas que sean susceptibles de cirugía radical, se sugiere que un equipo multidisciplinario decida si una tomografía por emisión de positrones- tomografía computarizada (PET-CT) de cuerpo completo es adecuada. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	41. Si la tomografía axial computarizada con contraste es sugestiva de enfermedad metastásica en la pelvis, se sugiere una resonancia magnética de pelvis y la discusión de sus resultados con el equipo multidisciplinario. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Uso de PET en cáncer colorrectal

Débil en contra 2013	42. No se sugiere el uso rutinario de la tomografía por emisión de positrones para el diagnóstico o estadiaje clínico del cáncer colorrectal en los estadios I a III. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

Débil a favor 2013	43. Se sugiere ofrecer tomografía por emisión de positrones para determinar el manejo y el pronóstico si la imagen convencional es equívoca para la presencia de enfermedad metastásica. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

Débil a favor 2013	44. Se sugiere ofrecer tomografía por emisión de positrones para la evaluación preoperatoria de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal antes de la resección quirúrgica. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

9.6.2. Síntesis de la evidencia

Esta pregunta fue abarcada por cuatro guías de práctica clínica que obtuvieron un puntaje muy recomendado o recomendado en la calificación con el sistema DELBI: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer del grupo NICE 2011 (7), Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis publicada por la IARC 2010 (13), Cross-Sectional Imaging in Colorectal Cáncer (15) y PET Imaging in Colorectal Cancer(16).

El proceso de actualización identificó seis revisiones sistemáticas. Tres publicaciones evaluando la exactitud diagnóstica del ultrasonido endoscópico endorrectal (EUS, por sus siglas en Inglés) en cáncer rectal(10-12); las tres restantes se ocupan cada una de CTC, resonancia magnética (RM) y uso de la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en Inglés) en el proceso de estadificación de pacientes con CCR (17-19).

Las guías NICE 2011, IARC 2010 y CCO 2006 ofrecen recomendaciones sobre los estudios a los que debe ser sometido todo paciente diagnosticado con cáncer colorrectal (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.6.1 a 6.6.4). Aunque existe acuerdo en la mayoría de sus recomendaciones, el principal desacuerdo se presenta en la indicación de estudios del tórax durante la evaluación preoperatoria; las recomendaciones de la CCO 2006, basándose en la evidencia de 31 series de casos y en un análisis combinado de datos proporcionados por estudios con este mismo diseño, sugiere la utilización de radiografía de tórax como el estudio de imagen adecuado en la mayoría de casos durante la evaluación prequirúrgica del paciente con cáncer colorrectal. Por su parte, la guía de la IARC 2010 no recomienda la realización de tomografía computarizada de tórax como estudio de rutina, pero no presenta la evidencia base sobre la que soporta esta recomendación, y por lo tanto esta no fue tenida en cuenta durante el proceso de adaptación. La guía NICE 2011, por su lado, también presenta evidencia de pobre calidad metodológica, refiriendo la disponibilidad de una sola revisión sistemática realizada por Dighe y colaboradores en 2010, que investigó la precisión y limitaciones de la tomografía computarizada de abdomen en la identificación de características de pobre pronóstico en el cáncer de colon y reportó (a partir de

datos de 8 estudios) una sensibilidad de 82% (IC 95%: 87% - 95%) y una especificidad de 81% (IC 95%: 70% - 89%) para distinguir entre tumores T3 y T4, una sensibilidad de 86% (IC 95%: 78% - 92%) para distinguir entre T1/T2 y T3/T4 y para el compromiso de nódulos linfáticos documentó una sensibilidad de 78% (IC 95%: 66% - 86%).

Para la estadificación preoperatoria de cáncer rectal el grupo NICE identificó 11 estudios que investigaron el uso de tomografía computarizada, no se reportó variación a través de los estudios en relación a los factores examinados y al tipo de tomografía computarizada utilizado. Las características investigadas por los estudios incluyeron profundidad de la penetración de la pared rectal, compromiso ganglionar, invasión de la muscularis propria, invasión de tejido perirrectal, invasión de órganos adyacentes, estadio T y presencia de metástasis hepáticas. El grupo desarrollador de la guía consideró la indicación de la realización rutinaria de tomografía computarizada con contraste de tórax en pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal, teniendo en cuenta que estos pacientes serán sometidos a tomografía contrastada de abdomen y pelvis como estudios de estadificación.

La nueva evidencia de revisiones sistemáticas hallada en la actualización fue en general de baja calidad debido al pobre diseño metodológico de los estudios incluidos, encontrándose la carencia de información, en algunos casos, sobre la metodología de calificación de la calidad de los estudios tenidos en cuenta para el análisis, el no reporte de intervalos de confianza alrededor del estimador agrupado o inconsistencias por heterogeneidad entre los estudios incluidos, a través de todos los desenlaces.

Puli y colaboradores en 2009 (10) evaluaron la exactitud diagnóstica del ultrasonido endorrectal de acuerdo al estadio T, y reportaron sensibilidades y especificidades para estadios T1 a T4 (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.6.5), concluyendo que esta imagen se constituye en una opción durante la elección de estudios diagnósticos de estadios T en cáncer rectal; registrando una sensibilidad más alta para enfermedad avanzada. Para estadio T0, Puli y colaboradores (11) también publicaron un estudio en 2010 que valoró la capacidad diagnóstica del EUS en pacientes en este estadio temprano de cáncer rectal; documentando sensibilidad y especificidad agrupadas a partir de 11 estudios primarios que aportaban datos sobre 1791 pacientes (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.6.5), indicando que el EUS mostró características operativas, que pueden contribuir en la realización del diagnóstico de cáncer de recto estadio T0.

Respecto a la detección de la invasión o compromiso de ganglios linfáticos, Puli y colaboradores en otro estudio de 2009 (12), registraron a partir de datos de 35 estudios, correspondiendo a 2732 pacientes; sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud positiva y negativa del EUS en el diagnóstico de metástasis nodales en cáncer rectal, aunque con una sensibilidad y especificidad moderada. (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.6.5).

La revisión sistemática de 2011 llevada a cabo por Leufkens y colaboradores (17) que evalúa la exactitud diagnóstica de la tomografía computarizada (TC) de acuerdo a la clasificación TNM en cáncer de colon (Anexo 17 - 2013), informó un mejor desempeño de la prueba para estadio M,

comparado con el desempeño para estadios T y N (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.6.6), aunque la exactitud de la TC para estos últimos fue apenas razonable, su valor real, según las conclusiones de los autores, radica en la detección de metástasis a distancia.

En el 2007 Purkayastha y colaboradores (18) basados en datos de 9 estudios que aportaron 259 pacientes, describieron la sensibilidad y especificidad de la RM para detectar compromiso del margen circunferencial, y concluyeron que este estudio de imagen puede actuar con exactitud como predictor preoperatorio de esta afección en pacientes con cáncer rectal.

En relación al PET, la guía NICE 2011 (7) y la guía PET Imaging in Colorectal Cáncer, CCO 2010 (16) incluyen información y ofrecen recomendaciones relacionadas con el uso de PET en CCR.

El grupo de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología realizó un consenso de expertos en el año 2011 con el fin de crear un protocolo para el manejo del paciente con cáncer mediante el uso de la tecnología PET en el Instituto Nacional de Cancerología. Se fundamentó en la ejecución de dos procesos complementarios: revisión sistemática de la literatura y método participativo de consenso tipo Delphi que se publicó en el año 2011 (20). Las indicaciones descritas en este documento para cáncer de colon y recto van encaminadas en la misma dirección que las recomendaciones generadas en las guías CCO 2010 y NICE 2011. Durante la actualización de las recomendaciones sobre el uso de PET en CCR se incluyeron por referencia de expertos dos GPC adicionales (21, 22) las cuales fueron revisadas y analizadas, encontrando que reafirman las recomendaciones planteadas por las guías NICE 2011 (7) y PET Imaging in Colorectal Cáncer, CCO 2010(16), por lo tanto el GDG de la guía consideró continuar con la adaptación de estas recomendaciones sin modificaciones.

9.7. Efecto de la demora en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento del cáncer colorrectal sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes

¿Cuál es el efecto de la demora en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento de cáncer colorrectal sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes?

Actualmente no ha sido establecida una definición estándar para retraso o demora en el diagnóstico e inicio del tratamiento, y consecuentemente se dificulta la identificación del impacto que esta demora pueda tener sobre desenlaces como supervivencia y calidad de vida en pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer colorrectal. Se cree que existen múltiples elementos que pueden influenciar este retraso, además de la biología tumoral, en algunos casos dependientes del entorno del paciente y del contexto local; considerando factores propios del paciente, factores propios de los servicios de salud y factores del sistema de seguridad social.

9.7.1. Recomendaciones

Débil a favor 2013 	45. Se sugiere que el tiempo ideal entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el inicio del tratamiento debería ser de cero a 30 días. Recomendación generada por consenso de expertos

9.7.2. Síntesis de la evidencia

La evidencia base para responder esta pregunta comprendió cinco revisiones sistemáticas; en general la evidencia publicada abarcando este tema fue poca y de muy baja calidad metodológica.

Des Guetz y col.(23), 2009 condujeron una revisión sistemática y meta-análisis en pacientes con cáncer colorrectal estadio III, evaluando el efecto de retrasar o no la iniciación de quimioterapia adyuvante sobre la supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía curativa. Con un punto de corte fijado en 8 semanas, a partir de datos de 8 estudios, reportaron un RR de 1.20 (IC 95% 1.15-1.26) indicando que un retraso mayor de 8 semanas en el inicio de la quimioterapia adyuvante estuvo asociado a peor supervivencia global; sin embargo, esta misma asociación no fue registrada para supervivencia libre de enfermedad (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.7.1).

Biagi y col., 2011 (24), fijando un punto de corte de 4 semanas para su análisis que incluyó pacientes en estadios II y III, documentaron una asociación entre el aumento en el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante y una reducción significativa tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad, con un HR de 1.14 (IC 95% 1.10-1.17) y HR de 1.14 (IC 95% 1.10-1.18), respectivamente. Los estudios incluidos en la revisión llevada a cabo por Biagi y col., 2011 consistieron principalmente en estudios de la era de las fluoropirimidinas sinoxaliplatino; lo que no conduce ciertamente a que estos resultados puedan ser extrapolados a la era del uso de oxaliplatino (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.7.1).

En una revisión sistemática llevada a cabo por Ramos y col., 2007 (25) se reportó un RR de 0.92 (IC 95% 0.87- 0.97) a partir de datos de 8 estudios, indicando que no hay asociación entre retraso en el diagnóstico y tratamiento, y supervivencia en pacientes con CCR consideraron los cánceres de colon y recto de forma separada. Otro estudio publicado por Ramos y col., 2008 (26), evalúo la relación entre retraso diagnóstico y estadio de la enfermedad, registrando un OR combinado de 0.98 (IC 95% 0.76-1.25) basados en 17 estudios. Señalando una asociación inversa u opuesta al considerar separadamente cáncer de colon y cáncer de recto, con un OR de 0.86 (IC 95% 0.63-1.19) y OR de 1.93 (IC 95% 0.89-4.21), respectivamente (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.7.2 y 6.7.3).

Una revisión y análisis agrupado llevado a cabo por Ackland y col., 2005 (27), limitado a solo dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes asintomáticos con cáncer colorrectal metastásico, evaluó si el uso diferido de quimioterapia de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal

metastásico influye en el diagnóstico. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que iniciaron de forma inmediata el tratamiento y aquellos que lo iniciaron sólo al desarrollar síntomas, con una mediana de supervivencia de 13 meses versus 11 meses, respectivamente; con un HR de 1.15 (IC 95% 0.79-1.72, p=0.49); para supervivencia libre de progresión se registró una mediana de 10.2 versus 10.8 meses, respectivamente, con un HR de 1.08 (IC 95% 0.71 -1.64, p=0.73). Respecto a la calidad de vida que fue medida utilizando el instrumento EORTC-QLQ-C30, no se reportaron diferencias significativas en la puntuación general o en los dominios individuales de la escala entre las dos estrategias, ni en la medición de línea de base ni en mediciones subsecuentes (Anexo 15 - 2013. Tabla 6.7.4).

La guía de práctica clínica Prevención del Cáncer Colorrectal, desarrollada y publicada por la Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano en el 2009 (2), incluye una pregunta acerca de la influencia de la demora en el diagnóstico sobre la supervivencia de los pacientes; la evidencia utilizada para dar respuesta a esta pregunta abarcó los estudios llevados a cabo por Ramos en 2007 y 2008 (25), y una revisión sistemática conducida por Thompson 2002 (28), que evaluó la regla propuesta por el National Health Service NHS del Reino Unido, que dicta que todos los pacientes con sospecha de CCR deben ser evaluados por un especialista en hospitales de referencia antes de 14 días tras la remisión urgente por un médico de atención primaria. Los resultados mostraron que solo el 10.3% de pacientes remitidos son diagnosticados con CCR; con un 24% de los pacientes diagnosticados remitidos desde consultas de atención primaria, el 24,1% procedentes de servicios de urgencias y el 51,9% restante, de diferentes áreas de remisión. Al no encontrar una asociación entre el retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento y la supervivencia de los pacientes con CCR, la guía española recomienda que se debería reducir el retraso diagnóstico y/o de inicio de tratamiento del CCR para disminuir la incertidumbre y la ansiedad en el paciente.

El grupo desarrollador decidió llevar a consenso nacional de expertos la recomendación relacionada con el tiempo ideal que transcurre entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el inicio de tratamiento. El grupo de votantes estuvo conformado por: gastroenterólogos, salubristas públicos, coloproctólogos, cirujanos generales, oncólogos, radioterapeutas, radiólogos, patólogos, fisiatras, medicina familiar y enfermeros oncólogos. El enunciado fue el siguiente:

En relación al tiempo ideal que transcurre entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el inicio del tratamiento, usted considera que debe ser:

Tiempo entre diagnóstico e inicio de tratamiento	Escala	Mediana	Rango	Valor p
	1 2 3 4 5 6 7 8 9			
a. De 0 a 30 días		9	1 - 9	
b. De 0 a 60 días		2	1 - 9	0.019
Convenciones				
Primera elección				
Segunda elección				

La prueba de Kruskal Wallis mostró que la diferencia entre las medianas es significativa (X^2 = 5.45 (1 gl), p = 0.019). Por lo tanto la recomendación generada por el consenso de expertos se presenta en el apartado de recomendaciones.

Referencias

1. De Gournay E, Guyomard A, Coutant C, Boulet S, Arveux P, Causeret S, et al. Impact of sentinel node biopsy on long-term quality of life in breast cancer patients. Br J Cancer [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;109(11):2783–91. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3844912&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
2. Alvarez-Gonzalez MA, Pantaleon MA, Zaffalon D, Casals G, Fernandez-Clotet A, Bonilla M, et al. Should we recommend a liquid diet or a low fiber diet the day before a screening colonoscopy? Non-inferiority randomised clinical trial. Gastrointestinal endoscopy. START: 2016 May 21 CONFERENCE END: 2016 May 24, Digestive Diease Week, DDW 2016 ASGE San Diego, CA United States;83(5 SUPPL. 1):AB214.
3. Anonymous. Digestive Diease Week, DDW 2016 ASGE Program and Abstracts. Gastrointestinal endoscopy. Diease Week, DDW 2016 ASGE San Diego, CA United States;83(5 SUPPL. 1) (no pagination):CONFERENCE START: 2016 May 21 CONFERENCE END: May 24.
4. Bisschops R, Bessissow T, Baert FJ, Ferrante M, Ballet V, Willekens H, et al. Chromo-endoscopy versus narrow band imaging in ulcerative colitis: A prospective randomized controlled trial. Gastrointestinal endoscopy. START: 2012 May 19 CONFERENCE END: 2012 May 22, Digestive Diease Week 2012, DDW 2012 San Diego, CA United States;75(4 SUPPL. 1):AB148.
5. Bisschops R, Tejpar S, Willekens H, De Hertogh G, Van Cutsem E. I-SCAN detects more polyps in lynch syndrome (HNPCC) patients: A prospective controlled randomized back-to-back study. Gastrointestinal endoscopy. START: 2012 May 19 CONFERENCE END: 2012 May 22, Digestive Diease Week 2012, DDW 2012 San Diego, CA United States;75(4 SUPPL. 1):AB330.
6. Boroff E, Atia MA, Leighton JA, Umar SB, Gurudu S, Faigel DO, et al. Impact of regular feedback on proximal polyp- and adenoma detection rates. Gastrointestinal endoscopy. START: 2013 May 18 CONFERENCE END: 2013 May 21, Digestive Disease Week 2013, DDW 2013 Orlando, FL United States;77(5 SUPPL. 1):AB505.
7. Bowman EA, Benson ME, Hourigan J, Selby L, Caldera F. Double blinded randomized control trial to evaluate if an educational video can improve bowel preparation. Gastrointestinal endoscopy. START: 2014 May 3 CONFERENCE END: 2014 May 6, Digestive Diease Week, DDW 2014 ASGE Chicago, IL United States;79(5 SUPPL. 1):AB180-AB1.

8. Chu VW, Li EH, Cheung ML, Man Ng CK, Ho SC, Luk W, et al. Water exchange colonoscopy reduced sedation requirement without compromising success of cecal intubation in patients accepting the option of on demand sedation in chinese patients in Hong Kong. Gastrointestinal endoscopy. START: 2015 May 16 CONFERENCE END: 2015 May 19, Digestive Diease Week, DDW 2015 ASGE Washington, DC United States;81(5 SUPPL. 1):AB216-AB7.

9. Coe SG, Almansa C, Crook J, Patel MK, Diehl N, Staggs EG, et al. Accuracy of in vivo colorectal polyp discrimination using dual focus high definition narrow band imaging colonoscopy: A randomized controlled trial; preliminary results. Gastrointestinal endoscopy. START: 2012 May 19 CONFERENCE END: 2012 May 22, Digestive Diease Week 2012, DDW 2012 San Diego, CA United States;75(4 SUPPL. 1):AB172-AB3.

10. Cubiella J, Castells A, Andreu M, Bujanda L, Carballo F, Jover R, et al. Correlation between adenoma detection rate (ADR) in direct colonoscopy based colorectal cancer (CRC) screening and adr in colonoscopy in the first round of fecal immunochemical test (FIT) based CRC screening. United European Gastroenterology Journal. START: 2015 Oct 24 CONFERENCE END: 2015 Oct 28, 23rd United European Gastroenterology Week Barcelona Spain;3(5 SUPPL. 1):A50.

11. De Ganzo ZA, Alarcon O, Gimeno-Garcia AZ, Ramos L, Alonso-Abreu I, Carrillo-Palau M, et al. Colon capsule endoscopy versus colonoscopy in familial colorectal cancer screening: A randomized controlled trial. Gastroenterology. START: 2014 May 3 CONFERENCE END: 2014 May 6, Digestive Disease Week 2014, DDW 2014 Chicago, IL United States;146(5 SUPPL. 1):S-408.

12. Garborg KK, Loberg M, Matre J, Holme O, Kalager M, Hoff G, et al. Improved colonoscopy screening with an ultra thin colonoscope: A randomized controlled trial. Gastrointestinal endoscopy. START: 2012 May 19 CONFERENCE END: 2012 May 22, Digestive Diease Week 2012, DDW 2012 San Diego, CA United States;75(4 SUPPL. 1):AB179-AB80.

13. Garborg KK, Loberg M, Matre J, Holme O, Kalager M, Hoff G, et al. Decreased pain during colonoscopy screening with an ultra thin colonoscope: A randomized controlled trial. Endoscopy. START: 2012 May 4 CONFERENCE END: 2012 May 5, Colonoscopy and Colonic Neoplasms Symposium 2012: Quality in Endoscopy Berlin Germany;44(4):440.

14. Garg S, Girotra M, Kaur S, Allawy A, Dutta S. Prospective randomized controlled trial to study the effect of multimedia education before screening colonoscopy on quality of bowel preparation and adenoma detection rate. Gastrointestinal endoscopy. START: 2014 May 3 CONFERENCE END: 2014 May 6, Digestive Diease Week, DDW 2014 ASGE Chicago, IL United States;79(5 SUPPL. 1):AB458-AB9.

15. Greenspan M, Shawron K, Avery E, Barnes LL, Olinger T, Li H, et al. Patient directed navigation does not improve adherence to colonoscopy or bowel preparation quality: A randomized controlled trial. Gastroenterology. START: 2016 May 21 CONFERENCE END: 2016 May 24, Digestive Disease Week 2016, DDW 2016 San Diego, CA United States;150(4 SUPPL. 1):S757.

16. Hass DJ, Jaffe C, Malangone L, Feuerstadt P. Endocuff (EC) increases adenoma detection rates on surveillance colonoscopy and improves efficiency of colonoscopy by shortening of withdrawal times. Gastroenterology. START: 2016 May 21 CONFERENCE END: 2016 May 24, Digestive Disease Week 2016, DDW 2016 San Diego, CA United States;150(4 SUPPL. 1):S28.

17. Kiesslich R, Murthy S, Pompetzki LS, Hoffman A. A new cleaning device (jetprep) significantly improves the detection of right sided colorectal neoplasia-results of a randomized controlled trial. Gastrointestinal endoscopy. START: 2013 May 18 CONFERENCE END: 2013 May 21, Digestive Disease Week 2013, DDW 2013 Orlando, FL United States;77(5 SUPPL. 1):AB164.

18. Kim J, Hong KS, Kim SH, Kang SJ, Choi J, Kim JS, et al. A randomized controlled clinical study to evaluate the use of the narrow band imaging and magnifying colonoscopy for the histologic prediction of colorectal polyps. Gastrointestinal endoscopy. START: 2013 May 18 CONFERENCE END: 2013 May 21, Digestive Disease Week 2013, DDW 2013 Orlando, FL United States;77(5 SUPPL. 1):AB555.

19. Korsten MA, Yen C, Radulovic M, Rosman AS, Hunt KK, Spungen AM, et al. Low volume PEG and adjunctive neostigmine/glycopyrrolate improve colonoscopic bowel preparation in subjects with spinal

cord injury. Gastroenterology. START: 2014 May 3 CONFERENCE END: 2014 May 6, Digestive Disease Week 2014, DDW 2014 Chicago, IL United States;146(5 SUPPL. 1):S545-S6.

20. Kumar S, Kochar R, Friedland S, Ladabaum U, Chen AM, Banerjee S. Evaluating the optimal time for colonoscopy withdrawal: A prospective randomized comparison of 3 minute versus 6 minute withdrawal. Gastrointestinal endoscopy. START: 2013 May 18 CONFERENCE END: 2013 May 21, Digestive Disease Week 2013, DDW 2013 Orlando, FL United States;77(5 SUPPL. 1):AB426.
21. Laiyemo AO, Burnside C, Laiyemo MA, Owusu J, Pessu O, Ajanaku F, et al. Personalizing the choice of bowel preparation laxative for your patients: Results of public taste tests. Gastrointestinal endoscopy. START: 2013 May 18 CONFERENCE END: 2013 May 21, Digestive Disease Week 2013, DDW 2013 Orlando, FL United States;77(5 SUPPL. 1):AB514.
22. Leung WK, Lo OS, Liu KS, Tong T, Wong SY, W-K WS, et al. New high definition narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for detection of colorectal adenomas in symptomatic patients: A randomized controlled trial with tandem colonoscopy. United European Gastroenterology Journal. START: 2013 Oct 12 CONFERENCE END: 2013 Oct 16, 21st United European Gastroenterology Week Berlin Germany;1(1 SUPPL. 1):A329-A30.
23. Madacsy L, Gyimesi G, Hritz I, Hausinger P, Velkei T, Gellert B, et al. Diagnostic value of fujinon intelligent color enhancement (FICE) technology with and without magnificantion to differentiate between hyperplastic and adenomatous lesions according to the nice classification-a prospective, randomized, controlled study. United European Gastroenterology Journal. START: 2015 Oct 24 CONFERENCE END: 2015 Oct 28, 23rd United European Gastroenterology Week Barcelona Spain;3(5 SUPPL. 1):A373.
24. Mohammed N, Kant P, Abid F, Rotimi O, Prasad P, Hamlin J, et al. High definition white light endoscopy (HDWLE) versus high definition with chromoendoscopy (HDCE) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: A randomized controlled trial. United European Gastroenterology Journal. START: 2015 Oct 24 CONFERENCE END: 2015 Oct 28, 23rd United European Gastroenterology Week Barcelona Spain;3(5 SUPPL. 1):A560.
25. Mohammed N, Kant P, Abid F, Rotimi O, Prasad P, Hamlin JP, et al. High definition white light endoscopy (Hdwle) versus high definition with chromoendoscopy (Hdce) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: A randomized controlled trial. Gastrointestinal endoscopy. START: 2015 May 16 CONFERENCE END: 2015 May 19, Digestive Diease Week, DDW 2015 ASGE Washington, DC United States;81(5 SUPPL. 1):AB148.
26. Mori Y, Kudo SE, Katagiri A, Misawa M, Toyoshima N, Matsudaira S, et al. Factors associated with adenoma detection: Analysis of the Japanese randomized controlled trial. Gastrointestinal endoscopy. START: 2016 May 21 CONFERENCE END: 2016 May 24, Digestive Diease Week, DDW 2016 ASGE San Diego, CA United States;83(5 SUPPL. 1):AB229-AB30.
27. Mussetto A, Frazzoni L, Paggi S, Dari S, Laterza L, Radaelli F, et al. The low-volume mixed preparation (2-L PEG + Bisacodyl) is not inferior to the high-volume standard preparation (4-L PEG) for bowel cleansing in patients with history of colorectal resection: A randomized controlled trial (the PEGOP trial). Gastrointestinal endoscopy. START: 2015 May 16 CONFERENCE END: 2015 May 19, Digestive Diease Week, DDW 2015 ASGE Washington, DC United States;81(5 SUPPL. 1):AB377-AB8.
28. Pietrzak AM, Kaminski M, Kraszewska E, Rupinski M, Regula J. 30 days hospitalization rate after screening colonoscopy-case-control study nested in prospective randomized controlled study. United European Gastroenterology Journal. START: 2013 Oct 12 CONFERENCE END: 2013 Oct 16, 21st United European Gastroenterology Week Berlin Germany;1(1 SUPPL. 1):A322.

10. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

10.1. Perfiles de los miembros del grupo multidisciplinario encargado de la atención de los pacientes con cáncer colorrectal

¿Cuáles son los perfiles de los miembros del grupo multidisciplinario encargad o de la atención de los pacientes con cáncer colorrectal?

Un equipo o grupo multidisciplinario se define como "un grupo de personas de diferentes disciplinas de la salud, que se reúnen en un momento dado (ya sea físicamente en un lugar, o por video o tele-conferencia) para discutir sobre un paciente determinado y sobre cómo puede cada uno de dichos especialistas contribuir de manera independiente a las decisiones de diagnóstico y tratamiento de los pacientes" (1).

10.1.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	La cirugía para el cáncer colorrectal debería ser realizada únicamente por cirujanos entrenados cuyo trabajo y resultados puedan ser auditados. La cirugía del cáncer de recto debería ser realizada únicamente por cirujanos capacitados para llevar a cabo la escisión completa del mesorrecto. Adaptado y modificado de GPC SIGN, 2011

10.1.2. Síntesis de evidencia

Con el fin de maximizar los beneficios de las opciones de los tratamientos actuales, un enfoque multidisciplinario requiere que se adopte la integración de las funciones del cirujano, del oncólogo y del radioterapeuta. Esto requiere que los tres profesionales de la salud posean una comprensión clara de sus respectivos papeles y aprecien los beneficios de los métodos de tratamiento complementarios; esta integración debe facilitar una mayor derivación de pacientes entre las tres especialidades en cada paso del tratamiento, antes y después de la cirugía, así como antes de tomar una decisión sobre el tratamiento paliativo con quimioterapia y/o radioterapia, cuando uno o dos órganos están involucrados, y/o cuando las metástasis son de extensión limitada, para de esta manera, mejorar la atención al paciente(2). A este equipo se puede adicionar el patólogo quien aporta mejor comprensión, enfoque y pronóstico de la enfermedad del paciente(3).

Varios estudios han demostrado que el enfoque del grupo multidisciplinario permite optimizar la toma de decisiones, mejorar la calidad de la atención en cáncer y mejorar los resultados clínicos para los pacientes con cáncer (4-6). Se ha probado en diferentes países y con otras patologías oncológicas, modelos de grupos multidisciplinarios. La extrapolación de estos modelos a otros países, dada la variabilidad en cuanto a cultura y disposición de recursos, puede ser difícil (7).

Sin embargo, un aspecto común en este tipo de modelo son las reuniones planificadoras de tratamiento con el personal médico involucrado, en donde principios como la equidad, el considerar la necesidad individual de cada paciente y la toma de decisiones basadas en evidencia hacen parte de la esencia de trabajo de estos grupos (3, 7).

Hay evidencia proveniente de estudios de cohortes y controles históricos que la morbilidad y la supervivencia se ven afectados por el cirujano y el volumen en número de pacientes de cada servicio/año, pero la evidencia es insuficiente para recomendar un determinado volumen al año de procedimientos (8).La evidencia en Estados Unidos donde la acreditación específica colorrectal está también disponible, indica mejores resultados (9) y las pruebas de Europa demuestran de forma convincente mejores resultados después de la formación de especialistas en cirugía de cáncer de recto (10).

Luego del proceso de calificación de las GPC, el grupo Scottish Intercollagiate Guidelines Network (SIGN) publicó a finales del año 2011, una guía sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer colorrectal (11); esta guía fue calificada como recomendada con modificaciones de acuerdo a los criterios DELBI. El grupo desarrollador consideró que la guía de práctica clínica contenía recomendaciones pertinentes al perfil de un cirujano con entrenamiento en cáncer colorrectal. (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.1.1).

10.2. Preparación preoperatoria de los pacientes con cáncer colorrectal que van a cirugía electiva

¿Cuál debe ser la preparación preoperatoria de los pacientes con cáncer colorrectal que van a cirugía electiva?

10.2.1. Recomendaciones

Fuerte a favor 2013	46. Se recomienda que el cirujano considere, según su juicio, el beneficio de la preparación intestinal mecánica en cada paciente que será llevado a cirugía electiva para cáncer colorrectal. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Fuerte a favor 2013	47. En pacientes que son sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica, se recomienda profilaxis farmacológica postoperatoria con duración extendida (cuatro semanas) con heparinas de bajo peso molecular en lugar de la profilaxis con duración limitada. Recomendación adaptada de GPC American College of Chest Physicians, 2012

10.2.2. Síntesis de la evidencia

Un total de seis estudios fueron potencial soporte para esta pregunta (tres revisiones sistemáticas y tres estudios primarios). Sin embargo, se descartaron cuatro de ellos por los siguientes motivos: pacientes con riesgo alto pero no específico para cáncer colorrectal(12), análisis de desenlaces diferentes a los establecidos por el grupo desarrollador (13),estudio de cohorte descriptiva (14) y un estudio de casos y controles (15).

Finalmente, el soporte de la evidencia descansa en un meta-análisis de Pineda y otro meta-análisis de Güenaga (16, 17) publicados durante los años 2008 y 2009 respectivamente. Estas revisiones analizan si la preparación intestinal mecánica antes de la cirugía colorrectal electiva es necesaria. El resultado principal de ambos estudios fue la filtración anastomótica global comparando la realización de preparación mecánica versus no realizar preparación mecánica. Güenaga adiciona otros desenlaces como filtración anastomótica en la resección anterior baja y filtración anastomótica en la cirugía de colon. Estos mismos desenlaces fueron descritos al comparar la preparación intestinal mecánica versus no realización de enema en cáncer de recto.

La evidencia presenta una calidad moderada debido a que además de pacientes con cáncer colorrectal incluyen pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, megacolon, polipósis y enfermedad diverticular. Sin embargo, realizan análisis por cada tipo de enfermedad permitiendo la extracción de la información. En el estudio de Güenaga se describe un OR combinado de 0.99 (IC al 95%:0.74 a 1.31) y el estudio de Pineda reporta un OR combinado de 0.88 (IC al 95%:0.55 a 1.4), lo que indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa al comparar la preparación intestinal mecánica versus no realizar preparación intestinal. Güenaga describe que hay muy poca literatura relacionada con cáncer rectal y que es necesario llevar a cabo más estudios en este tipo de pacientes (OR 0.88 – IC al 95%: 0.55 a 1.4); tampoco se evidencian diferencias en los pacientes con cáncer de colon (OR 0.85 – IC al 95%: 0.58 a 1.26) (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.2.1).

Al comparar la preparación intestinal versus la realización de enema, los OR combinados no presentaron diferencias estadísticamente significativas: Filtración anastomótica global (OR 1.32 – IC al 95%: 0.74 a 2.36); filtración anastomótica en resección anterior baja (OR 0.93 – IC al 95%: 0.34 a 2.52) y filtración anastomótica en cirugía de colon (OR 2.15 – IC al 95%: 0.79 a 5.48) (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.2.2).

En relación a la profilaxis antitrombótica, Gould y colaboradores (18) en las Guías de Práctica Clínica del American College of Chest Physicians publicadas durante el año 2012 indican que hay un mayor riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes que son sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica. Debido a este riesgo, la guía recomienda la profilaxis farmacológica postoperatoria con duración extendida (cuatro semanas) con heparinas de bajo peso molecular en lugar de la profilaxis con duración limitada con grado de evidencia 1B sustentada en un meta-análisis de ensayos de pacientes sometidos a cirugía general; sin

embargo, esta información no es específica solo para pacientes de cáncer colorrectal (19). Hay evidencia que indica que la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular y la compresión neumática intermitente son efectivas en la reducción de la incidencia de tromboembolismo(3). Un ensayo clínico que compara la heparina de bajo peso molecular con heparina no fraccionada para cirugía abdominal electiva describe que la heparina de bajo peso molecular es más efectiva que la heparina no fraccionada en la prevención de trombosis venosa profunda según la información suministrada por la Guía de Práctica Clínica Australiana, la cual propone que todos los pacientes que sean sometidos a cirugía para cáncer colorrectal deben recibir profilaxis para enfermedad tromboembólica (3). El grupo desarrollador estuvo de acuerdo con la información suministrada por estas fuentes y consideró apropiada la recomendación generada por el *American College of Chest Physicians* y decidió adaptarla.

10.3. Transfusiones sanguíneas perioperatorias en los pacientes con cáncer colorrectal

¿Están indicadas las transfusiones sanguíneas perioperatorias en los pacientes con cáncer colorrectal?

10.3.1. Recomendaciones

Fuerte en contra 2013	48. De acuerdo a la evaluación del riesgo de recurrencia del paciente con cáncer colorrectal, no se recomienda realizar transfusiones sanguíneas durante el periodo perioperatorio (un mes antes y después de la cirugía con intención curativa). Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

10.3.2. Síntesis de la evidencia

Se hallaron dos revisiones sistemáticas relacionadas con transfusiones sanguíneas perioperatorias. El objetivo del estudio de Henry y colaboradores en 2001 (20) fue examinar la evidencia de la eficacia de la donación autóloga preoperatoria en la reducción de la necesidad de transfusiones alogénicas. De los 14 estudios incluidos en esta revisión sistemática, seis describían pacientes oncológicos y de estos estudios, cuatro eran específicos para cáncer colorrectal (Bush, 1993; Heiss, 1993; Heiss, 1997; Hoynck, 1992). Los riesgos relativos de cada uno de los estudios al comparar la donación autóloga preoperatoria versus transfusión sanguínea frente al desenlace de estar expuesto a transfusión sanguínea alogénica fueron: Bush: RR 0.49 (IC al 95%: 0.39 a 0.62), Heiss 1993 RR 0.58 (IC al 95%: 0.38 a 0.87), Heiss 1997 RR 0.79 (IC al 95%: 0.43 a 1.45), Hoynck, 1992: RR 0.37 (IC al 95%: 0.27 a 0.53). Los autores no presentaron datos combinados de esta información y concluyen del total de estudios calificados (n=14) que no es posible indicar si hay beneficio en la donación autóloga preoperatoria.

Amato y Pescatori (21) en la actualización de su revisión sistemática en el año 2006 evaluaron las tasas de recurrencia de cáncer colorrectal para pacientes operados con intención curativa y que recibieron transfusiones sanguíneas perioperatorias comparados con aquellos que no recibieron transfusiones sanguíneas. El periodo perioperatorio fue definido desde un mes antes hasta un mes después de la cirugía. La hipótesis de los autores era que los pacientes transfundidos presentaban incremento en la recurrencia de cáncer colorrectal. Los autores incluyen todo tipo de estudios en el análisis, lo que disminuiría su calidad de evidencia, sin embargo, realizan estimativos por cada tipo de diseño y por el momento de realizar la transfusión durante el perioperatorio; como es de esperar, a excepción de los estudios retrospectivos, los demás desenlaces presentaron calificación moderada o alta. Para tasas de recurrencia global en los estudios clasificados como de alta calidad y ensayos clínicos controlados o prospectivos, se describe un OR 1.61 (IC al 95%: 1.41 a 1.84) y un OR 1.36 (IC al 95%: 1.18 a 1.56), respectivamente. Al describir las tasas de recurrencia para pacientes con cáncer de colon el resultado e s un OR 1.64 (IC al 95%: 1.36 a 1.98). En cuanto a las tasas de recurrencia descritas según el momento en el que fue transfundido el paciente bien sea preoperatorio, intra-operatorio o posoperatorio, la evidencia obtuvo una calificación moderada con resultados que indican que las transfusiones perioperatorias incrementan el riesgo de recurrencias de cáncer colorrectal. (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.3.1).

Los autores concluyen que existe asociación moderada entre las transfusiones sanguíneas con la recurrencia de CCR. Sin embargo, no se puede establecer una relación causal debido a la heterogeneidad presentada en los estudios y aconsejan restringir las indicaciones de las transfusiones en este tipo de pacientes.

10.4. Tipo de cirugía indicada según la localización del tumor rectal

¿Cuál es la cirugía indicada según la localización del tumor rectal?

10.4.1. Recomendaciones

Débil a favor 2013	49. Se sugiere realizar una rectosigmoidoscopia rígida a todos los pacientes con tumores de recto y de la unión rectosigmoidea, para establecer con exactitud la localización del tumor y poder definir la conducta a seguir. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	50. Cuando se requiere una escisión abdominoperineal del recto para cáncer del recto inferior que no pueda ser adecuadamente realizada con una escisión total del mesorrecto, se sugiere realizar la resección con la técnica extraelevadora. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

10.4.2. Síntesis de la evidencia

El recto tiene una longitud aproximada de 12 a 15 cms. de longitud, dependiendo del género y la altura de cada paciente. Éste a su vez se divide en tres tercios iguales de 4 a 5 cms. distribuidos en recto superior, medio e inferior.

En general se considera que el tercio superior del recto es intraperitoneal. Es debido a estas longitudes y a que el recto es un órgano fijo, que se ha visto que los pacientes con cáncer de recto según el estadio, tienen beneficio de radioterapia, de preferencia neoadyuvante. Esto a su vez deriva en que todos los pacientes con cáncer de recto, y de la unión rectosigmoidea, deban tener una rectosigmoidoscopia rígida para medir la altura del tumor, la cual se mide del borde inferior del tumor al reborde anal, o a la línea dentada, según la escuela. Esta medida no es fiable cuando se tomada con un equipo flexible (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.4.1).

En la literatura se consideran los siguientes tipos de cirugía según la localización del tumor:

a) Los pacientes con tumores de recto superior deben ser llevados a una resección anterior de recto o anterior baja de recto con una disección del mesorrecto radial completa; hasta 5 cms. por debajo del borde inferior del tumor.

b) En los pacientes con tumores del recto medio con tumores del recto inferior, que no comprometen el músculo puborrectal, la cirugía de elección es una resección anterior ultrabaja de recto con resección completa del mesorrecto. El margen distal en estos pacientes debe ser evaluado de manera especial y cuidadosa ya que debe ser negativo (se considera negativo que el borde distal del tumor se encuentre por lo menos a 2 mm. del borde distal de resección). Este concepto y distancia ha ido disminuyendo con el tiempo con la finalidad de aumentar el número de cirugías preservadoras de esfínteres, y apoyados en el concepto de que es el mesorrecto el que contiene los ganglios linfáticos, a su vez responsables de las recaídas locales. De ahí la importancia de asegurar la calidad de la cirugía con una resección completa del mesorrecto en estos pacientes con márgenes negativos (radiales y distales) (22, 23).

c) Los pacientes con tumores de recto inferior que comprometen el músculo puborrectal, y en quienes persiste dicho compromiso aún después de la radioterapia, son los pacientes que tienen indicada una resección abdominoperineal.

10.5. Manejo quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I

¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I? (Pregunta 2 de la actualización 2017)

En el tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio 0 y I ha surgido evidencia que orienta el uso adecuado de nuevas técnicas quirúrgicas y aclara las indicaciones de las opciones disponibles, para aumentar el beneficio y disminuir el riesgo de la cirugía, considerando de forma separada los pacientes con cáncer de colon y con cáncer de recto.

10.5.1. Recomendaciones

Cáncer de colon

Débil a favor **2017** **Nueva**	51. Se sugiere realizar resección local (polipectomia, mucosectomia o diseccion endoscopia submucosa) en pacientes con cáncer de colon que tengan las siguientes características: 1. Tumores bien o moderadamente diferenciados 2. Tumores no ulcerados 3. Tumores menores de 3 centímetros 4. Con viabilidad técnica para su realización 5. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor **2017** **No modificada**	52. En pacientes con estadio 0 (tumores In situ) de cáncer colorrectal se sugiere hacer resección endoscópica o local asegurando sus márgenes laterales y profundos negativos. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯ Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor **2017** **No modificada**	53. Si hay sospecha clínica de un cáncer colorrectal pT1, se sugiere que el sitio de la escisión sea marcado con tinta china en la submucosa Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2017 Modificada	54. En pacientes con cáncer de colon que fueron llevados a resección local, con hallazgos patológicos de alto riesgo (márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submucosa (T1/sm3) o más profundo (T2)), se sugiere realizar resección radical. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	55. En pacientes con cáncer de colon, con lesiones más grandes (2 a 3 centímetros), altamente sospechosas de ser estadio 0 (tumor in situ) y que no sean susceptibles de polipectomía o resección local, se sugiere realizar resección segmentada. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	56. En pacientes con cáncer de colon, con lesiones de tamaño superior a 3 centímetros, que ocupen más del 30% de la circunferencia del intestino, pobremente diferenciada o con invasión linfovascular, se sugiere realizar resección radical. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	57. En pacientes con cáncer de colon estadio 0 – I, con indicación de cirugía radical y con baja expectativa de vida o alto riesgo quirúrgico, se sugiere como una opción de tratamiento la escisión no oncológica (resección mesocólica no completa o segmentada). Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	58. En pacientes con cáncer de colon se sugiere considerar la cirugía abierta o mínimamente invasiva como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica oncológica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Cáncer de recto

Punto de buena práctica	En el manejo del cáncer de recto temprano, un equipo multidisciplinario debería discutir el esquema de tratamiento a ofrecer a los pacientes con cáncer de recto estadio I. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2017 Modificada	59. Se sugiere realizar resección local (polipectomía, mucosectomía o disección endoscopia submucosa) abierta o con técnicas endoscópicas, en pacientes con cáncer de recto que tengan las siguientes características: 1. Tumores que comprometan hasta T1 sm2 2. Tumores bien o moderadamente diferenciados 3. Tumores no ulcerados 4. Tumores menores de 3 centímetros 5. Con viabilidad técnica para su realización 6. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva	60. En pacientes con cáncer de recto, estadio 0 (tumor in situ) o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) se sugiere realizar resección local endoscópica, asegurando márgenes laterales y profundos negativos. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Modificada	61. En pacientes con cáncer de recto, con lesión estadio 0 o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) no susceptibles de resección local endoscópica, se sugiere realizar resección local transanal si la lesión es cercana al ano. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Punto de buena práctica	Para que el paciente pueda tomar una decisión informada, el médico tratante debería explicarle la posibilidad de hacer una escisión local como tratamiento para el cáncer de recto, incluyendo los riesgos referentes a la morbilidad operatoria y la recurrencia. Adaptado y modificado de GPC SIGN, 2011

Débil a favor **2017** **Nueva**	62. Se sugiere realizar resección radical en pacientes con cáncer de recto y alguna de las siguientes características: • Lesiones T2 • Tumor mal diferenciado • Tumor ulcerado • Invasión perineural – linfovascular Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

 **Punto de buena práctica**	Todos los pacientes sometidos a cirugía radical para cáncer rectal deberían ser sometidos a escisión del mesorrecto por un cirujano con experiencia en cirugía colorrectal Adaptado y modificado de GPC IARC

Débil a favor **2017** **Modificada**	63. En pacientes con cáncer de recto que fueron llevados a resección local, con hallazgos patológicos como márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submucosa (T1/sm3) o más profundo (T2), mala diferenciación, o invasión linfovascular o perineural, se sugiere realizar resección radical, quimiorradioterapia o ambas. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor **2017** **Nueva**	64. En pacientes con cáncer de recto se sugiere considerar la cirugía abierta o mínimamente invasiva como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica oncológica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

 **Punto de buena práctica** **Nuevo**	Se debe utilizar la ultrasonografía endoscópica rectal durante la evaluación de las lesiones tempranas del recto, antes de la resección quirúrgica, con el fin de definir la invasión de la lesión y determinar la estrategia terapéutica indicada.

 **Punto de buena práctica**	Después de la extirpación de un cáncer colorrectal pT1, se debería establecer un régimen de seguimiento estandarizado. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	La política de vigilancia empleada para los adenomas de riesgo alto es apropiada para el seguimiento después de la extirpación de un cáncer colorrectal pT1 de riesgo bajo. Adaptado y modificado de GPC IARC

10.5.2. Síntesis de la evidencia

Cáncer colorrectal

Disección submucosa endoscópica vs resección laparoscópica

En un estudio retrospectivo se compararon 297 pacientes llevados a disección submucosa endoscópica por cáncer colorrectal con invasión de la lámina propia o ligeramente hasta la submucosa vs 292 pacientes llevados a cirugía laparoscópica (resección de colon y recto con resección de nódulos linfáticos D2) para el manejo de cáncer colorrectal T1 con invasión profunda de la submucosa y resección endoscópica no curativa, o de invasión limitada con difícil abordaje laparoscópico. Se manejaron 185 lesiones colónicas con técnica endoscópica (57 en colon sigmoide o 128 en colon cecal a transverso), y 243 con técnica laparoscópica (137 en colon izquierdo y 106 en colon derecho). El tiempo quirúrgico fue significativamente inferior en cirugía endoscópica (93 min (rango 15-420) en colon izquierdo y 107 minutos (rango 18-420) en colon derecho) que en cirugía laparoscópica (315 minutos (rango 100-429) en colon izquierdo y 185 minutos en colon derecho (95-385); $p<0.001$). Se manejaron 112 lesiones rectales (24 en rectosigmoide, 22 por encima de flexión peritoneal y 66 bajo flexión) con endoscopia y 49 con laparoscopia (27 en rectosigmoide, 8 en recto alto y 14 en recto bajo). El tiempo de procedimiento rectal fue menor en endoscopia (129 minutos (rango 15-480) vs laparoscopia (263 minutos (117-500), $p<0.001$. La estancia hospitalaria fue menor en el grupo de manejo endoscópico (4 días (rango 1-13)) vs en manejo laparoscópico (13 días (rango 7-30)), $p<0.001$. En 118 pacientes con seguimiento a 3 años en el grupo de manejo endoscópico, la supervivencia fue de 99.2%, esta fue superior en pacientes con resección curativa (100%) vs en quienes no fue curativa (96%). En 209 pacientes con seguimiento a 3 años en el grupo de manejo laparoscópico, la supervivencia fue de 99.8%. En pacientes con manejo endoscópico, se presentaron 14 (4.7%) perforaciones y 5 (1.7%) sangrados postoperatorios; sólo un paciente requirió manejo de emergencia para manejo de la perforación. En pacientes con manejo laparoscópico se presentaron 31 infecciones de la herida, 2 abscesos pélvicos, 3 fugas anastomóticas, 1 sangrado anastomótico, 3 casos de íleo (24).

La calidad de la evidencia es muy baja.

Disección submucosa endoscópica

(Evidencia de soporte) Una revisión sistemática de estudios observacionales se evaluaron los desenlaces a mediano plazo de la disección submucosa endoscópica. De 20 estudios incluidos, el promedio del tamaño de la lesión estuvo entre 13mm a 48mm, con promedio de 33.8mm. El 26% de las lesiones estaban en colon izquierdo y 42% en colon derecho, 1% en el colon y 31% en el recto, mostró que la tasa de resección en bloque fue de 89% (83-94%; I2 = 40.2%; 20 estudios), mientras en estudios con seguimiento de al menos un año de seguimiento la tasa fue de 91% (86-96%; I2 = 34.1%; 16 estudios). La tasa de resección R0 (completa) fue de 76% (69-83%; I2 = 72.3%; 19 estudios), mientras en estudios con al menos un año de seguimiento la tasa fue de 81% (75-88%; I2 =58.2%; 15 estudios). La tasa de aclaramiento endoscópico fue de 93% (90-97%; I2 = 0%; 16 estudios), mientras en estudios con al menos un año de seguimiento la tasa fue de 93% (90-97%; I2 = 0%, 16 estudios). La tasa de recurrencia fue de 1% (0-2%; I2 = 46.6%; 11 estudios), y en estudios con seguimiento de 1 año la tasa de recurrencia fue de 1% (0-1%; I2 = 7%; 7 estudios) (25).

Una revisión sistemática posterior incluyó 104 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de la disección submucosa endoscópica. Se encontró una tasa de resección R0 de 83% (0.80-0.86; heterogeneidad Chi2 p<0.001). Se observó que la tasa fue significativamente superior en estudios hechos en Asia (0.87; 95%CI 0.84-0.90) comparado con estudios hechos en Europa (0.70; 95%CI 0.62-0.77), Norte América (0.65; 95%CI 0.55-0.73) o Suramérica (0.83; 95%CI0.59-0.95). La tasa de resección curativa fue de 86%(80-90, heterogeneidad estadísticamente significativa). La tasa de perforación en las primeras 24 horas después del procedimiento fue de 4.2% (3.5-5.0) y de sangrado mayor fue de 0.75% (0.31-1.8). Después de las primeras 24 horas del procedimiento, la tasa de perforación fue de 0.22% (0.11-0.46) y de sangrado mayor fue de 2.11% (1.6-2.6). La recurrencia en tumores con R0 fue de 0.04% (0.01-0.31) y en tumores R0 fue de 3.6% (1.4-8.8), con un promedio de seguimiento de 19 meses (26).

Cáncer de colon

Resección mucosa endoscópica vs disección submucosa endoscópica

Una revisión sistemática de estudios observacionales que compararon la resección mucosa endoscópica vs disección submucosa endoscópica mostró que en la DES el tamaño del tumor fue significativamente mayor (diferencia de medias = 7.27mm 95%CI 5.75-8.79; I2 = 48.9%), así como el tiempo del procedimiento (diferencia de medias = 58min; 36.27-79.88; I2 = 98.4%), la tasa de resección en bloque (OR = 6.84; 3.30-14.18; I2=84.6%), la tasa de resección curativa (OR = 4.26; 1.70-10.66; I2 = 89.3%) y la tasa de perforación (OR = 4.45; 2.46-8.06; I2=0%). También fue más frecuente en la DSE la tasa de cirugía adicional (OR = 2.21; 1.19-4.09; I2=0%), por invasión submucosa masiva (12/17 en RME y 21/35 en DES); invasión submcosa mínima con patología desfavorable (EMR = 1/17 y DSE=7/35); margen mucoso incierto (EMR = 2/17 y DSE=0/35); perforación (DSE = 3/35), adenocarcinoma adyacente invasivo (EMR = 1/117 y DSE = 2/35); procedimiento abortado por fibrosis (DSE=1/35) o por movimiento no intencional de la

pierna (DSE=1/35). La tasa de recurrencia fue mayor en la RME (OR = 0.09; 0.04-0.21; I2=16.7%). No se observaron diferencias en la tasa de sangrado (OR= 0.86; 0.45-1.64; I2= 0%) (27).

La calidad de la evidencia es muy baja.

Escisión mesocólica completa vs no escisión mesocólica completa

Un análisis retrospectivo de un registro institucional incluyó pacientes llevados a resección electiva por adenocarcinoma de colon estadio I a III. Se compararon pacientes llevados a escisión mesocólica completa (EMC) vs cirugía estándar (CE). Se denominó EMC a la intervención en la cual la disección es hecha sobre los planos mesocólicos definidos embriológicamente con lo cual se crea una envoltura completa de la fascia mesocólica y todos los nodos linfáticos a lo largo de los vasos asociados al tumor quedan incluidos en el espécimen (D3). En el grupo no EMC 65% de las intervenciones fueron laparoscópicas mientras en el grupo EMC 49% fueron laparoscópicas (p<0.0001). No hubo diferencias significativas en el requerimiento de conversión a cirugía abierta (16% vs 22%, p=0.059). En el grupo de EMC se incluyeron 364 pacientes, y en el grupo de CE se incluyeron 1031 pacientes (28). En pacientes con cáncer estadio I, la supervivencia libre de enfermedad a 4 años en el grupo CME fue de 100%, mientras en el grupo CE fue de 89.9% (83.1-96.6) (log-rank test = 0.046). Los siguientes desenlaces se reportan para todos los pacientes, de los cuales 16% en el grupo CE y 15% en el grupo EMC se encontraban en estadio I, por lo cual es evidencia indirecta. Después de parear por propensity score sobre probabilidad de ser llevado a una de las intervenciones comparadas, se observó mayor supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados en el grupo EMC (85.8% (81.4-90.1)) vs el grupo CE (73.5% (66.2-80.6)) (log-rank test = 0.0014); el efecto fue independiente del estadio del cáncer. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global (p=0.12) (28).

Una cohorte retrospectiva evaluó los desenlaces a corto plazo de la escisión mesentérica completa D3 (n=84) vs estándar D2 (n=105) en pacientes con cáncer de colon en estadios I a II, por lo cual la evidencia es indirecta. Se denominó escisión mesentérica completa (D3) a la escisión mesentérica completa más fascia mesocólica frente a la fascia parietal y ligadura vascular central de los vasos relacionados. Se denominó escisión mesentérica estándar (D2) a la resección mesentérica con ligadura del brazo derecho de la arteria cólica media para las resecciones derechas y de la cólica izquierda para resecciones sigmoides. Los tumores T4 y del colon transverso se operaron con cirugía abierta. Los pacientes fueron operados en uno de los dos grupos dependiendo del hospital en el que fueron manejados: el hospital A realizó la cirugía D3 y los hospitales B y C la cirugía D2. Los desenlaces fueron evaluados luego de una mediana de seguimiento de 50.2 meses (29). La tasa de supervivencia fue del 88.1% en los pacientes con cirugía D3, vs 79% en pacientes con cirugía D2 (p=0.003). La supervivencia libre de enfermedad fue de 82.1% en cirugía D3 comparado con 74.3% en cirugía D2 (p=0.026). La tasa de supervivencia global fue superior en el grupo llevado a escisión mesentérica D3 (HR = 2.80; 1.38-5.72), así como la supervivencia libre de enfermedad (HR = 1.95; 1.06-3.59), comparado con cirugía D2 (29). No se observaron diferencias significativas en la tasa de recurrencia (RR = 0.5;

0.19-0.15) (29). Tres pacientes en el grupo cirugía D3 vs 14 en el grupo de cirugía D2 (estándar) (2.8% vs 8.8%) murieron en el postoperatorio (p-value = 0.072) (29).

La calidad de la evidencia para esta comparación es muy baja.

Resección oncológica (radical) vs no oncológica (segmentada)

En un estudio retrospectivo se comparó la resección estándar (RE) versus segmentada en pacientes con cáncer de colon T1 de alto riesgo (pacientes con pólipos sésiles, especímenes fragmentados, grado 3-4, márgenes positivos en la resección endoscópica e invasión submucosa) (30). La resección segmentaria incluyó resección de ileocolon con ligadura de vasos ileocólicos periféricos para tumores cecales, colectomía transversal segmentada con ligadura de vasos del colon medio periféricos en lesiones del colon medio o tercio transverso; y fue llevada a cabo principalmente en pacientes mayores con alto riesgo quirúrgico. Por su parte, la resección estándar fue definida como colectomía derecha para tumores cecales, colectomía izquierda para tumores del sigmoide y colectomía transversa con ligadura del colon medio proximal y resección de ambos flexos colónicos para tumores de colon transverso medio. 51 pacientes consecutivos manejados con RS fueron comparados con 51 de 95 pacientes manejados con RE (los casos y controles fueron pareados usando algoritmos de selección) (30). La mediana de seguimiento fue de 57 meses, el rango 12 a 108 meses. Los pacientes manejados con RS tuvieron menos estancia hospitalaria comparado con RE (p<0.0001), no se observaron diferencias significativas en términos de supervivencia libre de enfermedad (HR=1.15; 95%CI 0.68-12.15), o supervivencia global (HR=1.21; 0.60-5.34) (30). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos postoperatorios, como la fuga anastomótica (7.8% vs 5.9%, p-value=0.47) o la tasa de morbilidad (25.5% vs 25.5%, p=0.39) (30).

La calidad de la evidencia para esta comparación es muy baja

Laparoscopia vs colectomía abierta

En una revisión sistemática con meta-análisis se evaluaron ensayos clínicos que compararon laparoscopia vs colectomía abierta en pacientes con cáncer de colon (31). Se reportan los hallazgos para pacientes en estadio I. Se incluyeron cinco ensayos clínicos que sumaron 3152 pacientes. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global (HR = 1.04, IC95% CI 0.69-1.57) en los pacientes con cáncer estadio I/II (31).

Un ensayo clínico comparó la laparoscopia vs cirugía abierta, en pacientes con cáncer de colon llevados a resección quirúrgica. La mediana del tamaño de tumores fue de 4cm (2-6.8) y 4cm (2.5-7.5), respectivamente. Se realzaron hemicolectomías derechas en 52.3% de los pacientes, izquierdas en 7.8%, sigmoidectomías en 36.6% y otras en 3.5%; no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de intervención. En 4.8% de los pacientes asignados a laparoscopia se hizo conversión a cirugía abierta en el preoperatorio y a 27.2% en el intraoperatorio (40 pacientes: 10 por fijación del tumor, 3 por adhesiones, 8 porque no se identificó

el tumor, 2 por metástasis macroscópicas, 11 por otras razones o desconocida). En el reporte de Deijen 2016 (32) se registran los resultados a 10 años de seguimiento, se reportan los resultados observados en 61 pacientes con cáncer estadio I. No se observaron diferencias significativas en el promedio de supervivencia libre de enfermedad (diferencia 8.9; -16.2 a 34.0), recurrencia (2.7; -25.2 a 19.8) o supervivencia global (5.4; -19.7 a 30.5) (32).

La calidad de la evidencia para esta comparación es moderada a muy baja

Cáncer rectal

Disección submucosa endoscópica vs microcirugía transanal endoscópica

En una revisión sistemática de la literatura se incluyeron estudios que evaluaron desenlaces a corto y mediano plazo de la microcirugía endoscópica transanal (MET) vs disección endoscópica submucosa (DES) en pacientes con lesiones rectales no pedunculadas y clasificadas como no invasivas en el preoperatorio. Se encontró que la tasa de resección en bloque con la DES fue del 88% (95%CI 81-92%; I2 = 60.1%) mientras en la MET fue del 90% (95% CI.97-100%, I2=76.7%). Globalmente, la tasa de resección en bloque fue del 95% (95%CI 91-97%; I2=76.7%), siendo significativamente superior en la MET. La tasa de resección R0 en DES fue de 74% (95% CI 0.67-0.80; I2 = 52.9%) y en MET fue de 83% (76-87%; I2 = 69.1%). Globalmente fue de 83% (76-87%; 78.8% siendo significativamente superior con MET). La tasa de complicaciones perioperatorias en DES fue de 8% (5-12%; I2 = 25%) y en MET fue de 8% (5-13%; I2 = 80.5%). Globalmente fue de 8% (6-11%; I2 = 63.5%) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las estrategias. La necesidad de cirugía abdominal adicional para control de las complicaciones por DES fue de 1% (0-3%; I2 = 0%) y por MET fue de 2% (1-3%; I2 = 14.4%). Globalmente fue de 2% (1-2%; I2 = 0%) y no se observaron diferencias significativas entre las estrategias. El requerimiento de cirugía abdominal en pacientes manejados con DES fue de 8% (5-14%; I2 = 40.2%) y con MET fue de 3% (2-5%; I2 = 63.3%). Globalmente fue de 4% (3-7%; I2 = 70.9%), siendo significativamente inferior en el grupo MET (33).

(Evidencia de soporte). En una revisión sistemática de la literatura se incluyeron estudios que evaluaron desenlaces a corto y mediano plazo de la microcirugía transanal endoscópica (MTE) vs disección endoscópica submucosa (DES) en pacientes con lesiones rectales no pedunculadas y clasificadas como no invasivas en el preoperatorio. Se encontró que la tasa de resección en bloque con la DES fue del 88% (95%CI 81-92%; I2 = 60.1%) mientras en la MTE fue del 90% (95% CI.97-100%, I2=76.7%). Globalmente, la tasa de resección en bloque fue del 95% (95%CI 91-97%; I2=76.7%), siendo significativamente superior en la MTE. La tasa de resección R0 en DES fue de 74% (95% CI 0.67-0.80; I2 = 52.9%) y en MTE fue de 83% (76-87%; I2 = 69.1%). Globalmente fue de 83% (76-87%; 78.8% siendo significativamente superior con MTE). La tasa de complicaciones perioperatorias en DES fue de 8% (5-12%; I2 = 25%) y en MTE fue de 8% (5-13%; I2 = 80.5%). Globalmente fue de 8% (6-11%; I2 = 63.5%) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las estrategias. La necesidad de cirugía abdominal adicional para control de las complicaciones por DES fue de 1% (0-3%; I2 = 0%) y por MTE fue de 2% (1-

3%; I2 = 14.4%). Globalmente fue de 2% (1-2%; I2 = 0%) y no se observaron diferencias significativas entre las estrategias. El requerimiento de cirugía abdominal en pacientes manejados con DES fue de 8% (5-14%; I2 = 40.2%) y con MTE fue de 3% (2-5%; I2 = 63.3%). Globalmente fue de 4% (3-7%; I2 = 70.9%), siendo significativamente inferior en el grupo MTE

Disección submucosa endoscópica vs escisión local

En una revisión sistemática de la literatura de estudios que compararon la disección submucosa endoscópica vs escisión local en pacientes con cáncer rectal temprano. Se incluyeron cuatro estudios observacionales. No se observaron diferencias significativas en la tasa de resección R0 (OR = 1.53; 95%CI 0.62-3.73; I2=14%); en la tasa de resección en bloque (OR = 0.82; 0.35-2.70; I2=15%), en el tamaño del tumor (diferencia de medias = 0.57; 95% -3.64-4.78; I2 = 0%), en la tasa global de complicaciones (OR = 0.67; 0.26-1.69; I2 = 0%) ni en la tasa de recurrencia (OR = 0.18; 0.02-2.04; I2 = 36%). La estancia hospitalaria fue significativamente inferior en pacientes llevados a DES (diferencia de medias = -1,94; -2.85 a -1.02; I2 = 45%) (34).

La calidad de la evidencia para esta comparación es muy baja.

Microcirugía endoscópica transanal vs resección radical (resección mesorectal total)

En una revisión sistemática de la literatura se evaluaron ensayos clínicos que compararon la efectividad de la microcirugía endoscópica transanal (MET) vs la resección radical en el manejo de cáncer de recto T1 y T2 medio o bajo sin compromiso nodal (35). Con una mediana de seguimiento entre 14 y 82 meses, se observó una tasa de recurrencia local mayor en pacientes llevados a MET (OR=2.78, 95% CI 1.42-5.44), así como en la tasa de recurrencia global fue mayor en el grupo MET (OR = 2.01 95% CI 1.18-3.42) (35). No se observaron diferencias significativas en la tasa de recurrencia a distancia (OR=0.87, 0.41-1.83), supervivencia (OR = 0.90; 0.49-1.66). Sin embargo, la tasa de complicaciones postoperatorias fue significativamente inferior (OR=0.19; 0.08-0.44) (35). Aunque no se observó heterogeneidad significativa en el meta-análisis, los estudios difirieron en relación con el estadio y el grado de cáncer rectal, así como en el uso de quimioradioterapia neoadyuvante (tres estudios), por lo cual es evidencia indirecta (35).

La calidad de la evidencia para esta comparación es baja

Escisión local vs resección baja anterior (resección radical total)

En una cohorte retrospectiva se evaluaron los factores clínicos y patológicos asociados con recurrencia local y supervivencia en pacientes con cáncer rectal en estadio I llevados a resección. Se evaluó el efecto de cirugía con escisión local (EL) comparado con resección baja anterior (RBA) o resección abdominoperineal (APR) (36). El análisis ajustado mostró diferencias discretas no significativas entre las dos intervenciones en términos de recurrencia local (17.6% en grupo EL vs 13.0% en grupo de RBA), y supervivencia global (13.5% vs 13.8%) en el grupo con tumor T1 (36). La mortalidad y recurrencia fue del 0% en pacientes llevados a APR (se evaluó sólo en

6 y 4 pacientes, respectivamente). No se observaron diferencias significativas en pacientes con tumor T2 (recurrencia local (27% vs 12.5%) y supervivencia global (28.9% vs 40%)) (36). La supervivencia fue del 35% y la recurrencia del 0% en pacientes llevados a APR (se evaluó sólo en 17 y 8 pacientes, respectivamente).

La calidad de la evidencia para esta comparación es muy baja.

Resección laparoscópica vs abierta

En una cohorte prospectiva, se evaluaron los desenlaces a largo plazo de la resección de cáncer rectal medio o bajo (distancia del tumor desde el borde anal dentro de 10cm del borde anal) por cirugía laparoscópica (n=113) vs abierta (n=123). La decisión del grupo de tratamiento se hizo con base en el estadio de la enfermedad, y previa explicación de los riesgos y beneficios. La intervención consistió en escisión mesorectal total con preservación de los nervios hipogástricos. Se hizo resección abdominoperineal cuando el tumor infiltró el canal anal o cuando no fue posible obtener un margen distal superior a 1cm. No se observaron diferencias significativas en el tipo de procedimiento entre los grupos en comparación: resección anterior en 87.6% de los pacientes llevados a laparoscopia y 79.2% en pacientes llevados a cirugía abierta, mientras 12.4% de las laparoscopias y 20.3% de las abiertas fueron resecciones abdominoperineales (p=0.101). La mediana de seguimiento fue de 74.8 meses (37). No se observaron diferencias en la tasa de recurrencia local (9.4% [laparoscopia] vs 6.4% [abierta], log-rank test = 0.511) o distal (19.7% vs 15.5%, log-rank test 0.505) (37). La supervivencia a 5 años fue de 77.9% vs 78.9%, la diferencia no mostró diferencias estadísticamente significativas (log-rank test=0.950) (37). Se llevó a cabo escisión mesocólica total en 98.8% [laparoscópica] y 92.7% [abierta]. No se observaron diferencias significativas en los desenlaces evaluados, que incluyeron: morbilidad (18.6 vs 19.5%), fuga anastomótica (8.1 vs 10.2%, excluidos pacientes llevados a resección abdominoperineal [12.4 vs 20.3%]), infección en la herida (1.8 vs 3.3%), mortalidad perioperatoria (0.9 vs 0.8%) (37).

En un análisis retrospectivo de un registro institucional prospectivo, se evaluaron los desenlaces asociados a resección laparoscópica vs abierta en pacientes con cáncer rectal histológicamente demostrado localizado dentro de 12 cm al borde anal. Las intervenciones incluyeron escisión mesorectal total estándar y escisión abdominoperineal cuando el músculo elevador del ano estuvo implicado. Se incluyeron 1,009 pacientes, pareados con propensity score según la probabilidad de ser intervenido por alguna de las modalidades de cirugía en comparación, por lo cual se evaluaron 406 pacientes en cada grupo (38). El estadio clínico del tumor fue de T1 en 8.9 y 6.2% y T2 en 31.2% y 37.9% de los casos, respectivamente, por lo cual la evidencia es indirecta. A cinco años de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia local (RR=0.648; 95%CI 0.4145-1.1290), supervivencia libre de enfermedad (RR=0.9810; 0.9125-1.0550), supervivencia global (RR=1.0090; 0.9455-1.0770) (38). La recurrencia local, supervivencia libre de enfermedad y mortalidad en los pacientes con cáncer estadio I tampoco mostraron diferencias significativas (38). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos Dindo I-II (RR=0.8846; 0.6098-1.2830) o Dindo

III-IV (RR=0.8393; 0.5513-1.2780). Tampoco en la mortalidad post-operatoria (20.7% vs 22.9%) (38).

En un estudio retrospectivo basado en un registro institucional se compararon los desenlaces de 1063 pacientes con cáncer rectal llevados a escisión mesorectal total vía laparoscópica (n=593) vs abierta (n=470) con una mediana de seguimiento de 60.3 meses y de los cuales 25% y 16%, respectivamente, tenían estadio del tumor 0 o 1, por lo cual la evidencia es indirecta (39). Se realizó escisión mesorectal total en pacientes con cáncer medio y distal, y para cáncer rectal superior se llevó a cabo escisión mesorectal específicamente del tumor con margen distal de 4-5 cm. El tumor estaba entre 0-7 cm del borde anal en 47.7cm de las cirugías abiertas y en 33.4% de las laparoscópicas (p<0.0001). Se hicieron resecciones abdominoperineales en 11.6% (abierta) vs 6.1% de las laparoscópicas (p<0.0001) y Hartmann en 4.6% vs 0.6% (p<0.0001); no hubo diferencias en las resecciones anteriores entre el abordaje abierto (83.8%) y el laparoscópico (93.2%). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de recurrencia local, la cual fue inferior al 10% en ambos grupos (log-rank test = 0.278) (39). La supervivencia global fue superior en el grupo llevado a laparoscopia comparado el grupo de cirugía abierta (RR = 0.7334; 0.6145-0.8753). Se observaron diferencias significativas en la ocurrencia de íleo (9.3 (abierta) vs 3.6%(lap), p<0.0001), infección de la herida (6.1 vs 3.19% p=0.031), complicaciones pulmonares (4.9 vs 0.42% p<0.0001) (39). Se reportaron fugas anastomóticas (3.9 vs 2.97%), obstrucción intestinal (1.7-1.0%), dehiscencia de la herida (0.2 vs 0%), complicaciones urológicas (6.9 vs 7.2%), cardiacas (4.9 vs 3.2%), trombosis venosa profunda (.3 vs.6%), falla renal (0.5 vs 0.6%) y re-operación (4.7 vs 3.8%) (39).

La calidad de la evidencia para esta comparación es muy baja.

Laparoscopia robótica vs convencional

En el estudio de Kuo et al (40) se comparó LC (n=28) vs LAR (n=36) para resección interesfinteriana en pacientes con cáncer rectal bajo. El estadio patológico de la lesión de acuerdo a resultados clínico patológicos fue ypT0-ypT2 en 57% y 58%, respectivamente. El promedio de tiempo operatorio fue significativamente superior en LAR (374min vs 485min p<0.001). En ningún caso se fue necesario la conversión a cirugía abierta. La tasa de complicaciones fue similar en ambos grupos (32.1% vs 25.0%, p=0.528), así como la estancia hospitalaria (15.1 días (rango 7-57) vs 14.2 días (rango 9-27), p=0.656). El margen de resección distal fue de 1.79 en la LC (rango 0.1-6.0) y 2.2 en la LAR (rango 0.4-4.2, p=0.082). Los eventos adversos más frecuentes en el posoperatorio de LC fueron necrosis del neorecto (14%, obstrucción intestinal (10.7%) e infección urinaria (10.7%). En LAR fueron la necrosis del neorecto (13.9%, estenosis anal (8.3%) y Hermes zoster (5.6%). En los 19 pacientes con estadio 1 el tiempo operatorio fue de 519.5 min (rango 360-720), el margen de resección distal fue negativo en todos los casos (2.48cm, rango=0.5 a 7.0).

El estudio de Koh et al. (41) comparó la LAR vs LC para escisión mesorectal total en pacientes con cáncer de recto. El procedimiento fue resección anterior ultrabaja en 17/19 y resección

abdominal perineal en 2/19 de LAR. Todas las LC fueron resección anterior ultrabaja. El tiempo operatorio fue significativamente superior en la LAR (390min (rango 289-771) vs 225min (130-495), p<0.001). Se requirió conversión a cirugía abierta en un caso de LAR por pelvis estrecha. En LC se requirió conversión en dos casos por pelvis estrecha, en dos por tumor voluminoso y en uno por sangrado no controlado. La distancia del borde anal en pacientes con LAR fue de 5min (1-80 y 6 en LC 6min (4-10), p=0.021. En un caso de LAR, el margen distal fue positivo. El estadio del tumor fue 0 o I en 5/19 en cada grupo. Tres pacientes llevados a LAR y 7 de los pacientes llevados a LC tuvieron complicaciones significativas. Las complicaciones de LAR fueron íleo (n=1), neuropraxia (n=1) y hemorragia (n=1). En LC fueron íleo (n=4), nueroprazia (n=1), infección de la herida (n=3), dehiscencia anastomótica (n=2). Se requirió re-operación en los siguientes 30 días en 1 paciente manejado con LAR y en 3 llevados a LC. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 7 días (rango 4-21) y de 6 días (rango 4-28), p=0.476, respectivamente. El estudio fue llevado a cabo en Singapur. El costo del procedimiento fue significativamente superior en el grupo de LAR (US$ 12460 vs US$8560, p<0.001). El costo de hospitalización no relacionado con el procedimiento fue similar en ambos grupos (US$4470 en LAR y US$4500 en LC, p=0.729).

En un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes adultos con cáncer de colon en el lado derecho recientemente diagnosticado se comparó la LC (n=35) vs LAR (n=35) para colectomía derecha (42). 25% de los pacientes levados a LAR y 28% de los pacientes llevados a LC eran estadio I. La mayoría de los pacientes (45% en cada grupo) eran estadio II y Se excluyeron los pacientes con múltiples cirugías intestinales, metástasis distal, obstrucción intestinal, perforación colónica relacionada al cáncer, tumor sincrónico, invasión a órganos adyacentes o rechazo a participar. El promedio de duración de la operación fue significativamente superior en LAR (195±41min vs 130±43min, p<0.001), en ningún caso se requirió conversión a cirugía abierta. No hubo diferencias en margen distal (18±9cm vs 14.5±8cm, p=0.090). El dolor postoperatorio fue similar en ambos grupos al día 1 (3.1±2.2min vs 6.1±2.2, p=0.642, respectivamente) y al día 5 (2.0±1.8 vs 2.2±1.9, p=0.867). Tampoco se observaron diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria (7.9±4.1 días vs 9.3±4.2 días, p=0.130) ni en el tiempo de paso de flatos (2.6±1.4 días vs 2.9±2.2 días, p=0.502). Se presentaron 5 casos de morbilidad grado I-II en el grupo de LAR y 6 en el grupo de LC, el más frecuente fue infección en la herida (2 casos) y sangrado (3 casos), respectivamente. No se registraron muertes. El estudio fue llevado a cabo en un centro médico de Corea del Sur. Los costos hospitalarios fueron significativamente superiores en los pacientes llevados a LAR (US$12235 vs US$10320, p=0.013), la mayor parte de los cuales fueron atribuidos a los costos de la cirugía.

En el estudio de Kim et al (43) se comparó la resección abdominal interesfinteriana asistida con robot (CAR) (n=108) vs abierta convencional (CAC) (n=114). Una mayor proporción de pacientes en la CAC abierta requirió quimioradioterapia preoperatoria (83.3% vs 45.4%, p<0.001). 12% de los pacientes llevados a CAR y 8.8% de los pacientes llevados a cirugía abierta CAC eran estadio I, la mayoría de los pacientes eran estadio I (71.3% y 75.4%, respectivamente). En ningún caso de CAR se requirió conversión a cirugía abierta. El tiempo de operación fue significativamente superior en la CAR (191min+-39 vs 124min±29, p<0.001). Se observaron más complicaciones

intraoperatorias en el grupo de CAC, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (4.4% vs 1.9%, p=0.447). El margen de resección distal fue similar en ambos grupos (1.4cm±1 vs 1.2±0.9, p=0.073, en CAR vs CAC, respectivamente). El dolor postoperatorio (día 1) fue similar en ambos grupos (4.5±1.8 en CAR y 4.5±2 en CAC, p=0.898, medida con VAS). Se observó paso de flatos a 1.8±0.9 días en el grupo de CAR y a 2.7±1.1 días en el grupo de CAC (p<0.001). El tiempo de hospitalización fue similar en ambos grupos (7±1.8días en CAR y 7.6±2.8 días en CAC, p=0.096). No se observaron diferencias significativas en desenlaces de morbilidad general al mes, 6 meses o en más de seis meses. Se observó fuga anastomótica/absceso pélvico en 4.6% de los pacientes llevados a CAR vs 4.4% en pacientes llevados a CAC (p=1.0). Se observó constricción peri-anastomótica en 3.7% vs 1.8% (p=0.436), íleo en 5.6% vs 2.6%, y fiebre de origen desconocido en 4.3% vs 2.6% (p=0.613), respectivamente.

En el estudio de Baik et al (44) se compararon los desenlaces de cirugía rectal asistida (CAR) (n=239) con robot vs cirugía híbrida (CH) (n=131). En CH, la movilización del colon izquierdo y el flexo esplénico se hace por medio de un instrumento de laparoscopia convencional, mientras en CAR, todo el procedimiento es asistido. En la mitad de los casos, la lesión se ubicó entre 5.1 a 10cm del borde anal (48.9% de la CH y 52.77% de la CAR, p=0.375), y en un cuarto de los casos se encontró a menor distancia del borde anal (25.2% vs 27.6%, respectivamente). Una mayor proporción de pacientes llevados a CAR requirió quimioradiorerapia preoperatoria (9.2% vs 27.6%, p<0.001). El procedimiento más frecuente fue resección baja anterior (86.2%), seguido por resección ultrabaja anterior con anastomosis coloanal (12.4%), las restantes fueron resección abdominoperineal y operación Hartmann. El tiempo quirúrgico fue significativamente superior en el grupo de CAR (514±69.7min vs 363±94.8min, p<0.001). En tres casos de CAR se requirió conversión, mientras en el CH no se requirió en ningún caso. Se presentaron dos eventos adversos intraopertorios (lesión de la vejiga y disrupción de la anastomosis) en la CH, y 7 eventos en la CAR (4 disrupciones de la anastomosis, perforación del recto, lesión de la arteria marginal del colon descendente y sangrado de pared pélvica derecha). Se definió remisión completa en 34% de los pacientes. La supervivencia global a 36 meses de seguimiento en pacientes con estadio I (n=126) fue de 99.2% y la supervivencia libre de enfermedad fue de 93.4%). No se comparó entre intervenciones.

La calidad de la evidencia para esta comparación es baja a muy baja.

Pólipos colorrectales

Resección mucosa endoscópica vs resección con asa de polipectomía

En un ensayo clínico se comparó la resección mucosa endoscópica (RME) vs resección con asa de polipectomía (RAP) en pacientes con pólipos colorrectales de 10-25 mm no pedunculados (45). Por asignación aleatoria, 52 pacientes con 63 pólipos fueron manejados con RME y 52 pacientes con 62 pólipos fueron manejados con RAP. La tasa de resección completa fue mayor en pacientes llevados a RME (RR=1.23; 1.03-1.46) (45). No se registraron eventos adversos en ningún grupo. Tumores con tamaño mayor a 20 mm se benefician más de RME (45).

La calidad de la evidencia para esta comparación es moderada a muy baja.

(Evidencia de soporte) En un estudio retrospectivo de tipo descriptivo en pacientes con pólipos malignos en colon y recto se encontró que los pacientes con lesiones proximales al flexo esplénico, con margen de escisión positivo después de la polipectomía o aquellos con Kikuchi SM3 (tercio más profundo de la submucosa) o nivel Haggit 4 (que se extienden más allá del tallo del pólipo pero no invade a muscular propia) y ASA 3-4 requirieron más frecuentemente manejo quirúrgico, siendo la alternativa la escisión local (por ejemplo, la microcirugía endoscópica transanal o resección trans-anal del tumor). A su vez, en pacientes llevados a escisión local, hubo mayor riesgo de que en el seguimiento se llevaran a cirugía si eran menores a 70 años, márgenes de escisión igual a 0mm y Kikuchi SM3/Haggit 4. Con seguimiento a 5 años, no se observaron diferencias significativas entre el manejo quirúrgico y endoscópico en términos de supervivencia global (log rank-test = 0.426) o relacionada al cáncer (log-rank test = 0.360) (46).

10.5.3. De la evidencia a la recomendación

Balance de beneficios y daños

En pacientes con cáncer colon estadio 0, las opción de tratamiento es resección local. En pacientes con cáncer rectal estadio 0, la opción de tratamiento es la escisión local abierta o endoscópica, dependiendo de la localización del tumor. La evidencia sugiere que la escisión local en las cuales se aseguren márgenes negativos en lesiones de bajo riesgo (no ulcerados, menores a 3 cm, bien diferenciados, con márgenes de resección >1mm o en bloque), hay baja recurrencia posterior a la resección local. En pacientes con cáncer de colorectal estadio 1 T1, con invasión de la submucosa en el tercio superior (sm1) pueden ser manejados con escisión local. En pacientes con cáncer colorectal, se puede considerar la resección local transanal si la lesión es cercana al ano. La evidencia sugiere que la disección submucosa endoscópica está asociada con menor recurrencia local, y mayor resección curativa, R0 y en bloque, comparada con la resección mucosa endoscópica, sin que se observen diferencias en términos de complicaciones asociadas.

En pacientes con cáncer colorectal estadio 1 T1 con invasión de la submucosa en el tercio medio y profundo (sm2 y sm3) o con invasión de la muscular propia (T2), con lesiones mayores a tres centímetros, que ocupen más del 30% de la circunferencia intestinal, pobremente diferenciada o con invasión linfovascular o perineural, debe llevarse a cabo resección radical. Por lo tanto, en pacientes levados a escisión local en quienes se encuentre que la lesión es de alto riesgo o con márgenes de resección menores a 1mm, el riesgo de recurrencia es alto, por lo cual, deben ser llevados a resección radical, quimioradioterapia o ambas.

En pacientes con cáncer colorectal con indicación de resección radical con baja expectativa de vida o con alto riesgo quirúrgico, la evidencia sugiere que se puede considerar la resección segmentada, la cual muestra supervivencia global y recurrencia similar a la resección radical en estos pacientes.

En cáncer de recto, la definición de la profundidad puede ser determinada por ultrasonografía, por lo cual el uso de esta estrategia diagnóstica para esclarecer el grado de invasión es relevante, para definir la extensión de la resección.

La evidencia sugiere que la resección radical llevada a cabo con laparotomía tiene un perfil de eficacia similar al de la cirugía abierta, además de reducir el tiempo quirúrgico, el tiempo de hospitalización y las complicaciones asociadas.

Valores y preferencias

En el cáncer colorectal estadio I T1-sm2/sm3 y T2, la resección radical es el procedimiento de elección. La resección segmentada es una opción que se puede ofrecer a pacientes con alto riesgo quirúrgico y con baja expectativa de vida. Sin embargo, esta decisión que implica una muy buena clasificación del estadio y una abierta discusión con el paciente sobre los riesgos y beneficios.

La vía laparoscópica, para la resección radical, es una estrategia que permite reducir el tiempo quirúrgico y de hospitalización, así como la incidencia de eventos adversos, con la misma efectividad que la cirugía abierta. Siempre y cuando los recursos requeridos estén disponibles (recursos tecnológicos, experiencia del cuerpo médico) es una opción que puede ofrecerse al paciente, previa discusión de las estrategias disponibles.

Uso de recursos

Las técnicas endoscópicas y laparoscópicas requieren de un mayor uso de recursos, debido a que requieren de equipos específicos, recursos y de personal cualificado. En relación con el cáncer de colon, si bien el país cuenta con equipos disponibles para ofrecer a los pacientes la resección radical por vía laparoscópica, es necesario incrementar los recursos para ampliar la disponibilidad de la estrategia y entrenar personal para llevar a cabo la intervención. En relación con el cáncer de colon, el equipo para la endoscopia que permita el abordaje tanto distal como proximal de las lesiones son de más recientes y más costosos, por lo cual su implementación requeriría de más recursos. Sin embargo, la evidencia sugiere que, en términos de estancia hospitalaria y complicaciones, las estrategias endoscópica y laparoscópica podrían reducir costos.

Viabilidad de la recomendación

La implementación de la laparoscopia como estrategia frente a la cirugía abierta para la resección radical requiere la adquisición de recurso tecnológico, así como del entrenamiento de personal, para que la estrategia sea exitosa. De acuerdo a las posibilidades del contexto en el cual se apliquen estas recomendaciones, se debe considerar la viabilidad, para la cual tanto la

disponibilidad de la tecnología como la experiencia del personal médico suponen barreras en su implementación.

En general, las estrategias recomendadas están disponibles en el país y su implementación no supone esfuerzos adicionales a los requeridos para garantizar el acceso de los pacientes al tratamiento adecuado, lo cual incluye la disponibilidad de las estrategias de estadificación apropiadas para definir la extensión de la invasión del cáncer.

10.6. Manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III

¿Cuál es el manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?

10.6.1. Recomendaciones

Débil a favor 2013 	65. Se sugiere que el cáncer de colon sea tratado con cirugía radical con escisión mesocólica completa y ligadura alta de los vasos colónicos. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

Débil a favor 2013 	66. En los pacientes candidatos para cirugía radical se sugiere escisión total del mesorrecto para los cánceres rectales. La escisión del mesorrecto debería ser total para los tumores de los tercios medio e inferior del recto, con cuidado de preservar los nervios autonómicos pélvicos siempre que ello sea posible sin comprometer la resección del tumor. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

Débil a favor 2013 	67. Cuando se requiere una escisión abdominoperineal del recto para cáncer de recto inferior que no pueda ser adecuadamente realizada con una escisión total del mesorrecto, se sugiere realizar la resección con la técnica extraelevadora. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

Fuerte a favor 2013	68. Con una anastomosis rectal baja (menor de 5 cm de la unión anorrectal) se recomienda realizar un estoma desfuncionalizante. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

Débil a favor 2013	69. Con una anastomosis rectal baja después de una escisión total del mesorrecto (TME), se sugiere considerar un reservorio colónico. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

10.6.2. Síntesis de la evidencia

Cáncer de colon en estadio II

En el cáncer de colon en estadio II las opciones de tratamiento existentes son la resección quirúrgica oncológica y anastomosis. La función de las técnicas laparoscópicas en el tratamiento del cáncer de colones equivalente a las técnicas abiertas en términos oncológicos, con beneficios en calidad de vida a corto plazo (47-50).

Cáncer de colon en estadio III

El cáncer de colon en estadio III denota compromiso de ganglios linfáticos. Los estudios indican que el número de ganglios linfáticos comprometidos afecta el pronóstico: los pacientes que tienen entre uno y tres ganglios comprometidos tienen una probabilidad significativamente mayor de supervivencia que aquellos con cuatro o más ganglios comprometidos.

Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen las siguientes, las cuales deben tener quimioterapia adyuvante: resección quirúrgica oncológica y anastomosis. La función de las técnicas laparoscópicas(47-50) en el tratamiento del cáncer de colones equivalente a las técnicas abiertas en términos oncológicos, con beneficios en calidad de vida a corto plazo.

En un estudio de cohortes sobre el uso de la exéresis completa mesocólica y la ligadura alta de los vasos colónicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon se demostró una reducción del riesgo de recidiva local y la mejora en la supervivencia cuando se comparó con controles históricos (51). Además, una comparación de esta técnica utilizada en un hospital alemán con una técnica convencional utilizada en Leeds demostró una mayor cantidad de ganglios linfáticos recuperados y mayor cantidad de tejido mesorrectal (52). Un estudio observacional retrospectivo también ha demostrado que la extirpación completa mesocólica puede estar asociada con una mayor sobrevida global sobre todo en cánceres estadio III (53).

El tratamiento oncológico adyuvante del cáncer de colon en estos dos estadios será tratado en un capítulo posterior.

Cáncer de recto en estadio II

Las opciones de tratamiento en cáncer de recto estadio II deben incluir los siguientes pasos:

- Quimiorradioterapia preoperatoria con fluorouracilo (5-FU) en los pacientes de adenocarcinoma de recto clínicamente estadificado como T3/T4.
- Escisión completa del mesorecto (TME) con resección anterior baja (RAB) o resección abdominoperineal
- (RAP).
- Cuatro a seis meses de quimioterapia posoperatoria con base en 5-FU.
- Quimiorradioterapia posoperatoria para los pacientes de cáncer de recto en estadio II o III que no recibieron quimiorradioterapia preoperatoria.

En el German Rectal Cancer Study Group, se asignó de forma aleatorizada a 823 pacientes de cánceres T3/T4 o cáncer de recto con ganglios positivos estadificados mediante ecografía a recibir quimiorradiación preoperatoria o quimiorradiación postoperatoria (50,4 Gy en 28 fracciones diarias dirigida al tumor y los ganglios linfáticos pelvianos simultáneamente con 5-FU en infusión 1.000 mg/m2 diarios durante cinco días durante la primera y quinta semana de radioterapia) (54). La importancia quirúrgica de este estudio radica en que no hubo diferencia en el número de pacientes sometidos a RAP en cada grupo. Sin embargo, entre los 194 pacientes con tumores que el cirujano consideró que necesitaban una escisión abdominoperineal antes de la aleatorización, se logró un aumento estadísticamente significativo de preservación del esfínter en los pacientes que recibieron quimiorradiación preoperatoria ($p = 0,004$).

Cáncer de recto en estadio III

Las opciones de tratamiento en cáncer de recto estadio III deben incluir los siguientes pasos:

- Quimiorradioterapia preoperatoria con fluorouracilo (5-FU) para los pacientes con adenocarcinoma de recto estadificado clínicamente como T3/T4.
- Escisión completa del mesorecto (TME) con resección anterior baja (RAB) o resección abdominoperineal (RAP).
- Cuatro a seis meses de quimioterapia posoperatoria con base en 5-FU.
- Quimiorradiación posoperatoria para los pacientes de cáncer de recto en estadios II o III que no recibieron quimiorradiación preoperatoria.

Hay evidencia en grandes estudios de cohortes con controles históricos que el uso de la escisión total del mesorrecto (TME por sus siglas en inglés) reduce el riesgo de recidiva local tras cirugía del cáncer de recto, y mejora la supervivencia (10, 55, 56). Esto parece ser debido al buen aclaramiento circunferencial del tumor. En las imágenes preoperatorias, el margen de resección

circunferencial (CRM por sus siglas en inglés) se define como la distancia entre el frente de invasión del tumor o de cualquier depósito ganglionar o tumoral dentro del mesorrecto y la fascia del mesorrecto adyacente. Una disección circunferencial óptima del TME elimina el riesgo inherente de los ganglios linfáticos afectados, siempre y cuando el margen sea mayor de1 mm. Este margen circunferencial es también un factor de riesgo independiente para el desarrollo de metástasis a distancia y de mortalidad y se puede predecir con precisión mediante el uso de resonancia magnética (57, 58).Es poco probable que los tumores del recto superior se beneficien de la escisión total del mesorrecto, siempre y cuando los principios de la disección cuidadosa por el plano mesorectal se conserve (59). La anastomosis baja necesaria para la escisión total del mesorrecto puede resultar en peores resultados funcionales que una anastomosis más alta, y debe evitarse a menos que ello ponga en peligro una adecuada escisión del mesorrecto (60). También es importante para preservar los nervios autonómicos de la pelvis para minimizarla disfunción urinaria y sexual (61).

Los grandes estudios de cohortes muestran que los pacientes sometidos a resección abdominoperineal del recto en lugar de la resección anterior son más propensos a desarrollar recurrencia local después de la cirugía y que esto está relacionado con una mayor probabilidad de compromiso del margen circunferencial (62).La técnica recientemente desarrollada de resección abdominoperineal extraelevadora que produce una pieza de resección cilíndrica ha demostrado que se asocia con una menor tasa de compromiso del margen circunferencial que el método convencional y por tanto es probable que se asocie con una menor tasa de recurrencia local (22, 23).

La dehiscencia de la anastomosis es una complicación importante y potencialmente mortal de la cirugía del cáncer colorrectal, así que se deben tomar medidas para reducirlas al mínimo.

Los factores de riesgo para la dehiscencia de la anastomosis están bien documentados e incluyen: sexo masculino, edad y obesidad, pero en la resección anterior la posibilidad de una fuga anastomótica se aumenta con una anastomosis baja (menor 5 cm. a la unión anorrectal) (63).

Los resultados de tres meta-análisis y una revisión sistemática indican que después de una resección anterior baja, un estoma desfuncionalizante reduce el riesgo de dehiscencia de la anastomosis y el riesgo de reintervención (64-67). No se puede concluir sobre su efecto en la mortalidad, y no hay evidencia suficiente de buena calidad para recomendar que la ostomía desfuncionalizante sea una ileostomía o una colostomía.

Otra desventaja de la anastomosis baja es su pobre función, y hay buena evidencia en los ensayos aleatorizados para apoyar el uso de un reservorio colónico en esta situación (68-70).

La guía de práctica clínica Scottish Intercollagiate Guidelines Network (SIGN) (11) describe el manejo del paciente con cáncer colorrectal en relación al tratamiento quirúrgico. El grupo

desarrollador consideró que las recomendaciones de esta guía eran susceptibles de adaptación (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.6.1).

10.7. Manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción

¿Cuál es el mejor manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción?

10.7.1. Recomendaciones

Débil en contra 2013	70. No se sugiere utilizar estudios de contraste con enema como la única modalidad de imagen en pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	71. En pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso, se sugiere considerar la inserción de un stent colónico por un endoscopista con experiencia en técnicas avanzadas, y que cuente con la disponibilidad de un equipo quirúrgico. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	72. Si se considera el uso de un stent colónico en pacientes que presentan obstrucción intestinal aguda, se sugiere ofrecer una tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis para confirmar el diagnóstico de obstrucción mecánica, y para determinar si el paciente tiene enfermedad metastásica o perforación del colon. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	73. En los pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso se sugiere corregir el trastorno hidroelectrolítico y luego considerar la inserción de un stent metálico autoexpandible como manejo inicial de una obstrucción colónica completa o casi completa del lado izquierdo. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil en contra 2013	74. No se sugiere dilatar el tumor antes de insertar el stent metálico autoexpandible. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	75. Si la inserción de un stent metálico autoexpandible está indicada, se sugiere intentar la inserción de manera urgente y no más allá de 24 horas después de que el paciente presente la obstrucción del colon. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

10.7.2. Síntesis de la evidencia

La guía de práctica clínica desarrollada por el grupo NICE durante el año 2011 Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer (71) describe el manejo del cáncer de colon resecable con obstrucción. Durante la actualización se halló una revisión sistemática publicada en el año 2012 por Zhang y colaboradores (72), un ensayo clínico controlado realizado en Singapur en 2011 por Ho (73) y una cohorte prospectiva de Meisner publicada en el año 2011 (74).

La información descrita en la guía europea indica la utilización de pruebas diagnósticas para la confirmación de obstrucción mecánica, perforación del colon o hallazgos de enfermedad metastásica en estos pacientes. La guía igualmente refiere la composición del grupo médico adecuado para la inserción del stent colónico, tipo de stent, sitio de localización y tiempo máximo de inserción de stent. Los autores de la guía europea señalan que esta evidencia nace de series de caso combinadas e independientes, por esta razón la calidad de evidencia es baja y sus recomendaciones son basadas en consenso de expertos (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.7.1).

A continuación se describen los estudios hallados en la actualización de la evidencia:

La revisión sistemática de Zhang (72) analizó los siguientes desenlaces: anastomosis primaria, creación de estomas, mortalidad, complicaciones generales, filtración anastomótica, estoma permanente, supervivencia al año, dos y tres años de la cirugía. Un total de ocho estudios conformaron la revisión sistemática; el tipo de estudios incluidos fueron ensayos clínicos controlados y estudios de tipo comparativo entre stents metálicos autoexpandibles como puente para cirugía y cirugía de emergencia. Se incluyeron 601 pacientes (232 en el grupo de stents metálicos autoexpandibles y 369 en el grupo de cirugía de emergencia). No hay diferencias significativas en la mortalidad, estomas permanentes y supervivencia al año, dos y tres años. Se describen beneficios para anastomosis primaria, creación de estoma, complicaciones generales y filtración anastomótica (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.7.2). La calidad de evidencia para este estudio en todos sus desenlaces fue baja debido a que los autores incluyeron varios tipos de estudios y no reportan análisis por intención a tratar. Los autores concluyen que el uso de stent como puente

para la cirugía para este tipo de pacientes incrementa la posibilidad de anastomosis primaria y reduce la necesidad de creación de estoma y las complicaciones post-procedimiento.

El ensayo clínico prospectivo aleatorizado de Ho y colaboradores fue publicado en el año 2011 (73) y su objetivo fue evaluar el papel del stent colónico como puente para la cirugía en pacientes con obstrucción por cáncer de colon del lado izquierdo sin evidencia de peritonitis. Los pacientes eran aletorizados a recibir stent colónico y cirugía electiva una o dos semanas después o cirugía inmediata de emergencia. Este estudio incluyó 20 pacientes al grupo de stent y 19 pacientes al grupo de cirugía de emergencia. En 14 de 20 pacientes fue exitosa la colocación del stent. La mortalidad en el primer grupo fue de 0% versus 16% en el grupo de cirugía inmediata (p=0.106). Las complicaciones generales fueron 3,5% y 58% (p=0.152), respectivamente. Los autores concluyen que el uso de stents colónicos seguido de una cirugía electiva puede ser seguro, con una tendencia a disminuir la morbilidad y la mortalidad comparada con la cirugía de emergencia en pacientes con cáncer de colon del lado izquierdo.

El estudio de cohorte prospectiva del año 2011 en el que participaron 39 instituciones clínicas (74), adolece de grupo control. Los autores incluyeron a 447 pacientes con cáncer de colon obstructivo con inserción de stent. En 255 casos su colocación fue con intención paliativa, 182 como puente para cirugía y en 10 pacientes no se encontró indicación específica. Su desenlace principal fue éxito clínico del procedimiento a los 30 días, definid o como el mantenimiento de la función intestinal sin la presencia de eventos adversos; como desenlace secundario se consideró el éxito del procedimiento. La tasa de éxito del procedimiento fue de 94.8% y la tasa de éxito clínico fue de 90.5% basado en análisis por protocolo y un 71.6% en intención a tratar. Los autores concluyen a favor del uso del stent en términos de su efectividad a corto plazo.

10.8. Tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico

¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico? (Pregunta 3 de la actualización 2017)

Nuevas tecnologías son consideradas en la actualidad dentro del tratamiento quirúrgico de los pacientes con enfermedad metastásica por cáncer colorrectal, las cuales requieren ser evaluadas para orientar su uso en este escenario clínico.

10.8.1. Recomendaciones

Débil a favor 2017 No modificada 	76. Si tanto el tumor primario como el metastásico son resecables, se sugiere que el equipo multidisciplinario considere tratamiento sistémico inicial seguido de cirugía, después de una discusión exhaustiva con el paciente. La decisión sobre si las cirugías se realizan al mismo tiempo o de manera separada, debería ser evaluada por el equipo multidisciplinario, en conjunto con el paciente. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2017 Nueva	77. Se sugiere la citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), como una opción de tratamiento en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, quienes cumplan todos los siguientes criterios: • Pacientes entre 18 y 70 años. • Sin comorbilidad de alto riesgo. • Con índice de carcinomatosis ≤ 17 en la presentación inicial, luego de la neoadyuvancia y en caso de una recidiva tardía. • Enfermedad confinada en el abdomen. • Menos de tres metástasis hepáticas fácilmente resecables. • Sin enfermedad retroperitoneal extensa. • ECOG (definir) menor de dos. • Sin oclusión intestinal. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Débil a favor 2017 Nueva 	78. En pacientes con cáncer de colon estadio IV por carcinomatosis peritoneal que requieren cirugía de urgencia, y que son candidatos a citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), se sugiere realizar cirugía conservadora, tomar biopsia del peritoneo y de la lesión. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Punto de buena práctica	Considere dar prioridad al tratamiento para controlar los síntomas si en algún momento el paciente con cáncer colorrectal presenta síntomas del tumor primario. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

10.8.2. Síntesis de la evidencia

El cuerpo de evidencia identificado para responder la pregunta incluyó dos revisiones sistemáticas de la literatura (75, 76) y un ensayo clínico controlado (ECA) fase III (77) que evaluaron la efectividad y seguridad de la cirugía citorreductora (CS) más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal.

No se identificó nueva evidencia relevante de efectividad o seguridad de opciones de tratamiento quirúrgico para metástasis pulmonares o hepáticas secundarias a cáncer de colon o recto.

La primera revisión sistemática incluida fue la realizada por Chua y publicada en 2013 (75), la cual incluyó 18 estudios que evaluaron resultados de supervivencia de diferentes estrategias de tratamiento para pacientes con metástasis peritoneales secundarias a cáncer colorrectal en 2.492 pacientes. Los estudios incluidos en esta revisión corresponden a 14 estudios observacionales, dos ECA fase III, y dos ECA fase II.

De los pacientes evaluados, 1.084 fueron sometidos a tratamiento de metástasis peritoneal por cáncer colorrectal mediante CS más HIPEC. Mil cuatrocientos ocho pacientes fueron sometidos a cirugía paliativa, quimioterapia sistémica, o ambas.

Los estudios incluidos fueron realizados en América del Norte, Europa y Australia entre los años 2003 y 2009. Ocho de nueve (88%) estudios informaron el uso de mitomicina C como agente en HIPEC. Seis de nueve (67%) estudios documentaron la administración de quimioterapia sistémica adyuvante después de CS más HIPEC usando 5-FU y Leucovorin, y en cuatro se combinó 5-FU y Leucovorin con agentes distintos que incluyen Oxaliplatino, Irinotecan y Bevacizumab.

Nueve de 11 estudios (82%) informaron usar quimioterapia sistémica como parte del tratamiento. Los agentes administrados fueron 5-FU y leucovorina en 10 estudios de los cuales tres habían añadido agentes diferentes. Un estudio especificó el uso de la quimioterapia, sin embargo, no mencionó el tipo de agentes utilizados.

Se informaron resultados de 663 pacientes sometidos a citorreducción quirúrgica completa más HIPEC y 284 pacientes con citorreducción incompleta, se encontró que la mediana de sobrevida global fue de 33 meses (de 20 a 63 meses) y 8 meses (8 a 17 meses), respectivamente. La sobrevida a los 3 años en el grupo de citorreduccion completa más HIPEC fue de 50% (de 44% a 56%) mientras que para el grupo de citorreducción incomplet fue de 0% (0% a 9%). La sobrevida

global para el grupo de citorreducción más HIPEC a 5 años fue de 43% (de 20% a 51%), en el grupo control no se encontraron pacientes a los 5 años de seguimiento.

Los estudios que investigaron el resultado de la cirugía paliativa, quimioterapia sistémica, o ambas, mostraron una supervivencia global entre 5 y 24 meses, con una mediana de 12,5 meses. La supervivencia a los 3 y 5 años osciló entre el 13% y el 19% (mediana del 16%), y el 13% y el 22% (mediana del 13%), respectivamente. Sólo dos estudios informaron datos sobre supervivencia libre de enfermedad, con resultado de 8 meses.

La segunda revisión sistemática incluida fue publicada en 2016 por de Baratti (76), que tuvo como objetivo evaluar el progreso de las metástasis peritoneales en cáncer colorrectal, e incluyó 32 estudios.

La revisión incluyó el estudio publicado en 2003 por Verwaal que mostró superioridad de CS más HIPEC sobre la quimioterapia sistémica (sCT) y cirugía paliativa, en el cual, luego de un tiempo de seguimiento de 21,6 meses, se encontró una mediana de sobrevida de 12.6 meses en el brazo de terapia estándar y 22.3 meses en el brazo experimental (p = 0.032).

La mortalidad relacionada con el tratamiento en el grupo de terapia agresiva fue del 8%. Varias de las complicaciones de HIPEC estuvieron relacionadas con fuga intestinal. El subgrupo de análisis de HIPEC mas citorreducción mostro que los pacientes con las regiones 0 a 5 de la cavidad abdominal relacionadas por el tumor tuvieron mejor sobrevida que los pacientes con afectación de las regiones 6 o 7 (P < 0.0001). Si la citorreducción fue completada macroscópicamente (R-1), la sobrevida mediana también fue significativamente mejor que en los pacientes con enfermedad residual limitada o extensiva (R2a y R2B; P < 0.001).

La serie de seguimiento multi-institucional de Elias incluyó a 523 pacientes que se sometieron a CS / HIPEC-EPIC en 23 instituciones. La supervivencia global mediana fue de 30,1 meses y la supervivencia a los 5 años fue del 27%. Se destacaron dos factores pronósticos importantes: la puntuación de completitud de citorreducción (CCr) y la extensión de la enfermedad peritoneal (ICP).

La mediana de supervivencia fue de 33 meses en 439 pacientes con citorreducción CCr – 0; 20 meses en pacientes con citorreducción CCr-1 (n = 53); y 7 meses para pacientes con citorreducción incompleta (n = 22).

La mediana de supervivencia fue de 40 meses para los pacientes con índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) = 1-6, 29 meses para aquellos con ICP = 7-12, 25 meses para ICP = 13-19 y 18 meses para ICP> 19. La puntuación CCr, el ICP, junto con el número de ganglios linfáticos negativos, y el uso de sCT adyuvante fueron reconocidos como factores pronósticos independientes.

Un estudio estadounidense no aleatorizado comparó a los pacientes sometidos a CS más HIPEC (+ sCT) con controles tratados únicamente con sCT. La mediana de supervivencia en pacientes con diagnóstico de metástasis peritoneal fue de 16,8 meses en 38 controles y 34,7 meses en 67 pacientes tratados con CS más HIPEC (p <0,001).

Una serie multi-institucional francesa publicada en 2009 mostró mejores resultados de supervivencia con CS más HIPEC (Mediana 62,7 meses), en comparación con los controles tratados con sCT (mediana 23,9 meses, p <0,5). Otros dos estudios mostraron superioridad de CS más HIPEC sobre los tratamientos paliativos / sCT.

Tres estudios compararon diferentes regímenes HIPEC. En una serie holandesa, el HIPEC basado en mitomicina-C fue equivalente a HIPEC basado en oxaliplatino. En un registro internacional, ambos regímenes fueron equivalentes en la población general, pero la mitomicina-C fue superior entre los pacientes en estadio I-II del *Peritoneal Surface Disease Severity Score* (PSDSS) (54,3 meses frente a 28,2 meses, p = 0,012) y se correlacionó con mayor supervivencia en el análisis multivariado (p = 0,042).

El oxaliplatino más el irinotecán fue equivalente a oxaliplatino solo en términos de supervivencia, pero peor en términos de toxicidad.

Otros estudios incluidos en la revisión mostraron que los pacientes tratados para metástasis peritoneal y hepática tuvieron una peor supervivencia que los tratados sólo para metástasis peritoneal. La sCT perioperatoria se asoció con una mejor supervivencia después de CS más HIPEC para metástasis peritoneal con nodo positivo. HIPEC más EPIC se asociaron con supervivencia libre de recidiva mejor que HIPEC o EPIC solos (33 meses frente a 19 meses, p = 0,046), y mejor (pero no significativa) supervivencia global (38 meses frente a 28 meses; p = no significativo).

Se reportaron tasas de morbilidad de CS más HIPEC de 17,6 - 52,4% (promedio ponderado 32,6%, DE = 10,0), mortalidad relacionada con el procedimiento del 0 - 8,1% (promedio ponderado 2,9% y DE 2,4).

El tercer estudio incluido fue un ECA fase III publicado por Cashin en 2016 (77), en el cual se comparó CS más HIPEC (brazo quirúrgico) contra sCT (brazo de quimioterapia sistémica) en pacientes con metástasis peritoneales.

El estudio incluyó 24 pacientes 24 en cada brazo de tratamiento con un tiempo medio de seguimiento de 78 meses. Aunque no fue necesario el diagnóstico histológico de la enfermedad peritoneal, se reportó que 45 pacientes tuvieron un diagnóstico histológico de enfermedad peritoneal antes de su inclusión en el estudio.

En el brazo quirúrgico, tres pacientes fueron sometidos a laparotomía sin resección o quimioterapia intraperitoneal debido a enfermedad extensa. De los 21 pacientes que recibieron

tratamiento quimioterapia intraperitoneal, el número medio de ciclos / paciente fue de 3,6 y 7 pacientes (33%) completaron los seis ciclos de quimioterapia intraperitoneal (IPC) planificados.

En el brazo de quimioterapia sistémica, 58% (n = 14) completaron los 12 ciclos planificados con un número medio de ciclos / paciente de 10.

En el brazo quirúrgico, 15 pacientes recibieron terapia secundaria. Doce pacientes recibieron terapia debido a la progresión tumoral (10 quimioterapia sistémica, una repetición con quimioterapia intraperitoneal, una irradiación), mientras que 3 pacientes recibieron quimioterapia sistémica secundaria directa porque el tratamiento primario fracasó.

En el brazo de quimioterapia sistémica, 21 pacientes recibieron tratamiento secundario. Quince pacientes recibieron tratamiento debido a la progresión tumoral (ocho cirugía con quimioterapia intraperitoneal, seis quimioterapia sistémica y una irradiación), mientras que los 6 restantes recibieron cirugía y quimioterapia intraperitoneal antes de la progresión (n = 5) o quimioterapia sistémica secundaria antes de la progresión.

La supervivencia global a los 5 años fue de 54% en el brazo quirúrgico comparado con el 38% en el brazo de quimioterapia sistémica (p = 0,04), y la supervivencia global a 5 años fue de 33% (n = 8) y 4% (n = 1), respectivamente (p < 0,02). La mediana de supervivencia global en el brazo quirúrgico fue de 25 meses frente a 18 meses para el brazo de quimioterapia sistémica, con un RR entre los brazos de 0,51 (IC 95% 0,27 a 0,96; p = 0,04;). Todas las muertes estuvieron relacionadas con el cáncer (24 muertes en el brazo de quimioterapia y 19 muertes en el brazo quirúrgico).

La supervivencia libre de progresión en el brazo quirúrgico fue de 12 meses vs 11 meses en el brazo de quimioterapia sistémica (p = 0,16) con 17% (n = 4) vs 0% (n = 0) a 5 años (p = 0,1).

En el brazo quirúrgico, se encontraron 12 eventos adversos grado 3 a 4 en 10 pacientes: íleo (n = 2), infección intraabdominal (n = 1), dehiscencia de la herida (n = 1), sangrado postoperatorio (n = 1), infección de la herida (n = 1), perforación intestinal mediante catéter intraperitoneal (n = 1), dolor (n = 1), fuga anastomótica (n = 1) e insuficiencia renal (n = 1).

En el brazo de quimioterapia sistémica, se observaron 14 eventos adversos grado 3 a 4 en 12 pacientes: neutropenia (n = 5), reacción alérgica (n = 2), embolia pulmonar (n = 1), trombosis venosa profunda (n = 1), neuropatía (n = 1), pancitopenia (n = 1), trombocitopenia (n = 1), náuseas con hospitalización (n = 1) e íleo (n = 1).

No se observó mortalidad relacionada con el tratamiento a los 6 meses en ninguno de los brazos.

En el análisis multivariado, se observó que la resecabilidad quirúrgica fue el principal determinante independiente de la supervivencia global.

La calidad global de la evidencia fue baja

10.8.3. De la evidencia a la recomendación

Balance riesgo-beneficio

La revisión sistemática de esta pregunta se basan en tres recomendaciones principales que se basan en las indicaciones para la cirugía citorreductiva más HIPEC como tratamiento en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorectal como una opción de tratamiento, así como la estatificación de la enfermedad en relación a pacientes en general y aquellos que requieran cirugía de urgencia.

El documento de orientación puede utilizarse para apoyar el tratamiento y selección del tratamiento en pacientes con carcinomatosis peritoneal asociada a cáncer colorectal mejorando así los desenlaces en salud de estos pacientes.

En algunos países la citorreduccion quirúrgica completa más HIPEC es un tratamiento experimental que se ha asociado a una carga de morbilidad y mortalidad importante por lo que los pacientes que recibirán esta intervención deben ser seleccionados cuidadosamente para que los beneficios potenciales superen los riesgos.

Valores y preferencias de los pacientes

Dadas las ventajas que ofrecen los tratamientos quirúrgicos en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorectal (Sobrevida) y teniendo en cuenta que un subgrupo de pacientes especifico presenta evidencia que permite recomendar el uso de Citorreducción completa más HIPEC el grupo desarrollador de la guía supone un grado aceptabilidad moderado para todas las recomendaciones que implican el uso de estas intervenciones.

Uso de recursos

La adopción de las recomendaciones establecidas supone una evaluación rigurosa en los costos de atención de las pacientes en quienes se recomienda el uso de estas intervenciones debido a que estos implican una reducción en morbilidad relacionada con el procedimiento así como una atención especial de carcinomatosis peritoneal, sin embargo, las intervenciones implican un costo adicional para alcanzar los beneficios clínicos.

Viabilidad de la implementación

Los posibles costos, así como la carga de morbilidad y mortalidad relacionada con las intervenciones recomendadas para esta pregunta implicarían algunas barreras en la implementación asociadas con la selección adecuada de los pacientes a ser intervenidos. Sin embargo, y considerando que las tecnologías en evaluación ya se encuentran disponibles en el

país y que la adopción de las recomendaciones no requiere adecuaciones a nivel de infra-estructura, entrenamiento de personal adicional, teniendo en cuenta lo que ya se ha mencionado, el grupo desarrollador estima que la implementación de las mismas presentaría algunas barreras.

10.9. Indicación de cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal

¿En qué casos está indicada la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal?

10.9.1. Recomendaciones

Punto de buena práctica	La cirugía colorrectal laparoscópica debería ser considerada, cuando sea apropiada. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	En los pacientes sometidos a cirugía para cáncer rectal se puede considerar la cirugía laparoscópica. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	La cirugía colorrectal laparoscópica debería ser realizada solo por cirujanos que hayan completado un entrenamiento apropiado en la técnica y que realicen el procedimiento frecuentemente para mantener esta competencia. El criterio exacto debería ser determinado por los órganos profesionales nacionales pertinentes (sociedades científicas). Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Punto de buena práctica	La decisión sobre cual procedimiento (abierto o laparoscópico) se llevará a cabo debería hacerse después de una discusión entre el paciente y el cirujano. En particular, se debería considerar: la conveniencia de resección de la lesión por laparoscopia, los riesgos y beneficios de los dos procedimientos y la experiencia del cirujano en ambos procedimientos. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	79. Se sugiere la resección laparoscópica (incluida la laparoscopia asistida) como una alternativa a la resección abierta para individuos con cáncer colorrectal en quienes tanto la cirugía laparoscópica como la cirugía abierta se consideran adecuadas. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

10.9.2. Síntesis de evidencia

Esta pregunta fue abarcada por dos guías de práctica clínica que obtuvieron un puntaje muy recomendado o recomendado en la calificación con el sistema DELBI: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis de la IARC (78) y la guía desarrollada por el grupo NICE durante el año 2011 Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cáncer (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.9.1 y 7.9.2).

Se hallaron 16 revisiones sistemáticas, dos de las cuales estaban contenidas en las guías antes mencionada (79, 80). Las 14 revisiones restantes se dividieron en los siguientes tópicos: cáncer colorrectal, cáncer de colon y cáncer de recto.

Cirugía abierta versus cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal

Ocho revisiones sistemáticas comparan los resultados de la cirugía abierta versus cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal (81-88).

Cuatro revisiones (81, 85, 86, 88) describen la mortalidad global; solo el estudio de Ma Y. obtuvo una evidencia de alta calidad, los restantes estudios presentaron una calidad moderada debido a la falta de descripción en el sesgo de publicación. Tres estudios señalan que no hay diferencia entre los dos tipos de tratamiento; Tjandra reporta una mortalidad global a favor de la cirugía abierta (OR: 0.33 (IC al 95%: 0.16 a 0.72)). Tres estudios (81, 84, 86) reportan la mortalidad relacionada con cáncer colorrectal, la cual no es favorable para uno u otro tratamiento en ninguno de los estudios. El estudio de Abraham describe el desenlace de mortalidad temprana, sin embargo, los estudios primarios incluidos no presentan una definición clara de este término; su resultado no favorece ninguno de los tratamientos (OR: 1.07 (IC al 95%: 0.67 a 1.69)). La mortalidad a los 30 días posoperatorios reportada por Murray tampoco encuentra diferencias en los tratamientos (RR: 0.57 (IC al 95%: 0.25 a 1.29)).La supervivencia global descrita en dos estudios (82, 87) es igual debido a que incluyen los mismos estudios (RR: 1.03 (IC al 95%:1.67 a 1.69), este resultado no favorece ni a la cirugía abierta ni a la laparoscópica.

Ninguno de los cinco estudios (81, 82, 84, 86, 88) que reportan recurrencias globales encuentra diferencias en la cirugía abierta ni en la cirugía laparoscópica, estos estudios presentan calidad de evidencia de alta a moderada. Ni las recurrencias locales (dos estudios: (81, 88) ni las

recurrencias de metástasis a distancias (82) reportan diferencias en los tratamientos (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.9.3).

Cirugía abierta vs cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer de colon

Tres revisiones (81, 89, 90) analizan solo los pacientes con cáncer de colon. En relación a la mortalidad global y a la recurrencia global ni el estudio de Kahnamoui, ni el estudio de Bai hallan diferencias al comparar la cirugía abierta versus laparoscópica; iguales resultados obtiene Bai en la recurrencia de metástasis a distancia.

Hay diferencia de resultados en la recurrencia local reportada por Bai y la indicada por Kahnamoui. El primero no halló diferencias entre los tratamientos mientras que el segundo favorece la cirugía abierta frente a la laparoscópica: OR: 0.38, IC al 95%: 0.17 a 0.88. De igual manera Kahnamoui favorece la cirugía abierta en términos de mortalidad relacionada con cáncer de colon, estos resultados difieren de los presentados por Ma (OR: 0.85, IC al 95%: 0.66 a 1.09) (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.9.4).

Cirugía abierta vs cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer de recto

Cuatro estudios (91-94) describen la cirugía abierta versus la cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer de recto. Los estudios son consistentes en los 12 desenlaces descritos debido a que no presentan diferencias en la práctica de la cirugía abierta versus cerrada. La calidad de la evidencia va de moderada a baja (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.9.5).

Se hallaron dos revisiones sistemáticas publicadas durante el año 2011 y 2012 (93; 94) relacionadas con la cirugía robótica y la cirugía laparoscópica para cáncer de recto. Cada revisión incluyó ocho estudios no aleatorizados, de los cuales comparten cinco estudios primarios (Patriti, 2009; Baek, 2011; Branchi, 2010; Popescu, 2010; Park, 2011). En los resultados solo la conversión a cirugía abierta describe resultados favorables para la cirugía robótica (Anexo 15 - 2013. Tabla 7.9.6).

En el capítulo de evaluaciones económicas se presentan los resultados del estudio de minimización de costos de cirugía abierta y laparoscópica en cáncer de colon y recto.

Referencias

1. Pillai A, Menon RV, Oustecky D, Baffy N, Bui R, Kaufer S, et al. Educational colonoscopy video enhances bowel prep quality and comprehension in an inner city population. Gastrointestinal endoscopy. START: 2013 May 18 CONFERENCE END: 2013 May 21, Digestive Disease Week 2013, DDW 2013 Orlando, FL United States;77(5 SUPPL. 1):AB510.
2. Pochapin M, Gross SA, Kiesslich R, Shpak B, Halpern Z. A novel balloon-colonoscope increases adenoma detection in the ascending colon. Gastrointestinal endoscopy. START: 2014 May 3

CONFERENCE END: 2014 May 6, Digestive Diease Week, DDW 2014 ASGE Chicago, IL United States;79(5 SUPPL. 1):AB440-AB1.

3. Romanczyk T, Boldys H, Romanczyk M, Jarus KM. Influence of narrow-band imaging (NBI) on the quality detection rate of polyps and adenomas. Randomized, controlled one-center study of effectiveness adenomas detections in colorectal cancer screening program provided by 3 experienced endoscopists. Gastroenterology. START: 2016 May 21 CONFERENCE END: 2016 May 24, Digestive Disease Week 2016, DDW 2016 San Diego, CA United States;150(4 SUPPL. 1):S761.
4. Romanczyk T, Romanczyk M, Boldys H, Jarus KM. Does routine use of narrow band imaging (NBI) during screening colonoscopies affect adenoma detection rate (ADR) of experienced colonoscopists? Gastrointestinal endoscopy. START: 2016 May 21 CONFERENCE END: 2016 May 24, Digestive Diease Week, DDW 2016 ASGE San Diego, CA United States;83(5 SUPPL. 1):AB288.
5. Sakamoto T, Ikematsu H, Matsuda T, Osera S, Togashi K, Yoshida N, et al. Detection of colorectal adenomatous lesions by blue laser imaging (LASEREO) versus high-definition white light colonoscopy: A randomized controlled trial. Gastrointestinal endoscopy. START: 2016 May 21 CONFERENCE END: 2016 May 24, Digestive Diease Week, DDW 2016 ASGE San Diego, CA United States;83(5 SUPPL. 1):AB190.
6. Samarasena JB, Reataza M, Kwak N, Steichen J, Albers G, Parekh NK, et al. Single day low residue diet prior to colonoscopy shows improved tolerance and bowel preparation quality over clear liquid diet: Interim results from a U.S. multicenter randomized controlled trial. Gastrointestinal endoscopy. START: 2016 May 21 CONFERENCE END: 2016 May 24, Digestive Diease Week, DDW 2016 ASGE San Diego, CA United States;83(5 SUPPL. 1):AB172.
7. Segnan N, Senore C, Iussich G, Hassan C, Correale L, Arrigoni A, et al. Proteus trial: Comparing neoplasia yield and attendance of sigmoidoscopy and ct colonography in a colorectal cancer screening setting. Gastroenterology. START: 2015 May 17 CONFERENCE END: 2015 May 19, Digestive Disease Week 2015, DDW 2015 Washington, DC United States;148(4 SUPPL. 1):S112.
8. Shaheen S, Huq MM, Radulovic M, Yen C, Renzi C, Galea MD, et al. Adjunctive neostigmine/glycopyrrolate improves colonoscopic bowel preparation and efficacy in subjects with spinal cord injury. Gastroenterology. START: 2012 May 19 CONFERENCE END: 2012 May 22, Digestive Diease Week 2012, DDW 2012 San Diego, CA United States;142(5 SUPPL. 1):S219.
9. Srinivasan N, Stanek S, Szewczynski MJ, Enders F, Tavanapong W, Oh J, et al. Automated, real-time feedback during colonoscopy improves endoscopist technique as intended: A controlled clinical trial. Gastrointestinal endoscopy. START: 2013 May 18 CONFERENCE END: 2013 May 21, Digestive Disease Week 2013, DDW 2013 Orlando, FL United States;77(5 SUPPL. 1):AB500.
10. Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, et al. Efficacy, acceptability, tolerability and safety of low-volume polyethylene glycol solution plus ascorbic acid versus standard polyethylene glycol solution in bowel preparation for colonoscopy. United European Gastroenterology Journal. START: 2015 Oct 24 CONFERENCE END: 2015 Oct 28, 23rd United European Gastroenterology Week Barcelona Spain;3(5 SUPPL. 1):A378.
11. Uraoka T, Tanaka S, Oka S, Saito Y, Matsuda T, Moriyama T, et al. Prototype extra wide angle view colonoscope: A pilot study to assess safety and efficacy for colorectal polyp detection. Gastrointestinal endoscopy. START: 2012 May 19 CONFERENCE END: 2012 May 22, Digestive Diease Week 2012, DDW 2012 San Diego, CA United States;75(4 SUPPL. 1):AB423.
12. Watanabe K, Nishishita M, Shimamoto F, Fukuchi T, Esaki M, Okamoto Y, et al. Comparison between newly-developed narrow band imaging and panchromoendoscopy for surveillance colonoscopy in patients with longstanding ulcerative colitis: A prospective multicenter randomized controlled trial, navigator study. Gastrointestinal endoscopy. START: 2016 May 21 CONFERENCE END: 2016 May 24, Digestive Diease Week, DDW 2016 ASGE San Diego, CA United States;83(5 SUPPL. 1):AB172.
13. Wiszniewski M, Boguradzka A, Kaminski MF, Kraszewska E, Regula J. Magnitude of the effect of physician counseling on the participation rate and utilization of sedation in a colonoscopy-based colorectal cancer-screening program-randomized controlled study. Gastroenterology. START: 2012

May 19 CONFERENCE END: 2012 May 22, Digestive Diease Week 2012, DDW 2012 San Diego, CA United States;142(5 SUPPL. 1):S769.

14. Yuki M, Komazawa Y, Kobayashi Y, Kusunoki M, Takahashi Y, Uno G, et al. Hypertonic low-volume polyethylene glycol injection method via transnasal endoscope to improve tolerability of colonoscopy preparation: A prospective randomized pilot study. Gastrointestinal endoscopy. START: 2015 May 16 CONFERENCE END: 2015 May 19, Digestive Diease Week, DDW 2015 ASGE Washington, DC United States;81(5 SUPPL. 1):AB377.
15. Aboumarzouk OM, Agarwal T, Syed Nong Chek AS, Milewski PJ, Nelson RL. Nitrous Oxide for Colonoscopy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 (8).
16. Arber N, Spicak J, Rácz I, Zavoral M, Breazna A, Gerletti P, et al. Five-year analysis of the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trial. American Journal of Gastroenterology. 2011;106(6):1135-46.
17. Baca B, Beart Jr RW, Etzioni DA. Surveillance after colorectal cancer resection: A systematic review. Diseases of the Colon and Rectum. 2011;54(8):1036-48.
18. Barrett B, McKenna P. Communicating benefits and risks of screening for prostate, colon, and breast cancer. Family Medicine. 2011;43(4):248-53.
19. Boparai KS, van den Broek FJ, van Eeden S, Fockens P, Dekker E. Increased polyp detection using narrow band imaging compared with high resolution endoscopy in patients with hyperplastic polyposis syndrome. Endoscopy. 2011 Aug;43(8):676-82.
20. Boparai KS, Van Den Broek FJC, Van Eeden S, Fockens P, Dekker E. Increased polyp detection using narrow band imaging compared with high resolution endoscopy in patients with hyperplastic polyposis syndrome. Endoscopy. 2011;43(8):676-82.
21. Bourquin V, Ponte B, Zellweger M, Levy M, Hadengue A, Moll S. [Phosphate nephropathy: how to avoid it?]. Revue Medicale Suisse. 2011;7(317):2227-8, 30-1.
22. Buccicardi D, Grosso M, Caviglia I, Gastaldo A, Carbone S, Neri E, et al. CT colonography: Patient tolerance of laxative free fecal tagging regimen versus traditional cathartic cleansing. Abdominal Imaging. 2011;36(5):532-7.
23. Calderwood AH, Wasan SK, Heeren TC, Schroy Iii PC. Patient and provider preferences for colorectal cancer screening: How does ct colonography compare to other modalities? International Journal of Cancer Research and Prevention. 2011;4(4):307-38.
24. Kiriyama SS, Y.; Yamamoto, S.; Soetikno, R.; Matsuda, T.; Nakajima, T.; Kuwano, H. Comparison of endoscopic submucosal dissection with laparoscopic-assisted colorectal surgery for early-stage colorectal cancer: A retrospective analysis. Endoscopy. 2012;44(11):1024-30.
25. Patel N, Patel K, Ashrafian H, Athanasiou T, Darzi A, Teare J. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Systematic review of mid-term clinical outcomes. Dig Endosc. 2016 May;28(4):405-16.
26. Akintoye E, Kumar N, Aihara H, Nas H, Thompson CC. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2016 Oct;4(10):E1030-e44.
27. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc. 2015 Mar;81(3):583-95.
28. Bertelsen CAN, A. U.; Jansen, J. E.; Wilhelmsen, M.; Kirkegaard-Klitbo, A.; Tenma, J. R.; Bols, B.; Ingeholm, P.; Rasmussen, L. A.; Jepsen, L. V.; Iversen, E. R.; Kristensen, B.; Gögenur, I. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: A retrospective, population-based study. The Lancet Oncology. 2015;16(2):161-8.
29. Storli KE, Søndenaa K, Furnes B, Nesvik I, Gudlaugsson E, Bukholm I, et al. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II. Techniques in Coloproctology. 2014;18(6):557-64.

30. Torre MLN, G.; Mazzuca, F.; Ferri, M.; Botticelli, A.; Lorenzon, L.; Pilozzi, E.; Ziparo, V. Standard versus limited colon resection for high risk T1 colon cancer. A matched case-control study. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2014;23(3):285-90.

31. Theophilus M, Platell C, Spilsbury K. Long-term survival following laparoscopic and open colectomy for colon cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Disease. 2014;16(3):O75-O81.

32. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, Cuesta MA, Coene PPLO, Lange JF, et al. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2016:1-9.

33. Arezzo A, Passera R, Marchese N, Galloro G, Manta R, Cirocchi R. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. United European Gastroenterol J. 2016 Feb;4(1):18-29.

34. Wang S, Gao S, Yang W, Guo S, Li Y. Endoscopic submucosal dissection versus local excision for early rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol. 2016 Jan;20(1):1-9.

35. Sajid MSF, S.; Leung, P.; Sains, P.; Miles, W. F. A.; Baig, M. K. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. Colorectal Disease. 2014;16(1):2-14.

36. Patel SAC, Y. H.; Hornick, J. L.; Catalano, P.; Nowak, J. A.; Zukerberg, L. R.; Bleday, R.; Shellito, P. C.; Hong, T. S.; Mamon, H. J. Early-stage rectal cancer: Clinical and pathologic prognostic markers of time to local recurrence and overall survival after resection. Diseases of the Colon and Rectum. 2014;57(4):449-59.

37. Li SC, P.; Lin, H.; Lu, X.; Huang, Y. Long-term outcomes of laparoscopic surgery versus open resection for middle and lower rectal cancer: An NTCLES study. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2011;25(10):3175-82.

38. Park JSC, G. S.; Jun, S. H.; Park, S. Y.; Kim, H. J. Long-term outcomes after laparoscopic surgery versus open surgery for rectal cancer: A propensity score analysis. Annals of Surgical Oncology. 2013;20(8):2633-40.

39. Mohamed ZKL, W. L. Outcome of tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer: the impact of laparoscopic resection. World journal of surgery. 2014;38(8):2168-74.

40. Kuo LJL, Y. K.; Chang, C. C.; Tai, C. J.; Chiou, J. F.; Chang, Y. J. Clinical outcomes of robot-assisted intersphincteric resection for low rectal cancer: Comparison with conventional laparoscopy and multifactorial analysis of the learning curve for robotic surgery. International Journal of Colorectal Disease. 2014;29(5):555-62.

41. Koh FT, K. K.; Lieske, B.; Tsang, M.; Tsang, C.; Koh, D. Endowrist versus wrist: A case-controlled study comparing robotic versus hand-assisted laparoscopic surgery for rectal cancer. Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques. 2014;24(5):452-6.

42. Park JS, Choi GS, Park SY, Kim HJ, Ryuk JP. Randomized clinical trial of robot-assisted versus standard laparoscopic right colectomy.

43. Kim JCL, S. B.; Yoon, Y. S.; Park, I. J.; Kim, C. W.; Kim, C. N. Completely abdominal intersphincteric resection for lower rectal cancer: Feasibility and comparison of robot-assisted and open surgery. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2014;28(9):2734-44.

44. Baik SHK, N. K.; Lim, D. R.; Hur, H.; Min, B. S.; Lee, K. Y. Oncologic outcomes and perioperative clinicopathologic results after robot-assisted tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. Annals of Surgical Oncology. 2013;20(8):2625-32.

45. Horiuchi A, Makino T, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Comparison between endoscopic mucosal resection and hot snare resection of large nonpedunculated colorectal polyps: A randomized trial. Endoscopy. 2016;48(7):646-51.

46. Gill MD, Rutter MD, Holtham SJ. Management and short term outcomes of malignant colorectal polyps in the North of England. Gut. 2012;61:A334.

47. Cameron KA, Persell SD, Brown T, Thompson J, Baker DW. Patient outreach to promote colorectal cancer screening among patients with an expired order for colonoscopy: a randomized controlled trial. Archives of internal medicine. 2011 Apr 11;171(7):642-6.

48. Cameron KA, Persell SD, Brown T, Thompson J, Baker DW. Patient outreach to promote colorectal cancer screening among patients with an expired order for colonoscopy. Archives of internal medicine. 2011;171(7):642-6.

49. Cha JM, Lee JI, Joo KR, Shin HP, Park JJ. Telephone reminder call in addition to mailing notification improved the acceptance rate of colonoscopy in patients with a positive fecal immunochemical test. Digestive Diseases and Sciences. 2011;56(11):3137-42.

50. Chen CH, Wu KL, Hu ML, Chiu YC, Tai WC, Chiou SS, et al. Is a biopsy necessary for colon polyps suitable for polypectomy when performing a colonoscopy? Chang Gung Medical Journal. 2011;34(5):506-11.

51. Chiang TH, Lee YC, Tu CH, Chiu HM, Wu MS. Performance of the immunochemical fecal occult blood test in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract. CMAJ. 2011;183(13):1474-81.

52. Chiu HM, Wang HP, Wu MS, Lin JT. The clinical efficacy and future perspective of narrow band imaging for the diagnosis of colorectal neoplasm. Digestive Endoscopy. 2011;23 Suppl 1:116-9.

53. Chu DZJ, Hussey MA, Alberts DS, Meyskens Jr FL, Fenoglio-Preiser CM, Rivkin SE, et al. Colorectal chemoprevention pilot study (SWOG-9041), randomized and placebo controlled: The importance of multiple luminal lesions. Clinical Colorectal Cancer. 2011;10(4):310-6.

54. Coe S, Thomas C, Diehl N, Wallace M. A randomized controlled trial of an endoscopic quality improvement program (EQUIP) results in improved detection of colorectal adenomas ACG /Olympus award. American journal of gastroenterology. 2011;106(28).

55. Corley DA, Jensen CD, Marks AR. Can we improve adenoma detection rates? A systematic review of intervention studies. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;74(3):656-65.

56. Corte CJ, Dahlenburg L, Selby W, Griffin S, Byrne C, Chua T, et al. A blinded randomised placebo controlled trial of hyoscine butylbromide given during colonoscopy to increase polyp detection. Journal of gastroenterology and hepatology. 2011;26(25).

57. Cummings LC, Cooper GS. Colorectal cancer screening: update for 2011. Seminars in Oncology. 2011;38(4):483-9.

58. De Wijkerslooth TR, De Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, Essink-Bot ML, et al. Perceived burden of screening by colonoscopy or CT-colonography in the detection of advanced neoplasia: A randomized controlled trial. Gastroenterology. 2011;140(5):S409.

59. De Wijkerslooth TR, De Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, Van Leerdam M, et al. Reasons to decline colonoscopy or CT colonography screening: A randomized controlled trial. Gastroenterology. 2011;140(5):S408-S9.

60. De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Tytgat KM, Dees J, Mathus-Vliegen EM, et al. Detection of proximal serrated polyps is dependent on quality of bowel prep and the endoscopist. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;73(4):AB407.

61. East JE, Suzuki N, Ignjatovic A, Bassett P, Palmer N, Guenther T, et al. A randomised trial of nbi for adenoma detection in high risk groups: Flat adenomas, bowel preparation and endoscopist sub-group analysis. Gut. 2011;60:A46-A7.

62. Efthymiou M, Taylor AC, Kamm MA. Cancer surveillance strategies in ulcerative colitis: the need for modernization. Inflammatory Bowel Diseases. 2011;17(8):1800-13.

63. Enestvedt B, Brian Fennerty M, Eisen GM. MiraLAX, golytely, adenoma detection and bowel prep quality: Is thinner better? Gastrointestinal Endoscopy. 2011;73(4):AB384.

64. Enestvedt BK, Brian Fennerty M, Zaman A, Eisen GM. MiraLAX vs. Golytely: is there a significant difference in the adenoma detection rate? Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2011;34(7):775-82.

65. Faccioli N, Foti G, Barillari M, Zaccarella A, Camera L, Biasiutti C, et al. A simplified approach to virtual colonoscopy using different intestinal preparations: preliminary experience with regard to quality, accuracy and patient acceptability. La Radiologia medica. 2011 Aug;116(5):749-58.

66. Faiss S. The missed colorectal cancer problem. Digestive Diseases. 2011;29 Suppl 1:60-3.

67. Feo L, Schaffzin DM. Colonic stents: the modern treatment of colonic obstruction. Advances in Therapy. 2011;28(2):73-86.

68. Flitcroft KL, St John DJ, Howard K, Carter SM, Pignone MP, Salkeld GP, et al. A comparative case study of bowel cancer screening in the UK and Australia: evidence lost in translation? Journal of Medical Screening. 2011;18(4):193-203.

69. Fujii T. [Narrow band imaging for detection of non-polypoid colorectal neoplasms]. Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine. 2011;69 Suppl 3:277-83.

70. Gross SA, Buchner AM, Crook JE, Cangemi JR, Picco MF, Wolfsen HC, et al. A comparison of high definition-image enhanced colonoscopy and standard white-light colonoscopy for colorectal polyp detection. Endoscopy. 2011;43(12):1045-51.

71. Guenaga KF, Matos D, WilleJorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 (9).

72. Guzmán Laura KP, Bolíbar Ribas I, Alepuz MT, Gonzalez D, Martín M. Impact on the care and time to tumor stage of a program of rapid diagnosis and treatment of colorectal cancer. Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. 2011;103(1):13-9.

73. Hassan C, di Giulio E, Marmo R, Zullo A, Annibale B. Appropriateness of the indication for colonoscopy: Systematic review and meta-analysis. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2011;20(3):279-86.

74. Hazewinkel Y, Dekker E. Colonoscopy: basic principles and novel techniques. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2011;8(10):554-64.

75. Chua TC, Esquivel J, Pelz JOW, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. Journal of Surgical Oncology. 2013;107(6):566-73.

76. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, Guaglio M, Niger M, Deraco M. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016;100:209-22.

77. Cashin PH, Mahteme H, Spång N, Syk I, Frödin JE, Torkzad M, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. European Journal of Cancer. 2016;53:155-62.

78. Herkert JC, Niessen RC, Olderode-Berends MJ, Veenstra-Knol HE, Vos YJ, van der Klift HM, et al. Paediatric intestinal cancer and polyposis due to bi-allelic PMS2 mutations: case series, review and follow-up guidelines. European Journal of Cancer. 2011;47(7):965-82.

79. Leonard DF, Dozois EJ, Smyrk TC, Suwanthanma W, Baron TH, Sr., Cima RR, et al. Endoscopic and surgical management of serrated colonic polyps. British Journal of Surgery. 2011;98(12):1685-94.

80. Leufkens AM, Demarco DC, Rastogi A, Akerman PA, Azzouzi K, Rothstein RI, et al. Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: The TERRACE study. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;73(3):480-9.

81. Howard K, Salkeld G, Pignone M, Hewett P, Cheung P, Olsen J, et al. Preferences for CT colonography and colonoscopy as diagnostic tests for colorectal cancer: A discrete choice experiment. Value in Health. 2011;14(8):1146-52.

82. Hsieh YH, Lin HJ, Tseng KC. Limited water infusion decreases pain during minimally sedated colonoscopy. World Journal of Gastroenterology. 2011;17(17):2236-40.

83. Humphrey LL, Shannon J, Partin MR, O'Malley J, Chen Z, Helfand M. Improving the follow-up of positive hemoccult screening tests: an electronic intervention. Journal of General Internal Medicine. 2011;26(7):691-7.

84. Ichise Y, Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps. Digestion. 2011;84(1):78-81.

85. Ishida K, Murano M, Narabayashi K, Nouda S, Kawakami K, Kuramoto T, et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of carbon dioxide versus air insufflations in colonoscopy. Gastroenterology. 2011;140(5):S566.

86. Kalimutho M, Del Vecchio Blanco G, Cretella M, Mannisi E, Sileri P, Formosa A, et al. A simplified, non-invasive fecal-based DNA integrity assay and iFOBT for colorectal cancer detection. International Journal of Colorectal Disease. 2011;26(5):583-92.

87. Khalid-De Bakker C, Jonkers D, Smits K, Mesters I, Masclee A, Stockbrgger R. Participation in colorectal cancer screening trials after first-time invitation: A systematic review. Endoscopy. 2011;43(12):1059-69.

88. Kuiper T, van den Broek FJ, Naber AH, van Soest EJ, Scholten P, Mallant-Hent R, et al. Endoscopic trimodal imaging detects colonic neoplasia as well as standard video endoscopy. Gastroenterology. 2011 Jun;140(7):1887-94.

89. Kuiper T, Van Den Broek FJC, Naber AH, Van Soest EJ, Scholten P, Mallanthent RC, et al. Endoscopic trimodal imaging detects colonic neoplasia as well as standard video endoscopy. Gastroenterology. 2011;140(7):1887-94.

90. Lasisi F, Rex DK. Improving protection against proximal colon cancer by colonoscopy. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2011;5(6):745-54.

91. Lasser KE, Murillo J, Lisboa S, Casimir AN, Shah LV, Emmons KM, et al. Colorectal cancer screening among ethnically diverse, low-income patients: A randomized controlled trial. Archives of Internal Medicine. 2011;171(10):906-12.

92. Lee CK, Lee SH, Hwangbo Y. Narrow-band imaging versus I-Scan for the real-time histological prediction of diminutive colonic polyps: a prospective comparative study by using the simple unified endoscopic classification. Gastrointestinal endoscopy. 2011 Sep;74(3):603-9.

93. Lee CK, Park DI, Lee SH, Hwangbo Y, Eun CS, Han DS, et al. Participation by experienced endoscopy nurses increases the detection rate of colon polyps during a screening colonoscopy: a multicenter, prospective, randomized study. Gastrointestinal endoscopy. 2011 Nov;74(5):1094-102.

94. Lee RH, Tang RS, Muthusamy VR, Ho SB, Shah NK, Wetzel L, et al. Quality of colonoscopy withdrawal technique and variability in adenoma detection rates (with videos). Gastrointestinal endoscopy. 2011;74(1):128-34.

11. ONCOLOGÍA Y RADIOTERAPIA

11.1. Indicación del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto

¿En qué casos está indicado el tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto?

11.1.1. Síntesis de la evidencia

Se recomienda el tratamiento neoadyuvante para pacientes con adenocarcinoma de recto que tengan tumores cT3-cT4 o sospecha de compromiso ganglionar regional (1, 2). Se puede recomendar también la neoadyuvancia a pacientes cuyos tumores comprometen el plano interesfinteriano o los músculos elevadores, pero teniendo en cuenta que no debe brindarse con el único objetivo de preservar esfínter (1), pues los meta-análisis no han mostrado un beneficio estadísticamente significativo en este desenlace (3-5)

11.2. Tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto

¿Cuáles son las opciones de tratamiento neoadyuvanteen pacientes con cáncer de recto?

11.2.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Considere discutir el riesgo de recurrencia local, morbilidad a corto y largo término y los efectos tardíos con el paciente luego de la discusión con el equipo multidisciplinario. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Fuerte a favor 2013	80. Se recomienda que todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía por cáncer rectal (descrito en las imágenes como cáncer T3/T4 y/o metástasis ganglionares) sean considerados para radioterapia preoperatoria con o sin quimioterapia. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Fuerte a favor 2013	81. Se recomienda considerar la radioterapia de curso corto (hipofraccionada) como una opción de tratamiento neoadyuvante en centros donde se pueda ofrecer radioterapia con acelerador lineal, preferiblemente con técnica conformacional o radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil en contra 2013	82. No se sugiere ofrecer radioterapia preoperatoria de curso corto (hipofraccionada) o quimiorradioterapia a pacientes con cáncer rectal operable de bajo riesgo. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	83. Se sugiere realizar radioterapia preoperatoria de curso corto (hipofraccionada) y luego cirugía inmediata en pacientes con cáncer rectal operable con riesgo moderado (ver tabla para grupos de riesgo) ó, quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo que permita respuesta tumoral y reducción del tamaño tumoral antes de la cirugía en pacientes con tumores limítrofes entre riesgo moderado y alto. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	84. Se sugiere realizar quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo antes de la cirugía que permita respuesta tumoral y reducción del tamaño tumoral (en lugar de radioterapia preoperatoria de curso corto o hipofraccionada), en pacientes con cáncer rectal operable de alto riesgo. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Fuerte a favor 2013	85. La quimiorradioterapia como terapia preoperatoria en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado estadios T3 y T4 es recomendada sobre el uso de radioterapia sola con fraccionamiento estándar, para mejorar tasas de respuesta tumoral y disminuir el riesgo de recurrencia local y regional. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	86. Al ofrecer quimioterapia neoadyuvante concomitante con radioterapia a pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado estadio T3 y T4, se sugiere considerar las siguientes opciones de tratamiento: • 5-fluorouracilo infusional continuo o • 5-fluorouracilo/Leucovorina o • Capecitabina. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil en contra 2013	87. No se sugiere ofrecer quimiorradioterapia preoperatoria únicamente para facilitar la cirugía de preservación de los esfínteres a pacientes con cáncer rectal. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

11.2.2. Síntesis de evidencia

Dos guías de práctica clínica abarcaron el tratamiento neoadyuvante de los pacientes con cáncer de recto estadio II, III y IV: IARC 2010 y NICE 2011(1, 6).

Pacientes con tumor primario rectal resecable

La guía NICE describe el tratamiento en pacientes con presentación de tumor primario rectal resecable al comparar la radioterapia preoperatoria de curso corto o hipofraccionada versus cirugía sola y el tratamiento con quimioterapia preoperatoria versus radioterapia preoperatoria de curso corto o hipofraccionada. Basados en el riesgo de recurrencia local (Tabla 9), el grupo desarrollador de la guía NICE consideró no ofrecer radioterapia de curso corto o quimioterapia a pacientes de bajo riesgo y ofrecer quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo antes de la cirugía para permitir una respuesta y reducción del tamaño tumoral para pacientes con cáncer rectal operable de alto riesgo (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.2.1 a 8.2.3)

Tabla 9. Riesgo de recurrencia local para tumores rectales según resonancia magnética

Riesgo de recurrencia local	Características de tumores rectales
Alto	- Un margen de resección amenazado (< 1 mm) o violado, o - Tumores bajos que invadan el plano inter-esfinteriano o que involucren el elevador.
Moderado	- Cualquier cT3 o mayor, en el que los márgenes quirúrgicos potenciales no se encuentren amenazados o - Cualquier nodo linfático sospechoso que no amenaza el

Riesgo de recurrencia local	Características de tumores rectales
	margen de resección quirúrgica o - La presencia de invasión vascular extramural*
Bajo	- cT1 o cT2 y - No compromiso de nodos linfáticos
* Estas características también están asociadas con riesgo alto de recurrencia sistémica.	

Tomado y modificado de *Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. NICE 2011(1).* La guía NICE presenta como clasificación del tumor rectal cT3a de riesgo bajo; el GDG consideró cT3 como riesgo moderado.

Pacientes con tumor primario de recto irresecable o con límites resecables en la presentación

En los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado hay pocos estudios que comparen la quimiorradioterapia preoperatoria versus cirugía inmediata y los descritos no presentan evidencia en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad. Al comparar los desenlaces de la quimiorradioterapia preoperatoria versus la radioterapia sola los resultados indican que no hay diferencia en la supervivencia global o libre de enfermedad a cinco años. Dos desenlaces se encuentran a favor de la radioterapia: tasa de recurrencia local a cinco años y toxicidad. La supervivencia específica y la respuesta patológica están a favor de la quimiorradioterapia. La comparación entre la radioterapia preoperatoria versus la cirugía inmediata indican favorecer a la radioterapia preoperatoria en los desenlaces de mortalidad, tasas de recurrencia y resección curativa (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.2.4).

La guía de práctica clínica de la IARC indica que la administración de radioterapia adyuvante antes o después de escisión radical reduce el riesgo de recurrencia local (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.2.5).

Durante el proceso de actualización fueron hallados cuatro estudios; sin embargo tres de ellos fueron incluidos como evidencia base para soportar las recomendaciones adaptadas de las guías descritas anteriormente (3, 7, 8).

En el año 2011, Merkel y colaboradores(9) evaluaron las recurrencias locales y regionales entre las diferentes estrategias de tratamiento en cáncer rectal estadio II y III. Los autores ingresaron al análisis todo tipo de estudios en la comparación de la escisión mesorrectal total versus cirugía convencional. No hay diferencias significativas en la recurrencia local a dos años y a cinco años con alguno de los dos tipos de cirugía. Estos mismos autores valoraron la quimioterapia de curso largo o la radioterapia versus cirugía sola, en términos de recurrencia local a dos, tres y cinco años encontrando diferencias significativas a favor de la quimiorradioterapia neoadyuvante de curso largo o radioterapia preoperatoria (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.2.6). También en el 2011 Fleming y colaboradores (10) apoyan estos resultados indicando que en pacientes con cáncer de recto con estadiaje pretratamiento II o III, el curso corto de la radioterapia en conjunto con la

escisión mesorrectal total está asociada con una reducción del riesgo relativo en la recurrencia local del 62% comparado con pacientes a quienes no se les realiza la terapia adyuvante. Los autores indican que la escisión mesorrectal total en el plano óptimo (mesorrectal) ayuda a reducir el riesgo de recurrencia local. Este último estudio no se calificó con GRADE debido a que no hay un registro completo de datos.

Bonnetain y colaboradores (11) condujeron un meta-análisis publicado en 2012 a partir de datos de dos ensayos clínicos fase III sobre el tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer rectal comparando quimiorradioterapia neoadyuvante versus radioterapia sola. En los dos estudios incluidos en éste meta-análisis, se utilizó irradiación convencional y 5-fluorouracilo como monoagente. El análisis agrupado no reportó diferencias en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión o progresión a distancia. Sin embargo, la quimiorradioterapia mejoró significativamente el control local con HR de 0.54 (IC 95% 0.41 - 0.72). Zorcolo y colaboradores (12) por su parte, evaluaron el valor pronóstico de la respuesta patológica completa sobre datos de 12 estudios que aportaron 1913 pacientes con cáncer rectal tratados con quimioterapia neoadyuvante; el régimen de quimioterapia consistió en 5-fluorouracilo administrado en bolo o en infusión continua, también fue administrado leucovorina a los pacientes en 6 de los estudios incluidos, observando respuesta patológica completa en 300 pacientes (15.6%).

11.3. Indicación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio I

¿En qué casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio I?

11.3.1. Síntesis de la evidencia

Los pacientes con cáncer colorrectal en estadio I tienen altas tasas de curación con la cirugía sola. No hay datos que apoyen el uso de quimioterapia adyuvante para estos pacientes (1, 2, 12-15)

Una excepción a lo anterior la representan aquellos pacientes con carcinoma rectal que después del tratamiento neoadyuvante logran disminución del estadio tumoral a pT0-2N0. Un análisis exploratorio del ensayo clínico EORTC 22921 mostró que aquellos pacientes se beneficiaban de quimioterapia postoperatoria(16).

Algunos estudios han permitido identificar factores de mal pronóstico en pacientes con carcinoma colorrectal estadio I, pero aún no se cuenta con resultados de ensayos clínicos prospectivos que permita definir la utilidad de la quimioterapia adyuvante en estos pacientes (17-26)

11.4. Indicación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectalestadio II

¿En qué casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II?

11.4.1. Recomendaciones

Débil a favor 2013	88. Se sugiere realizar quimioterapia adyuvante posterior a cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio II de alto riesgo. Se deberían discutir todos los riesgos y beneficios con el paciente. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	89. Se sugiere evaluar la estadificación patológica posterior a cirugía antes de decidir ofrecer o no quimioterapia adyuvante. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	90. Se sugiere realizar quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal estadio II de alto riesgo y en todos los estadios III para reducir el riesgo de recurrencia sistémica. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

11.4.2. Síntesis de la evidencia

Esta pregunta fue abarcada por la guía de práctica clínica basada en la evidencia Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. NICE 2011 (1), sin embargo la evidencia base utilizada como soporte para estas recomendaciones fue muy poca y la que estaba disponible consistió ante todo en evidencia indirecta de pobre calidad según la evaluación GRADE realizada por los autores. En la búsqueda de actualización se detectó muy poca evidencia de moderada a muy baja calidad que abordara directamente el PICOT de la pregunta cómo fue planteado por el grupo desarrollador de la guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Los estudios que se registraron no constituyeron evidencia suficiente que modificara las recomendaciones dadas por la guía NICE 2011.

La guía NICE 2011 indica que debe considerarse la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.4.1 y

8.4.2). Aunque no hay una definición estándar de pacientes estadio II de alto riesgo, existen diversos factores pronósticos que son considerados indicadores de alto riesgo. En general se define un paciente con cáncer colorrectal metastásico de alto riesgo cuando presenta al menos una de las siguientes características: T4, invasión vascular, invasión perineural, tumor pobremente diferenciado, tumores que causan obstrucción, tumores perforados y menos de 12 nódulos linfáticos examinados (1, 27, 28).

La revisión sistemática conducida por Jonker y colaboradores en 2008 para la guía Adjuvant Systemic Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection de CCO (27), formó parte de los estudios que constituyeron la evidencia base para responder esta pregunta. Los resultados de esta revisión, que no comprendió un análisis cuantitativo, y las recomendaciones generadas a partir de estos resultados; apoyan las directrices entregadas por la guía NICE 2011. (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.4.3 a 8.4.5). Esta revisión abarcó el uso de quimioterapia adyuvante sistémica en pacientes con cáncer de colon estadio II y III; y considera que pacientes con cáncer de colon estadio II resecado no deben recibir rutinariamente quimioterapia adyuvante; sin embargo, los pacientes en estadio II que se consideren con riesgo alto de recurrencia sistémica, podrían ser considerados para un tratamiento adyuvante similar al recomendado para pacientes con cáncer de colon estadio III resecado. Haciendo parte de la evidencia clave incluida dentro de esta revisión se encontraron los ensayos MOSAIC y NSABP C-07, que también formaron parte de la evidencia analizada por el grupo NICE. (Ver sección 8.6: Opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III).

El estudio llevado a cabo por Lavery y colaboradores (29) del cual solo se obtuvo acceso al resumen, y calificado como de muy baja calidad a través del sistema GRADE (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.4.6), evalúo si los pacientes con cáncer rectal estadio clínico II sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante y un subsecuente estadio patológico II o menos, se beneficiaban de quimioterapia adyuvante. Los autores reportaron que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia local o a distancia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre el grupo que recibió y el que no recibió neoadyuvancia con quimiorradioterapia, y concluyen que los pacientes sometidos a terapia neoadyuvante con quimioradiación pueden ser sobretratados si son sometidos a quimioterapia adyuvante.

El grupo desarrollador de la guía advirtió que los pacientes con cáncer de colon estadio II de alto riesgo tienen un riesgo de recaídas semejante al de pacientes en estadio III de la enfermedad, y estuvo de acuerdo en que estos pacientes pueden beneficiarse de la terapia adyuvante.

11.5. Indicación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio III

¿En qué casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio III?

11.5.1. Síntesis de la evidencia

Para los pacientes que han sido sometidos a una resección potencialmente curativa de cáncer de colon, el objetivo del tratamiento con quimioterapia en el posoperatorio (adyuvante) es erradicar las micrometástasis, lo que reduce la probabilidad de recurrencia de la enfermedad y aumentar la tasa de curación. Los beneficios de la quimioterapia adyuvante se han demostrado más claramente en el estadio III (ganglios positivos) de la enfermedad con una reducción de aproximadamente el 30% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad y una reducción del 22% al 32% en la mortalidad (30-79).

Se recomienda la terapia sistémica adyuvante tras la resección de la etapa III del cáncer de colon. Si es posible, la quimioterapia deberá iniciarse dentro de los seis a ocho semanas de la cirugía. Debe siempre tenerse en cuenta las condiciones de estado funcional y las comorbilidades para la selección de la terapia más apropiada (80-88)

Se recomienda un curso de seis meses de un régimen basado en oxaliplatino en lugar de un bolo de 5 - fluorouracilo más leucovorina (5-fluorouracilo/LV) o capecitabina en pacientes que tienen probabilidades de tolerar oxaliplatino (30-32, 35-79)

11.6. Opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III

¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?

11.6.1. Recomendaciones

Débil a favor 2013	91. Los pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo se benefician de la quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo/folinato de calcio (leucovorina) para disminuir el riesgo de recaídas. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	92. En pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo, se sugiere considerar el uso de capecitabina como alternativa al 5-fluorouracilo en terapia adyuvante. Recomendación generada por consenso de expertos

Débil a favor 2013	93. Para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer colorrectal estadio III posterior a cirugía para esta condición, se sugiere el uso de oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	94. La elección del tratamiento adyuvante debería realizarse conjuntamente entre el paciente y los clínicos responsables del tratamiento. La decisión debe ser tomada posterior a una discusión informada entre los clínicos y el paciente; esta discusión debe tener en cuenta las contraindicaciones y el perfil de efectos secundarios del (los) agente(s) y el método de administración, como también el estado clínico y las preferencias del paciente. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	95. Se sugiere el uso de monoterapia con capecitabina o 5-fluorouracilo/folinato de calcio (Leucovorina) solo en pacientes con cáncer colorrectal estadio III, en quienes están contraindicados los regímenes basados en oxaliplatino. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	96. En pacientes con cáncer colorrectal estadio III, el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino como terapia adyuvante, puede considerarse como una alternativa al 5-fluorouracilo más oxaliplatino. Recomendación generada por consenso de expertos

11.6.2. Síntesis de la evidencia

Se hallaron ocho revisiones sistemáticas para dar respuesta a estas preguntas; solo tres de estos estudios incluían únicamente pacientes con cáncer colorrectal estadio II, dos de ellos solo incluyeron pacientes en estadio III y los restantes abarcaron pacientes en estadios II y III conjuntamente.

Sobre quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II, en el año 2008 Figueredo y colaboradores (89) basándose en datos de un único ensayo clínico aleatorizado reportaron un HR de 0.82 (0.65 – 1.04) para supervivencia libre de enfermedad al comparar regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo/leucovorina versus observación (Anexo 15

- 2013. Tablas 8.6.1). El estudio IMPACT 2, cuyo resultado fue descrito por Marsoni en el año 2001(90); se basó en datos obtenidos a partir de cinco ensayos clínicos controlados aleatorizados, llevando a cabo ésta misma comparación en población estadio II, registró un HR de 0.86 (IC 90% 0.68 – 1.07) para supervivencia global y 0.83 (IC 90% 0.72 – 1.07) para supervivencia libre de enfermedad (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.6.1 y 8.6.2). Figueredo publicó en 2008 una revisión sistemática a partir de cinco ensayos clínicos sobre este mismo tema, reportando un RR de 0.94 (IC 95% 0.80 – 1.1) para supervivencia global en esta misma población (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.6.3).

Gill y colaboradores en 2004 (79) condujeron un análisis agrupado sobre el uso de terapia adyuvante basada en fluorouracilo en 3302 pacientes con cáncer de colon estadios II y III, a partir de datos de siete ensayos clínicos aleatorizados, reportando una reducción de 30% en el riesgo de recurrencias a cinco años en pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, y una reducción del riesgo de muerte de 26% en este mismo grupo de pacientes comparados con pacientes que no recibieron adyuvancia y fueron sometidos a cirugía sola (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.6.2). La relación entre el estadio tumoral, el tratamiento y la supervivencia fue consistente, mostrando que el tratamiento mejoró la supervivencia en pacientes T3 y T4, y hubo una tendencia no significativa para pacientes T1 y T2. En cuanto al grado histológico, se encontró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con tumores de bajo grado, pero no en pacientes con tumores de alto grado. Sin embargo, el test de interacción entre el tratamiento y el grado histológico no fue significativo (p= 0,16), así como no lo fue tampoco para la interacción con edad, sexo, localización o estadio T (p>0,10 para cada uno). Otros estudios sobre el uso de regímenes basados en fluorouracilo como terapia adyuvante apoyan estos resultados (91, 92) (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.6.4).

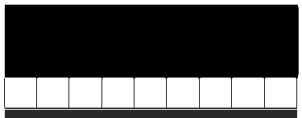
No se encontraron revisiones sistemáticas que compararan directamente 5-fluorouracilo versus capecitabina en población con CCR estadio II. En general la evidencia sobre el uso de capecitabina fue poca.

En relación a quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio III, la guía de práctica clínica Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorrectal cancer, NICE 2011,(1) recomienda el uso de oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo/leucovorina basada en la evidencia proporcionada por 2 ensayos clínicos controlados aleatorizados, los estudios MOSAIC y NSABP C-07 (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.6.5). En ambos ensayos la adición de oxaliplatino a 5-fluorouracilo/leucovorina, aunque administrada a través de los diferentes regímenes, llevó a una reducción estadísticamente significativa en la tasa de recaídas en comparación con la monoterapia con 5-fluorouracilo/leucovorina (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.6.5). La evidencia encontrada relacionada con el uso de quimioterapia adyuvante en CCR estadio III no modifican la recomendación sobre el uso de oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (91) (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.6.6 a 8.6.8). Aunque en la guía NICE 2011 se indica el uso de monoterapia con capecitabina no se presenta evidencia que soporte directamente esta recomendación y por lo tanto el grupo desarrollador de la guía decidió no adaptarla.

Cassidy y colaboradores (93) condujeron un meta-análisis publicado en 2011 a partir de datos de seis ensayos aleatorizados de no inferioridad, comparando regímenes de quimioterapia conteniendo capecitabina oral versus regímenes conteniendo 5-fluorouracilo i.v. en pacientes con cánceres gastrointestinales. De los pacientes incluidos en los estudios, 1987 correspondieron a pacientes con cáncer de colon estadio III y 3868 con cáncer colorrectal metastásico. El análisis informó un hazard ratio (HR) sin ajustar para supervivencia global de 0.94 (IC 95% 0.89-1.00; p=0.0489) y un HR para cáncer de colon estadio III resecado de 0.86 (IC 95% 0.74 - 1.01) (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.6.9). Con estos resultados se llegó a la conclusión que la capecitabina es equivalente al fluorouracilo i.v. al menos en términos de supervivencia global. Haller y col. (69) llevaron a cabo un ensayo aleatorizado multicéntrico para comparar capecitabina mas oxaliplatino (XELOX) contra bolos de fluorouracilo y ácido folínico como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III. El análisis por intención a tratar comprendió 1886 pacientes de 226 centros; 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir XELOX y 942 a fluorouracilo/leucovorina. Los autores reportaron una diferencia significativa en términos de supervivencia libre de enfermedad a favor del uso de XELOX, con un HR para supervivencia libre de enfermedad de 0.80 (IC 95% 0.69-0.93; p=0.0045), y una tasa de SLE de 70.9% con XELOX y 66.5% con fluorouracilo/leucovorina a 3 años. El HR para supervivencia global registrado fue 0.87 (IC 95% 0.72-1.05; p=0.1486). Los autores concluyen que la adición de oxaliplatino a capecitabina mejora la SLE en pacientes con estadio III de cáncer de colon, considerando el uso de XELOX como una opción de tratamiento adicional en estos pacientes (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.6.10).

El grupo desarrollador decidió llevar a consenso nacional de expertos la recomendación relacionada con el uso de capecitabina en estadio II de alto riesgo. El grupo votante fueron oncólogos clínicos. El enunciado propuesto y sus resultadosfueron:

En estudios de enfermedad localmente avanzada, estadio III y IV, hay evidencia que muestra equivalencia entre capecitabina y 5-fluorouracilo. En relación al uso de capecitabina en estadio II de alto riesgo, usted considera que:

TRATAMIENTOS	Escala	Mediana	Rango	Valor p
	1 2 3 4 5 6 7 8 9			
a. Puede utilizarse como una alternativa al 5-fluorouracilo		9	1 - 9	0,021
b. No se debe considerar el uso de capecitabina en estadio II de alto riesgo		1	1 - 9	
Convenciones Primera elección Segunda elección				

La prueba de Kruskal Wallis mostró que la diferencia entre las medianas es significativ a (X^2 = 5.25 (1 gl), p = 0,021). La recomendación fue formulada como se presenta en el apartado de recomendaciones.

El grupo desarrollador decidió llevar a consenso nacional de expertos la recomendación relacionada con el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino en estadio III. El grupo votante fueron oncólogos clínicos. El enunciado propuesto y sus resultadosfueron:

En relación con el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino en estadio III, como terapia adyuvante, usted considera que:

TRATAMIENTOS	Escala	Mediana	Rango	Valor p
	1 2 3 4 5 6 7 8 9			
a. Puede utilizarse como una alternativa al 5-fluorouracilo más oxaliplatino	■ ■	9	8 -9	0.08
b. No se debe considerar el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino		3	1- 9	

Convenciones

Primera elección ■

Sin consenso □

No se presentó una diferencia de medianas estadísticamente significativa (X^2 = 2.96 (1gl), p = 0,084).En este caso debido a que en la primera opción tanto la mediana como el rango se encontraban en la zona de grado de recomendación (7 a 9) se asumen que esta opción es apropiada práctica clínica. La recomendación formulada por el consenso de expertos se presenta en el apartado de recomendaciones.

11.7. Indicación de la radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto

¿En qué casos está indicada la realización de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto?

11.7.1. Recomendaciones

Fuerte a favor 2013	97. Se recomienda radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal con tumor residual irresecable (márgenes positivos), según reporte de hallazgos anatomopatológicos del espécimen quirúrgico, o en pacientes con riesgo moderado o alto que no han recibido neoadyuvancia. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

11.7.2. Síntesis de la evidencia

La evidencia base para dar respuesta a esta pregunta comprendió dos revisiones sistemáticas de moderada calidad. En general la evidencia para abordar este tema fue muy poca.

Gray y colaboradores (94), realizaron en 2001 un análisis a partir de resultados de 22 ensayos aleatorizados sobre adyuvancia con radioterapia pre y post cirugía, que incluyó datos de 14 estudios evaluando radioterapia postoperatoria. En general, encontraron que la supervivencia global fue marginalmente mejor en pacientes asignados a radioterapia comparados con aquellos que no recibieron terapia con radiación (45.0% versus 42.1% pacientes vivos a cinco años), con una tasa de mortalidad anual 5.4% (EE 2.9, IC 95% 0 -11%) más baja en los pacientes sometidos a radioterapia. Aunque no se evidenció reducción en el riesgo a cinco años de cualquier recurrencia en pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria (50.3% radioterapia versus 53.8% control, p=0.10); el riesgo de recurrencia local aislado a cinco años fue significativamente más bajo en el grupo de radioterapia adyuvante que en el grupo control (15.3% versus 22.9%, p=0.0002) (Anexo 15 - 2013. Tablas 8.7.1).

En el año 2003 Glimelius y colaboradores (95) realizaron una revisión sistemática no meta-analítica sobre radioterapia para cáncer rectal basada en resultados de 131 artículos involucrando 25351 pacientes, y que incluyeron 42 ensayos aleatorizados y 3 meta-análisis científicos; estos resultados fueron comparados con los resultados de una revisión anterior que involucró 15042 pacientes. Los autores concluyeron que la radioterapia postoperatoria disminuye el riesgo relativo de falla local en 30%-40% a dosis generalmente más altas que las utilizadas en radiación preoperatoria, y reportan que hay fuerte evidencia que revela que la radioterapia preoperatoria es más efectiva que la postoperatoria. Aunque no hallaron evidencia que demuestre que la radioterapia postoperatoria mejora la supervivencia, señalan que la supervivencia se prolonga cuando la radioterapia postoperatoria es combinada con quimioterapia concomitante.

11.8. Opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico? (Pregunta 4 de la actualización 2017)

Nuevos hallazgos respecto a la efectividad y seguridad de algunas alternativas de tratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, particularmente terapias biológicas, a la luz de nuevo conocimiento del valor predictivo de la mutación del RAS, justifican la formulación de recomendaciones actualizadas que contemplen nuevas moléculas y definan los criterios de su uso.

11.8.1. Recomendaciones

Fuerte a favor 2017 Modificada	98. Al ofrecer múltiples drogas quimioterapéuticas a pacientes con cáncer colorrectal avanzado, irresecable o metastásico, se recomienda considerar una de las siguientes secuencias de quimioterapia, a menos que estén contraindicadas: - FOLFOX (folinato de calcio más fluorouracilo más oxaliplatino) o XELOX (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de un régimen basado en irinotecán (irinotecán o FOLFIRI) como tratamiento de segunda línea. - FOLFIRI (folinato de calcio más fluorouracilo más irinotecán) como tratamiento de primera línea, seguido de un régimen basado en oxaliplatino (FOLFOX o XELOX) como tratamiento de segunda línea. Se debería decidir la combinación y secuencia de quimioterapia a emplear después de una evaluación y discusión completa de los posibles efectos secundarios y las preferencias del paciente. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Débil a favor 2017 No modificada	99. Se sugiere considerar la terapia oral con capecitabina como una opción para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico Calidad de la evidencia baja ⊕◯◯◯ Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2003

Fuerte a favor 2017 Modificada	100. El FOLFOXIRI (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecan) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico se recomienda como alternativa al uso de FOLFOX (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) o FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) en pacientes seleccionados con excelente estado funcional, después de discutir con el paciente los posibles efectos secundarios y los beneficios del tratamiento. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte en contra 2017 No modificada	101. El uso de FOLFOXIRI (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecan) no se recomienda como una opción quimioterapéutica en segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯ Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2017 Modificada	102. Se sugiere considerar la posibilidad de raltitrexed sólo en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que no toleran 5 -fluouracilo y ácido folínico (leucovorina), o en quienes estos fármacos no son adecuados (por ejemplo, pacientes que desarrollan cardiotoxicidad) y en quienes no hay alternativas de tratamiento eficaces. Se deberían discutir todos los riesgos y beneficios del raltitrexed con el paciente. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Fuerte a favor 2017 Modificada	103. Bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidina, oxaliplatino y/o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, es recomendado como opción de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal avanzado en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte a favor 2017 Modificada	104. Un anticuerpo anti-EGFR como Cetuximab o Panitumumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo, oxaliplatino o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos, en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte a favor 2017 Modificada	105. La monoterapia con cetuximab o panitumumab se recomienda como una opción de tratamiento en segunda o tercera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos que han fallado a otros tratamientos previos. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte a favor 2017 Modificada	106. En pacientes con cáncer colorrectal metastásico o irresecable, se recomienda la terapia de mantenimiento con una monoterapia: fluoropirimidina y/o un anticuerpo monoclonal después de haber sido utilizados como parte de quimioterapia de combinación en primera línea de tratamiento. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fuerte a favor 2017 Nueva	107. En pacientes llevados a cirugía de resección de metástasis y que posterior a ésta no tienen evidencia de enfermedad residual macroscópica, se recomienda tratamiento complementario postoperatorio con 3 a 6 meses de quimioterapia basada en fluoropirimidina +/- oxaliplatino (según régimen previo). En estos pacientes no se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales como parte de la quimioterapia postoperatoria. Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

11.8.2. Síntesis de la evidencia

Bevacizumab

Quimioterapia de primera o segunda línea + bevacizumab

En una revisión sistemática de la literatura (96), se meta-analizaron los resultados de 8 ensayos clínicos en los cuales se comparó el uso de quimioterapia de primera línea (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX y capecitabina) + bevacizumab (n=1807) vs quimioterapia sola (n=1852). Con una mediana de seguimiento de 4.2 a 10 meses, se encontró n el grupo de tratamiento combinado una mayor supervivencia libre de progresión (HR=0.62; IC95% 0.51-0.75; I^2 = 72%; 8 referencias: ARTIST (97), Hurwitz 2004 (98), Kabbinavar 2003 (99), Kabbinavar 2005 (100), ITACA (101), NO16966 (102), AVEX (103) y MAXX (104)). Con una mediana de seguimiento de 12-22 meses, hubo una mayor supervivencia global en el grupo de pacientes manejados con tratamiento combinado (HR=0.83; 0.72-0.95; I^2 = 51%; 7 referencias: ARTIST (97), Hurwitz 2004 (98), Kabbinavar 2005 (100), ITACA (101), NO16966 (102), AVEX (103) y MAXX(104)).

En un meta-análisis de dos estudios (E3200 (105), NO16966 (102)) que compararon quimioterapia (backbone oxaliplatino) + bevacizumab vs quimioterapia sola, en primera y segunda línea, se encontró mayor frecuencia de eventos adversos grado 3-4 en pacientes que recibieron quimioterapia combinada, comparado con quimioterapia sola (OR=1.52; 1.24-1.87; I^2 = 63%) (106). El meta-análisis de tres estudios que compararon quimioterapia (backbone irinotecan) + agente anti-VEGF vs quimioterapia (primera línea: ARTIST (97), Hurwitz 2004 (98) y segunda línea: VELOUR (107)), mostró que la toxicidad grado 3 a 4 fue superior en el grupo de quimioterapia combinada (HR = 2.43; 1.98-2.97; I^2 = 72%) (106). El RR combinado de los dos estudios en los que la comparación fue quimioterapia de primera línea (excluyendo el estudio VELOUR) (backbone irinotecan) + bevacizumab vs quimioterapia (ARTIST (97) [OR = 1.98, 1.39-2.83], Hurwitz 2004 (98) [OR = 1.38, 0.76 – 2.52]), la toxicidad grado 3-4 fue superior en el grupo de tratamiento combinado (RR = 1.118; 1.043-1.199).

La calidad de la evidencia para esta comparación es moderada a baja

Quimioterapia de primera línea + bevacizumab

En una revisión sistemática se evaluaron cuatro estudios (Kabbinavar 2003 (99), Kabbinavar 2005 (100), MAXX (104), AVEX (108)) que compararon quimioterapia basada en fluoropirimidina (capecitabina o FUFA) de primera línea + bevacizumab vs quimioterapia sola (106). Se encontró una supervivencia global superior en el grupo de tratamiento combinado (HR = 0.81, IC95% CI 0.69-0.95, I^2=0%) así como supervivencia libre de progresión superior en el grupo de tratamiento combinado (HR = 0.55, 95% CI = 0.48-0.64, I^2=0%) (106). Sin embargo, la frecuencia de toxicidad grado 3-4 fue superior en el grupo de tratamiento combinado en tres estudios que lo reportaron (Kabbinavar 2003 (99), Kabbinavar 2005 (100), AVEX (108) (OR = 2.49, 95% CI 1.70-3.66, I^2=0%) (106).

En un ECA fase III (ITACA) se comparó el tratamiento con FOLFIRI o FOLFOX4 combinado con bevacizumab vs quimioterapia sola como estrategia de primera línea en pacientes con cáncer colorectal metastásico (109). Se incluyeron 176 pacientes en el grupo de quimioterapia combinada y 194 en el grupo de quimioterapia sola (109). Con una mediana de seguimiento de 36 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (HR=0.86; 0.70-1.07), ni en la supervivencia global (HR=1.13; 0.89-1.43) (109). Sin embargo, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo de quimioterapia combinada, particularmente de toxicidad relacionada con bevacizumab, como hemorragia (RR=3.7; 1.8-7.5), hipertensión (RR=2.6; 1.6-4.1), proteinuria (RR=1.7; 1.1-2.6) y trombosis (RR=1.6; 1.0-2.6) (109). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de toxicidad hematológica o no hematológica grado 3 o mayor (109).

La calidad de la evidencia para esta comparación es moderada.

Quimioterapia de segunda línea + bevacizumab

En un ECA fase III (ML18147) se evaluó el efecto de continuar bevacizumab después de la primera progresión en pacientes que habían sido tratados previamente con bavacizumab + quimitoerapia estándar de primera línea, incluido fluoropirimidinas + oxaliplatino o irinotecan y que no fueron candidatos a metastasectomía primaria. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad progresiva por más de tres meses después de la última administración de bevacizumab y supervivencia libre de progresión menor a tres meses, y si habían recibido bevacizumab por menos de tres meses consecutivos. Se asignaron aleatoriamente 410 pacientes con CCR metastásico previamente tratados con quimioterapia + bevacizumab a quimioterapia de segunda línea con bevacizumab, y 409 pacientes a quimioterapia sola (110). Los regímenes de quimioterapia fueron sFOLFIRI (16% y 14%), LF5FU2 (7% y 7%), FOLFOX4 (9% y 9%), sFOLFOX4 (9% y 9%), FOLFOX6 (16% y 13%), FUFOX (6% y 9%), XELIRI (12% y 12%), XELOX (14% y 11%) y otros regímenes (12% y 16%). Con una mediana de seguimiento de 9.6 a 11.1 meses, se encontró una mayor supervivencia global en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia + bevacizumab, comparado con el grupo que recibió quimioterapia sola (HR estratificado = 0.83, 95% CI = 0.71-0.97) (110). La supervivencia libre de progresión fue superior en pacientes que recibieron quimioterapia + bevacizumab vs quienes recibieron quimioterapia sola (HR estratificado = 0.67, 95% CI 0.58-0.78) (110). No se encontraron diferencias significativas en términos de respuesta completa (RR = 1.99 95% CI 0.18-21.9) o respuesta parcial (RR = 1.5, 95% CI = 0.78-2.93) en pacientes con al menos una lesión resecable al inicio del tratamiento (110). Sin embargo, una mayor proporción tenía enfermedad estable al final del seguimiento (RR = 1.24 95% CI 1.10-1.41) y menos pacientes tenían enfermedad progresiva (RR = 0.62 95% CI 0.49-0.77) en pacientes con quimioterapia + bevacizumab vs quimioterapia sola (110). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos grado 3-5 más frecuentes, que fueron la neutropenia (16.2% vs 12.7%) y diarrea (10% vs 8.3%) (110). Otros eventos adversos con incidencia inferior al 10 % fueron: leucopenia (4% vs 3%), astenia (6% vs 4%), fatiga (3% vs 2%), vómito (3% vs 3%), nausea (3% vs 3%), disminución del apetito

(1% vs 2%), dolor abdominal (4% vs 3%), polineuropatía (3% vs 1%), neuropatía periférica (1% vs 2%), hipocalemia (2% vs 2%), disnea (1% vs 3%), embolismo pulmonar (2% vs 2%), hipertensión (2% vs 1%), sangrado o hemorragia (2% vs <1%), eventos tromboembólico venoso (5% vs 3%), perforación gastrointestinal (2% vs <1%) y sub-íleo 2% vs <1%) (110).

En un ECA fase III (BEBYP) se comparó el tratamiento con mFOLFOX-6 o FOLFIRI con o sin bevacizumab como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorectal metastásico que habían recibido como primera línea tratamiento basado en fluoropirimidina combinado con bevacizumab (111). Se incluyeron 92 pacientes en cada grupo. Debido a resultados de estudios previos, este fue suspendido antes de lo planeado. Con una mediana de seguimiento de 45.3 meses, la supervivencia libre de progresión fue superior en el grupo de pacientes tratados con la quimioterapia combinada comparado con el grupo que recibió quimioterapia sola (HR=0.70; 0.52-0.95) (111), aunque no se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta tumoral (RR=0.81; 0.46-1.43), supervivencia global (HR=0.77; 0.56-1.06), o eventos adversos grado 3-4 (RR=0.99; 0.71-1.37) (111). En el grupo de terapia combinada se observó una muerte por isquemia del SNC. Hipertensión, sangrado, y proteinuria fueron los eventos más frecuentes, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas (111).

La calidad global de la evidencia para esta comparación es moderada.

Cetuximab/panitumumab

Quimioterapia de primera o segunda línea + cetuximab/panitumumab

En una revisión sistemática se meta-analizaron 6 ensayos clínicos (OPUS 2011 (112), PRIME 2010 (113), COIN 2011 (114), NORDIC-VII 2012 (115), CRYSTAL 2011, Ye 2013 (116)) que compararon quimioterapia (XELOX/FOLFOX/FOLFIRI) combinada con cetuximab o panitumumab vs quimioterapia sola (primera línea); se reportan los resultados en pacientes con *KRAS exón 2 nativo*. La quimioterapia combinada fue superior en términos de supervivencia libre de progresión (HR=0.79; 0.66-0.94; I^2 = 68%), pero no se encontraron diferencias significativas en supervivencia global en un rango de 18 a 31 meses de seguimiento (HR=0.86; 0.74-1.01; I^2 = 56%) (96).

Por otra parte, un meta-análisis (106) realizado con estudios en los cuales se reportaron resultados en pacientes con *RAS extendido nativo* (OPUS 2009 (117), PRIME 2010 (113), Peeters 181 2010 (118), CRYSTAL 2009 (119)) mostró que el uso de tratamiento combinado con anti-EGFRi favoreció la supervivencia libre de progresión (HR = 0.67; 95% CI 0.58-0.77; I^2 = 0%). La supervivencia libre de progresión fue mayor, independientemente del backbone: en estudios con backbone oxaliplatino el HR fue de 0.70 (0.57-0.86; I2 = 0%) (OPUS 2009, PRIME 2010 (113), ambos primera línea) y en estudios con backbone irinotecan el HR fue de 0.64; 0.52-0.78; I2 = 0% (Peeters 181 2010 (118) [segunda línea], CRYSTAL 2009 (119) [primera línea]).

En relación con los eventos adversos grado 3-4, se encontró que el manejo combinado con anti-EGFRi hubo mayor frecuencia de eventos adversos, comparado con manejo con quimioterapia sola (HR = 2.30; 1.94-2.72; I^2 = 32%). En el análisis estratificado de acuerdo al backbone se encontró que en los estudios con backbone de oxaliplatino (OPUS 2009 (117), PRIME 2010 (113)) hubo mayor frecuencia de eventos adversos grado 3-4 en el grupo de tratamiento combinado (OR=1.89; 1.40-2.54; I^2=63%) (106), al igual que en los estudios con backbone de irinotecan (CRYSTAL 2009 [primera línea] (119), Study 181 [segunda línea] (118) y PICCOLO 2013 [segunda línea] (120)) hubo mayor frecuencia de eventos adversos grado 3-4 en el grupo de tratamiento combinado (OR=2.53; 2.06-3.44; I^2=0%) (106).

La calidad de la evidencia para esta comparación es moderada a baja.

Quimioterapia de primera línea + cetuximab/panitumumab

En una revisión sistemática que evaluó estudios que compararon quimioterapia combinada con anti-EGFRi vs quimioterapia sola en pacientes con *RAS nativo* para manejo de primera línea se incluyeron tres ensayos clínicos (PRIME 2013 (121), OPUS 2014 (122), CRYSTAL 2014 (123)); se encontró que el tratamiento combinado incrementó la supervivencia libre de enfermedad (HR = 0.65; 95%CI 0.55-0.77; I^2 = 4%) y la tasa de respuesta global (HR = 1.55; 95% CI 1.20-2.11; I^2 = 68%) comparado con quimioterapia sola, aunque no se encontraron diferencias en supervivencia global (HR = 0.83; 95% CI 0.69-1.02; I^2 = 59%) (124).

En el reporte completo del estudio PRIME 2013 (121), incluido en la revisión sistemática se evaluó, además, el impacto de la presencia de otras mutaciones aparte de KRAS exón 2 (121). En 228 pacientes asignados a tratamiento FOLFOX4 + pan *sin mutación RAS o BRAF*, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron significativamente superior (HR = 0.68; 0.54-0.87 y HR = 0.74; 0.57-0.96, respectivamente), comparado con 218 pacientes en el grupo FOLFOX4 solo (121).

En 24 pacientes *con mutación BRAF sin mutación RAS* asignados al grupo FOLFOX4 + pan, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global (HR = 0.58; 0.29-1.15 y HR = 0.90; 0.46-1.76, respectivamente) comparado con 29 pacientes en el grupo FOLFOX4 solo (121).

En 296 pacientes con *mutación RAF y BRAF* asignados a tratamiento FOLFOX4 + pan, la supervivencia libre de progresión fue significativamente superior (HR = 1.24; 1.02-1.49), pero no hubo diferencias en supervivencia global (HR = 1.21; 0.99-1.47) comparado con 304 pacientes asignados a FOLFOX4 solo (121).

En 75 pacientes *sin mutación KRAS en exón 2, pero con otras mutaciones KRAS o BRAF* asignados a tratamiento con FOLFOX4 + pan, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión o supervivencia global (HR = 1.07; 0.73-1.52 y HR = 1.14; 0.78-1.66) comparado con 86 pacientes asignados a tratamiento con FOLFOX4 sólo (121).

En los pacientes sin RAS mutado, la proporción de pacientes con peor evento adverso grado 3 a 5 fue superior en pacientes manejados con quimioterapia combinada (231/256), comparado con quimioterapia sola (191/250) (RR = 1.18; 1.09-1.28). En pacientes con RAS mutado, la proporción de pacientes con peor evento adverso grado 3 a 5 también fue superior en los pacientes manejados con quimioterapia combinada (235/268) comparado con pacientes manejados con quimioterapia sola (211/275) (RR = 1.14; 1.06-1.24) (121).

En el reporte final del estudio PRIME (2014) (125), en el cual se comparó el tratamiento con FOLFOX4+panitumumab vs FOLFOX4 en 1183 pacientes con cáncer colorectal metastásico, se reportaron resultados de acuerdo a estatus KRAS.

En pacientes con *KRAS nativo* la mediana de seguimiento estuvo entre 74 y 89 semanas, con 325 pacientes en quimioterapia combinada y 331 en quimioterapia sola, mientras en pacientes con kRAS mutado estuvo entre 61 y 70 semanas, con 221 pacientes en quimioterapia combinada y 219 en quimioterapia sola (125). En pacientes con kRAS nativo, la supervivencia libre de progresión fue superior (HR=0.80; 0.67-0.95), así como la tasa de respuesta objetiva (HR=1.20; 1.03-1.39) (125). No se encontraron diferencias significativas en supervivencia global (HR=0.88; 0.73-1.06) y la toxicidad cutánea grado 3-4 fue significativamente superior en el grupo de terapia combinada (RR=17.4; 8.25-36.7). Se describen otros eventos adversos como: diarrea (18 vs 9%), toxicidad neurológica (16 vs 16%), hipocalemia (10 vs 5%), fatiga (10 vs 3%), mucositis [no grado 4] (9 vs <1%), hipomagnesemia (7 vs <1%), paroniquia [no grado 4] (3 vs 0%), embolismo pulmonar (3 vs 2%), neutropenia febril (2 vs 2%), reacción a la infusión de panitumumab (reportada por el investigador [no grado 4]) <1% (125).

Por su parte, en pacientes con *KRAS mutado*, la supervivencia libre de progresión fue significativamente superior en el grupo de quimioterapia sola (HR=1.27; 1.04-1.55), pero no se encontraron diferencias significativas en supervivencia global (HR=1.17; 0.95-1.45) ni en respuesta objetiva (HR=0.98; 0.78-1.24); la frecuencia de toxicidad cutánea grado 3-4 fue significativamente superior en el grupo de tratamiento combinado (HR=22.04; 7.04-68.96) (125). Se describen otros eventos adversos como: diarrea (20 vs 10%), toxicidad neurológica (17 vs 18%), hipocalemia (9 vs 4%), fatiga (7 vs 5%), mucositis [no grado 4] (6 vs 3%), hipomagnesemia (6 vs <1%), paroniquia [no grado 4] (2 vs 0%), embolismo pulmonar (3 vs 4%), neutropenia febril (3 vs 3%), no se reportaron reacciones a la infusión de panitumumab (125).

En un ECA fase III (New EPOC) (126) en pacientes con cáncer colorectal resecado o resecable y metástasis hepática resecable o subóptimamente resecable con *KRAS nativo* se comparó el uso de quimioterapia de primera línea (FOLFOX, XELOX o FOLFIRI) + cetuximab vs quimioterapia sola antes y después de la cirugía de resección de la metástasis hepática. Los pacientes recibieron el tratamiento asignado por 12 semanas, luego llevados a resección hepática, y luego recibieron el tratamiento asignado por 12 semanas más. Para el desenlace de supervivencia libre de enfermedad, se analizaron 119 pacientes en el grupo de tratamiento combinado, en el cual se presentaron 67 eventos (recurrencia, progresión o muerte) y 117

pacientes fueron analizados en el grupo de quimioterapia sola, con 56 eventos. Con seguimiento a 5 años, la supervivencia libre de progresión fue significativamente superior en el grupo de quimioterapia sola (HR = 1.48 95%CI 1.04-2.12; mediana de supervivencia libre de progresión en grupo de terapia combinada = 14.1 meses (11.8-15.9), en grupo de quimioterapia sola = 20.5 (16.8-26.7)). No hubo diferencia significativa en la supervivencia global (HR = 1.49 95% CI 0.86-2.60). Los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia (preoperatorio = 1.4% vs 11.2%; postoperatorio 7.6% vs 3.8%), eventos embólicos (preop = 5.8% vs 4.5% y postop = 2.9% vs 1.9%), neuropatía periférica (preop = 0.7% vs 4.5% y postop = 3.8% vs 1.9%), náusea y vómito (preop = 4.4% vs 3.0% y postop = 1.9% vs 3.8%) y rash cutáneo (preop = 15.3% vs 1.5% (esta diferencia fue estadísticamente significativa) y postop = 7.6% vs 0%) (126).

En una actualización del ECA fase II (OPUS 2015) (127) en pacientes con *RAS extendido nativo* no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de quimioterapia (FOLFOX4) combinada con cetuximab en primera línea comparado con quimioterapia sola en la supervivencia libre de progresión (HR = 0.53; 0.27-1.04) ni en la supervivencia global (HR = 0.94; 0.56-1.56); aunque la tasa de respuesta objetiva fue superior en el grupo de tratamiento combinado (OR = 3.33; 1.36-8.17) (127).

En los pacientes con *mutación RAS en algún loci* se encontró que la supervivencia libre de progresión fue significativamente superior en el grupo de quimioterapia sola (HR = 1.54; 1.04-2.29) comparado con quimioterapia combinada, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global (HR = 1.29; 0.91-1.84) ni en la tasa de respuesta objetiva (OR = 0.58; 0.31-1.08) (127).

La evidencia para esta comparación es moderada a baja.

En un meta-análisis se evaluó la influencia de la lateralidad del cáncer colorectal en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes manejados con quimioterapia + anti-EGFRi vs quimioterapia sola. Se usó la evidencia de los ECA PRIME y CRYSTAL. En pacientes con cáncer en el lado izquierdo (608 pacientes) recibiendo tratamiento combinado se observó mayor supervivencia global (HR = 0.69; 0.58-0.83; I^2 = 0%), supervivencia libre de progresión (HR = 0.62; 0.44-0.88; I^2 = 62%) y tasa de respuesta objetiva (OR = 2.69; 1.3-5.57; I^2 = 81.6%). Sin embargo, en pacientes con cáncer en el lado derecho (172 pacientes) no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global (HR = 0.96; 0.68-1.35; I^2 = 0%), supervivencia libre de progresión (HR = 0.82; 0.57-1.19; I^2 = 0%) ni tasa de respuesta objetiva (HR = 1.42; 0.78-2.6; I^2 = 0%) (128).

Quimioterapia de segunda línea + cetuximab/panitumumab

En un ECA fase III (Ensayo 181) (129) se comparó el tratamiento con FOLFIRI más panitumumab vs FOLFIRI sólo como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorectal metastásico tratados previamente. En pacientes con *KRAS nativo*, la mediana de seguimiento

estuvo entre 45.5 y 59 meses, mientras en pacientes con *KRAS mutado* estuvo entre 41 y 45.5 meses (129).

En pacientes con *KRAS nativo* se observó una supervivencia libre de progresión superior en pacientes tratados con terapia combinada (HR=0.82; 0.69-0.97), así como mayor tasa de respuesta tumoral (HR=5.50; 3.32-8.87), aunque no se observó diferencia en la supervivencia global (HR=0.92; 0.78-1.10) (129).

En pacientes con *KRAS mutado*, no se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión (HR=0.94; 0.78-1.14), supervivencia global (HR=0.93; 0.77-1.13) ni en tasa de respuesta tumoral (HR=0.93; 0.53-1.63) (129). Se descontinuó panitumumab en 16% de los casos (independientemente de kRAS) por eventos adversos. Se encontró diferencia mayor a 5% en frecuencia de eventos adversos grado 3/4, debido a mayor frecuencia en grupo panitumumab, así como toxicidad cutánea e hipocalemia en grupo KRAS nativo, y estomatitis/mucositis oral en grupo KRAS mutado. 3 pacientes KRAS nativo y uno KRAS mutado hicieron reacción durante la infusión de panitumumab (129).

En el reporte completo del ECA fase III PICCOLO (120) se reportó la evidencia en calidad de vida y estratificada de acuerdo a mutación RAS. La calidad de vida medida por la herramienta EORTOC en los pacientes vivos a 24 semanas de tratamiento (75% en el grupo de tratamiento combinado y 70% en el grupo de quimioterapia sola) fue estadísticamente superior en el grupo de tratamiento combinado (diferencia de medias = 7; 0.6-13.4, ajustada por calidad de vida en línea de base) (120).

En los pacientes asignados al grupo irinotecan sólo se evaluó el pronóstico para supervivencia global de acuerdo a la presencia de mutaciones en *BRAF, NRAS, KRAS$_{r.146}$ y PIK3CA*; se encontró que la presencia de cualquiera de estas mutaciones redujo la supervivencia global comparado con no presentar ninguna mutación (HR=1.36 95% CI 1.00-1.83) (120). Esta reducción en la supervivencia global fue a expensas principalmente de la presencia de mutación BRAF, comparado con no presentar mutación (HR=1.56 95%CI 1.03-2.37), ya que no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global con ninguna de las demás mutaciones.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la supervivencia global o libre de progresión en el análisis estratificado entre los participantes sin mutaciones o los pacientes con alguna mutación. En el grupo de tratamiento combinado se observaron dos muertes relacionadas con el tratamiento y 2 en el grupo de quimioterapia sola (120).

La calidad de la evidencia para esta comparación fue moderada.

En un ECA fase II (CAPRI-GOIM) se evaluó la continuación de cetuximab luego de la primera progresión en pacientes con mCCR con *KRAS exón 2 nativo*. Se asignaron aleatoriamente 153 pacientes a tratamiento con FOLFOX + cetuximab ó FOLFOX sólo. Con 40 meses de

seguimiento, no se observaron diferencias en la supervivencia libre de progresión (HR = 0.81; 0.58-1.12, mediana en grupo FOLFOX+cet = 6.4 meses; 4.7-8.0, mediana en grupo FOLFOX = 4.5 meses; 3.3-5.7). Tampoco se observaron diferencias en supervivencia global (HR = 0.86; 0.61-1.20; mediana 17.6 meses (14.1-21.1) vs 14.0 meses (12.0-15.1)) (130).

En pacientes con *KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA nativo* (66 participantes) la supervivencia libre de progresión fue superior en el grupo de tratamiento combinado (HR = 0.56; 0.33-0.95; mediana = 6.9 meses (5.5-8.2) vs 5.3 meses (3.7-6.9)); aunque no se observaron diferencias en la supervivencia global (HR = 0.58; 0.32-1.02; mediana 23.7meses (19.4-28.0) vs 19.8 meses (14.9-24.7)) (130).

En contraste, no se observaron diferencias en la supervivencia libre de progresión en pacientes *con mutación en algún loci (KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA)* (n=51 HR = 1.70; 0.94-3.05; mediana 2.7 (1.1-4.3) vs 4.4 (3.3-5.5)) ni en la supervivencia global (HR = 1.60; 0.89-2.96; mediana = 11.6 meses (11.2-12.0) vs 14.0 meses (11.9-16.0)) (130). Los eventos adversos fueron más comunes en el tratamiento combinado, especialmente la neutropenia febril (1 en quimioterapia combinada vs ninguno en quimioterapia sola), diarrea (5 (6.8%) vs 2 (2.6%)) así como reacciones cutáneas (se registraron 20 (27%)) en el grupo de quimioterapia combinada y ninguna en el grupo de quimioterapia sola) (130).

Quimioterapia + panitumumab/cetuximab vs quimioterapia + bevacizumab

En tres ensayos clínicos (PEAK (131), FIRE-3 (132) y CALGB/SWOG 80405 (Lenz 2014)) que evaluaron quimioterapia combinada con bevacizumab vs quimioterapia con panitumumab/cetuximab (anti-EGFRi) en primera línea en pacientes con cáncer de colon metastásico y *RAS nativo*, se encontró una mayor supervivencia global en el grupo de quimioterapia combinada con anti-EGFRi (HR = 0.80; 95% CI 0.69-0.92; I^2 = 40%) comparado con quimioterapia combinada con bevacizumab. Sin embargo, no se encontraron diferencias en supervivencia libre de progresión (HR = 0.94; 95% CI 0.74-1.19; I^2 = 67%) ni en tasa de respuesta global (HR = 1.10; 95% CI 0.97-1.12; I^2 = 0%) (124).

En otra revisión sistemática (133) se evaluó la eficacia de la quimioterapia combinada con anti-EGFR o anti-VEGF de acuerdo a estatus KRAS nativo o RAS extendido nativo. En pacientes con *KRAS nativo*, se encontró que en el grupo de quimioterapia con anti-EGFRi fue superior la tasa de respuesta objetiva (OR = 1.31; 1.09-1.58) y la supervivencia global (HR = 0.79; 0.65-0.97), aunque no hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión (HR = 1.03; 0.93-1.13), comparado con el grupo de quimioterapia con anti-VEGF (133).

En pacientes con *RAS extendido nativo*, el grupo de terapia anti-EGFRi fue superior al grupo de quimioterapia con anti-VEGF en términos de tasa de respuesta objetiva (OR = 1.46; 1.13-1.90) y supervivencia global (HR = 0.77; 95% CI 0.63-0.95), aunque no hubo diferencias en supervivencia libre de progresión (HR = 0.92; 0.71-1.18) (133).

La calidad de la evidencia para esta comparación es moderada.

En un ECA fase III (ASPECCT) (134) se comparó el uso en monoterapia de panitumumab vs cetuximab en pacientes con mCCR con kRAS exón 2 nativo refractario a quimioterapia. Con 36 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias en la supervivencia global (HR = 0.97; 0.84-1.11) ni en supervivencia libre de enfermedad (HR = 1.00; 0.88-1.14). Tampoco se encontraron diferencias en respuesta completa (0% vs 0.4%), respuesta parcial (RR=0.93; 0.76-1.13) ni enfermedad estable (RR=1.04; 0.91-1.19). En relación con los eventos adversos grado 3-4, el tratamiento con panitumumab implicó mayor hipomagnesemia (RR = 0.37; 0.20-0.69) y menor reacción infusional (RR=8.98; 1.14-70.6). El evento grado 3-4 más frecuente fue toxicidad cutánea, pero no hubo diferencias significativas (9.6% vs 12.4%). Se registró un fallecimiento asociado al tratamiento por infección pulmonar en un paciente recibiendo cetuximab (134).

La calidad de la evidencia para esta comparación es moderada.

En un ECA fase II (SPIRITT) (135), 182 pacientes con mCCR no resecable, con KRAS nativo, fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI + bevacizumab, como segunda línea de tratamiento. No se observaron diferencias en la progresión libre de enfermedad (HR = 1.01; 0.68-1.50); la mediana de supervivencia en el grupo de tratamiento con panitumumab fue de 7.7 meses (95% CI 5.7-11.8) y en el grupo con bevacizumab fue de 9.2 meses (7.8-10.6). Tampoco se observaron diferencias en la supervivencia global (HR = 1.06; 0.75-1.49, mediana supervivencia = 18 meses (13.5-21.7) vs 21.4 meses (16.5-24.6). La tasa de respuesta objetiva fue de 32% (23-43%) en el grupo de panitumumab vs 19% (11-29%) en el grupo de bevacizumab. En el grupo de panitumumab fueron más frecuentes los eventos adversos grado 3-4 como desórdenes cutáneos (30% vs 2%), diarrea (20% vs 9%), hipomagnesemia (13% vs 0%), hipocalemia (14% vs 5%), deshidratación (10% vs 4%) e hipotensión (5% vs 0%). En el grupo con bevacizumav fue más frecuente la neutropenia (23% vs 30%). En el grupo con panitumumab se observaron 2 eventos adversos fatales por cáncer rectal, 1 por la metástasis, 1 por sepsis, un embolismo pulmonar y uno por falla respiratoria. En el grupo con bevacizumab se observaron dos muertes por metástasis, 2 por sepsis, dos por falla respiratoria aguda, uno por cáncer en el colon. Dos de las muertes en el grupo de bevacizumab fueron calificadas como potencialmente producidas por el tratamiento del estudio (135).

En una revisión sistemática se evaluó el impacto de la lateralidad del tumor en los desenlaces de los pacientes manejados con quimioterapia + anti-EGFRi vs quimioterapia + anti-VEGF. Se incluyó la evidencia de los estudios CALBG/SWOG 80405, FIRE-3 y PEAK. En pacientes con cáncer en el lado izquierdo (738 pacientes) recibiendo quimioterapia + anti-EGFRi se observó mayor supervivencia global (HR = 0.71; 0.58-0.85; I^2 = 0%) y tasa de respuesta objetiva (OR = 1.49; 1.16-1.9; I^2 = 0%), aunque no se encontraron diferencias en supervivencia libre de progresión (HR = 0.86; 0.73-1.02; I^2 = 0%). En pacientes con cáncer en el lado derecho (273 pacientes) no hubo diferencias en la supervivencia global (HR = 1.3; 0.97-1.74; I^2 = 0%) ni en la tasa de respuesta objetiva (OR = 1.2; 0.77-1.87; I^2 = 0%), aunque la supervivencia libre de

progresión fue superior en pacientes recibiendo quimioterapia + anti-VEGF (HR = 1.53; 1.16-2.01; I^2 = 0%) (128).

TOMOX vs FOLFOX

Una RS incluyó 18 estudios que compararon TOMOX (n=597) vs FOLFOX (593) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con mediana de seguimiento entre 7 a 11 meses (136). Se encontró una mayor respuesta tumoral progresiva en el grupo de pacientes tratado con TOMOX (RR=0.59; 0.48-0.72), tasa de respuesta global (RR=1.59; 1.42-2.02) y tasa de control de la enfermedad (RR=1.17; 1.09-1.26). No se encontraron diferencias significativas en términos de respuesta completa (RR=1.44; 0.74-2.82), respuesta tumoral estable (RR=0.94; 0.81-1.08) (136). Se observó una menor incidencia de nausea/vómito grado 1-2 en el grupo de pacientes tratados con TOMOX (RR=0.34; 0.19-0.63), aunque la frecuencia de desórdenes hepáticos grado 3-4 fue mayor en este grupo (RR=1.44; 1.16-1.78), no se observaron diferencias en la incidencia de neutropenia, nausea/vómito grado I, ni grado 3-4 (136).

La calidad de la evidencia para esta comparación es muy baja.

Mitomicina-C

En una revisión sistemática de la literatura se describieron los desenlaces relacionados con el manejo de pacientes con cáncer colorectal metastásico, previamente tratados (refractarios) con mitomicina-C+fluoropirimidinas (137). Se describen los resultados descritos en la revisión, los cuales no se incluyen en el cuerpo de la evidencia debido a la baja calidad de la revisión sistemática. Se incluyeron 17 estudios, incluidos ensayos, cohortes prospectivas y retrospectivas (137). La mediana de supervivencia global fue de 7.47 meses (95%CI 6.03-8.92). La mediana global de supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue de 2.85 meses (95%CI 2.51-3.18). La mediana global de tasa de respuesta global fue de 7.2% (95% CI 5.2-9.9) (137). Se reportó una tasa global de neutropenia, anemia y trombocitopenia grado 3-4 entre 0-30%, 0-20% y 0-10%, respectivamente (137). Dentro de la toxicidad no hematológica, se observó diarrea (0-13.6% en 9 estudios), nausea/vómito (0-35% en 8 estudios), estomatitis (0-9.8% en 3 estudios), síndrome mano-pie (0-16.7% en 5 estudios), astenia, fatiga y letargia (0-24% en 5 estudios), anorexia (0-14% en 1 estudio), neurotoxicidad (0-2.8% en 3 estudios). También se observó síndrome hemolítico urémico y tromboembolismo grado 3-4 en 2 y 1 casos, respectivamente (137).

11.8.3. De la evidencia a la recomendación

Balance riesgo-beneficio

La evidencia sugiere que en pacientes con cáncer colorectal metastásico, la quimioterapia combinada con anti-EGFRi (cetuximab/panitumumab) y anti-VEGF (cetixumab) en primera y segunda línea de tratamiento favorecen la supervivencia global y libre de progresión, así como la

tasa de respuesta objetiva, comparado con quimioterapia sola. A pesar de que la evidencia muestra una incidencia de eventos adversos calificados como críticos en los pacientes tratados con la quimioterapia combinada tanto con anti-EGFRi como anti-VEGF mayor que en pacientes tratados con quimioterapia sola, el GDG considera que estos no exceden las ventajas que ofrecen en términos de eficacia, toda vez que se haga una selección cuidadosa de los pacientes a tratar.

En la quimioterapia combinada con anti-EGFRi (cetixumab/panitumumab), la evidencia muestra que la eficacia, en términos de supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, es mayor en pacientes con cáncer colorectal metastásico con KRAS y NRAS nativos. En contraste, en pacientes con mutación en algún loci, la evidencia de eficacia de quimioterapia combinada con anti-EGFRi es menos conclusiva. Por lo tanto, el GDG considera que es pertinente evidencia la presencia de esta mutación para definir la indicación de este tratamiento.

Si bien la evidencia del uso de raltitraxed en pacientes con cáncer colorectal metastásico es de muy baja calidad, se considera que es una alternativa viable y que debe considerarse en pacientes que no toleran tratamiento con 5-Fu o en quienes, por la toxicidad asociada, no tienen alternativas de tratamiento.

Valores y preferencias de los pacientes

La incidencia de eventos adversos calificados como críticos en pacientes tratados con la terapia combinada no es despreciable y es mayor en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia sola. Por lo tanto, el uso de quimioterapia combinada con anti-EGFRi o anti-VEGF en pacientes con cáncer colorectal metastásico requiere que el cuerpo médico valore el riesgo individual frente al perfil de toxicidad de estos medicamentos.

Uso de recursos

La adición de anti-EGFRi and anti-VEGF para la quimioterapia de primera y segunda línea en pacientes con cáncer colorectal metastásico, así como la tamización de mutaciones en loci NRAS y KRAS requerida para el manejo con anti-EGFRi no supone un gasto adicional de recursos, ya que estas estrategias de manejo ya estaba vigentes.

Viabilidad de la implementación

Teniendo en cuenta que las estrategias de tratamiento recomendadas están disponibles en el país y que la adopción de las recomendaciones no requiere de adecuación de infraestructura, entrenamiento o del acceso a tratamiento, el grupo desarrollador considera que no hay consideraciones específicas ni barreras evidentes en la implementación de las recomendaciones.

11.9. Opciones de tratamiento inicial en pacientes con cáncer colorrectal irresecable no metastásico

¿Cuáles son las opciones de tratamiento inicial en pacientes con cáncer colorrectal irresecable no metastásico?

11.9.1. Recomendaciones

Fuerte a favor 2013	108. Los pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado irresecable con buen estado funcional que no hayan recibido tratamiento previo, pueden beneficiarse de tratamiento inicial con quimiorradioterapia concomitante. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	109. Los pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado irresecable con buen estado funcional que no hayan recibido tratamiento previo, pueden beneficiarse de tratamiento inicial con radioterapia de curso corto (hipofraccionada) en centros donde se pueda ofrecer radioterapia con acelerador lineal preferiblemente con técnica conformacional (IMRT). Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	110. Para enfermedad localmente avanzada irresecable de colon se sugiere homologar el tratamiento quimioterapéutico propuesto para cáncer colorrectal metastásico. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

11.9.2. Síntesis de la evidencia

La evidencia base para esta pregunta abarcó las revisiones sistemáticas de Best del año 2000 y la de Glimelius del 2003 (95, 138). Solo uno de los estudios seleccionados, con calificación de moderada calidad, implicó la evaluación directa y análisis cuantitativo de la terapia utilizada en pacientes con cáncer colorrectal irresecable no metastásico contemplados dentro de la población de pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado.

Best y colaboradores(138) condujeron un meta-análisis a partir de datos proporcionados por 13 ensayos controlados aleatorizados, para estipular los beneficios y daños de la quimioterapia paliativa en pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico. El análisis de un subgrupo de ensayos que proporcionaron datos individuales de pacientes, informó que la quimioterapia

paliativa fue asociada con una reducción en el riesgo de muerte de 35% (IC 95% 24% – 44%), convirtiéndose en una mejoría absoluta en la supervivencia del 16% a los 6 y 12 meses. (Anexo 15 - 2013. Tabla 8.9.1).

Glimelius y colaboradores (95) llevaron a cabo una revisión sistemática de literatura sin análisis agrupado, que comprendió radioterapia en cáncer rectal no resecable; los autores documentaron que los estudios encontrados correspondieron en su mayoría a ensayos clínicos fase I y II, y no aportaban información relevante sobre la preferencia de quimiorradioterapia o radioterapia sola en pacientes con enfermedad localmente avanzada, por limitaciones propias del diseño. Sin embargo, de acuerdo a la literatura revisada, los autores concluyeron que en el 10% a 15% de pacientes que se presentan con un tumor localmente avanzado, quirúrgicamente irresecable, la radioterapia preoperatoria puede conducir a una regresión tumoral, permitiendo la cirugía radical subsecuente en una proporción sustancial de pacientes; y en pacientes con cáncer rectal no susceptible de cirugía, la radioterapia frecuentemente conlleva a alivio de los síntomas. Además señalan que la radioterapia preoperatoria, combinada con quimioterapia, favorece la cirugía con preservación de esfínter en tumores bajos.

En general fue pobre la evidencia encontrada que incluyera población con cáncer colorrectal irresecable no mestastásico, y que ofreciera información relevante para establecer conclusiones válidas sobre el tratamiento al que pueden ser sometidos estos pacientes. Valorando la evidencia que resultó para esta población y para cáncer colorrectal metastásico, que incluyó pacientes con metástasis resecables, potencialmente resecables e irresecables, el GDG consideró que los pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable pueden beneficiarse de los mismos esquemas de tratamiento ofrecidos a pacientes con cáncer colorrectal metastásico (Ver sección 8.8: Tratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico). De la misma forma, se consideró que la población con cáncer rectal irresecable no metastásico, se encuentra contemplada dentro de los pacientes con tumor primario de recto irresecable descritos en la sección 12.2: Tratamiento neoadyuante en cáncer de recto.

11.10. Factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado yestudios de biología molecular del espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal

¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados? (Pregunta 5 de la actualización 2017)

En los últimos años se ha publicado evidencia que muestra el valor de nuevas pruebas de biología molecular para predecir la respuesta al tratamiento sistémico de pacientes con cáncer colorrectal avanzado, y que pueden orientar dicho tratamiento para aumentar sus beneficios, disminuir sus riesgos y hacer un uso más racional de los recursos. Por lo anterior, es fundamental evaluar el valor predictivo de estas pruebas y definir orientaciones claras para su uso.

11.10.1. Recomendaciones

Débil a favor 2017 Modificada 	111. En cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) se sugiere realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS, y en aquellos pacientes con resultado de KRAS nativo, determinar mutación de NRAS. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor 2017 Modificada	112. En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable), se sugiere considerar como factor predictivo favorable de la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR, la presencia de KRAS y NRAS nativos o no mutados. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil a favor 2017 Modificada	113. En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) con KRAS y NRAS nativos o no mutados, se sugiere la realización de estudio mutacional de BRAF para determinar terapia anti-EGFR, teniendo en cuenta su disponibilidad y de acuerdo con la decisión de una junta médica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

Débil en contra 2017 Modificada	114. No se sugiere la determinación rutinaria de la inestabilidad microsatelital como estudio molecular predictor de respuesta en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable). Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

11.10.2. Síntesis de la evidencia

Estatus de la Inestabilidad en microsatélite (MSI)

La evidencia científica reportada se basa en una revisión sistemática de la literatura (139) de estudios observacionales con meta-análisis que responde la pregunta sobre el valor pronóstico del estatus de la Inestabilidad en microsatélite (MSI) en pacientes con cáncer colorrectal avanzado en tratamiento sistémico. Cabe señalar, que la información farmacogenómica de los estudios observacionales fue extraída a partir de ensayos clínicos aleatorizados.

Webber et al (2015)(139) tuvieron como objetivo determinar el valor pronóstico del estatus de la Inestabilidad en microsatélite (MSI) mediante la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer colorrectal avanzado en tratamiento con quimioterapia basada en 5-FU. No hubo comparación directa, pero sí análisis de subgrupos de acuerdo al estatus MSI. Para la SLE incluyeron seis estudios y para SG 14. La calidad de la evidencia de los estudios incluidos fue evaluada mediante la herramienta QUADAS-2.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

En el grupo de pacientes con cáncer colorrectal avanzado con microsatélite estable (MSS) que recibieron 5-FU, la SLE fue mayor (HR 0,62; IC 95 % 0,54 a 0,71) en comparación con aquellos pacientes que no recibieron este tratamiento quimioterapéutico.

En contraste al resultado anterior, en el grupo microsatélite inestable (MSI-H) no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes a quienes se les administro quimioterapia con 5-FU y a quienes no (HR 0,84; IC 95 % 0,53-1,32).

El tamaño de muestra para el grupo MSI-H fue menor que el de MSS (651 vs 4434), lo cual explica los intervalos de confianza amplios para este grupo.

La revisión sistemática (139) no reportó diferencia estadísticamente significativa del efecto de 5-FU entre los grupos MSS y MSH-I (p= 0,11), de lo cual se concluye que el estatus MSI no afecta la probabilidad de SLE en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que reciben quimioterapia con base en 5-FU. La calidad de evidencia reportada para SLE es baja para el grupo de MSS y muy baja para el grupo MSI-H.

Supervivencia global

Al igual que en la SLE, el tratamiento con 5-FU mejoró la supervivencia global en el grupo MSS (HR 0,65; IC 95 % 0,54-0,79) (139).

Para el grupo MSI-H, los pacientes que recibieron 5-FU como parte de la quimioterapia presentaron mayor SG (HR 0,66; IC 95 % 0,43 a 1,03) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los pocos participantes incluidos en la revisión pueden explicar la amplitud de los intervalos de confianza para el grupo MSI-H.

De acuerdo con estos resultados, se puede concluir que 5-FU no tiene efecto diferencial en la SG de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado en el grupo de MSI-H. No obstante, estos datos no son concluyentes debido a los pocos eventos registrados en este grupo y la variabilidad del estimador puntual (HR) de cada estudio.

La calidad de evidencia reportada para SG es baja para el grupo de MSS y muy baja para el grupo MSI-H (139).

Además de la RS reportada, se incluyeron dos estudios observacionales. Klingbiel et al. (2014) (140) evaluaron cómo el estatus MSI afecta el pronóstico de pacientes con cáncer colorrectal en estadio II y III que reciben 5-FU. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento: 5-FU/leucovorina solo o más irinotecan (FOLFIRI). Se diferenciaron tres categorías MSI-H, MSH-L y MSS, evidenciándose que la SLE (HR 0,48; IC 95% 0,34 a 0,69; p < 0.001), así como la SG (HR 0,47; IC 95% 0,31 a 0,72; p < 0.001) fue mayor en el grupo MSI-H en comparación a los grupos MSI-L/ S (140).

Por su parte, Yang y col. (141) realizaron un estudio observacional retrospectivo cuyo propósito fue evaluar el valor pronóstico de MSI en pacientes con cáncer colorrectal estadio II en quimioterapia con 5-FU. Para ello, obtuvieron información de 259 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante. Los autores concluyeron que los pacientes con MSS y con inestabilidad de bajo grado (MSH-L) tienen mejor SLE que aquellos que no recibieron 5 FU (HR 5,16; IC 95% 2,90 a 9,18; p < 0.001), no siendo así para el grupo MSH-I (p = 0.696).

La calidad metodológica de ambos estudios (140, 141) fue evaluada con la herramienta Newcasttle-Otawa Scale (NOS), evidenciándose calidad moderada.

Gen BRAF mutado en pacientes KRAS nativo (BRAF MUT/KRAS WT)

Se incluyeron dos revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis, Therkildsen y col. (2015) y Rowland y col. (2015), que responden a la pregunta sobre el valor predictivo del gen BRAF mutado en pacientes KRAS nativo (BRAF MUT/KRAS WT), con cáncer colorrectal avanzado en tratamiento sistémico (142, 143). Las RS reportadas incluyen ensayos clínicos aleatorizado (ECA) y estudios observacionales. No obstante, no se han considerado los ECA como tal, sino los subestudios farmacogenómicos (estudios observacionales) a partir de estos ECA.

El estudio de Therkildsen y col. tuvo como uno de sus objetivos evaluar el marcador BRAF en pacientes con KRAS nativo y su impacto en la tasa de respuesta global, así como, en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y con tratamiento anti-EGFR. Therkildsen y col. incluyeron hasta septiembre del 2013 un total de 17 estudios, principalmente estudios observacionales, e incluyeron una comparación directa entre aquellos pacientes detectados de ser BRAF nativo versus BRAF mutado (142).

Rowland y col. evaluaron el efecto predictivo del ser portador BRAF en el beneficio del tratamiento con anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) en pacientes con cáncer colorrectal metastasico (143). A diferencia de la revisión sistemática reportada por Therkildsen y col, en el estudio de Rowland y col. solo se incluyeron ECA publicados hasta julio del 2014, que respondieron a la pregunta en relación a la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE);

en total se incluyeron 8 ECA con un total 3168 pacientes con KRAS nativo (KRAS WT), de los cuales 2817 tuvieron BRAF nativo (BRAF WT) y 351 (11.1%) correspondió a pacientes con BRAF mutado (BRAF MUT). No hubo comparación directa entre BRAF MUT y BRAF nativo en pacientes con cáncer colorrectal KRAS WT. Todos los estudios incluyeron un análisis por subgrupos de acuerdo al estado BRAF y la calidad fue medida mediante un sistema de evaluación del nivel de evidencia específico para biomarcardores, propuesto por Simon y col (144).

Tasa de respuesta global

El estudio de Therkildsen comparó al grupo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con BRAF MUT/KRAS WT con el grupo con BRAF WT/KRAS WT (142). Ambos grupos recibieron tratamiento sistémico con anti-EGFR asociado a quimioterapia convencional (QT). Como resultado, se observó una menor tasa de respuesta global en aquellos pacientes que tuvieron el marcador BRAF mutado positivo en relación al grupo BRAF WT/KRAS WT, 17% y 45%, respectivamente, con un OR de 0,29 (95% CI 0,16-0,54). Para este resultado la calidad de la evidencia fue baja.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

En el estudio de Rowland y col., el *hazard ratio* (HR) de los pacientes con cáncer colorrectal BRAF MUT/KRAS WT a quienes se les administró anti-EGFR fue 0,86 (IC 95 % 0,61 a 1,21) en comparación con aquellos pacientes que no recibieron anti-EGFR. No se observó diferencia estadísticamente significativa (143). En el caso de los pacientes con BRAF WT/KRAS WT que recibieron anti-EGFR + QT, se encontró una mejor SLE con un HR fue 0,62 (IC 95 % 0,50 a 0.77). La diferencia entre BRAF MUT/KRAS WT y BRAF WT/KRAS WT no fue estadísticamente significativa (p=0.07). La calidad de la evidencia para el estado BRAF MUT/KRAS WT fue muy baja y para BRAF WT/KRAS WT fue baja.

Supervivencia libre de progresión (SLP)

En el estudio de Therkildsen y col. la SLP fue corta para pacientes con BRAF MUT/KRAS WT (HR 2.95; 95%CI 1.89-4.61) comparada con aquellos con BRAF WT/KRAS WT en pacientes que reciben anti-EGFR. Cabe señalar que de los ocho estudios considerados, siete de ellos corresponden a cetuximab + QT (142).

Supervivencia global (SG)

Rowland y col, reporto en el grupo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico BRAF MUT/KRAS WT, que los que recibieron tratamiento anti-EGFR tuvieron similar SG que los que no recibieron dicha terapia (HR 0,97; IC 95 % 0,67-1,41) (143); en tanto en aquellos pacientes con cáncer colorrectal metastásico BRAF WT/KRAS WT, se observó que la administración de anti-EGFR se asoció a una mejor supervivencia global (HR 0,81; IC 95 % 0,70-0,95). Sin embargo cuando se compararon ambos subgrupos no se observó una diferencia estadísticamente

significativa entre BRAF MUT/KRAS WT y BRAF WT/KRAS WT con respecto al tratamiento con anti-EGFR (prueba de interacción; p=0.43) debido principalmente a la imprecisión de los estimado en particular de los pacientes BRAF MUT/KRAS WT. La calidad de la evidencia para el estado BRAF MUT/KRAS WT fue muy baja y para BRAF WT/KRAS WT fue baja por subgrupos (143). Por otro lado, Therkildsen y col. encontraron que la Supervivencia global fue menor para BRAF MT/KRAS WT (HR 2.52; 95%CI 1.39-4.56) al comparar con pacientes BRAF WT/KRAS WT que reciben anti-EGFR en los estudios observacionales incluidos, siendo la calidad GRADE muy baja (142).

Si bien, no se observó beneficio del tratamiento anti- EGFR sobre la SLE y SG en pacientes con tumores BRAF MT, Rowland y col. concluyen que la evidencia encontrada debido a su imprecisión no era suficiente para considerar a BRAF MT como un biomarcador predictivo negativo del beneficio de la terapia anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Por el contrario, Therkildsen concluyó que BRAF MT/RAS WT es un buen predictor de la resistencia a anti-EFGR, y podría ser implementado clínicamente en la predicción de los beneficios clínicos de los anti-EFGR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico; la diferencia entre ambos estudios esta en relación a los estudios incluidos, en tanto Rowland incluyo ECA publicados a partir del 2013, Therkildsen incluyo estudios observacionales publicados con anterioridad.

NRAS mutado en pacientes KRAS nativo (NRAF MUT/NRAS WT)

Se identificó una revisión sistemática que incluyó, hasta setiembre del 2013, un total de 3 estudios. En todos los estudios, los pacientes seleccionados para el análisis fueron KRAS nativo (142). Se identificó un estudio adicional publicado posteriormente a la fecha de búsqueda reportada por Therkildsen, dicho estudio realizó un análisis conjunto de datos procedentes de 5 estudios clínicos aleatorizados (1239 pacientes, de FIRE-1, FIRE-3, AIOKRK02007, AIOKRK0604, RO91), sin embargo, la proporción de pacientes con determinación de la mutación en NRAS para el análisis fue pequeña (3.4%) lo cual influyó en la capacidad de identificar alguna asociación significativa.

Tasa de respuesta global

Therkildsen, con base en dos estudios incluidos en un meta-análisis, mostró una menor tasa de respuesta en los pacientes con NRAS mutado (exón 2, 3, y 4) aunque la diferencia no fue significativa (razón de Hazard 0,23; IC 95% 0,04 a 1,25) (142).

Supervivencia libre de progresión (SLE)

En la revisión sistemática incluida, se reportó con base en un meta-análisis, que los pacientes con mutación en NRAS (exones 2, 3, y 4) tuvieron una menor supervivencia libre de enfermedad que el grupo con NRAS nativo (HR 2,30; IC 95% 1,30 a 4,07) (142).

Modest reportó con base en el análisis de 5 estudios aleatorizados, que no hubo un efecto de la presencia de mutación NRAS sobre la supervivencia libre de progresión, independientemente de recibir irinotecan (HR 1,01; IC 95% 0,54 a 1,88), oxaliplatin (HR 0,67; IC 95% 0,33 a 1,36), o bevacizumab (HR 0,73; IC 95% 0,43 a 1,24) (145). Los pacientes que recibieron bevacizumab procedieron de 3 de los 5 ensayos clínicos y totalizaron 20 pacientes, por lo que no se consideró incluir este estudio en las tablas de evidencias de GRADE al tener poca potencia para detectar diferencias significativas.

Supervivencia global (SG)

Therkildsen reportó un meta-análisis que incluyó dos estudios, y evidenció un menor beneficio de la terapia anti-EGFR sobre la supervivencia global en aquellos pacientes con presencia de mutación en NRAS (exones 2, 3 y 4) con un HR de 1,85 (IC 95% 1,23 a 2,78) (142).

11.10.3. De la evidencia a la recomendación

Balance riesgo-beneficio

La evidencia mostró que la determinación de la mutación de NRAS en pacientes con KRAS mutado (RAS extendido), ofrece una mejor predicción de la respuesta al tratamiento con bevacizumab, cetuximab o panitumumab, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. La determinación de del NRAS en este grupo de pacientes permite orientar la indicación del tratamiento evitando exponer a un grupo de pacientes con baja probabilidad de respuesta, a los riesgos de dicho tratamiento cuando no se espera un beneficio del mismo. Por lo anterior, los expertos el GDG consideraron que se debe recomendar determinación de la mutación de NRAS en pacientes con KRAS mutado.

Valores y preferencias de los pacientes

La determinación del RAS extendido permite disminuir los efectos adversos del tratamiento, los cuales son un desenlace reportado como crítico por los pacientes, por lo cual se espera un grado alto de aceptabilidad en el grupo en el cual esta recomendación está indicada.

Uso de recursos

Recomendar el uso de la determinación del RAS extendido, aun cuando implica la realización de una prueba adicional, supone un ahorro en el uso de recursos asociados al tratamiento, dado que limita la administración de terapias biológicas de alto costo, en pacientes con baja probabilidad de beneficiarse del dicho tratamiento.

Viabilidad de la implementación

El GDG no consideró que existieran barreras que pongan en riesgo la implementación de las conductas recomendadas debido a que las pruebas incluidas se encuentran disponibles en el país, no requieren cambios ni adecuaciones a nivel de infraestructura, y tampoco es necesario entrenamiento de personal adicional.

Referencias

1. Leung FW, Aljebreen AM. Unsedated colonoscopy: Is it feasible. Saudi journal of gastroenterology. 2011;17(4):289-92.
2. Leung FW, Leung JW, Siao-Salera RM, Mann SK, Jackson G. The water method significantly enhances detection of diminutive lesions (adenoma and hyperplastic polyp combined) in the proximal colon in screening colonoscopy - data derived from two RCT in US veterans. Journal of interventional gastroenterology. 2011;1(2):48-52.
3. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. International Journal of Cancer. 2011;128(10):2415-24.
4. Limoges-Gonzalez M, Mann NS, Al-Juburi A, Tseng D, Inadomi J, Rossaro L. Comparisons of screening colonoscopy performed by a nurse practitioner and gastroenterologists: a single-center randomized controlled trial. Gastroenterology nursing: the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates. 2011 May-Jun;34(3):210-6.
5. Long MD, Martin C, Sandler RS, Herfarth HH, Shaheen NJ, Dellon ES. Reduced polyp detection as endoscopy shift progresses: Experience with screening colonoscopy at a tertiary-care hospital. Journal of Clinical Gastroenterology. 2011;45(3):253-8.
6. Makoul G, Scholtens D, Negrini A, Cameron KA, Thompson J, Williams A, et al. Educating underserved patients about colorectal cancer screening: Multimedia vs print. Journal of general internal medicine. 2011;26(4).
7. Mamula P, Tierney WM, Banerjee S, Desilets D, Diehl DL, Farraye FA, et al. Devices to improve colon polyp detection. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;73(6):1092-7.
8. Maslekar S, Balaji P, Gardiner A, Culbert B, Monson JRT, Duthie GS. Randomized controlled trial of patient-controlled sedation for colonoscopy: Entonox vs modified patient-maintained target-controlled propofol. Colorectal Disease. 2011;13(1):48-57.
9. Misra SP, Dwivedi M, Sharma K. Colon tumors and colonoscopy. Endoscopy. 2011;43(11):985-9.
10. Molina-Infante J, Duenas C, Rodriguez JMM, Gallardo BP, Rodriguez GV, Alonso MH, et al. Propofol vs midazolam and propofol for moderate sedation in outpatient colonoscopy: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, clinical trial. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;73(4):AB320.
11. Morgan J, Thomas K, Lee-Robichaud H, Nelson RL. Transparent Cap Colonoscopy versus Standard Colonoscopy for Investigation of Gastrointestinal Tract Conditions. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 (2):CD008211.
12. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. Gastroenterology. 2011;140(7):1908-18.
13. Ng SC, Lau JY. Narrow-band imaging in the colon: limitations and potentials. Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2011;26(11):1589-96.

14. Oka S, Tanaka S, Takata S, Kanao H, Chayama K. Clinical usefulness of narrow band imaging magnifying classification for colorectal tumors based on both surface pattern and microvessel features. Digestive Endoscopy. 2011;23 Suppl 1:101-5.

15. O'Shea C, Wolf D. The "mozart effect" and adenoma detection. American journal of gastroenterology. 2011;106(28).

16. Paspatis GA, Tribonias G, Manolaraki MM, Konstantinidis K, Chainaki I, Theodoropoulou A, et al. Deep sedation compared with moderate sedation in polyp detection during colonoscopy: A randomized controlled trial. Colorectal Disease. 2011;13(6):e137-e44.

17. Pellise M, Lopez-Ceron M, Rodriguez de Miguel C, Jimeno M, Zabalza M, Ricart E, et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. Gastrointestinal endoscopy. 2011 Oct;74(4):840-8.

18. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. Radiology. 2011;259(2):393-405.

19. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. Radiology. 2011;259(2):393-405.

20. Pignone MP, Flitcroft KL, Howard K, Trevena LJ, Salkeld GP, St John DJB. Costs and cost-effectiveness of full implementation of a biennial faecal occult blood test screening program for bowel cancer in Australia. Medical Journal of Australia. 2011;194(4):180-5.

21. Pontone S, Angelini R, Standoli M, Patrizi G, Culasso F, Pontone P, et al. Low-volume plus ascorbic acid vs high-volume plus simethicone bowel preparation before colonoscopy. World journal of gastroenterology. 2011 Nov 14;17(42):4689-95.

22. Quirke P, Risio M, Lambert R, Von Karsa L, Vieth M. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis-European recommendations. Virchows Archiv. 2011;458(1):1-19.

23. Rastogi A, Bansal A, Rao DS, Gupta N, Wani SB, Shipe T, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing Cap Assisted Colonoscopy (CAC) and High Definition White Light Colonoscopy (HDWL) for the detection of colon polyps. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;73(4):AB148-AB9.

24. Rastogi A, Early DS, Gupta N, Bansal A, Singh V, Ansstas M, et al. Randomized, controlled trial of standard-definition white-light, high-definition white-light, and narrow-band imaging colonoscopy for the detection of colon polyps and prediction of polyp histology. Gastrointestinal endoscopy. 2011 Sep;74(3):593-602.

25. Ray G. Inflammatory bowel disease in India - Changing paradigms. International Journal of Colorectal Disease. 2011;26(5):635-44.

26. Rex DK, Kahi C, O'Brien M, Levin TR, Pohl H, Rastogi A, et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;73(3):419-22.

27. Robie L, Alexandru D, Bota DA. The use of patient navigators to improve cancer care for Hispanic patients. Clinical Medicine Insights: Oncology. 2011;5:1-7.

28. Rogart JN, Aslanian HR, Siddiqui UD. Narrow band imaging to detect residual or recurrent neoplastic tissue during surveillance endoscopy. Digestive Diseases and Sciences. 2011;56(2):472-8.

29. Sabbagh LC, Reveiz L, Aponte D, de Aguiar S. Narrow-band imaging does not improve detection of colorectal polyps when compared to conventional colonoscopy: a randomized controlled trial and meta-analysis of published studies. BMC gastroenterology. 2011;11(100).

30. Samarasena J, Muthusamy V, Jamal MM. The impact of split-Dosed bowel preparation on polyp detection rate in the right colon: Results of a randomized controlled study. American journal of gastroenterology. 2011;106(28).

31. Sato R, Fujiya M, Watari J, Ueno N, Moriichi K, Kashima S, et al. The diagnostic accuracy of high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow-band imaging for differentially diagnosing colon adenoma. Endoscopy. 2011 Oct;43(10):862-8.
32. Senore C, Ederle A, Fantin A, Andreoni B, Bisanti L, Grazzini G, et al. Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. Journal of medical screening. 2011;18(3):128-34.
33. Sewitch MJ, Gong S, Dube C, Barkun A, Hilsden R, Armstrong D. A literature review of quality in lower gastrointestinal endoscopy from the patient perspective. Canadian Journal of Gastroenterology. 2011;25(12):681-5.
34. Sewitch MJ, Gong S, Dubé C, Barkun A, Hilsden R, Armstrong D. A literature review of quality in lower gastrointestinal endoscopy from the patient perspective. Canadian Journal of Gastroenterology. 2011;25(12):681-5.
35. Singh H, Poluha W, Cheang M, Choptain N, Inegbu E, Baron K, et al. Propofol for sedation during colonoscopy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 (8).
36. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P, et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. Gastrointestinal endoscopy. 2011 Sep;74(3):581-9.e1.
37. Stallmach A, Schmidt C, Watson A, Kiesslich R. An unmet medical need: advances in endoscopic imaging of colorectal neoplasia. Journal of Biophotonics. 2011;4(7-8):482-9.
38. Steckelberg A, Hülfenhaus C, Haastert B, Mühlhauser I. Effect of evidence based risk information on "informed choice" in colorectal cancer screening: Randomised controlled trial. BMJ. 2011;342(7810).
39. Subramanian V, Mannath J, Hawkey CJ, Ragunath K. High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis. Endoscopy. 2011;43(6):499-505.
40. Sunkara S, Swanson G, Forsyth CB, Keshavarzian A. Chronic inflammation and malignancy in ulcerative colitis. Ulcers. 2011.
41. Takeuchi Y, Hanaoka N, Hanafusa M, Iishi H, Ishihara R, Uedo N. Efficacy of autofluorescence imaging and a transparent hood for detection of colorectal neoplasms: A 2x2 prospective randomized trial. Gastroenterology. 2011;140(5):S108.
42. Tanaka S, Sano Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. Digestive Endoscopy. 2011;23 Suppl 1:131-9.
43. Uraoka T, Higashi R, Kato J, Kaji E, Suzuki H, Ishikawa S, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection for elderly patients at least 80 years of age. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2011;25(9):3000-7.
44. Uraoka T, Ikematsu H, Matsuda T, Tanaka S, Sano Y, Horimatsu T, et al. A Japanese multicenter randomized controlled trial using narrow-band imaging for detection of colorectal adenomas. Gastrointestinal Endoscopy. 2011;73(4):AB374.
45. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Sano Y. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. Digestive Endoscopy. 2011;23 Suppl 1:112-5.
46. Usta B, Türkay C, Muslu B, Gözdemir M, Kasapoglu B, Sert H, et al. Patient-controlled analgesia and sedation with alfentanyl versus fentanyl for colonoscopy: A randomized double blind study. Journal of Clinical Gastroenterology. 2011;45(7):e72-e5.
47. van den Broek FJ, Fockens P, van Eeden S, Stokkers PC, Ponsioen CY, Reitsma JB, et al. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. Endoscopy. 2011 Feb;43(2):108-15.
48. van Roon HCA, van Dam L, Zauber AG, van Ballegooijen M, Borsboom JJMG, Steyerberg EW, et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 (8).

49. van Rossum LG, van Rijn AF, Verbeek AL, van Oijen MG, Laheij RJ, Fockens P, et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. International Journal of Cancer. 2011;128(8):1908-17.
50. von Wagner C, Smith S, Halligan S, Ghanouni A, Power E, Lilford RJ, et al. Patient acceptability of CT colonography compared with double contrast barium enema: results from a multicentre randomised controlled trial of symptomatic patients. European radiology. 2011 Oct;21(10):2046-55.
51. Winawer SJ, Krabshuis J, Lambert R, O'Brien M, Fried M. Cascade colorectal cancer screening guidelines: A global conceptual model. Journal of Clinical Gastroenterology. 2011;45(4):297-300.
52. Winawer SJ, Krabshuis J, Lambert R, O'Brien M, Fried M, World Gastroenterology Organization Guidelines C. Cascade colorectal cancer screening guidelines: a global conceptual model. Journal of Clinical Gastroenterology. 2011;45(4):297-300.
53. Zin T, Min Swe MK, Maw M. Bowel preparation for colonoscopy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 (10).
54. Aihara H, Tajiri H, Suzuki T. Application of autofluorescence endoscopy for colorectal cancer screening: rationale and an update. Gastroenterology research & practice. 2012;2012:971383.
55. Allen JI. Quality assurance for gastrointestinal endoscopy. Current Opinion in Gastroenterology. 2012;28(5):442-50.
56. Arber N, Lieberman D, Wang TC, Zhang R, Sands GH, Bertagnolli MM, et al. The APC and PreSAP trials: A post hoc noninferiority analysis using a comprehensive new measure for gastrointestinal tract injury in 2 randomized, double-blind studies comparing celecoxib and placebo. Clinical Therapeutics. 2012;34(3):569-79.
57. Arena M, Morandi E, Viaggi P, Mangiavillano B, Savarese MF, Buffoli F, et al. Can I-scan colonoscopy improve colorectal polyps detection rate? Preliminary results in a screening population. Digestive and liver disease. 2012;44(28).
58. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosisFirst Edition Colonoscopic surveillance following adenoma removal. Endoscopy. 2012;44(SUPPL3):SE151-SE63.
59. Austoker J, Giordano L, Hewitson P, Villain P. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Communication. Endoscopy. 2012;44(SUPPL3):SE164-SE85.
60. Benamouzig R, Uzzan B, Deyra J, Martin A, Girard B, Little J, et al. Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-Year results of the APACC randomised trial. Gut. 2012;61(2):255-61.
61. Bisschops R, Bessissow T, Baert FJ, Ferrante M, Ballet V, Willekens H, et al. Chromo-endoscopy versus narrow band imaging in ulcerative colitis: A prospective randomized controlled trial. Gastrointestinal Endoscopy. 2012;75(4):AB148.
62. Buchner AM, Guarner-Argente C, Ginsberg GG. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center. Gastrointestinal Endoscopy. 2012;76(2):255-63.
63. Butt SK, Defoe H, Besherdas K. Quality of flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening: Are we there yet? Gut. 2012;61:A378.
64. Coe SG, Almansa C, Crook J, Patel MK, Diehl N, Staggs EG, et al. Accuracy of in vivo colorectal polyp discrimination using dual focus high definition narrow band imaging colonoscopy: A randomized controlled trial; preliminary results. Gastrointestinal Endoscopy. 2012;75(4):AB172-AB3.
65. Coe SG, Thomas C, Crook J, Ussui V, Diehl N, Wallace MB. Colorectal surveillance interval assignment based on in vivo prediction of polyp histology: impact of endoscopic quality improvement program. Gastrointestinal endoscopy. 2012 Jul;76(1):118-25.e1.
66. Coe SG, Wallace MB. Colonoscopy: new approaches to better outcomes. Current Opinion in Gastroenterology. 2012;28(1):70-5.

67. Corte C, Dahlenburg L, Selby W, Griffin S, Byrne C, Chua T, et al. Hyoscine butylbromide administered at the cecum increases polyp detection: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Endoscopy. 2012 Oct;44(10):917-22.

68. Costamagna G. Current diagnosis and management of colorectal superficial neoplastic lesions in Europe. Gastroenterological Endoscopy. 2012;54:848.

69. Courtney RJ, Paul CL, Sanson-Fisher RW, Carey ML, Macrae FA, Yoong SL. Community approaches to increasing colorectal screening uptake: A review of the methodological quality and strength of current evidence. Cancer Forum. 2012;36(1).

70. Currie A, Aldean H, Fawcett A. Improving colonoscopy outcomes using a transparent cap-a meta-analysis. Colorectal disease. 2012;14(12).

71. 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. 2012 Nov;61(11):1552-9.

72. De Wijkerslooth TR, De Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, Van Leerdam ME, et al. Reasons for participation and nonparticipation in colorectal cancer screening: A randomized trial of colonoscopy and CT colonography. American Journal of Gastroenterology. 2012;107(12):1777-83.

73. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Mathus-Vliegen EM, Dees J, Tytgat KM, et al. Adenoma detection with cap-assisted colonoscopy versus regular colonoscopy: a randomised controlled trial. Gut. 2012 Oct;61(10):1426-34.

74. De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Mathus-Vliegen EMH, Dees J, Tytgat KMAJ, et al. Adenoma detection with cap-assisted colonoscopy versus regular colonoscopy: A randomised controlled trial. Gut. 2012;61(10):1426-34.

75. Dinesen L, Chua TJ, Kaffes AJ. Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection. Gastrointestinal Endoscopy. 2012;75(3):604-11.

76. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk? World Journal of Gastroenterology. 2012;18(29):3839-48.

77. East JE, Ignjatovic A, Suzuki N, Guenther T, Bassett P, Tekkis PP, et al. A randomized, controlled trial of narrow-band imaging vs high-definition white light for adenoma detection in patients at high risk of adenomas. Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2012 Nov;14(11):e771-8.

78. Fasoulas K, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Paroutoglou G, Katsinelos T, Dimou E, et al. Endoscopic mucosal resection of giant laterally spreading tumors with submucosal injection of hydroxyethyl starch: comparative study with normal saline solution. Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques. 2012 Jun;22(3):272-8.

79. Garborg KK, Loberg M, Matre J, Holme O, Kalager M, Hoff G, et al. Reduced pain during screening colonoscopy with an ultrathin colonoscope: a randomized controlled trial. Endoscopy. 2012 Aug;44(8):740-6.

80. Garborg KK, Loberg M, Matre J, Holme O, Kalager M, Hoff G, et al. Decreased pain during colonoscopy screening with an ultra thin colonoscope: A randomized controlled trial. Endoscopy. 2012;44(4):440.

81. Garborg KK, Loberg M, Matre J, Holme O, Kalager M, Hoff G, et al. Improved colonoscopy screening with an ultra thin colonoscope: A randomized controlled trial. Gastrointestinal Endoscopy. 2012;75(4):AB179-AB80.

82. Hanly P, Skally M, Fenlon H, Sharp L. Cost-effectiveness of computed tomography colonography in colorectal cancer screening: A systematic review. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2012;28(4):415-23.

83. Hassan C, Rossi PG, Camilloni L, Rex DK, Jimenez-Cendales B, Ferroni E, et al. Meta-analysis: Adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2012;36(10):929-40.

84. Hewett DG, Rex DK. Inspection on instrument insertion during colonoscopy: a randomized controlled trial. Gastrointestinal endoscopy. 2012 Aug;76(2):381-7.

85. Ikematsu H, Saito Y, Tanaka S, Uraoka T, Sano Y, Horimatsu T, et al. The impact of narrow band imaging for colon polyp detection: a multicenter randomized controlled trial by tandem colonoscopy. Journal of gastroenterology. 2012 Oct;47(10):1099-107.

86. Jean-Jacques M, Kaleba EO, Gatta JL, Gracia G, Ryan ER, Choucair BN. Program to improve colorectal cancer screening in a low-income, racially diverse population: a randomized controlled trial. Annals of family medicine. 2012 Sep-Oct;10(5):412-7.

87. Jin XF, Chai TH, Shi JW, Yang XC, Sun QY. Meta-analysis for evaluating the accuracy of endoscopy with narrow band imaging in detecting colorectal adenomas. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2012;27(5):882-7.

88. Kaltenbach T, Rastogi A, Rouse RV, McQuaid KR, Sato T, Bansal A, et al. The valid colonoscopy study: Results of a multicenter prospective randomized controlled trial on real time colorectal polyp diagnosis using narrow band imaging (NBI). Gastrointestinal Endoscopy. 2012;75(4):AB151.

89. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, Kuipers EJ, Adami HO, Van Ballegooijen M, et al. The NordICC Study: Rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. Endoscopy. 2012;44(7):695-702.

90. Khatami S, Xuan L, Roman R, Zhang S, McConnel C, Halm EA, et al. Modestly Increased Use of Colonoscopy When Copayments Are Waived. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012;10(7):761-6.

91. Kobayashi Y, Hayashino Y, Jackson JL, Takagaki N, Hinotsu S, Kawakami K. Diagnostic performance of chromoendoscopy and narrow band imaging for colonic neoplasms: a meta-analysis. Colorectal Disease. 2012;14(1):18-28.

92. Kim HJ, Kim TO, Shin BC, Woo JG, Seo EH, Joo HR, et al. Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: a randomized controlled trial. Digestion. 2012;86(3):194-200.

93. Kolovrat M, Busic Z, Lovric Z, Amic F, Cavka V, Boras Z, et al. Mechanical bowel preparation in colorectal surgery. Collegium antropologicum. 2012 Dec;36(4):1343-6.

94. Koo JH, Leong RWL, Ching J, Yeoh KG, Wu DC, Murdani A, et al. Knowledge of, attitudes toward, and barriers to participation of colorectal cancer screening tests in the Asia-Pacific region: A multicenter study. Gastrointestinal Endoscopy. 2012;76(1):126-35.

95. Koretz RL. Invitation to screening with colonoscopy had lower participation but similar yield as CT colonography. Annals of Internal Medicine. 2012;157(2):JC2-5.

96. Kumachev A, Yan M, Berry S, Ko YJ, Martinez MCR, Shah K, et al. A systematic review and network meta-analysis of biologic agents in the first line setting for advanced colorectal cancer. PLoS ONE. 2015;10(10).

97. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. Chinese journal of cancer. 2011 Oct;30(10):682-9.

98. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jun 03;350(23):2335-42.

99. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003 Jan 01;21(1):60-5.

100. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2005 Jun 01;23(16):3697-705.

101. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. Ann Oncol. 2015 Jun;26(6):1201-7.
102. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
103. Saunders M, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Jonker D, et al. Results according to age in avex, a randomized phase 3 trial of bevacizumab with capecitabine for elderly patients with MCRC. Annals of oncology. 2013;24(3).
104. Tebbutt NC, Wilson K, Gebski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. J Clin Oncol. 2010 Jul 01;28(19):3191-8.
105. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
106. Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, et al. Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature. PLoS ONE. 2015;10(8).
107. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012 Oct 01;30(28):3499-506.
108. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1077-85.
109. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: Final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. Annals of oncology. 2015;26(6):1201-7.
110. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(1):29-37.
111. Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015 Apr;26(4):724-30.
112. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol. 2011 Jul;22(7):1535-46.
113. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010 Nov 01;28(31):4697-705.
114. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011 Jun 18;377(9783):2103-14.

115. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol. 2012 May 20;30(15):1755-62.

116. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. J Clin Oncol. 2013 Jun 01;31(16):1931-8.

117. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):663-71.

118. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010 Nov 01;28(31):4706-13.

119. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Apr 02;360(14):1408-17.

120. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. Lancet Oncol. 2013 Jul;14(8):749-59.

121. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. The New England journal of medicine. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.

122. Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. Journal of clinical oncology. 2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States;32(15 SUPPL. 1):CONFERENCE START: 2014 May 30 CONFERENCE END: Jun 3.

123. Ciardiello F, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. Journal of clinical oncology. 2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States;32(15 SUPPL. 1):CONFERENCE START: 2014 May 30 CONFERENCE END: Jun 3.

124. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Oct;96(1):156-66.

125. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014 Jul;25(7):1346-55.

126. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. The Lancet. 2014 May;Oncology. 15(6):601-11.

127. Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2015 Jul;51(10):1243-52.

128. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer. 2016 Nov 29;70:87-98.

129. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology. 2014;25(1):107-16.

130. Ciardiello F, Normanno N, Martinelli E, Troiani T, Pisconti S, Cardone C, et al. Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): A randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. Annals of oncology. 2016;27(6):1055-61.

131. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014 Jul 20;32(21):2240-7.

132. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2014 Sep;Oncology. 15(10):1065-75.

133. Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer. 2015 Jun;14(2):81-90.

134. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. The Lancet. 2014 May;Oncology. 15(6):569-79.

135. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, Saleh M, Piperdi B, Cline-Burkhardt M, et al. SPIRITT: A randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. Clinical colorectal cancer. 2015;14(2):72-80.

136. Zhao C, Zhang H, Ye Y, Sun J, Li P. Meta-analysis of TOMOX versus FOLFOX regimens for the treatment of advanced colorectal cancer. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;9(3):5616-29.

137. Petrelli F, Ghidini A, Inno A, Barni S. Mitomycin-C+ fluoropyrimidines in heavily pretreated metastatic colorectal cancer: A systematic review and evidence synthesis. Anti-Cancer Drugs. 2016;27(6):488-95.

138. Lee BY, Katon R, Herzig D, Fennerty MB. Warm water infusion during sedated colonoscopy does not decrease amount of sedation medication used. Gastrointestinal Endoscopy. 2012;76(6):1182-7.

139. Webber EM, Kauffman TL, O'Connor E, Goddard KA. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. BMC Cancer. 2015;15:156.

140. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015 Jan;26(1):126-32.

141. Yang L, Sun Y, Huang XE, Yu DS, Zhou JN, Zhou X, et al. Carcinoma microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for stage II rectal cancer. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2015;16(4):1545-51.

142. Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Acta Oncologica. 2014;53(7):852-64.

143. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. British Journal of Cancer. 2015;112(12):1888-94.

144. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst. 2009 Nov 04;101(21):1446-52.

145. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016 Sep;27(9):1746-53.

12. SEGUIMIENTO

12.1. Estrategia de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal tratado

¿Cuál es la mejor estrategia de seguimiento y con qué periodicidad debe realizarse en pacientes con cáncer colorrectal tratado?

12.1.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Considere iniciar una nueva investigación si existe alguna sospecha clínica, radiológica o bioquímica de enfermedad recurrente. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

 **Punto de buena práctica**	Considere detener el seguimiento regular cuando el paciente y el médico tratante han discutido y acordado que los posibles beneficios no compensan los riesgos de nuevas pruebas o cuando el paciente no puede tolerar otros tratamientos. Adaptado y modificado de GPC NICE, 2011

Débil a favor 2013	115. Se sugiere programar visita de seguimiento a todos los pacientes con cáncer colorrectal, 8 a 12 semanas después de haber terminado el tratamiento potencialmente curativo. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	116. Se sugiere realizar una visita de seguimiento que incluya exploración física y prueba de antígeno carcinoembrionario cada seis meses durante cinco años. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	117. Se sugiere una tomografía axial computarizada de tórax y abdomen cada año durante tres años. También se sugiere una tomografía computarizada pélvica con la misma frecuencia si el tumor primario se localizaba en el recto. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	118. Si los recursos locales y/o las preferencias del paciente excluyen el uso de la tomografía axial computarizada, se sugiere sustituir con un ultrasonido la tomografía de abdomen y de pelvis y sustituir con una radiografía de tórax la tomografía de tórax. Una frecuencia razonable para estas pruebas es cada seis a doce meses durante los tres primeros años y luego anualmente durante el cuarto y quinto año de seguimiento. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	119. Se sugiere realizar una colonoscopia de seguimiento aproximadamente un año después de la cirugía inicial. La frecuencia de las colonoscopias de vigilancia posteriores debería depender de los resultados de la anterior, pero por lo general se debería realizar cada cinco años si los resultados de la anterior colonoscopia son normales. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	120. Si una colonoscopia completa no se realizó en el transcurso del diagnóstico y la estadificación (por ejemplo, debido a una obstrucción), la evidencia sugiere hacer una colonoscopia dentro de los seis meses siguientes de haber completado la terapia primaria. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

Débil a favor 2013	121. Si el diagnóstico de recidivas extrahepáticas es incierto, se sugiere mantener al paciente en examen clínico y ofrecer imágenes repetidas a intervalos acordados entre el médico tratante y el paciente. Recomendación adaptada y modificada de GPC NICE, 2011

Débil en contra 2013	122. No se sugiere la tomografía con emisión de positrones como parte de la vigilancia de rutina en pacientes con cáncer colorrectal tratados con cirugía curativa. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

Débil a favor 2013	123. Se sugiere realizar tomografía con emisión de positrones para determinar el sitio de recurrencia en pacientes que tienen aumento del antígeno carcinoembrionario con imágenes convencionales que no identifican enfermedad metastásica. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2010

Débil a favor 2013	124. Se sugiere considerar una recurrencia con cualquier síntoma nuevo y persistente o que empeore, en especial: • Dolor abdominal, particularmente en el cuadrante superior derecho o en el flanco derecho (área hepática). • Tos seca. • Síntomas vagos constitucionales como fatiga o náuseas. • Pérdida de peso inexplicable. • Signos y/o síntomas específicos para cáncer rectal: dolor pélvico, ciática, dificultad para orinar o defecar. • No hay señales de síntomas específicos para el cáncer de colon que no fueran aplicables también al cáncer de recto. Recomendación adaptada y modificada de GPC CCO, 2012

12.1.2. Síntesis de la evidencia

La evidencia base para esta pregunta incluyó cuatro guías de práctica clínica: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorrectal cáncer (1), Cross-Sectional Imaging in Colorectal Cáncer (2), PET Imaging in Colorectal Cáncer (3) y Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer (4).

La guía NICE 2011 (1) (Anexo 15 - 2013. Tabla 9.1.1) ofrece recomendaciones para pacientes asintomáticos sometidos a tratamiento con intención curativa para cáncer colorrectal, con indicaciones sobre vigilancia con estudios de imagen como tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, y marcadores tumorales como antígeno carcinoembrionario durante los primeros tres años; acompañado del seguimiento con estudios endoscópicos como la realización de vigilancia colonoscópica. Para el seguimiento de metástasis extra-hepáticas el grupo NICE recomienda mantener al paciente en examen clínico y ofrecer imágenes repetidas a intervalos acordados entre el clínico tratante y el paciente, si el diagnóstico de recidivas es incierto.

Por su parte el grupo desarrollador de la guía CCO de 2006 (2), llevó a cabo una revisión sistemática que abarcó la detección de enfermedad recurrente durante el seguimiento de pacientes que han completado el tratamiento primario de cáncer colorrectal; basados en seis

ensayos clínicos aleatorizados evaluaron el papel de la tomografía computarizada, resonancia magnética, radiografía de tórax, abdomen y pelvis, ecografía hepática, y el rol del antígeno carcinoembrionario. Para pacientes que desarrollaron síntomas de enfermedad recurrente o presentaron aumento de marcadores bioquímicos luego del tratamiento primario para CCR, la guía CCO de 2006 también brinda recomendaciones, basadas en evidencia de tres series de caso sobre el uso de tomografía computarizada o resonancia magnética (Anexo 15 - 2013. Tabla 9.1.2).

Luego del proceso de calificación de las GPC, el grupo Cancer Care Ontario publicó a principios del año 2012 la guía: Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer; esta guía se calificó como recomendada con modificaciones de acuerdo a los criterios DELBI. El GDG consideró que las recomendaciones ofrecidas por la CCO 2012 actualizaban las recomendaciones de la Guía CCO 2006, por lo tanto en esta guía se respaldan las recomendaciones presentadas en el 2012 por la CCO.

La guía CCO 2012 realizó un proceso de adaptación de recomendaciones provenientes de once guías. La calidad de estas guías fue evaluada con el instrumento AGREE II y se concluyó por parte de los autores, que la calidad de las guías fue suficiente para permitir el desarrollo de las recomendaciones presentadas. Dichas recomendaciones fueron también analizadas por los autores de la guía del CCO y complementadas con un proceso de retroalimentación hecho por el cuerpo médico de la ciudad de Ontario. Las recomendaciones van dirigidas a pacientes con tratamiento completo para estadios II o III y sin evidencia de enfermedad en aspectos como frecuencia del seguimiento, tipo de datos de laboratorio a solicitar e imágenes diagnósticas requeridas con su respectiva frecuencia de realización. También se da una indicación sobre aquellos síntomas o signos clínicos que se relacionan con recurrencia y a los cuales el clínico debe poner especial atención (Anexo 15 - 2013. Tabla 9.1.3).

Una revisión sistemática con 13 estudios primarios y dos estudios primarios adicionales, constituyó la evidencia base para la generación de recomendaciones sobre el uso de PET como estrategia de vigilancia en CCR en la guía publicada por la CCO en 2010 (Anexo 15 - 2013. Tabla 9.1.4), resaltando la no recomendación del uso rutinario de PET durante el seguimiento; presentado la importancia del papel del PET en la determinación del sitio de recurrencia cuando se presenta un aumento del antígeno carcinoembrionario y los estudios convencionales fallan en demostrar enfermedad metastásica.

Durante la actualización se halló una revisión sistemática llevada a cabo por Baca y col. en 2011 (5) evaluando diferentes tipos de programas de vigilancia en pacientes con CCR tratados quirúrgicamente, teniendo como desenlaces principales supervivencia, tasa de detección de recurrencia y la posibilidad que una recurrencia fuese resecada con intención curativa. El estudio incluyo 15 estudios que correspondieron a nueve estudios comparativos que abarcaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados y seis estudios de una sola cohorte. Entre los estudios comparativos, tres compararon seguimiento contra no seguimiento, y los estudios restantes compararon una programa de seguimiento intensivo contra un programa menos intensivo. Los

programas incluyeron exámenes clínicos completos, examen de sangre, estudios de imagen desde radiografías hasta resonancia magnética, estudios endoscópicos y marcadores tumorales, con periodos de seguimiento de 0 a 5 años. En general, la proporción de pacientes en quienes fueron diagnosticadas recurrencias posterior a resección curativa osciló entre 4.6% a 54.5%, con una tasa de recurrencia agrupada de 25.1%; sin embargo, esta tasa podría estar subestimada ya que los estudios evaluaron recurrencias en sitios específicos. En los estudios comparativos la probabilidad de detectar recurrencias fue similar entre los brazos de seguimiento intensivo y menos intensivo, lo mismo ocurrió entre los grupos sometidos a seguimiento versus no seguimiento. En los estudios de cohortes, las recurrencias fueron más frecuentes a distancia que locales y regionales, con un 44.1% a 76.0% comparado con 8.1 a 25.4%, respectivamente. La proporción global de recurrencias susceptibles de resección con intención curativa varió entre 17.4% a 54.8%.

Referencias

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Colorectal Cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. 2011.
2. Simunovic M, Stewart L, Zwaal C, Johnston M, Diagnostic Imaging Guidelines Panel. Cross - Sectional Imaging in Colorectal Cancer. Recommendations Report. Cancer Care Ontario; 2006.
3. Chan K, Welch S, Walker-Dilks C, Raifu AO. PET Imaging in Colorectal Cancer: Recommendations. 2010.
4. Earle C, Annis R, Sussman J, Haynes AE, Vafaei A. Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer. 2012.
5. Baca B, Beart J, Etzioni DA. Surveillance after colorectal cancer resection: A systematic review. Diseases of the Colon and Rectum 2011; 54(8):1036-48.

13. REHABILITACIÓN

13.1. Estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer colorrectal

¿Cuál es la mejor estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer colorrectal?

13.1.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Los pacientes con cáncer colorrectal podrían beneficiarse de un programa de rehabilitación basado en actividad física cardiovascular que se encuentre dentro de un programa integral de manejo. Generado por el grupo desarrollador de la guía

Débil a favor 2013	125. En pacientes con cáncer colorrectal a quienes se haya realizado tratamiento con preservación de esfínter anal, se sugiere realizar valoración especializada por fisiatría para direccionar el proceso de rehabilitación. Así mismo, se sugiere la realización de ejercicios de fortalecimiento de piso pélvico direccionados por terapeuta e idealmente a través de la realización de terapia *biofeedback* del piso pélvico como estrategia de rehabilitación para el manejo de incontinencia esfinteriana. Recomendación generada por el grupo desarrollador de la guía

13.1.2. Síntesis de la evidencia

La búsqueda de literatura no arrojó revisiones sistemáticas que respondieran cual es la mejor estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer colorrectal. Nueve estudios primarios brindan información con programas de rehabilitación. El estudio de Courneya (1) fue el único ensayo clínico controlado cuyo objetivo de comparar el ejercicio de intensidad moderada definido como 20 a 30 minutos tres a cinco veces en la semana con el no realizar ejercicio en pacientes supervivientes. El desenlace principal estudiado fue calidad de vida y los secundarios fueron: satisfacción, depresión, ansiedad, fatiga y en ninguno de esto resultados se hallaron diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a las personas que mejoraron y las que no, su estado físico reporta que si existe diferencia en la calidad de vida medida con la escala FACT -C. Una limitación del estudio correspondió a la medición del ejercicio realizado por los integrantes del grupo control el cual fue autorreportado permitiendo, en la mayoría de los casos, sobreestimar los resultados. La importancia para la práctica clínica de este estudio consiste en que apoya la hipótesis que la mejoría del estado físico de los pacientes impacta de manera positiva la calidad

de vida en pacientes supervivientes de cáncer colorrectal, sin embargo, debido a su limitación no lo demuestran de manera categórica (Anexo 15 - 2013. Tabla 10.1.1).

El estudio piloto de un ensayo clínico controlado publicado por Bourke (2)incluye a 18 pacientes y plantea que se obtienen beneficios en cuanto a la calidad de vida y repercusión funcional al modificar el estilo de vida de pacientes con cáncer colorrectal, en especial con cambios relacionados con la realización de ejercicio físico y cambios dietarios. Reportan diferencias en disminución de la fatiga (p=0.005), tolerancia al ejercicio aeróbico (p=0.010) y en la relación cintura-cadera (p=0.02), sin embargo, estos resultados son preliminares y deben interpretarse con cautela.

Los restantes siete estudios corresponden a estudios observacionales como el estudio publicado por Meyerhardt en el año 2006 (3) quien compara actividad física postdiagnóstico mayor a 3 MET/horas/semana versus actividad física postdiagnóstico mayor o igual a 18 MET/hora/semana en mujeres diagnosticadas con cáncer colorrectal y cuyo objetivo es reducir la mortalidad en estas pacientes. Es importante, recordar la definición de MED que corresponde al consumo de O2 en m/min en estado de reposo por kilogramo de peso Los autores indican que una estrategia integral de manejo todos los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal podrían someterse a un programa de rehabilitación enfocado en realización de ejercicio cardiovascular con una intensidad mayor a 18 MET/hora/semana. Sin embargo, es de aclarar que la mayoría de las pacientes presentaban estadiaje I y II y su tratamiento correspondería al quirúrgico, por lo que limitaría los resultados a pacientes que cursan por tratamientos de quimioterapia adyuvante (Anexo 15 - 2013. Tabla 10.1.2).Otra investigación del mismo autor del anterior estudio (4) propone que un programa de rehabilitación basado en el aumento de la actividad física y realización de ejercicio cardiovascular (superior a 18 METs/hora/semana) en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal que han sido sometidos a tratamiento oncológico, podría reducir el riesgo de mortalidad. Describen una supervivencia libre de enfermedad con un HR de 0.51 (IC al 95% 0.26 a 0.97), sin embargo, las actividades físicas son reportadas por los pacientes (Anexo 15 - 2013. Tabla 10.1.3).

El estudio de Allgayer (5) describe a pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal después de su tratamiento quirúrgico hallan recibido o no adyuvancia con radioterapia. Estos pacientes pueden obtener beneficios con el uso de terapia con biofeedback para fortalecimiento del piso pélvico y reentrenamiento de esfínter rectal. Los beneficios obtenidos se correlacionaron con el grado de incontinencia inicial que presentaron los pacientes. Sin embargo, no presentan un análisis estadístico que compare los pacientes irradiados versus no irradiados o una prueba que analice los resultados previos y posteriores en cada grupo luego de recibir el tratamiento (Anexo 15 - 2013. Tabla 10.1.4).

Dos estudios evaluaban el papel de la rehabilitación en pacientes con cáncer de recto. Kim y colaboradores (6) ingresaron a 70 pacientes con resección anterior que habían participado en terapia con biofeedback. Los autores indican que clínicamente se presentan resultados positivos en relación con la incontinencia fecal severa; sin embargo, este estudio no presenta grupo control

(Anexo 15 - 2013. Tabla 10.1.5). El estudio de Ho del año 1996 (7) incluyó a pacientes con resección anterior o hemicolectomía quienes ingresaban a terapia con biofeedback para piso pélvico. Dentro de los resultados reportados por los autores, se describe un menor número de deposiciones diarias e incontinencias; sin embargo, esta publicación solo cuenta con siete pacientes (Anexo 15 - 2013. Tabla 10.1.6).

El estudio publicado por Ligibel y colaboradores en el 2012 (8) incluyó un pequeño grupo de pacientes con cáncer colorrectal (n=21). Se pretendía incrementar la actividad física por medio de una estrategia de motivación telefónica de los participantes en el ejercicio. Este artículo basado en la hipótesis que la mejoría del estado físico de los pacientes impacta de manera positiva la funcionalidad de los pacientes, explora una estrategia de motivación telefónica para que mejoren la actividad física. Lograron incrementar su tolerancia al ejercicio utilizando la prueba de los seis minutos con una repercusión funcional positiva en estos pacientes.

Allgayer (9) plantea la teoría que una de las explicaciones del beneficio de un programa de rehabilitación con base en ejercicio aeróbico de baja intensidad sería la modulación del sistema inmune en cuanto a la producción de citocinas pro y anti inflamatorias, sin embargo, su beneficio en la práctica clínica no ha sido aclarada.

Referencias

1. Courneya KS, Friedenreich CM, Quinney HA, Fields AL, Jones LW, Fairey AS. A randomized trial of exercise and quality of life in colorectal cancer survivors. European Journal of Cancer Care 12(4):347 -57 2003.
2. Bourke L, Thompson G, Gibson DJ, Daley A, Crank H, Adam I, et al. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: A randomized controlled pilot study. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2011; 92(5):749-55.
3. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol 2006; 24(22):3527-34.
4. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Clin Oncol 2006; 24(22):3535-41.
5. Allgayer H, Dietrich CF, Rohde W, Koch GF, Tuschhoff T. Prospective comparison of short- and long-term effects of pelvic floor exercise/biofeedback training in patients with fecal incontinence after surgery plus irradiation versus surgery alone for colorectal cancer: clinical, functional and endoscopic/endosonographic findings. Scandinavian Journal of Gastroenterology 40(10):1168 -75 2005.
6. Kim KH, Yu CS, Yoon YS, Yoon SN, Lim SB, Kim JC. Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. Dis Colon Rectum 2011; 54(9):1107-13.
7. Ho YH, Chiang JM, Tan M, Low JY. Biofeedback therapy for excessive stool frequency and incontinence following anterior resection or total colectomy. Diseases of the Colon and Rectum 1996; 39(11):1289-92.

8. Ligibel JA, Meyerhardt J, Pierce JP, Najita J, Shockro L, Campbell N, et al. Impact of a telephone - based physical activity intervention upon exercise behaviors and fitness in cancer survivors enrolled in a cooperative group setting. Breast cancer research and treatment 2012; 132(1):205-13.
9. Allgayer H, Nicolaus S, Schreiber S. Decreased interleukin-1 receptor antagonist response following moderate exercise in patients with colorectal carcinoma after primary treatment. Cancer Detection & Prevention 28(3):208-13 2004.

14. CALIDAD DE VIDA

14.1. Calidad de vida después de una cirugía colorrectal, quimioterapia o radioterapia

¿Cuál es la repercusión sobre la calidad de vida (función sexual y reproductiva, función excretora) después de una cirugía colorrectal, quimioterapia o radioterapia?

14.1.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Para la medición de la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal considere el uso de instrumentos validados en la población colombiana. Generado por el grupo desarrollador de la guía

14.1.2. Síntesis de la evidencia

Históricamente la evaluación de las terapias en cáncer se ha enfocado en los desenlaces como respuesta tumoral, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y toxicidad asociada al tratamiento y aunque estas mediciones son indudablemente importantes existe la preocupación por evaluar de manera formal y sistemática el impacto del cáncer y su tratamiento en los aspectos funcionales, psicológicos y sociales del paciente. Aunque la ubicación geográfica y cultural de los pacientes o los investigadores no influyen en la definición o medición de los desenlaces biológicos como respuesta y supervivencia, sí lo hacen cuando se quiere medir desenlaces más subjetivos como síntomas, bienestar psicológico y funcionamiento social y pueden ser altamente influenciados por factores como género y nivel socioeconómico (1;2).

La calidad de vida se define como la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones. Es un concepto extenso y complejo que engloba la salud física, el estado psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales, las creencias personales y la relación con las características sobresalientes del entorno (3; 4).

Varias organizaciones norteamericanas y europeas han asumido el reto de elaborar instrumentos de valoración de la calidad de vida. La organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC) creó en 1974 la oficina central de datos para ocuparse de todos los aspectos de los estudios fase II y III. En 1980 esta organización creó el grupo de estudio en calidad de vida y en 1986 inició una aproximación modular integrada para evaluar los pacientes que participan en estudios clínicos. En 1987 se desarrolló el primer cuestionario EORTC QLQ-C36, que se caracterizaba por ser específico para cáncer, multidimensional, fácil y rápido de completar y aplicable a un amplio rango de culturas. Con su uso se vio la necesidad de descartar algunas

preguntas por no ser informativas y se hizo una modificación sustancial en la escala de funcionamiento emocional, dando lugar a la segunda generación que fue la versión de 30 preguntas, EORTC QLQ-C30. Las áreas que cubre el nuevo instrumento reflejan la multidimensionalidad del constructo de calidad de vida. Este cuestionario fue probado en pacientes con cáncer de pulmón de 12 países con diferentes culturas (Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Noruega, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos), lo que ha permitido establecer la sensibilidad, validez, confiabilidad del instrumento (5).

El QLQ-C30 en su primera versión, incluye cinco escalas funcionales (física, funcionamiento autónomo, cognitiva, emocional y social), tres escalas de síntomas (fatiga, dolor y, nausea-vómito), estado general de salud/escala de calidad de vida, una serie de preguntas adicionales para evaluar síntomas comúnmente referidos por los pacientes con cáncer (disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea) y el impacto financiero percibido. Para la mayoría de las preguntas del QLQ C-30 se emplea una escala de respuesta tipo Likert, excepto en la escalas de funcionamiento físico y desempeño, que emplean respuestas dicotómicas y la escala estado de salud/calidad de vida que emplea una escala de siete puntos. Para una fácil representación e interpretación, todas las subescalas y las preguntas individuales son convertidas a una escala lineal de 0 a 100. Para las escalas funcionales y de calidad de vida global, la calificación mayor representa un mejor nivel de funcionamiento; para la escala de síntomas, la puntuación mayor refleja el mayor grado de sintomatología (1).

EORTC ha propuesto un acercamiento modular para valorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos (6), de manera que utiliza un cuestionario central (QLQ-CR30) complementado por un módulo específico para cada neoplasia; en el caso del cáncer colorrectal es el QLQ-CR38 (7). A partir del instrumento QLQ-CR38 se desarrolló una nueva escala más reducida (QLQ-CR29) (8), pero que conserva las propiedades de medición del instrumento original. El grupo Investigación Clínica y Gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología validó la escala QLQ-CR29, la cual se encuentra en proceso de publicación.

Un total de ocho revisiones sistemáticas fueron halladas durante la búsqueda sistemática; cinco de estas revisiones analizaba la calidad de vida luego de un procedimiento quirúrgico. A continuación se presentan los resultados de las revisiones sistemáticas:

Dunn (9) en su revisión sistemática de 2003 indica la existencia de cinco predictores de la calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal: a) características demográficas, tales como edad, sexo e ingresos; b) descriptores de la enfermedad, incluyen a estadio, sitio del tumor, presencia de estoma, terapias adyuvantes; c) tiempo desde el diagnóstico; d) soporte recibido, especialmente el apoyo recibido por su familia y grupo social; y e) factores de estilo de vida y el ejercicio en particular, juegan un rol importante para los pacientes con CCR.

El estudio de Sanoff (10) incluye 10 estudios que valoran la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal mayores de 60 años. Los autores indican que cuatro estudios incluidos valoran pacientes con cáncer metastásico (tres estudios fase II y un estudios de cohorte

de seguimiento), cinco estudios analizan sus poblaciones a corto tiempo (dentro de las seis semanas posterior a cirugía o cuatro semanas luego de completar el tratamiento de quimioterapia o radioterapia)y solo un estudio realiza el seguimiento a largo plazo (mediana: 10.4 años).Los autores manifiestan las siguientes dificultades de tipo metodológico en esta revisión sistemática: a)La gradual disminución de sujetos o pérdida de datos; b) dificultades en determinar un efecto de un tratamiento en particular con pacientes mayores de 60 años; c) inapropiados instrumentos de medición incluyendo escalas no validadas y d) tiempo corto de medición de calidad de vida. Estas falencias impiden el cálculo de una medición combinada.

Las revisiones sistemáticas que incluían datos relevantes de calidad de vida luego de la realización de un procedimiento quirúrgico son las siguientes:

Según Korolija (11), los cuestionarios de FACT-C, EORTC-C30/CR38 registran adecuada información de los dominios de calidad de vida, incluyendo los síntomas y en caso que se requiera incluir la incontinencia fecal el FIQL (Fecal Incontinential Quality of Life), se considera un instrumento adecuado. En términos de aplicación del instrumento, Korolija indica que la medición de calidad de vida debe ser realizada luego del primer mes de cirugía y antes del segundo. En su publicación describe un total de seis estudios que evalúan la cirugía laparoscópica versus cirugía abierta.

Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados publicado en el Reino Unido por Gujral y colaboradores (12), incluyó ocho estudios de los cuales seis basaron sus recomendaciones en los resultados de calidad de vida; cuatro de estos estudios presentaban metodologías robustas. De los ocho estudios incluidos, cuatro evaluaban la calidad de vida en pacientes llevados a cirugía abierta versus cirugía cerrada, los restantes comparaban diferentes técnicas anastomóticas. En dos de los cuatro estudios se presentaba una mejor calidad de vida luego de la realización de la bolsa colónica en J. En el caso de los estudios relacionados con el abordaje quirúrgico, dos estudios indicaban mejor calidad de vida a corto plazo en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.

De un total de 25 estudios incluidos por Schwenk, en la que se valora los beneficios de la cirugía laparoscópica, la calidad de vida es uno de los desenlaces de tipo secundario. Solo dos de los 25 estudios, reportan la calidad de vida postoperatoria en pacientes con cirugía laparoscópica (13). En el análisis combinado de estos dos estudios (509 pacientes) no revela diferencia en la cirugía laparoscópica versus convencional luego de dos meses de tratamiento: diferencia de media ponderada: 0,48 (IC al 95%:-8.73 a 9.69; p=0.92).

El meta-análisis de Cornish (14) publicado en el año 2007, analiza siete estudios que comparan la calidad de vida de pacientes sometidos a escisión abdominoperineal de recto versus resección anterior e indican que no hay diferencia entre los puntajes de calidad de vida general. En el mismo estudio, al comparar la resección anterior baja versus escisión abdominoperineal de recto, cinco estudios usaron el instrumento QLQ C30 y tres usaron SF - 36; no se hallaron diferencias en los puntajes. Los autores indican que estos estudios presentan amplia heterogeneidad.

Una actualización a 2010 de una revisión Cochrane (15) en la que se compara la calidad de vida de los pacientes con cáncer rectal ostomizados versus pacientes sin ostomía, concluye que no hay diferencia en los puntajes de calidad de vida. No describen pruebas combinadas debido a la heterogeneidad de los estudios.

En relación con la quimioterapia, una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados evaluó la calidad versus la prolongación de la vida en pacientes tratados con quimioterapia en cáncer colorrectal avanzado (16). Los autores indican que los ensayos clínicos focalizan sus conclusiones en los resultados de prolongación de la vida (supervivencia global, supervivencia libre de progresión o supervivencia libre de falla) en consonancia con lo anterior, la calidad de vida no es considerada el principal resultado en la quimioterapia con intensión paliativa para los estudios incluidos en este análisis.

Referencias

1. Aaronson N, Cull A, Kaasa S, Sprangers MA. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Modular Aproach to Quality of life Assesment in Oncology: An Update. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials 1996; 2:179-89.
2. Monés Xiol J. La calidad de vida. ¿Se puede medir realmente? Rev Esp Enferm Dig 2000; 92:349 - 53.
3. Grupo WHOQOL. Evaluación de la calidad de vida. ¿Por qué calidad de vida?; 1994. Foro Mundial de la Salud 1996; 28.
4. Felce D, Perry J. Quality of life: Its definition and measurement. Research in developmental disabilities 1995; 16(1):51 -74.
5. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5):365 -76.
6. Sprangers MAG, Cull A, Bjordal K, Gr+©nvold M, Aaronson NK. The European Organization f or Research and Treatment of Cancer approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. Quality of Life Research 1993; 2(4):2 87-95.
7. Sprangers MAG, Te Velde A, Aaronson NK. The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). Eur J Cancer 1999; 35(2):238-47.
8. Whistance RN, Conroy T, Chie W, Costantini A, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ -CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. European Journal of Cancer 45(17):3017-26 2009.
9. Dunn J, Lynch B, Aitken J, Leggett B, Pakenham K, Newman B. Quality of life and colorectal cancer: A review. Australian and New Zealand Journal of Public Health 2003; 27(1):41-53.
10. Sanoff HK, Goldberg RM, Pignone MP. A systematic review of the use of quality of life measures in colorectal cancer research with attention to outcomes in elderly patients. Clin Colorectal Cancer 2007; 6(10):700-9.
11. Korolija D, Sauerland S, Wood-Dauphinee S, Abbou CC, Eypasch E, Garcia Caballero M, et al. Evaluation of quality of life after laparoscopic surgery: Evidence-based guidelines of the European Association for endoscopic surgery. Surgical Endoscopy 2004; 18(6):879-97.

12. Gujral S, Avery KNL, Blazeby JM. Quality of life after surgery for colorectal cancer: Clinical implications of results from randomised trials. Supportive Care in Cancer 2008; 16(2):127-32.

13. Schwenk W, Haase O, Neudecker JJ, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; 1.

14. Cornish JA, Tilney HS, Heriot AG, Lavery IC, Fazio VW, Tekkis PP. A meta -analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14(7):2056-68.

15. Pachler J, WilleJorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;6.

16. de Kort SJ, Willemse PHB, Habraken JM, de Haes HCJM, Willems DL, Richel DJ. Quality of life versus prolongation of life in patients treated with chemotherapy in advanced colorectal cancer: A review of randomized controlled clinical trials. Eur J Cancer 2006; 42(7):835-45.

15. CUIDADO PALIATIVO

15.1. Manejo paliativo de los síntomas más comunes del paciente con cáncer colorrectal

¿Cuál es el manejo paliativo de los síntomas más comunes (dolor, nauseas, vómito, estreñimiento, obstrucción intestinal maligna) del paciente con cáncer colorrectal?

15.1.1. Recomendaciones

Débil a favor 2013	126. Se sugiere el uso de analgésicos, antieméticos y medicamentos antisecretores, solos o en combinación para aliviar los síntomas de obstrucción intestinal maligna inoperable. Recomendación adaptada y modificada de GPC SIGN, 2011

15.1.2. Síntesis de la evidencia

Un manejo adecuado de los síntomas físicos y emocionales en los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal permite mejorar su calidad de vida y la de sus familiares. Dentro de los síntomas más comunes experimentados por los pacientes en su enfermedad avanzada se encuentran: dolor, nauseas, vómito, estreñimiento y obstrucción intestinal maligna. La continua comunicación del paciente con un equipo multidisciplinario le permitirá afrontar las diferentes etapas de su enfermedad y es por esto, que la remisión del paciente a una unidad de soporte y cuidado paliativo debe ser realizada cuanto antes y no solamente en la etapa terminal.

Luego del proceso de calificación de las GPC, el grupo Scottish Intercollagiate Guidelines Network (SIGN) publicó a finales del año 2011, una guía sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer colorrectal (1); esta guía fue calificada como recomendada con modificaciones de acuerdo a los criterios DELBI. La guía describe el manejo del paciente con cáncer colorrectal. En relación con el dolor, cuyo síntoma es el más frecuente en los pacientes con cáncer colorrectal; indican los autores de esta guía que puede ser debido al tumor, obstrucción intestinal, metástasis hepáticas o compromiso del plexo celiaco. El dolor puede responder a opioides y a medicamentos adicionales tales como gabapentina, amitriptilina o ketamina puede ser usada. El dolor perineal y el tenesmo pueden responder a opioides y a gabapentina.En la mayoría de los casos la administración de analgésico, antieméticos y fármacos antisecretores permitirá controlar el dolor visceral y tipo cólico, las nausea y el vómito (Anexo 15 - 2013. Tabla 12.1.1)

Los autores de la guía indican que no hay evidencia de que los suplementos nutricionales, nutrición parenteral o enteral ayuden a prevenir la caquexia en pacientes con enfermedad avanzada, sin embargo se debe tener en cuenta el estadio del paciente, el estado nutricional y

sus comorbilidades en etapas tempranas de la enfermedad para realizar una adecuada indicación de soporte nutricional. Para que este soporte beneficie al paciente la remisión al nutricionista dietista y/o grupo de soporte debe ser oportuno.

El Instituto Nacional de Cancerología en sus protocolos de manejo (2) describe la estrategia de soporte oncológico, dolor y cuidado paliativo basados en las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud (3) y del Sistema Nacional de Salud español (4). Algoritmo 5.

Referencias

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; 2011.
2. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Protocolos de manejo del paciente con cáncer. Bogotá: 2010.
3. Word Health Organization. Palliative Care (Care control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes; module 5). 2007.
4. Sistema Nacional de Salud Español. Estrategia de Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Madrid: 2007.

16. ASPECTOS DE PATOLOGÍA

16.1. Estándares de calidad del reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas, y otros especímenes

¿Cuáles deben ser los estándares de calidad del reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas (colon y recto), y otros especímenes (mucosectomía)?

16.1.1. Recomendaciones

 **Punto de buena práctica**	Se debería consultar un equipo multidisciplinario sobre si es recomendable o no realizar resección quirúrgica de un adenocarcinoma pT1; si la resección quirúrgica se recomienda, se debe considerar la posibilidad de obtener la opinión de un segundo histopatólogo dado que existe variación en la evaluación de las características de alto riesgo. Adaptado y modificado de GPC IARC

 **Punto de buena práctica**	Los programas de patología deberían tener una política sobre la metodología de las mediciones de tamaño de las lesiones removidas endoscópicamente, y deberían monitorizar regularmente la exactitud de las mismas. La desviación entre el tamaño real y las mediciones de los patólogos y endoscopistas debería ser minimizada. Adaptado y modificado de GPC IARC

 **Punto de buena práctica**	Las decisiones de tratamiento que dependen del tamaño de la lesión deberían tener en cuenta el potencial de imprecisión en la medición del tamaño. El equipo multidisciplinario debería considerar apartarse de las categorías de tamaño recomendadas en los algoritmos de tratamiento y vigilancia, si la revisión de un caso indica que hay suficiente razón para dudar de la exactitud de la medición. Tales casos deberían ser llevados a junta de expertos para la toma de decisiones. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	Todas las biopsias y las lesiones identificadas en un programa de tamización y la subsecuente resección de especímenes deberían ser reportadas en un informe o formato electrónico de manera oportuna en el 100% de los casos. El formato debería ser enviado al médico tratante, al registro de cáncer pertinente y al programa de tamización. Adaptado y modificado de GPC IARC

Punto de buena práctica	Considere reportar la correlación entre el diagnóstico histológico de biopsias y las resecciones. Cualquier falta de correlación debería ser discutida por un equipo multidisciplinario y los resultados de esta discusión deberían documentarse. Adaptado y modificado de GPC IARC

Débil a favor 2013	127. Debido a la mejorada reproducibilidad diagnóstica de la clasificación revisada de Viena, se sugiere el uso de esta clasificación en un formato modificado para lesiones detectadas en la tamización para así asegurar una comunicación internacional constante y la comparación de la histopatología de biopsias y especímenes de resección. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	128. Se sugiere utilizar sólo dos grados en el reporte de neoplasia intraepitelial colorrectal (bajo grado y alto grado), para reducir al mínimo el error intraobservador e interobservador. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	129. Se sugiere reportar los adenocarcinomas colorrectales de acuerdo con la clasificación TNM vigente al momento del diagnóstico. La versión del TNM debería indicarse así: pT4 pN2 pM1 (versión 7). Esto puede abreviarse aún más a pT4N2M1 (V7). Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	130. Se sugiere utilizar la clasificación de la OMS de los adenomas en: tubulares, tubulo-vellosos y vellosos. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	131. Debido al alto riesgo de cáncer colorrectal asociado con lesiones planas y/o deprimidas, se sugiere que estas sean reportadas como lesiones no polipoides y adicionalmente, clasificadas con la clasificación de París. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	132. Se sugiere que el patólogo verifique la remoción completa de las lesiones neoplásicas (márgenes libres) y la ausencia de invasión de la submucosa en especímenes de biopsias. En la actualidad se recomienda un margen de sección de 1 mm. Se sugiere que los casos de extirpación incompleta o de incertidumbre sobre la invasión de la submucosa se destaquen en el informe de patología. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	133. Se sugiere realizar el subestadiaje de los cánceres T1 para determinar el riesgo de enfermedad residual. Se debería considerar el método apropiado que puede variar dependiendo de la morfología de la lesión (Kikuchi/Haggitt o medición). En la actualidad se recomienda para lesiones no polipoides los estadios de Kikuchi y para lesiones pedunculadas los de Haggitt. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	134. Se sugiere reportar las características de alto riesgo para enfermedad residual tales como un borde de sección menos o igual a 1 mm, la pobre diferenciación y la invasión linfática y vascular. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	135. Se sugiere que el patólogo mida cuidadosamente el tamaño de las lesiones al milímetro más próximo en la lámina de hematoxilina y eosina, o en el espécimen fijado cuando la mayor dimensión de la lesión no puede ser medida en la lámina. Las mediciones de endoscopia son menos precisas y solo deberían utilizarse cuando sea estrictamente necesario; por ejemplo, si la lesión está fragmentada. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

Débil a favor 2013	136. Dadas las pequeñas dimensiones de la capa submucosa, la infiltración dentro del nivel de la submucosa se sugiere medir en micras desde la línea de fondo de la muscularis mucosae. Recomendación adaptada y modificada de GPC IARC

16.1.2. Síntesis de la evidencia

La evidencia base para esta pregunta abarcó una guía de práctica clínica Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis IARC 2010 (1), calificada como muy recomendada a través del instrumento DELBI y que se consideró adecuada para adaptación de acuerdo a su evaluación en este proceso. Esta GPC ofrece recomendaciones sobre la información y calidad del reporte histopatológico referente a especímenes quirúrgicos que pueden resultar de cualquier intervención médico-quirúrgica relacionada con cáncer colorrectal. La búsqueda de actualización arrojó cuatro estudios (2-5) que abarcaron conceptos prácticos sobre la evaluación histopatológica de lesiones precursoras y cáncer colorrectal; y un estudio (6), evaluando la significancia pronóstica de la localización de los ganglios linfáticos metastásicos en cáncer rectal luego de la neoadyuvancia con quimiorradiación. Se consideró que las conclusiones de los estudios revisados iban encaminadas en la misma dirección de las recomendaciones propuestas por la guía IARC 2010, y no se generaron modificaciones.

La guía IARC 2010 (1) en una de sus recomendaciones indica que mínimo en un 90% de los casos, las biopsias y especímenes quirúrgicos deben ser sometidos a estudio histopatológico; sin embargo el grupo desarrollador de la guía consideró la modificación de esta recomendación y llegó a la conclusión que en el 100% de los casos, las biopsias y especímenes quirúrgicos productos de programas de tamización y resección de lesiones, deben ser sometidas a evaluación anatomopatológica, teniendo en cuenta además que de esta manera son manejadas actualmente este tipo de muestras en la práctica clínica en el contexto colombiano. El GDG desarrolló como propuesta un protocolo de patología para el reporte del estudio de especímenes de pacientes con cáncer primario de colon y recto (Anexo 18 - 2013).

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First ed. Luxembourg: 2010.
2. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: Prognostic significance and quality of pathology reporting. Cancer 2012; 118(3):628-38.
3. Vieth M, Quirke P, Lambert R, Von Karsa L, Risio M. Annex to Quirke et al. Quality assurance in pathology in colorectal cance r screening and diagnosis: Annotations of colorectal lesions. Virchows Archiv 2011; 458(1):21-30.
4. Rubio CA, Jonasson JG, Nesi G, Mazur J, Olafsdottir E. The size of colon polyps revisited: Intra -and inter-observer variations. Anticancer Res 2010; 30(6):2419-23.
5. Pizarro-Moreno A, Cordero-Fernández C, Garzón-Benavides M, Cayuela A, Bozada-Garcia JM, Sobrino-Rodríguez S, et al. Malignant colonic adenomas. Therapeutic criteria. Long-term results of therapy in a series of 42 patients in our healthcare area. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2009; 101(12):830-6.
6. Leibold T, Shia J, Ruo L, Minsky BD, Akhurst T, Gollub MJ, et al.Prognostic implications of the distribution of lymph node Metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. J Clin Oncol 2008; 26(13):2106-11.

17. CUIDADO DE LA OSTOMÍA

17.1. Cuidado de las ostomías en los pacientes con cáncer colorrectal, por parte del personal de enfermería

¿Cuál es el cuidado de las ostomías en los pacientes con cáncer colorrectal, por parte del personal de enfermería?

17.1.1. Síntesis de la evidencia

Los pacientes con cáncer tienen necesidades complejas que requieren un abordaje multidisciplinario el cual garantiza un enfoque coherente y equitativo en la planificación y gestión de la atención. En este sentido se debe reconocer el papel de la enfermería como parte de un equipo integral (1). Los trabajadores de la salud que tienen poca experiencia en cuidados de ostomía y su rehabilitación no pueden proporcionar la educación, cuidado y apoyo que el paciente requiere, situación que puede afectar la atención en salud; una alternativa a esta circunstancia, es involucrar al personal de enfermería en la atención y educación del paciente y de sus cuidadores (2). La provisión de cuidados de la ostomía por parte de enfermería comienza antes de la cirugía y continúa a través del período posoperatorio y de rehabilitación (3).

La educación en la fase preoperatoria es importante para todos los pacientes y cuidadores porque permite que estos se involucren lo antes posible en todos los aspectos relacionados con la cirugía e incluso puedan tomar decisiones informadas sobre aspectos relacionados con la cirugía y el posterior mantenimiento y cuidado de la ostomía (4). La orientación preoperatoria incluye una explicación sobre el tipo de estoma que se realizará al paciente, el aspecto y las funciones de la ostomía, es importante ofrecer información relacionada con las implicaciones psicosexuales y reproductivas de la cirugía y, asesorar en relación a las opciones de bolsas y accesorios tales como mini-bolsas y cubiertas de bolsa para favorecer la imagen corporal (2).

Tareas tan simples en el manejo de una ostomía, como vaciar y cambiar la bolsa después de la hospitalización requieren cierto nivel de entrenamiento, por lo cual es importante un programa de educación organizado que permita al paciente adquirir las habilidades necesarias antes del egreso (5). Otras tareas más complejas como aprender a reconocer las complicaciones asociadas a la ostomía también requieren de educación por parte del personal de enfermería especializado en atención de ostomías.

El cuidado posoperatorio por parte de la enfermera incluye el cuidado de la ostomía, de la herida abdominal y perineal, la estabilización del drenaje y el manejo de las complicaciones asociadas a la ostomía (2). Dichas complicaciones pueden, según Collwell y Beitz (5), dividirse en dos categorías: las complicaciones del estoma y las complicaciones periestomales. Las primeras afectan la ostomía per se y las segundas afectan la piel que rodea el estoma, algunas de estas complicaciones que son manejadas por el personal de enfermería son: la retracción del estoma, el prolapso, dermatitis periestomal, candidiasis, foliculitis o trauma periestomal. La prevalencia y

las consecuencias adversas asociadas con estas complicaciones refuerzan la necesidad de atención del estoma y la piel periestomal durante el postoperatorio inmediato y por al menos durante el años siguiente a la realización de la ostomía si esta es de largo plazo (3).

Referencias

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; 2011. Guía de práctica clínica para pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto | 2013 Guía No. 2013 - 20
2. Toth PE. Ostomy care and rehabilitation in colorectal cancer.: Elsevier; 2006 p. 174-7.
3. Registered Nurses´ Association of Ontario. Ostomy Care and Management. Toronto, Canada: Registered Nurse s´ Association of Ontario; 2009.
4. Colwell JC, Gray M. Does Preoperative Teaching and Stoma Site Marking Affect Surgical Outcomes in Patients Undergoing Ostomy Surgery? Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing 2007; 34(5):492.
5. Colwell JC, Beitz J. Survey of wound, ostomy and continence (WOC) nurse clinicians on stomal and peristomal complications: a content validation study. Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing 2007; 34(1):57.

18. EVALUACIÓN ECONÓMICA

18.1. Priorización de las evaluaciones económicas para la guía de práctica clínica en cáncer de colon y recto

El amplio número de intervenciones y procedimientos que son considerados en el marco de una guía de práctica clínica, hace necesaria la priorización de las recomendaciones que serán sujetas a evaluaciones económicas, éste ejercicio fundamental que tiene como objetivo la demarcación cuidadosa y detallada de las alternativas que por sus características específicas, requieren el desarrollo de dicho análisis.

De esta manera, y atendiendo a la recomendación descrita en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral (1), como documento base en la realización de la presente Guía, se llevó a cabo un proceso de priorización del que se obtuvo como resultado, el número de alternativas que fueron objeto de evaluación económica para la Guía de práctica clínica en cáncer de colon y recto.

La primera fase del proceso de priorización fue desarrollada de manera independiente por el grupo desarrollador (GDG) y el grupo gestor (GG). Cada uno de ellos, según los criterios establecidos por la guía metodológica (1), dio una calificación cualitativa al grado de prioridad en la realización de una evaluación económica respecto a cada una de las recomendaciones asociadas a las preguntas formuladas para la guía.

Para dar cumplimiento a los objetivos de dicha actividad, se diseñó un formulario electrónico en Access, basado en las herramientas 20 (Matriz para el GDG) y 21 (Matriz para el GG) propuestas por la Guía Metodológica(1), en donde se encuentran reunidas cada una de las preguntas clínicas generadas (Paso 6: Formulación de las preguntas y Paso 7: Definición de los desenlaces) y sus respectivas recomendaciones (Paso 14: Formulación de Recomendaciones), de manera que luego de examinar los criterios de priorización, se pudiera establecer una recomendación cualitativa acerca de la realización de una evaluación económica para cada una de las recomendaciones.

En el caso del GDG, la herramienta electrónica (Herramientas 20. Matriz para el GDG) fue distribuida entre sus miembros, específicamente el equipo de evaluaciones económicas para la Guía de práctica clínica en Cáncer de Colon y Recto, con el propósito de que cada integrante desarrollara el ejercicio individualmente y bajo los siguientes criterios:

Los criterios para no realizar evaluaciones económicas fueron:

1. Ésta ya ha sido realizada en el contexto local y publicada en la literatura.
2. No hay diferencias apreciables en los costos actuales o esperados de las alternativas consideradas.
3. La opción más efectiva también es la que cuesta menos.

4. Solo existe una alternativa.

Los criterios para realizar evaluaciones económicas fueron:

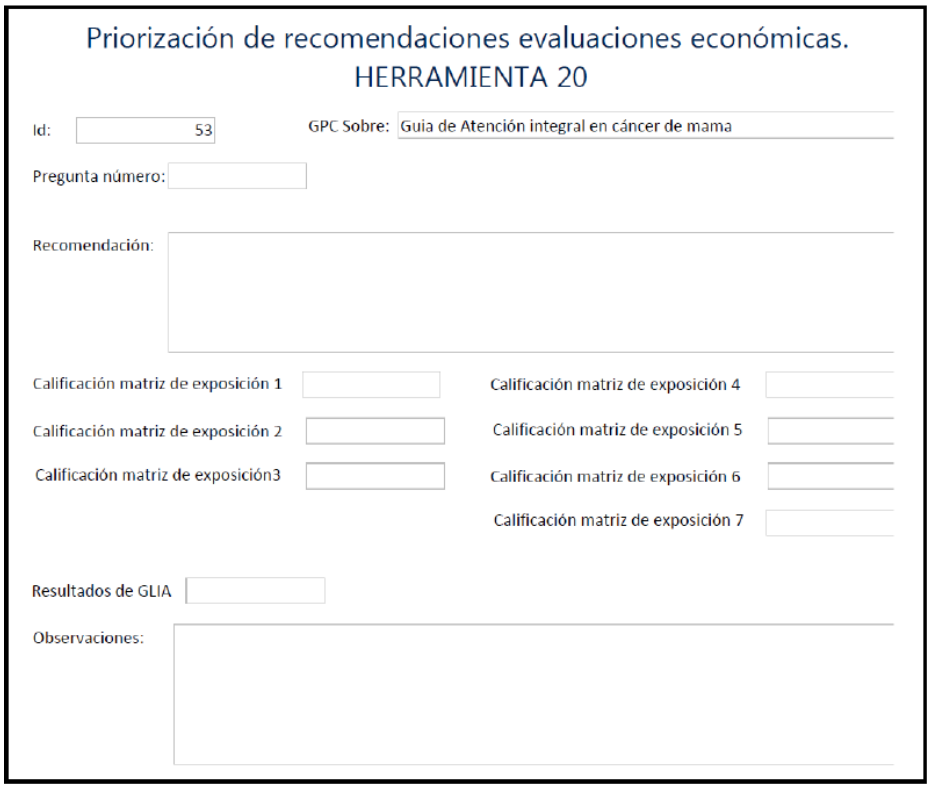
1. Hay mucha variación en la práctica clínica actual.
2. Hay evidencia de buena calidad en desenlaces finales en salud (por ejemplo, reducción de la mortalidad) para las alternativas en comparación.
3. Hay mucha incertidumbre sobre la relación de costo-efectividad de la alternativa clínica en cuestión.
4. El cambio en la práctica clínica podría traer grandes beneficios en términos de salud (por ejemplo, vacunas).
5. El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto grande en costos y en el presupuesto del sistema de salud (por ejemplo, tratamientos para cáncer terminal).

Cada una de las recomendaciones fue calificada como de alta, moderada o baja prioridad, según los criterios establecidos en la guía metodológica:

- A: Alta prioridad: efectividad y eficacia con significancia clínica y alta calidad de evidencia. Ej.: Efectividad demostrada por meta análisis y ensayos clínicos de alta calidad.
- M: Moderada prioridad: evidencia y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia alta o moderada.
- B: Baja prioridad: ausencia de efectividad y eficacia con alta calidad de evidencia. Resultados de efectividad con evidencia de muy baja calidad.

Posteriormente, se llevaron a cabo dos sesiones de trabajo, en las que se examinaron los resultados y se discutieron los las discrepancias, generando una nueva y única herramienta que reúne el concepto unificado de todo el grupo. En la figura 10 se muestra el formulario electrónico diseñado para la herramienta 20.

Figura 10 Formulario electrónico HERRAMIENTA 20. Matriz para el GDG: Priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas.



La herramienta 20 incluyó 32 formularios en total, que representaron el número de preguntas clínicas que fueron generadas. Los formularios cuentan con un consecutivo para dar seguimiento a cada registro, seguido del nombre de la guía objeto de priorización. El siguiente ítem del formulario, describe la pregunta clínica y el número que le haya sido asignado en la formulación previamente establecida por el grupo desarrollador (Cada formulario corresponde a una pregunta). La siguiente casilla registra la o las recomendaciones generadas para dicha pregunta, el nivel de evidencia y el grado de recomendación de cada una de ellas. Se dispone también de varias casillas de calificación, matriz de exposición, en caso de haber más de una recomendación y un espacio final para observaciones.

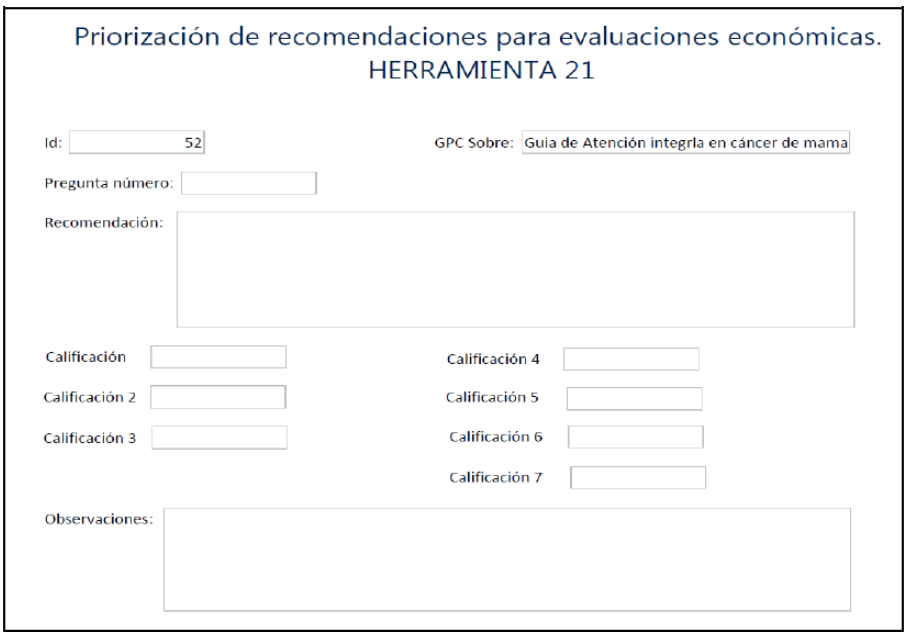
Dentro del formulario, tal como lo recomienda la guía metodológica, se muestra un ítem dirigido a la calificación GLIA para cada recomendación generada, sin embargo, el diligenciamiento de dicho requerimiento, no fue llevado acabo dado que para obtener una calificación objetiva en cuanto a la implementación de determinada alternativa, es necesaria la opinión y el conocimiento de diferentes actores del sistema que puedan ofrecer argumentos sólidos y estructurados al respecto y como se mencionó previamente, la herramienta 20 fue desarrollada específicamente por el grupo económico de la guía de práctica clínica en cáncer de colon y recto.

Por su parte, el grupo gestor GG (Ministerio de la Protección Social), desarrolló de forma independiente la herramienta 21 (Matriz para el grupo gestor) bajo los criterios establecidos por

la guía metodológica para este caso, que incluyen el impacto en el Sistema de Salud, y el grado en que la recomendación está siendo otorgada en el contexto del SGSSS mediante mecanismos de excepción como el Comité Técnico Científico CTC y la Tutela.

La herramienta 21 cuenta con el mismo número de formularios que la herramienta 20, así como con los ítems descritos previamente, lo cual hace que la diferencia en el diligenciamiento de ambas herramientas obedezca fundamentalmente a los criterios para otorgar el grado de prioridad del análisis económico para cada recomendación. En la figura 11 se muestra la herramienta 21.

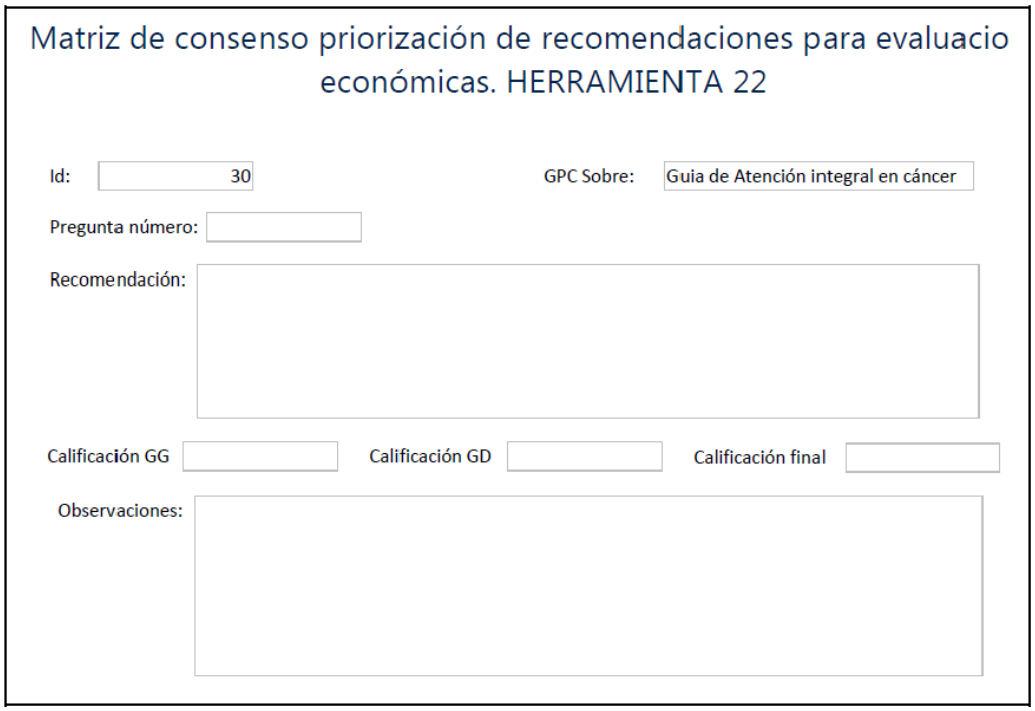
Figura11. Formulario electrónico HERRAMIENTA 21. Matriz para el grupo gestor: Priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas.



Una vez cada uno de los grupos diligenció de forma independiente los formularios correspondientes, se programó una reunión entre ambas partes con el objetivo de presentar los resultados y discutir las discrepancias generadas de manera que tras la exposición fundamentada de los argumentos técnicos y científicos que dieron lugar a las respectivas calificaciones se alcanzara un acuerdo respecto al grado de prioridad.

El consenso entre ambas partes fue igualmente consignado en un formulario diseñado específicamente con este objetivo. Figura 12.

Figura 12. Formulario electrónico. HERRAMIENTA 22. Matriz de consenso priorización de recomendaciones para la evaluación económica.



Cada formulario diligenciado, constituye un registro individual que hace parte de una gran base de datos en donde se guarda la información reunida a través de todo el proceso de priorización por cada una de las herramientas diligenciadas.

De esta forma se dio por finalizado el proceso de priorización de las evaluaciones económicas para la Guía de práctica clínica en cáncer de colon y recto que como resultado, se estableció la necesidad de realizar un total de cinco evaluaciones económicas que son relacionadas a continuación.

Los reportes completos, formularios, y base de datos están disponibles para su consulta en la página web dispuesta para el seguimiento del desarrollo de las guías de práctica clínica que adelanta el Instituto Nacional de Cancerología:

http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=480&conID=1191

En la tabla 10 se muestran las recomendaciones que fueron priorizadas para evaluación económica

Tabla 10. Recomendaciones priorizadas para evaluación económica

Pregunta número	Recomendación	Calificación de la evidencia	GG	GDG	Consenso
Numeral 5.3 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición	1. Se sugiere que la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea sangre oculta en materia fecal inmunoquímica cada dos años o colonoscopia cada diez años, cuando esta se encuentre disponible.	Baja	A	A	Alta
Numeral 7.9 Indicación de la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal	Se sugiere la resección laparoscópica (incluida la laparoscopia asistida) como una alternativa a la resección abierta para individuos con cáncer colorrectal en quienes tanto la cirugía laparoscópica como la cirugía abierta se consideran adecuadas.	No descrito en la guía fuente	M	A	Alta
Numeral 8.8 Opciones de tratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectalmetastásico	Al ofrecer múltiples drogas quimioterapéuticas a pacientes con cáncer colorrectal avanzado y metastásico se recomienda considerar una de las siguientes secuencias de quimioterapia a menos que estén contraindicadas: 1.FOLFOX (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de monoterapia con irinotecan como tratamiento de segunda línea. 2.FOLFOX como tratamiento de primera línea seguido de FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como tratamiento de segunda línea. 3. XELOX (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como tratamiento de segunda línea. 4. Bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo o irinotecan para primera y segunda línea, es recomendado como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectalmetastásico en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad.	Alta Alta Alta Alta	A A A B	B B B A	Alta Alta Alta Alta
	5. Cetuximab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo o irinotecan para primera y segunda línea, es recomendado como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS nativo en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad.	Alta	M	A	Alta

Pregunta número	Recomendación	Calificación de la evidencia	GG	GDG	Consenso
	6. No se sugiere el uso de cetuximab en combinación con irinotecan para la segunda línea o para tratamiento subsecuente de cáncer colorrectal metastásico posterior a la falla de un régimen de quimioterapia que contenga irinotecan.	No descrito en la guía fuente	B	A	Alta
Numeral 8.10 Factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado	Se recomienda en cáncer colorrectal metastásico realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS	Alta	B	A	Alta

18.2. Metodología de las evaluaciones económicas

Revisión sistemática

De acuerdo a lo recomendado en el manual metodológico se realizó una revisión sistemática de la literatura para cada una de las preguntas económicas. Se desarrollaron estrategias de búsqueda para las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane (HTA, NHS EconomicEvaluationDatabase) yEconLit (CSA). En los informes de las tecnologías evaluadas se muestran las estrategias de búsqueda usadas para cada una de las bases.

De los artículos identificados en la búsqueda, se hizo una primera selección basada en la lectura de los títulos, donde se descartaron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente, se realizó la lectura del resumen y se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión y no cumplían los de exclusión para cada una de las tecnologías evaluadas. Los artículos seleccionados fueron revisados en texto completo y calificados, para evaluar la validez interna, usando la plantilla de lectura crítica de literatura económica correspondiente a la Herramienta 19 de la Guía Metodológica (1).

La revisión de la literatura económica para esta guía, tuvo un objetivo diferente a una revisión sistemática de literatura de estudios clínicos, debido a la heterogeneidad existente en las metodologías, el reporte de resultados y las unidades de efectividad de las evaluaciones económicas, no existe un desarrollo de síntesis o meta-análisis de resultados económicos en la literatura científica. De otro lado, los resultados de una evaluación económica no son adaptables al contexto local porque los modelos de evaluación económica no incorporan la diferencia en precios relativos entre diferentes países. Por lo tanto, el propósito de evaluar tales artículos con la Herramienta 19 fue el de proporcionar información acerca de los modelos utilizados en los análisis, de los supuestos utilizados en el diseño de esos modelos, datos de eficacia de las intervenciones y de las dificultades encontradas en el desarrollo de los estudios, que sirvieron de mecanismo de retroalimentación para el desarrollo de las evaluaciones económicas de esta guía.

Enmarcación de la evaluación económica

De acuerdo al manual metodológico este paso incluyó la identificación y descripción de:

1. Ámbito de comparación de la evaluación económica
2. Población objetivo
3. Perspectiva de análisis a ser adoptada
4. Horizonte temporal
5. Opciones de salud consideradas
6. Consecuencias en salud
7. Datos clínicos
8. Costos asociados
9. Presentación de los resultados

Ámbito de comparación

Como lo recomienda el manual metodológico el ámbito de comparación fue intra patología, que para la presente guía fue el cáncer de colon y recto. Debido a que existen estrategias que afectan diferentes puntos de la historia natural del cáncer de colon y recto, desde estrategias de prevención secundaria (tamización), estrategias una vez se ha desarrollado la enfermedad (cirugía yseguimiento) y terapias para estados avanzados; el ámbito de comparación seleccionado permitió evaluar y comparar estas estrategias.

Población objetivo

Para esta guía se distinguieron dos poblaciones objetivo dependiendo del tipo de intervención. Para intervenciones de prevención secundaria, la población objetivo son los hombres y mujeres adultos sin cáncer y sin antecedente de cáncer de colon y recto familiar; esta población se beneficiaría de las intervenciones en mención (disminución en el riesgo de enfermar por cáncer de colon y recto en estados avanzados). La segunda población objetivo correspondió a los enfermos de cáncer, la cual a su vez se subdividió en dos grupos: los pacientes con cáncer temprano para los cuales aplicarían estrategias como la cirugía y los pacientes en estados avanzados para los cuales aplicarían estrategias de tratamiento.

Perspectiva de análisis a ser adoptada

La perspectiva del análisis fue la del tercer pagador. Ésta perspectiva solo incluye los costos directos en que incurre el sistema de salud. Una perspectiva más amplia como la social no fue adoptada debido a la falta de información y a las dificultades técnicas para estimarla.

Horizonte temporal

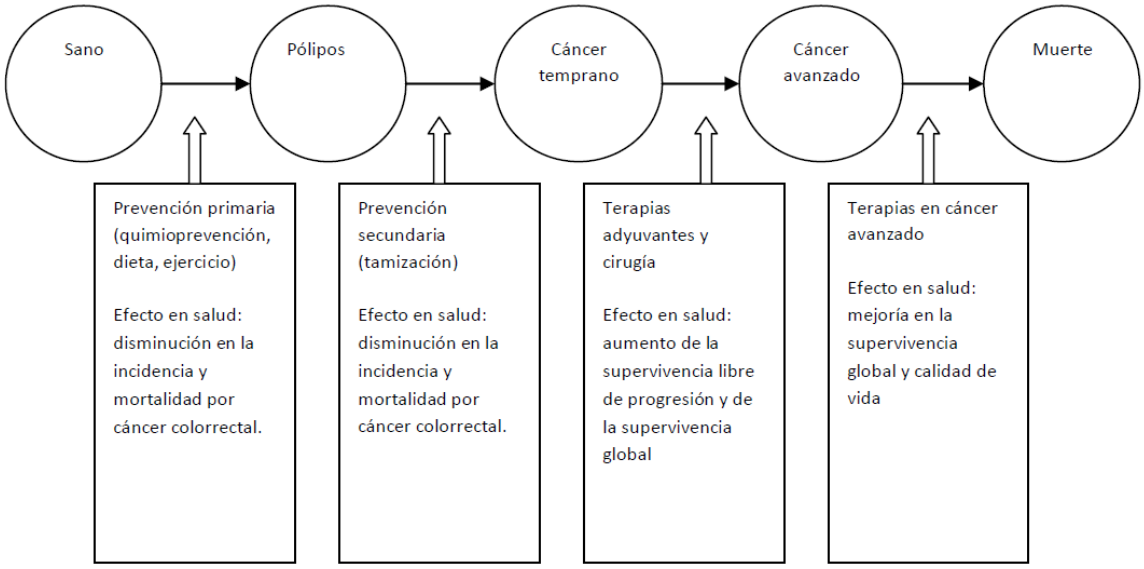
El horizonte temporal fue la expectativa de vida de los hombres y mujeres colombianos (76 años). Al ser el cáncer una enfermedad crónica en la cual los eventos pueden ocurrir después de terminados los tratamientos en evaluación se debe usar un horizonte temporal lo suficientemente largo para poder evaluar todos los posibles desenlaces asociados a la enfermedad y a las intervenciones.

La longitud en años del horizonte temporal dependió de la intervención evaluada, para las intervenciones de prevención secundaria el horizonte fue de alrededor de 20 a 30 años (la edad de inicio de la tamización para cáncer de colon y recto es 50 años). Para el caso de los tratamientos en cáncer temprano el horizonte fue de alrededor de 20 años y para los tratamientos en estados avanzados de la enfermedad fue de mínimo 5 años. Estos tiempos fueron suficientes para evaluar los desenlaces importantes para la evaluación, que son el tiempo a recaída (supervivencia libre de enfermedad) y el tiempo a muerte (supervivencia global).

Alternativas clínicas relevantes

La historia natural del cáncer de colon y recto inicia desde pólipos hasta cáncer invasor. En la historia natural de la enfermedad existen intervenciones de prevención secundaria y manejo del paciente que ya tiene la enfermedad modificando el curso de la misma, como se muestra en la figura 13.

Figura13 Intervenciones dentro de la historia natural del cáncer de colon y recto.



Comparador

Las intervenciones fueron evaluadas en comparación con la alternativa (o alternativas), que tiene(n) mayor probabilidad de ser sustituida(s) por las intervenciones en la práctica real, para el caso colombiano las intervenciones incluidas en el Plan Obligatorio de Salud (POS). El tratamiento que se eligió como base de comparación fue de gran influencia en el estudio de evaluación económica. Para el cálculo, fue un requisito indispensable que la alternativa de referencia elegida fuera pertinente para el mismo grupo de pacientes y con la misma indicación que las intervenciones en evaluación.

Evaluación de los desenlaces

En las evaluaciones económicas se usaron desenlaces finales en salud; estos fueron la supervivencia libre de enfermedad expresada en años de vida ganados libres de enfermedad (AVGLE) y la supervivencia global expresada en años de vida ganados (AVG). En la tabla 11 se definen los desenlaces usados en las evaluaciones económicas.

Tabla 11. Desenlaces usados en las evaluaciones económicas

Desenlace	Definición
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la recaída de la enfermedad o muerte por cualquier causa
Supervivencia global	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa

El manual metodológico recomienda el uso de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de efectividad de las intervenciones evaluadas, sin embargo, en el país no hay estudios que hayan calculado las utilidades de los diferentes estados de salud relacionados a

cáncer de colon y recto y debido a que las utilidades dependen del contexto en el cual se realizó la medición, no se consideró adecuado extrapolarlos de la literatura.

Datos clínicos

La información de eficacia y seguridad de las intervenciones en evaluación, fue extraída de los estudios que sustentan las recomendaciones realizadas para la guía de cáncer de colon y recto.

Los estudios que sustentan las recomendaciones, correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados con o sin meta-análisis y a ensayos clínicos aleatorizados. Para el cálculo de las probabilidades y las medidas de efecto (RR o HR), se identificaron primero las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con meta-análisis. Al tener meta-análisis, se contaba con una medida resumen de la eficacia y seguridad de la intervención en evaluación, que tiene en cuenta toda la evidencia disponible hasta la fecha de la revisión. Si se identificaba una revisión Cochrane, se privilegiaba esta sobre las otras, al tener esta organización una metodología sistemática y validada para la realización de este tipo de estudio, lo cual garantiza la calidad de las mismas. En caso de no encontrar una revisión sistemática se seleccionaban los ensayos clínicos que sustentaban las recomendaciones y que reportaran los desenlaces de interés para la evaluación.

Identificación de costos

La perspectiva de las evaluaciones fue la del tercer pagador, por lo tanto solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos incluidos fueron: de las intervenciones en evaluación, los procedimientos de diagnóstico, los costos del tratamiento del cáncer de colon y recto (cáncer local, regional y metastásico). Los costos asociados al tratamiento incluyen los costos actuales del personal asistencial, de los procedimientos quirúrgicos, de los tratamientos médicos y del tratamiento de las complicaciones. No se incluyeron costos de transporte, pérdida de productividad y costos futuros por otras condiciones de salud no asociadas a las intervenciones en evaluación. La metodología de la estimación de los costos se muestra en el apartado estimación de los costos.

Presentación de los resultados

Se calcularon razones de costo efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI), definida esta última como el cociente entre la diferencia de los costos de las intervenciones en comparación y la diferencia de los efectos de éstas. Las formulas usadas para el cálculo de las razones se presentan a continuación:

RCE = costo intervención / efecto intervención

RCEI= (costo intervención 1 – costo intervención 2) / (efecto intervención 1- efecto intervención 2)=ΔC/ΔE

En las evaluaciones en las que había más de una alternativa en comparación se construyó la frontera eficiente.

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos construyendo curvas de aceptabilidad.

Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado. Como alternativa puede ser usado el Producto Interno Bruto (PIB) per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por AVAD evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por AVAD evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB (2). De acuerdo a lo informado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad

18.3. Estimación de costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen, el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo en la cual se identificaron los eventos generadores de los costos a través de protocolos de manejo y la literatura. La cantidad usada y la frecuencia de uso fueron estimadas a través de opinión de expertos. La valoración monetaria se realizó usando los manuales del Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001 y del Seguro Obligatorio de Accidentes de Tránsito (SOAT) y la base del estudio de suficiencia del Ministerio de Salud y Protección Social para los procedimientos y la información reportada por el Sistema de información de. Precios de Medicamentos (SISMED) 2010 para los medicamentos. A continuación se explica en detalle cada uno de estos pasos.

Identificación

Se estimaron los costos del cáncer de colon y recto para cada uno de los estados de la enfermedad. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron protocolos de manejo de las guías del NationalComprehensiveCancer Network NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2011). Con los eventos generadores de costos identificados, se construyeron formatos de recolección de información, los cuales fueron validados por los expertos clínicos de la guía (coloproctología, oncología, radioterapia, cuidado paliativo y rehabilitación). La estructura de la información incluida, para cada estadio de la enfermedad, en los formularios se muestra a continuación:

- Diagnóstico
  - Consultas
  - Imágenes
  - Laboratorios clínicos
  - Procedimientos diagnósticos (Por ejemplo, Biopsias)
- Diagnóstico de extensión
  - Consultas
  - Imágenes
  - Laboratorios clínicos
  - Procedimientos diagnósticos (por ejemplo, Biopsias)
- Tratamiento quirúrgico
  - Consultas
  - Exámenes pre quirúrgicos
  - Procedimientos quirúrgicos
  - Hospitalización
- Tratamiento oncológico
  - Consultas
  - Laboratorios clínicos
  - Esquemas de quimioterapia
  - Medicamentos antieméticos
- Tratamiento de radioterapia
  - Consultas
  - Esquemas de radioterapia
- Tratamiento de cuidado paliativo
  - Consultas
  - Procedimientos paliativos (por ejemplo, neurolisis)
  - Medicamentos para el control del dolor
  - Laboratorios clínicos
  - Imágenes
- Rehabilitación
  - Consultas
  - Procedimientos de rehabilitación
  - Terapias de rehabilitación
  - Imágenes
  - Electro diagnóstico
  - Ortesis

Cantidad y frecuencia de uso

Para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se utilizó la opinión de expertos.

El panel de expertos que se conformó, contó con el apoyo y la colaboración de 50 especialistas en diferentes áreas de manejo del cáncer de colon y recto. La participación de los profesionales que apoyaron este proceso, fue determinada previamente por la identificación de las ciudades del país en las que se presenta mayor carga de la enfermedad, así como los principales centros de atención en cada una de ellas, de manera que la información obtenida a través de los expertos

clínicos de cada área fuese lo más representativa posible. En la tabla 12 se muestra la conformación del panel de expertos.

Tabla 12. Conformación panel de expertos para las evaluaciones económicas

CIUDAD	ESPECIALIDAD	CANTIDAD
Barranquilla	CuidadoPaliativo	1
	Oncología	2
	Radioterapia	5
	Coloproctología	1
Bogotá	CuidadoPaliativo	2
	Oncología	3
	Radioterapia	2
	Coloproctología	2
Bucaramanga	CuidadoPaliativo	1
	Radioterapia	3
	Coloproctología(2)/Cirugía(1)	3
Cali	Cuidado paliativo	2
	Oncología	2
	Radioterapia	6
	Rehabilitación	1
	Coloproctología	2
Cartagena	Oncología	2
Medellin	CuidadoPaliativo	2
	Oncología	3
	Coloproctología	2
	Radioterapia	2
	Rehabilitación	1

La diferencia en el número de profesionales entre las diferentes ciudades y especialidades, obedece principalmente a la disponibilidad de expertos en algunas de las áreas para la atención del cáncer de colon y recto. Se logró obtener la opinión en total de 8 especialistas en Cuidado paliativo, 12 Oncólogos, 18 Radioterapeutas, 10 Coloproctólogos y 2 Rehabilitadores que hacen parte de instituciones de amplio reconocimiento en cada una de las ciudades visitadas.

Para la agregación de la información, la cantidad y la frecuencia de uso fueron ponderadas de acuerdo al número de muertes por cáncer de colon y recto reportadas por el DANE, del total para las cinco regiones visitadas, que corresponde a cada región como se muestra a continuación:

$$Q = \sum_{j=1}^{n} \sum_{i=1}^{k_j} q_{ij} * \frac{n_j}{N} * \frac{1}{k_j}$$

Donde

Q= cantidad ponderada
n = número de regiones (Costa Atlántica, Antioquia, Valle del Cauca, Bogotá y Santander)
q_{ij}= es la cantidad reportada en la i-ésima encuesta de la región j con $i = 1, 2,\ldots,k_j$ y $j=1,2,\ldots,n$
n_j= número de muertes por cáncer de colon y recto para la región j
k_i= el número de encuestas para la región j

Como una aproximación al número de pacientes atendidas en cada región, fue usada la información de las muertes por cáncer de colon y recto reportadas para Colombia en el año 2008 por el DANE.

Esta ponderación se realizó con el objetivo de que la información de las regiones con mayor número de casos pesara más y por lo tanto, reflejaría cuales son los procedimientos que en mayor frecuencia reciben las personas con cáncer de colon y recto en el país.

La información de la frecuencia de uso y la adherencia a las intervenciones, fue ponderada de igual forma como se muestra a continuación:

$$F = \sum_{j=1}^{n} \sum_{i=1}^{k_j} f_{ij} * \frac{n_j}{N} * \frac{1}{k_j}$$

Donde

F= frecuencia ponderada
n = número de regiones (Costa Atlántica, Antioquia, Valle del Cauca, Bogotá y Santander)
f_{ij}= es la frecuencia reportada en la i-ésima encuesta de la región j con $i = 1, 2,\ldots,k_j$ y $j=1,2,\ldots,n$
n_j= número de muertes por cáncer de colon y recto para la región j
k_i= el número de encuestas para la región j

$$A = \sum_{j=1}^{n} \sum_{i=1}^{k_j} a_{ij} * \frac{n_j}{N} * \frac{1}{k_j}$$

Donde

A= adherencia ponderada
n = número de regiones (Costa Atlántica, Antioquia, Valle del Cauca, Bogotá y Santander)
a_{ij}= es la adherencia reportada en la i-ésima encuesta de la región j con $i = 1, 2,\ldots,k_j$ y $j=1,2,\ldots,n$
n_j= número de muertes por cáncer de colon y recto para la región j
k_i= el número de encuestas para la región j

Valoración monetaria

La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 y SOAT y la base del estudio de suficiencia del Ministerio de Salud y Protección Social para los procedimientos. La información reportada por el SISMED 2010 y por la Resolución 4316 de 2011 fue usada para los medicamentos. La información reportada por el SISMED fue actualizada a 2012 usando el índice de precios al consumidor (IPC), informado por el DANE. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Base de datos estudio de suficiencia

Los procedimientos se codificaron usando la clasificación única de procedimientos de salud (CUPS). La información de los CUPS identificados, fue solicitada al Ministerio de Salud y Protección Social, el cual envío los datos usados en el estudio de suficiencia, cuya fuente es la información reportada por las EPS al ministerio.

La información enviada fue depurada como se explica a continuación:

1. Se eliminaron los campos sin información
2. Se excluyeron los datos atípicos. Se consideró como datos atípicos a los valores que fueran menores al cuartil 25 menos 1,5 veces el rango intercuartílico (cuartil 75 – cuartil 25) o mayores al cuartil 75 más 1,5 veces el rango intercuartílico.
3. De los datos depurados se obtuvo la mediana, la media y la desviación estándar

Debido a las características de la información (asimetría), la mediana de los costos fue usada en lugar de la media ya que esta última es sensible a valores extremos.

Manuales ISS 2001 y SOAT

Los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2012 ($18.890).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente, que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costos de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

Base SISMED

Para la estimación de los costos de los medicamentos con la información de esta base, se realizaron los siguientes procedimientos:

1. Se extrajo la información de los medicamentos que no tenían topes de precio informados en la Resolución 4316 de 2011.
2. Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).
3. Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas.
4. Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Microsoft Excel® que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^{n} c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde,

C= costo por dosis ponderado
n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)
c_i= es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
n_i= número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
N= total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en la Resolución 4316 de 2011.

Análisis

Se construyó una herramienta en Microsoft Access®, en la cual se consignó la información de las encuestas realizadas. En esta herramienta se digitaba los códigos CUPS de los procedimientos y los códigos ATC de los medicamentos, estos códigos están ligados a los costos de los manuales ISS 2001 y SOAT, los costos del estudio de suficiencia y los costos de los medicamentos por dosis, lo cual minimizó las posibilidades de error en el ingreso de la información. La herramienta fue programada para que permitiera hacer ajustes de los costos de los medicamentos por IPC, del SOAT de acuer do al valor del salario mínimo legal vigente, y del ISS de acuerdo a un porcentaje de variación en relación a la tarifa 2001.

Se estimaron los costos totales para cada estadio del cáncer de colon y recto como se muestra a continuación:

$$Costo\ por\ estadio = \sum_{i=1}^{n} c_i * q_i * f_i * a_i$$

Donde

n = número de procedimientos (diagnóstico o terapéuticos) o medicamentos
c_i= es el costo del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
q_i= es la cantidad del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
f_i= es la frecuencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2,...,n$
a_i= es la adherencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2,...,n$

Resultados

En las tablas 13 a 21 se presentan los resultados de la estimación de los costos de tratamiento en cáncer de colon por estadio de la enfermedad y en las tablas de 22 a 30 para cáncer de recto.

Tratamiento cáncer de colon

Tabla 13. Costos pólipos del colon

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico	$ 619.490,33	$ 619.490,33	$ 1.798.862,93
Polipectomía	$1.435.744,68	$981.871,41	$1.838.687,96
Seguimiento 5 años	$1.452.400,82	$1.452.400,82	$4.773.662,09
TOTAL	$3.507.635,847	$3.053.762,574	$8.411.212,982

Tabla 14. Costos pólipo maligno de Haggitt I-II

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico	$ 619,490.34	$ 619,490.34	$ 1,798,862.93
Polipectomía	$ 1,395,190.16	$ 1,044,850.23	$ 1,978,971.05
Seguimiento 5 años	$ 3,459,906.47	$ 3,459,906.47	$ 11,739,272.40
TOTAL	$ 5,474,586.98	$ 5,124,247.05	$ 15,517,106.38

Tabla 15. Costos pólipo maligno de Haggitt III-IV

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico	$ 683,917.59	$ 683,917.59	$ 2,087,618.83
Polipectomía	$ 1,308,912.85	$ 1,135,377.39	$ 2,143,065.76
Seguimiento 5 años	$ 2,373,205.24	$ 2,373,205.24	$ 7,117,857.61
TOTAL	$ 4,366,035.67	$ 4,192,500.22	$ 11,348,542.20

Tabla 16. Costos cáncer colon I

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$484.723,58	$484.723,58	$1.621.818,83
Tratamiento quirúrgico	$2.395.607,30	$1.892.446,81	$3.476.218,66
Seguimiento 5 años	$2.219.429,6	$2.083.074	$6.267.980
TOTAL	$5.099.760,48	$4.460.244,40	$11.366.017,49

Tabla 17. Costos cáncer colon IIA-II C

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 915,657.03	$ 915,657.03	$ 2,538,489.60
Tratamiento quirúrgico	$ 3,362,669.81	$ 2,404,783.55	$ 4,531,958.52
Quimioterapia adyuvante	$ 7,268,818.13	$ 3,373,055.33	$ 11,646,902.18

Descripción	Base	Inferior	Superior
Cuidado paliativo	$ 2,183,680.00	$ 2,190,611.00	$ 4,425,818.60
Rehabilitación	$ 460,105.90	$ 398,567.50	$ 1,614,720.00
Seguimiento 5 años	$ 2,974,934.38	$ 2,835,752.87	$ 8,468,953.16
TOTAL	$ 17,165,865.25	$ 12,118,427.28	$ 33,226,842.06

Tabla 18. Costos cáncer colon IIIA-III C

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,079,951.93	$ 1,037,103.99	$ 2,864,462.44
Tratamiento quirúrgico	$ 4,038,222.92	$ 3,172,970.20	$ 5,852,939.63
Quimioterapia adyuvante	$ 29,040,973.15	$ 28,309,176.04	$ 31,751,114.34
Radioterapia	$ 8,603,413.04	$ 8,310,819.64	$ 8,571,484.38
Cuidado paliativo	$ 4,404,258.38	$ 3,584,653.26	$ 9,734,291.91
Rehabilitación	$ 448,292.87	$ 242,926.46	$ 708,289.92
Seguimiento 5 años	$ 3,733,872.11	$ 3,202,660.75	$ 9,622,946.22
TOTAL	$ 51,348,984.39	$ 47,860,310.33	$ 69,105,528.83

Tabla 19. Costos cáncer colon IV

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,309,825.95	$ 1,282,276.92	$ 4,013,386.85
Tratamiento quirúrgico	$ 3,746,777.08	$ 3,586,368.66	$ 5,687,899.61
Quimioterapia adyuvante	$ 58,299,406.12	$ 50,662,925.13	$ 64,087,522.87
Radioterapia	0	0	0
Cuidado paliativo	$ 5,545,792.93	$ 4,202,342.66	$ 13,212,752.74
Rehabilitación	$ 842,077.30	$ 601,554.00	$ 2,125,430.00
Seguimiento 5 años	$ 6,674,633.50	$ 6,458,418.42	$ 14,835,062.93
TOTAL	$ 76,418,512.88	$ 66,793,885.78	$ 103,962,055.00

Tabla 20. Costos cáncer colon recaída local

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,309,825.95	$ 1,282,276.92	$ 4,013,386.85
Tratamiento quirúrgico	$ 1,722,038.80	$ 1,424,399.92	$ 3,014,823.62
Quimioterapia adyuvante	$ 80,843,919.88	$ 72,552,587.83	$ 89,696,526.48
Radioterapia	0	0	0
Cuidado paliativo	$ 11,497,169.20	$ 11,497,169.20	$ 19,661,461.61
Rehabilitación	$ 541,987.20	$ 450,406.00	$ 1,582,340.00
Seguimiento 5 años	$ 11,109,339.16	$ 10,278,791.97	$ 18,254,964.88
TOTAL	$ 107,024,280.2	$ 97,485,631.83	$ 136,223,503.44

Tabla 21. Costos cáncer colon recaída sistémica

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,309,825.95	$ 1,282,276.92	$ 4,013,386.85
Tratamiento quirúrgico			
Quimioterapia adyuvante	$ 80,843,919.88	$ 72,552,587.83	$ 89,696,526.48
Radioterapia	0	0	0
Cuidado paliativo	$ 11,497,169.20	$ 11,497,169.20	$ 19,661,461.61
Rehabilitación	$ 541,987.20	$ 450,406.00	$ 1,582,340.00
Seguimiento 5 años	$ 11,109,339.16	$ 10,278,791.97	$ 18,254,964.88
TOTAL	$ 105,302,241.4	$ 96,061,231.92	$ 133,208,679.82

Tratamiento cáncer de recto

Tabla 22. Costos pólipos del recto

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 816,035.34	$ 816,035.34	$ 2,658,862.93
Tratamiento quirúrgico	$ 783,863.50	$ 782,119.80	$ 1,458,362.00
Seguimiento 5 años	$ 1,452,400.82	$ 1,452,400.82	$ 4,773,662.09
TOTAL	$ 3,052,299.65	$ 3,050,555.96	$ 8,890,887.02

Tabla 23. Costos pólipo maligno de Haggitt I-II

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 816,035.34	$ 816,035.34	$ 2,658,862.93
Tratamiento quirúrgico	$ 796,372.20	$ 786,368.56	$ 1,474,789.45
Seguimiento 5 años	$ 3,459,906.47	$ 3,459,906.47	$ 11,739,272.40
TOTAL	$ 5,072,314.01	$ 5,062,310.37	$ 15,872,924.78

Tabla 24. Costos pólipo maligno de Haggitt III-IV

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 683,917.59	$ 683,917.59	$ 2,087,618.83
Tratamiento quirúrgico	$ 948,196.97	$ 919,659.04	$ 1,720,640.97
Seguimiento 5 años	$ 2,373,205.24	$ 2,373,205.24	$ 7,117,857.61
TOTAL	$ 4,005,319.79	$ 3,976,781.86	$ 10,926,117.41

Tabla 25. Costos cáncer recto I

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,079,386.21	$ 1,079,386.21	$ 3,321,360.00
Tratamiento quirúrgico	$ 963,899.51	$ 939,403.21	$ 1,707,084.50
Seguimiento 5 años	$ 2,243,429.60	$ 2,096,939.00	$ 6,331,980.00
TOTAL	$ 4,286,715.32	$ 4,115,728.42	$ 11,360,424.5

Tabla 26. Costos cáncer recto IIA-IIC

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,183,085.28	$ 1,183,085.28	$ 3,709,570.40
Tratamiento quirúrgico	$ 3,204,638.48	$ 2,467,482.00	$ 4,079,594.50
Quimio-radioterapia neo adyuvante	$ 4,224,233.24	$ 3,811,420.26	$ 4,578,967.40
Quimioterapia adyuvante	$ 7,268,818.13	$ 3,373,055.33	$ 11,646,902.1
Cuidado paliativo	$ 2,183,680.00	$ 2,190,611.00	$ 4,425,818.60
Rehabilitación	$ 460,105.90	$ 398,567.50	$ 1,614,720.00
Seguimiento 5 años	$ 2,998,934.38	$ 2,849,617.87	$ 8,532,953.16
TOTAL	$ 21,523,495.41	$ 16,273,839.25	$ 38,588,526.2

Tabla 27. Costos cáncer recto IIIA-IIIC

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,355,486.12	$ 1,308,804.05	$ 4,072,408.04
Tratamiento quirúrgico	$ 3,248,206.05	$ 2,550,027.75	$ 4,120,414.50
Quimio-radioterapia neo adyuvante	$ 4,224,233.24	$ 3,811,420.26	$ 4,578,967.40
Quimioterapia adyuvante	$ 29,040,973.15	$ 28,309,176.04	$ 31,751,114.3
Radioterapia	$ 8,603,413.04	$ 8,310,819.64	$ 8,603,413.04
Cuidado paliativo	$ 4,404,258.38	$ 3,584,653.26	$ 9,734,291.91
Rehabilitación	$ 448,292.87	$ 242,926.46	$ 708,289.92
Seguimiento 5 años	$ 3,757,872.11	$ 3,216,525.75	$ 9,686,946.22
TOTAL	$ 55,082,734.96	$ 51,334,353.20	$ 73,255,845.3

Tabla 28. Costos cáncer recto IV

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,333,825.95	$ 1,296,141.92	$ 4,077,386.85
Tratamiento quirúrgico	$ 3,463,780.00	$ 3,211,220.51	$ 4,344,228.84
Quimio-radioterapia neo adyuvante			
Quimioterapia adyuvante	$ 58,299,406.12	$ 50,662,925.13	$ 64,087,522.8
Radioterapia			
Cuidado paliativo	$ 5,545,792.93	$ 4,202,342.66	$ 13,212,752.7
Rehabilitación	$ 842,077.30	$ 601,554.00	$ 2,125,430.00
Seguimiento 5 años	$ 6,674,633.50	$ 6,458,418.42	$ 14,835,062.9
TOTAL	$ 76,159,515.79	$ 66,432,602.63	$ 102,682,384

Tabla 29. Costos cáncer recto recaída local

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,333,825.95	$ 1,296,141.92	$ 4,077,386.85
Tratamiento quirúrgico	$ 1,722,038.80	$ 1,424,399.92	$ 3,014,823.62

Descripción	Base	Inferior	Superior
Quimio-radioterapia neo adyuvante			
Quimioterapia adyuvante	$ 80,843,919.88	$ 72,552,587.83	$ 89,696,526.4
Radioterapia			
Cuidado paliativo	$ 11,497,169.20	$ 11,497,169.20	$ 19,661,461.6
Rehabilitación	$ 541,987.20	$ 450,406.00	$ 1,582,340.00
Seguimiento 5 años	$ 11,109,339.16	$ 10,278,791.97	$ 18,254,964.8
TOTAL	$ 107,048,280.20	$ 97,499,496.83	$ 136,287,503

Tabla 30. Costos cáncer recto recaída sistémica

Descripción	Base	Inferior	Superior
Diagnóstico inicial y de extensión	$ 1,333,825.95	$ 1,296,141.92	$ 4,077,386.85
Quimio-radioterapia neo adyuvante	0	0	0
Quimioterapia adyuvante	$ 80,843,919.88	$ 72,552,587.83	$ 89,696,526.48
Radioterapia	0	0	0
Cuidado paliativo	$ 11,497,169.20	$ 11,497,169.20	$ 19,661,461.61
Rehabilitación	$ 541,987.20	$ 450,406.00	$ 1,582,340.00
Seguimiento 5 años	$ 11,109,339.16	$ 10,278,791.97	$ 18,254,964.88
TOTAL	$ 105,326,241.4	$ 96,075,096.92	$ 133,272,679.8

Agradecimientos

Por su participación en el estudio de estimación de costos para cáncer de colon y recto, agradecemos a los Doctores (as): Edwin Báez, Oscar Calvo, Javier Arias, Juan Martin Serrano, José Luis Montes,Ernesto López, Carlos Mogollón, Fabián Hurtado, Abraham Kestemberg, Fredy Vallejo, Ricardo Márquez, Darío Puertas, Ricardo Oliveros, Javier Carrera, Rafael García Duperly, Mario Abadía, Juliana Rendón, Jhon Jairo Franco, Alicia Henao, León Darío Ortiz, Andrés Yepes, Elizabeth Osorio, Jorge Parra, Carlos Rodriguez, Eduardo Macías, Ana Cristina Avendaño, Diana Currea, Marcela Vallejo, Jesús Insuasty, Carlos Mogollón, Antonio Aguirre, Carlos Chacón, Álvaro Guerrero, Álvaro Gómez, Isabel Duran, Néstor Ginas, Alejandro Garrido, Oswaldo Sánchez, Ricardo Brujes, CarlosBermúdez, Calos Bonilla, Lila Pérez, Beatriz Pineda, John Jairo Vargas, Claudia Agamez, Diana Pareja, Fabián Leal, Carlos Rodriguez; Ana Milena Antolinez, María Helena Restrepo, Jhon Cárdenas,Ramón Amaya Sánchez, Ricardo Gonzalez, Adolfo León López, Sandra Perea Barroso, Tania Urieta Acosta, Alberto Urieta Buelvas, Sofía Janet Montezuma, Juan Carlos Márquez, Bibiana Sofía Ponce, Luis HéctorHernández, Tomas Carlos Duran, Adriana Zabled, Nohora Saldarriaga, Rene Estupiñan y todos los profesionales que hicieron que el estudio fuera posible.

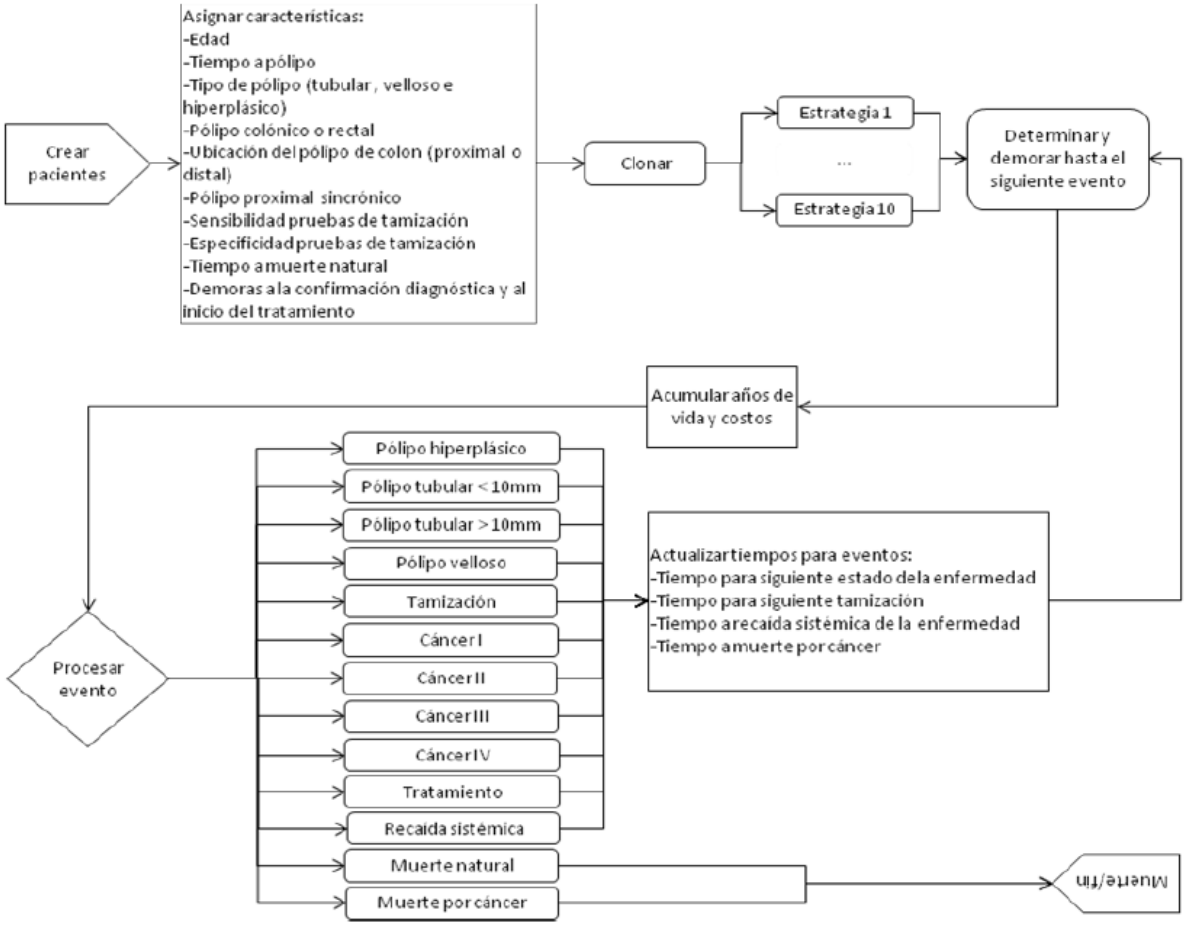
18.4. Modelo de historia natural del cáncer de colon y recto

El modelo fue desarrollado utilizando simulación de eventos discretos, técnica que es válida para el modelamiento de procesos complejos en el tiempo. Aunque esta técnica ha sido muy poco utilizada en medicina, fue escogida debido a que permite el desarrollo de modelos muy cercanos a la realidad, evitando los supuestos sobre-simplificados de otras técnicas populares hoy en día, como la utilización de valores promedio como parámetros del modelo en lugar de las distribuciones observadas, y no llevar en el modelo la historia clínica de los pacientes o individuos que puede tener efecto en el curso futuro de la enfermedad. Adicionalmente, evita la imposición de una longitud de ciclo fija ya que el tiempo pasa a medida que un paciente experimenta los diferentes eventos que pueden ocurrirle en el modelo (4;5).

Con la simulación de eventos discretos la historia natural de la enfermedad y el efecto de las intervenciones sanitarias (tratamientos médicos, tratamientos quirúrgicos, procedimientos diagnósticos, etc.) como modificadoras de ésta, puede simularse en un nivel muy detallado, mientras se mantiene transparente la lógica del modelo. Todos los aspectos relevantes del curso de los pacientes y de la enfermedad pueden incorporarse explícitamente, y el diseño del modelo se puede presentar de manera clara.

El modelo es una simulación de pacientes individuales. Considera el curso de una población hipotética de personas, mayores de 30 años, con riesgo de desarrollar cáncer de colon y recto. La historia natural del cáncer de colon y recto, está ligado a factores pronósticos (el tipo de pólipo, el estadio de la enfermedad al diagnóstico, entre otros), y al efecto de las intervenciones. La estructura básica del modelo se presenta en la figura 14.

Figura 14. Modelo de historia natural cáncer de colon y recto



Al inicio del modelo 50.000 personas de 30 años sin cáncer de colon y recto o pólipos fueron creadas. A éstas, se les asignó un tiempo para desarrollar pólipos y un tiempo de muerte por otras causas de acuerdo a la información reportada por el DANE. Tabla 31 y 32:

Tabla 31.Tasa de incidencia de pólipos colorrectales por 100.000 personas año

Edad (años)	Valor*	Fuente
20	0	Estimada
50	418	
60	866,8	
70	1521	
80	1521	
100	1521	

*Se asumió que la tasa aumentaba linealmente a través del tiempo (entre edades)

Tabla 32. Probabilidad de morir por otras causas

Rango de edad (años)	Valor	Fuente
30 – 34	0,00886	
35 – 39	0,00926	
40 – 44	0,01018	
45 – 49	0,01321	Estimado a partir de las tasas de
50 – 54	0,01918	mortalidad reportadas por el DANE
55 – 59	0,02844	(2008)
60 – 64	0,04290	
65 – 69	0,06995	
70 – 75	0,10888	
75 – 79	0,18923	
80 y más	1,0000	

Para determinar el tiempo en el que una persona desarrolla un pólipo, al inicio del modelo se evalúa para cada año la probabilidad de desarrollar la enfermedad, con base en las tasas de incidencia de la tabla 31. Se evaluaban para cada año en el modelo dos opciones: desarrolla o no desarrolla pólipo en el siguiente año. Por ejemplo, si una persona tenía 30 años cuando ingresa al modelo, se evalúa si desarrollaría o no pólipo en su primer año en el modelo, con base en la tasa de incidencia para la edad de 30 años. Si se determinaba que no va a desarrollar pólipo para su primer año en el modelo, se evaluaba si desarrollaría o no pólipo en su segundo año en el modelo, con base en la tasa de incidencia para la edad de 31 años. Si se determinaba que no va a desarrollar pólipo para su segundo año en el modelo, se evaluaba si desarrollaría o no pólipo en su tercer año en el modelo, con base en la tasa de incidencia pero ahora para la edad de 32 años. De la misma forma se continuaba evaluando para cada persona si desarrollaría o no pólipo en alguno de los años que puede vivir en el modelo. Si para la persona que entra al modelo a los 30 años se determinaba que esta desarrollará pólipo, por ejemplo, a los 60 años, se le asigna al inicio que dentro de 30 años desarrollará la enfermedad. Se debe tener en cuenta que algunas personas no desarrollaban la enfermedad en el modelo.

Una vez la persona desarrollaba pólipo, se le asigna un tiempo a cáncer y un tiempo a que el pólipo fuera mayor a 10mm. El tiempo a cáncer dependió de las características del pólipo que fueron: el tamaño, si el pólipo tenía componente velloso o no y si era hiperplásico (estos no progresaban a cáncer).

Las asignaciones relacionadas con el tipo de pólipo (tubular, vellosos o hiperplásico), si era de colon o recto, la ubicación de los pólipos del colon (proximal o distal) y la presencia de neoplasia sincrónica proximal en caso de pólipo distal, se realizan al comienzo del modelo, para garantizar que al duplicar (clonar) la población, tantas veces como el número de estrategias que se van a comparar, las características de las personas sean idénticas en todas las poblaciones, excepto por la estrategia que se implementará en cada una.

Después que las personas son creadas y se les asignan las características iniciales, son clonadas nueve veces. De esta manera se tienen diez grupos idénticos de personas y a cada uno se le asigna una estrategia. Esto asegura que las comparaciones y los resultados no estén afectados por diferencias en las características iniciales de las personas y que aquellos eventos sujetos a la aleatoriedad, pero no a los efectos de las estrategias, sean tratados de igual forma en todos los grupos o poblaciones.

Otra característica del modelo, es que este se puede iniciar en un estado de enfermedad (cáncer I, cáncer II, cáncer III y cáncer IV), para este caso se le asignan las características del tumor al comienzo del modelo y luego se clonan, de tal manera que las personas son idénticas y lo único que las diferencia son las estrategias en evaluación.

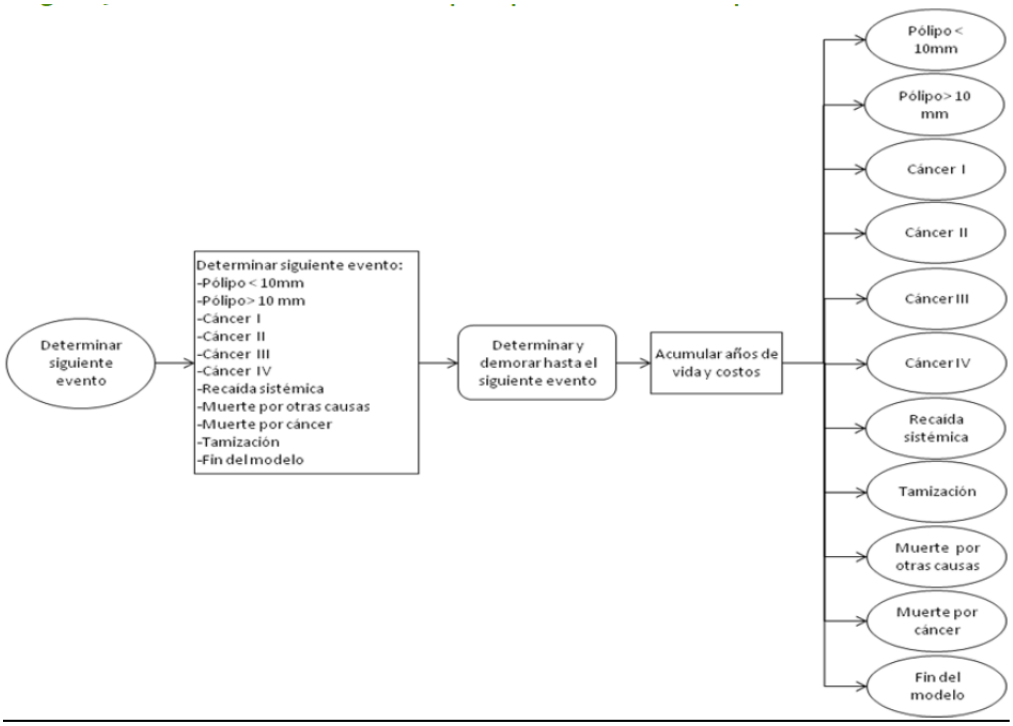
Determinar el siguiente evento

La figura 15 presenta el diagrama de flujo para determinar cuál es el próximo evento que le ocurre a una persona en el modelo. Como se describirá más adelante, excepto por aquellos eventos en los que luego de ser procesados la persona sale del modelo, luego de procesar un evento y actualizar los tiempos de los demás eventos, siempre las personas vienen a este módulo para determinar cuál será el próximo evento que les va a ocurrir en el modelo y cuando.

Cada vez que se va a determinar cuál es el siguiente evento que le ocurrirá a una persona se acumulan los costos en los que ha incurrido la persona hasta el momento, y los años de vida que lleva desde que entró al modelo. El tiempo avanza hasta el momento del tiempo en el que la persona experimentará el siguiente evento y el modelo procedió a procesarlo.

La primera vez que una persona pasa por este modelo, los eventos que pueden ocurrir son muerte por causa natural, desarrollar pólipos (cáncer in-situ) o alguno de los exámenes de tamización dependiendo de la estrategia. En caso de que la persona desarrolle pólipo en algún momento, pueden ocurrir los eventos propios del progreso de la enfermedad como que el pólipo crezca, progrese a cáncer, o que la persona muera por cáncer u otras causas. Se debe tener en cuenta que la enfermedad progresa por los diferentes estados en orden, es decir, primero pasa por el estado cáncer I, y sólo a partir de ese momento puede progresar a cáncer II y luego a cáncer III. Si el cáncer es detectado éste es tratado de acuerdo al estadio al diagnóstico, los eventos que le pueden ocurrir a la persona una vez el cáncer es tratado son que presente una recaída sistémica o que muera por otras causas. En el modelo las personas mueren por cáncer solo después de alcanzar el estado metastásico o el estado recaída sistémica.

Figura 15. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona dentro del modelo



Pólipo y cáncer I, II y III

La figura 16 presenta el diagrama de flujo de los eventos pólipo, cáncer I, cáncer II y cáncer III, que ocurren cuando una persona ha desarrollado pólipo o cáncer y se encuentra en alguno de estos cuatro estados de la enfermedad.

Cuando una persona desarrolla pólipo por primera vez, éste inicia con un tamaño menor a 10 mm. Este pólipo puede ser o no sintomático de acuerdo con las probabilidades de la tabla 33. Si el tumor es sintomático, la persona era enviada a realizarse una colonoscopia para confirmar si efectivamente tiene pólipo. Si el pólipo no es sintomático la persona continuaba su curso por el modelo, por lo que se le asignaba un tiempo dentro del cual pasaba a pólipo mayor a 10 mm o cáncer I. Estos tiempos fueron asignados al inicio del modelo y dependían de las características del pólipo (tubular o velloso).

Para los estados cáncer I – III, es exactamente igual que para el pólipo. Lo que va a cambiar son las probabilidades de que el tumor sea sintomático, dependiendo del estado actual de la enfermedad. Se debe tener en cuenta que en ningún momento la persona retrocedió en el estado de la enfermedad, es decir, si una persona se encuentra en el estado cáncer I de la enfermedad y su tumor no es sintomático se le asignará un tiempo para que su enfermedad progrese al estado cáncer II y no se le podía asignar un tiempo para que regresara al estadio de pólipo nuevamente.

Figura 16. Eventos cáncer in-situ, cáncer local y regional

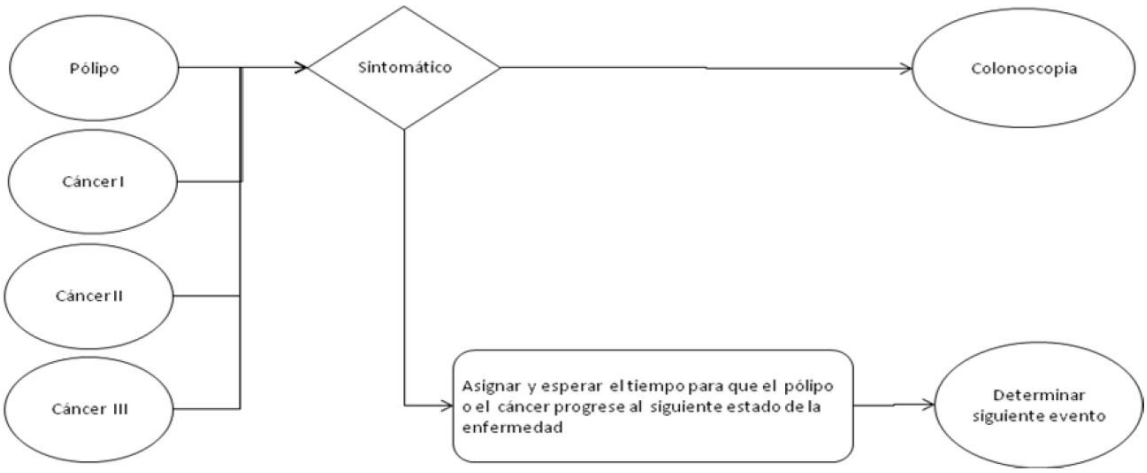


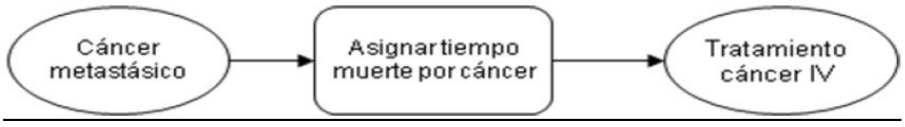
Tabla 33. Probabilidad de síntomas de acuerdo al estadio de la enfermedad

Estadio	Probabilidad de que el tumor sea sintomático	Fuente
Pólipo	0,025	(6)
Cáncer I	0,10	
Cáncer II	0,22	
Cáncer III	0,62	
Cáncer IV	0,85	

Cáncer metastásico

La figura 17 presenta el diagrama de flujo del evento cáncer metastásico. Una vez que el tumor de una persona alcanza este estado, se le asigna el tiempo que le queda de vida de acuerdo al tratamiento recibido. Hay que tener en cuenta que el estado metastásico de la enfermedad se puede alcanzar en cualquier momento desde que una persona desarrolla cáncer y éste haya sido tratado (recaída sistémica) o desde el estado cáncer III.

Figura 17. Evento cáncer metastásico

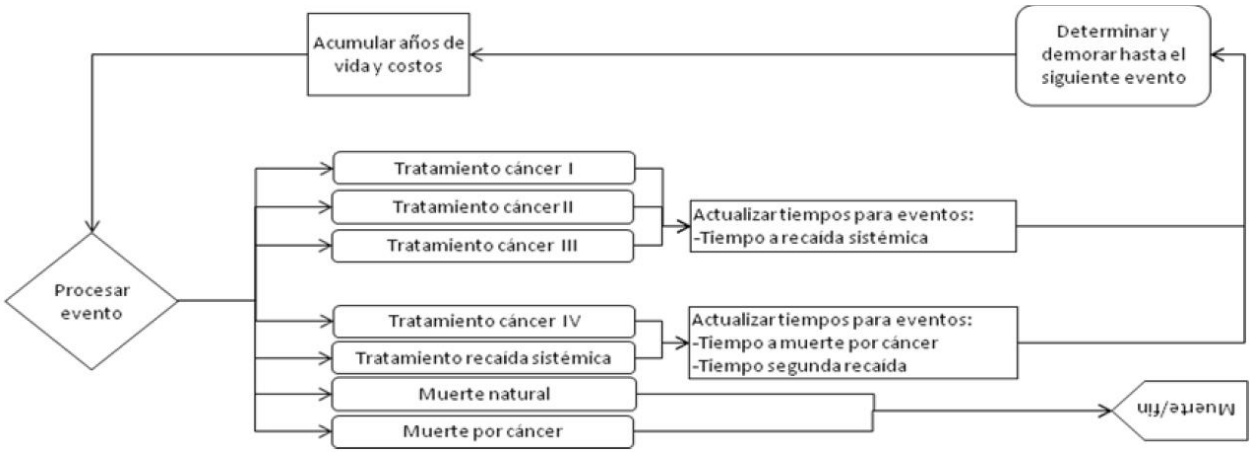


Tratamiento

Una vez que una persona ha desarrollado cáncer y este es detectado, ya sea por la tamización o síntomas, y se han realizado los exámenes de confirmación y extensión, la persona es tratada inmediatamente luego del examen de extensión. El tratamiento dependerá del estado de la enfermedad en el que llegue la persona a ser tratada. Por otro lado, si al iniciar el tratamiento el

cáncer se encuentra en alguno de los estados (cáncer I, II o III) a cada persona se le asigna un tiempo de recaída a distancia luego de haber sido tratada por el cáncer, estado en el que eventualmente la persona muere por cáncer u otras causas. En la figura 18 se muestran los eventos después de tratamiento.

Figura 18. Eventos después de tratamiento



Datos de entrada

A continuación se presenta y describe la información utilizada en el modelo de simulación. La información que utiliza el modelo es aquella que permite caracterizar la población objetivo, el curso natural del cáncer colorrectal y el efecto que tendrá en el curso de la enfermedad cada una de las alternativas que se están evaluando.

Los datos utilizados para este modelo fueron obtenidos de diversas fuentes, incluyendo estudios locales, información de mortalidad reportada por el DANE, modelos previamente publicados, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos con asignación aleatoria. La información de la eficacia de las intervenciones en evaluación se obtuvo de los estudios incluidos en la revisión sistemática realizada para la Guía de práctica clínica en cáncer de colon y recto.

Con la información extraída de los estudios se parametrizaron funciones de supervivencia a partir de las cuales se estimaron los tiempos que se usaron en los modelos. A continuación se muestra como se realizó el procedimiento para la parametrización de las funciones de supervivencia para el caso de la función Weibull:

S (t) = exp -(λt) γ es la función de supervivencia tipo Weibull

Sea a la probabilidad de estar vivo o libre de enfermedad al tiempo t1 y b la probabilidad de estar vivo o libre de enfermedad al tiempo t2, por lo tanto:

S(t1) = exp -(λt1) γ = a

$S(t2) = \exp -(\lambda t2)\gamma = b$

Despejando gamma y lambda en términos del tiempo tenemos que:

$\gamma = (Ln (-Ln(a)) – Ln (-Ln (b)))/ (Ln (t1)-Ln (t2))$
$\lambda = \exp ((Ln (-Ln(a)) – \gamma*Ln (t1))/\gamma)$

Los valores de a y b se tomaron directamente de las curvas de supervivencia reportadas en los estudios, para obtener esta información se diseñó una herramienta en Visual Basic ®, en la cual se cargaba la gráfica de función de supervivencia a parametrizar y sobre esta se marcaban los puntos sobre la curva que indicaban la probabilidad de supervivencia al tiempo t. Se realizaron estimaciones de gamma y lambda para cada par de tiempos, es decir se estimaron para t1 y t2, t2 y t3, etc. Con los valores de gamma y lambda estimados se realizó simulación de Montecarlo (10.000 iteraciones) para seleccionar los valores de estos parámetros que producían el menor error cuadrático medio. Con los valores de gamma y lambda encontrados, se estimó la función de supervivencia, la cual fue comparada con la obtenida en los artículos. Para la comparación se usaron pruebas de bondad y ajuste (Kolmogorov-Smirnov y al prueba que usa el estadístico chi-cuadrado).

Para estimar las funciones de supervivencia de las estrategias con la intervención, se usaron las funciones de supervivencia estimadas para las estrategias sin intervención, multiplicando por el hazard ratio (HR) como se muestra a continuación:

$S (t) = \exp -(\lambda t)$ γ es la función de supervivencia estimada para la estrategia sin intervención

$S (t) = \exp (HR-(\lambda t) \gamma)$ es la función de supervivencia estimada para las estrategias con intervención.

En las funciones de supervivencia, también se ingresó la información de los factores pronósticos para recaída de la enfermedad. Se asumió que el efecto de cada factor fue independiente, por lo tanto, si una persona tenía la presencia de más de un factor el HR para recaída era el que resultada del producto de los HR correspondientes para cada factor. Por ejemplo, si una persona con pólipo este era mayor a 10mm y con componente velloso, el HR para progresión a cáncer en esa persona, era igual a:

HR (progresión) = HR (progresión dado que el pólipo es mayor a 10mm)*HR (progresión dado que el pólipo tiene componente velloso)

Para la estimación de los tiempos se generaba un número aleatorio entre cero y uno, que correspondía a la probabilidad de supervivencia y a partir de ésta se despejaba el tiempo. Para el caso de una función tipo Weibull t es igual a:

$t= (-\ln(S (t))) 1/\gamma/\lambda$

En la tabla 34 se muestra los parámetros de las funciones de supervivencia usadas en el modelo.

Tabla 34. Parámetros funciones de supervivencia usadas en el modelo

			Fuente
Tiempo a recaída sistémica (meses)			
Cáncer I			
Parámetros	**Valor**	**Distribución**	(7)
λ (escala)	0,0010	Weibull	
γ (forma)	0,6399		
Cáncer II			
Parámetros	**Valor**	**Distribución**	(8)
λ (escala)	0,0024	Weibull	
γ (forma)	0,7145		
Cáncer III			
Parámetros	**Valor**	**Distribución**	(8)
λ (escala)	0,0080	Weibull	
γ (forma)	0,7389		
Tiempo para primera recaída cáncer metastásico (meses)			
Parámetros	**Valor**	**Distribución**	(9)
λ (escala)	0,0660	Weibull	
γ (forma)	1,4476		
Tiempo para muerte por cáncer enfermedad metastásica (meses)			
Parámetros	**Valor**	**Distribución**	(9)
λ (escala)	0,0381	Weibull	
γ (forma)	1,5128		

Las otras probabilidades usadas en el modelo (ej. eventos adversos), fueron ajustadas a un año, siguiendo las recomendaciones de Miller (10) como se muestra a continuación:

Según el autor existe confusión en la literatura, acerca de los términos tasa, riesgo y probabilidad, y el efecto de esta confusión sobre la exactitud de las probabilidades.

Sea N0 el tamaño de la población inicial elegible a transitar (ej. sujetos libres de enfermedad, que serán seguidos por un periodo de longitud Δt años antes de que realicen el primer episodio de enfermedad) y Nt el número de sujetos elegibles a transitar en el tiempo t. El término tasa representa el cambio instantáneo de una variable por unidad de cambio de otra variable. En términos matemáticos es la primera derivada de la primera variable con respecto a la segunda. En medicina la segunda variable generalmente es el tiempo.

$$Tasa = (-d(N_t)/dt)/N_t$$

Donde N_t representa el tamaño de la población en riesgo en el tiempo t.

En la práctica las tasas instantáneas a menudo se estiman a partir de la tasa de incidencia media, también conocida como densidad de incidencia (ID). Matemáticamente ID representa el número de nuevos casos divididos por la integral de Nt (dt) desde to a t. Si la tasa de incidencia es constante, luego el número de sujetos elegibles (Nt), al tiempo t es una función exponencial tal que:

$$N_t = N_o \exp(-ID(\Delta))$$

donde, $\Delta = (t\text{-}t_o) \leq \Delta t$

El término riesgo representa la probabilidad de que una persona experimente un cambio en su estado de salud dentro de un periodo específico de tiempo. Existen tres métodos para estimar el riesgo:

1. Para una cohorte fija de individuos, quienes son seguidos por un periodo de longitud Δt años, el método acumulativo simple estima el riesgo al tiempo t, P(to,t), como el número de nuevos casos dividido por el número de individuos libres de la enfermedad (No) al tiempo to.

   $$P(to,t) = (No - Nt)/No = I/No$$

   I= número de casos nuevos

2. Cuando los miembros de la cohorte no son seguidos en su totalidad durante el periodo de longitud Δt años, el método actuarial permite calcular el riesgo, desde un grupo de datos para una cohorte en la cual las pérdidas pueden estar presentes. El denominador No es ajustado restando la mitad de las pérdidas (P) bajo el supuesto que la mitad de las pérdidas ocurrieron a la mitad del periodo (to, t).

   $$P(to,t) = I/(No - (P/2))$$

   Para estimar el riesgo sobre un periodo de longitud Δ años, P (to, t), sobre un periodo acumulado (to, t) de Δ años (1 año ≤ Δ ≤ Δt), el riesgo estimado de un año Pj, puede ser estimado usando la siguiente fórmula:

   $$P(t_0, t_j) = 1 - \prod_{j'=1}^{j} (1 - P_j)$$

   donde Pj, es el riesgo de transición en un año para el jth tiempo en el intervalo (tj- 1,tj). Si la tasa de transición se puede asumir constante sobre el periodo de tiempo, la probabilidad Pj puede ser estimada a partir de P (to, t), usado la siguiente ecuación:

$$P_j = 1 - (1 - P(t_o, t_j))^{1/j}$$

donde j representa el número de intervalos de tiempo de igual tamaño.

3. El tercer método para la estimación del riesgo, es el método de densidad que usa la densidad de incidencia (ID) para estimar el riesgo para un grupo de intervalos de tiempo. Asumiendo que las tasas de transición instantánea son constantes durante un periodo de tiempo, el riesgo P (to, t), es estimado por:

$$P(t_0, t_j) = 1 - \exp(-ID(\Delta))$$

Sí las tasas de transición (ID) se pueden asumir constantes la ecuación anterior se puede escribir como:

$$P(t_0, t_j) = 1 - \exp(-IDj) = 1 - e^{-IDj}$$

donde ID representa la tasa de transición común y j el número de intervalos de igual tamaño. ID se puede determinar con la siguiente ecuación:

$$ID = \frac{-\ln(1 - P(t_o, t_j))}{j}$$

A los datos ingresados al modelo les fue asignada una distribución de probabilidad, la cual varió dependiendo del tipo de dato. A las probabilidades les fue asignada la distribución beta, dado que esta toma valores entre cero y uno. Para los HR, RR y costos les fue asignada una distribución lognormal o gamma, debido a que estas distribuciones solo toman valores positivos. En la tabla 35 se muestran los datos usados en el modelo.

Tabla 35. Datos usados en el modelo

Variable		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	P-alfa	P-Beta	
HR adenoma velloso a cáncer I	2,530	1,898	3,163			0,920	0,127	61,466	0,04116 1235	(11)
Riesgo de sangrado polipectomía	0,010	0,005	0,020	6,761	669,360					(12-14)
Riesgo de perforación polipectomía	0,003	0,001	0,005	8,618	2863,93 9					(15)
Probabilidad de complicación colectomía	0,036	0,021	0,050	22,209	603,405					(16)
Probabilidad de muerte por complicación colectomía	0,405	0,210	0,600	9,860	14,485					(16)
HR nuevo pólipo por antecedente de polipectomía	1,260	1,010	1,560			0,225	0,111	80,647	0,01562 3657	(17)
HR SLE quimioterapia (FOLFOX) cáncer II	0,840	0,620	1,140			0,187	0,157	40,098	0,02094 8613	(2)
Probabilidad de realizarse la colonoscopia	0,700	0,500	1,000	9,035	3,872					Supuesto

Variable		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	P-alfa	P-Beta	
HR SLE quimioterapia (FOLFOX) cáncer III	0,780	0,650	0,930			0,253	0,091	119,246	0,00654 1078	(2)
HR cetuximab SLE cáncer IV	0,640	0,500	0,840			0,455	0,135	54,447	0,01175 4542	(18)
HR bevacizumab SLE cáncer IV	0,610	0,450	0,830			0,507	0,158	39,597	0,01540 5125	(19)
HR cetuximab SG cáncer IV	0,840	0,640	1,110			0,175	0,036	784,000	0,00107 1429	(18)
HR bevacizumab SG cáncer IV	0,810	0,730	0,900			0,212	0,054	348,854	0,00232 1885	(19)
Probabilidad adenoma velloso	0,088	0,088	0,089	108525, 630	112472 0,168					(20)
Probabilidad adenoma tubular	0,613	0,613	0,614	223462 1,887	141076 4,552					(20)
Probabilidad pólipo hiperplásico	0,299	0,299	0,300	963013, 840	225776 8,234					(20)
Probabilidad pólipo proximal	0,103	0,073	0,133	40,337	351,506					(20)
Probabilidad de pólipo sincrónico proximal en presencia de pólipo distal	0,144	0,105	0,183	44,178	263,150					(20)
Especificidad guayaco adenoma menor de 10mm	0,880	0,500	0,990	5,947	0,811					(21-26)
Especificidad guayaco adenoma mayor a 10mm	0,940	0,730	0,950	16,923	1,087					(22-27)
Especificidad guayaco CCR	0,948	0,830	0,970	36,527	1,996					(21-34)
Especificidad inmunohistoquímica adenoma mayor 10mm	0,956	0,800	0,970	21,558	1,002					(23;27;35-42)
Especificidad inmunohistoquímica adenoma menor de 10mm	0,942	0,890	0,980	97,144	5,945					(23;27;36;40;41)
Especificidad inmunohistoquímica CCR	0,951	0,830	0,970	34,828	1,800					(23;27;35-42)
Especificidad sigmoidoscopia adenoma mayor a 10mm	0,980	0,900	0,990	36,439	0,744					(43-45)
Especificidad sigmoidoscopia adenoma menor de 10mm	0,980	0,900	0,980	46,118	0,941					(43-45)
Especificidad colonoscopia cáncer colorrectal	1,000	1,000	1,000							(44;46-51)
Sensibilidad colonoscopia cáncer	0,933	0,900	1,000	89,659	6,442					(44;46-51)
Sensibilidad colonoscopia pólipo < 10mm	0,835	0,680	0,930	28,309	5,604					(44;46-51)
Sensibilidad colonoscopia adenoma mayor > 10mm	0,933	0,870	0,980	74,092	5,323					(44;46-51)
Sensibilidad sigmoidoscopia adenoma < 10 mm	0,586	0,550	0,820	29,964	21,178					(43-46)
Sensibilidad sigmoidoscopia cáncer colorrectal	0,795	0,750	0,990	34,553	8,902					(43-45)
Sensibilidad de sigmoidoscopia adenoma > 10mm	0,795	0,850	0,960	164,483	42,375					(43-45)
Sensibilidad guayaco adenoma < 10mm	0,120	0,110	0,450	1,673	12,319					(21-26;52)
Sensibilidad guayaco cáncer	0,535	0,400	0,630	38,650	33,618					(21-34)
Sensibilidad guayaco adenoma > 10mm	0,319	0,250	0,560	11,094	23,657					(22-27)
Sensibilidad inmunohistoquímica adenoma < 10mm	0,225	0,180	0,520	5,228	17,975					(23;27;36;40;41)
Sensibilidad inmunohistoquímica cáncer	0,571	0,420	0,670	34,399	25,819					(23;27;36-42)
Sensibilidad Inmunohistoquímica adenoma > 10mm	0,460	0,320	0,590	24,074	28,283					(23;27;36-42)
Probabilidad sangrado después de colonoscopia	0,000	0,000	0,001	1,706	5686,992					(12)
Probabilidad perforación después colonoscopia	0,001	0,000	0,002	4,688	4460,071					(15)
Probabilidad de muerte por perforación	0,080	0,010	0,150	4,616	53,086					(15;53)
Cobertura tamización sangre oculta	0,700	0,430	1,000	6,952	2,980					Supuesto
Cobertura tamización colonoscopia	0,500	0,400	1,000	5,336	5,336					Supuesto
Cobertura tamización sigmoidoscopia	0,500	0,400	1,000	5,336	5,336					(54)
Probabilidad síntomas adenomas	0,025	0,000	0,051	3,600	140,404					(6)

Variable		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	P-alfa	P-Beta	
Probabilidad síntomas cáncer I	0,101	0,051	0,150	14,244	127,488					(6)
Probabilidad de síntomas cáncer II	0,225	0,101	0,349	9,802	33,764					(6)
Probabilidad síntomas cáncer IV	0,851	0,701	1,000	18,587	3,267					(6)
Probabilidad de síntomas cáncer III	0,625	0,451	0,799	18,587	11,152					(6)
Probabilidad colonoscopia completa	0,869	0,800	0,950	67,562	10,185					(17)
Lammda sano a adenoma	0,003	0,003	0,004			-5,778	0,082	147,213	2,10906 E-05	(11)
Lammda adenoma <5mm a <10mm	0,039	0,030	0,048			-3,258	0,116	73,771	0,00052 5147	(11)
Lammda adenoma <10mm a > 10mm	0,139	0,081	0,198			-1,994	0,212	21,681	0,00642 3226	(11)
Lammda de adenoma > 10mm a cáncer	0,211	0,100	0,329			-1,594	0,272	13,047	0,01615 0669	(11)
Lammda de cáncer I a cáncer II	0,916	0,358	2,293			-0,215	0,505	3,447	0,26579 4268	(6)
Lammda de cáncer II a cáncer III	2,976	0,512	2,303			1,079	0,153	42,471	0,07007 1411	(6)
Lammda de cáncer III a cáncer IV	2,080	1,386	6,908			0,543	0,614	2,180	0,95395 0533	(6)

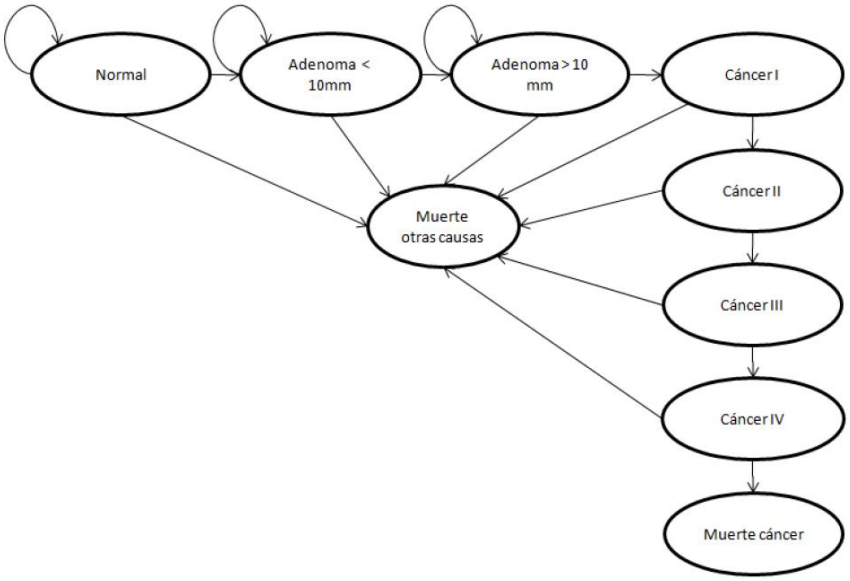
18.5. Estudio de costo-efectividad de la tamización en cáncer de colon y recto

Para la evaluación económica de la tamización en cáncer colorrectal (CCR), se adaptó el modelo desarrollado para la "Guía de práctica clínica explícita basada en la evidencia de tamización de cáncer colorrectal para Colombia" (55), como se muestra a continuación.

Modelo

Se construyó un modelo de Markov de la historia natural del cáncer colorrectal, con base en la literatura previamente publicada (6;56), el cual fue validado por un grupo de expertos en el tratamiento del CCR del Instituto Nacional de Cancerología (INC). El modelo consta de nueve estados que describen la historia natural de la enfermedad desde la presencia de pólipos de tipo adenomatoso hasta cáncer. Las transiciones entre los diferentes estados estuvieron determinadas por las probabilidades de transición. En la figura 19 se muestra la estructura del modelo.

Figura 19. Modelo de Markov de la historia natural del cáncer colorrectal



Supuestos del modelo:

1. La muerte por cáncer solo ocurre una vez la persona haya alcanzado el estado |metastásico.
2. Se permitió que un individuo tuviera hasta dos pólipos adenomatosos al mismo tiempo, los cuales seguían su historia natural a cáncer bajo las mismas probabilidades de progresión.
3. Si la persona no tuvo una colonoscopia completa y tenía un pólipo proximal se asumió que este no era detectado y seguía su historia natural a cáncer.
4. Para las estrategias con guayaco se asumió total adherencia a las recomendaciones de la dieta para evitar falsos positivos.
5. En las personas con pólipos detectados y tratados se asumió que el seguimiento fue del 100%.
6. La cobertura de la tamización para las pruebas de sangre oculta fue del 70%.
7. La cobertura de la tamización para la colonoscopia y la sigmoidoscopia fue del 50%.
8. La cobertura de las estrategias combinadas fue 70% para los años con sangre oculta y de 50% para los años con sigmoidoscopia.
9. El seguimiento (personas con resultados positivos que asisten a las consultas de diagnóstico y tratamiento) fue del 70%.
10. El seguimiento de las personas con antecedentes de pólipo fue con colonoscopia cada tres años.
11. La progresión de pólipo a cáncer ocurría solo en pólipos mayores a 10 mm.
12. La edad de inicio de la tamización fue a partir de los 50 años. La edad de terminación fue 75 años.

El modelo fue resuelto por simulación de cohorte, en la cual los individuos ingresaron al modelo a la edad de 20 años en el estado normal y transitaron entre los diferentes estados del modelo de manera secuencial en ciclos anuales hasta la muerte por cáncer u otras causas o hasta que la persona alcance los 78 años, lo que ocurra primero. Las probabilidades de transición fueron anualizadas siguiendo las recomendaciones de Miller (10).

Horizonte temporal

El horizonte de temporal fue hasta los 78 años, que corresponde a la expectativa de vida de una persona que ha alcanzado los 50 años, el cual se considera suficiente para observar los efectos de la tamización en los costos y años de vida ganados.

Probabilidades de transición

Las probabilidades fueron obtenidas de la revisión sistemática de la literatura realizada para la guía de tamización en cáncer colorrectal (55), registros de cáncer, registros de mortalidad (DANE) u opinión de expertos en el caso de no encontrarse en la evidencia disponible. Se calcularon probabilidades anuales de transición de incidencia de adenomas menores de 10 mm (Tabla 3 6), mortalidad por otras causas (Tabla 37) y la sensibilidad y especificidad de cada prueba de tamización (Tabla 38). Los datos usados en el modelo son mostrados en la tabla 38.

Tabla 36.Tasa de incidencia de pólipos colorrectales por 100.000 personas año

Edad (años)	Valor*	Fuente
20	0	Estimada
50	418	
60	866,8	
70	1521	
80	1521	
100	1521	

*Se asumió que la tasa aumentaba linealmente a través del tiempo (entre edades)

Tabla 37. Probabilidad de muerte por otras causas

Edad (años)	Valor	Fuente
30 – 34	0,00886	Estimado a partir de las tasas de mortalidad reportadas por el DANE (2008)
35 – 39	0,00926	
40 – 44	0,01018	
45 – 49	0,01321	
50 – 54	0,01918	
55 – 59	0,02844	
60 – 64	0,04290	
65 – 69	0,06995	
70 – 75	0,10888	
75 – 79	0,18923	
80 y más	1,0000	

Tabla 38. Datos usados en el modelo de costo efectividad de tamización

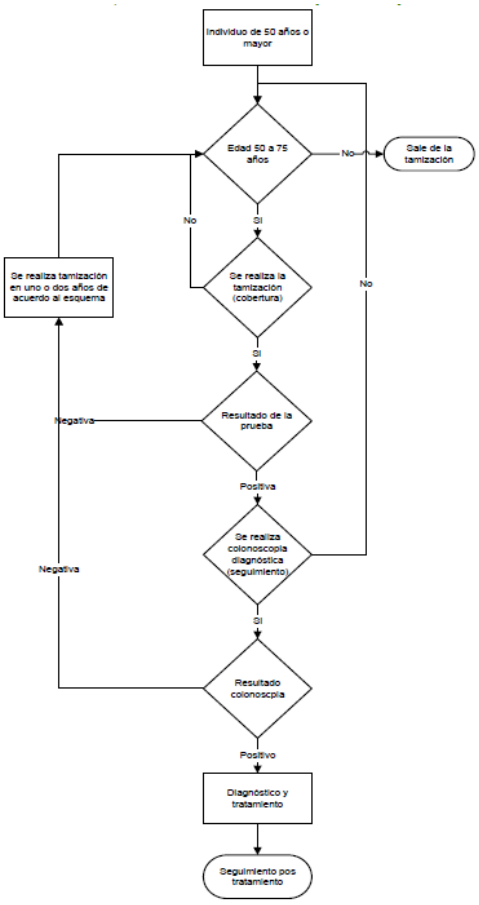
Variable		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	P-alfa	P-Beta	
Riesgo de sangrado polipectomía	0,010	0,005	0,020	6,761	669,360					(12-14)
Riesgo de perforación polipectomía	0,003	0,001	0,005	8,618	2863,939					(15)
Probabilidad de complicación colectomía	0,036	0,021	0,050	22,209	603,405					(16)
Probabilidad de muerte por complicación colectomía	0,405	0,210	0,600	9,860	14,485					(16)
Probabilidad sangrado después de colonoscopia	0,000	0,000	0,001	1,706	5686,992					(12)
Probabilidad perforación después colonoscopia	0,001	0,000	0,002	4,688	4460,071					(15)
Probabilidad de muerte por perforación	0,080	0,010	0,150	4,616	53,086					(15;53)
Probabilidad de progresión de adenoma menor a 10mm a adenoma mayor a 10mm	0,027	0,015	0,04	2,72	96,27					(6)
Probabilidad de progresión de adenoma mayor a 10mm a cáncer I	0,0385	0,017	0,06	24,03	600,31					(6)
Probabilidad de progresión de cáncer I a cáncer II	0,6	0,301	0,899	59,4	39.6					(6)
Probabilidad de progresión de cáncer II a cáncer III	0,65	0,401	0,9	9,09	4,89					(6)
Probabilidad de progresión de cáncer III a cáncer IV	0,875	0,75	1	86,62	12,37					(6)
Probabilidad de pólipo sincrónico proximal en presencia de pólipo distal	0,144	0,105	0,183	44,178	263,150					(20)
Especificidad guayaco adenoma menor de 10mm	0,880	0,500	0,990	5,947	0,811					(21-26)
Especificidad guayaco adenoma mayor a 10mm	0,940	0,730	0,950	16,923	1,087					(22-27)
Especificidad guayaco CCR	0,948	0,830	0,970	36,527	1,996					(21-34)
Especificidad inmunohistoquímica adenoma mayor 10mm	0,956	0,800	0,970	21,558	1,002					(23;27;35-42)
Especificidad inmunohistoquímica adenoma menor de 10mm	0,942	0,890	0,980	97,144	5,945					(23;27;36;40;41)
Especificidad inmunohistoquímica CCR	0,951	0,830	0,970	34,828	1,800					(23;27;35-42)
Especificidad sigmoidoscopia adenoma mayor a 10mm	0,980	0,900	0,990	36,439	0,744					(43-45)
Especificidad sigmoidoscopia adenoma menor de 10mm	0,980	0,900	0,980	46,118	0,941					(43-45)
Especificidad colonoscopia cáncer colorrectal	1,000	1,000	1,000							(44;41-51)
Sensibilidad colonoscopia cáncer	0,933	0,900	1,000	89,659	6,442					(44;41-51)
Sensibilidad colonoscopia pólipo < 10mm	0,835	0,680	0,930	28,309	5,604					(44;41-51)
Sensibilidad colonoscopia adenoma mayor > 10mm	0,933	0,870	0,980	74,092	5,323					(44;41-51)
Sensibilidad sigmoidoscopia adenoma < 10 mm	0,586	0,550	0,820	29,964	21,178					(43-45)
Sensibilidad sigmoidoscopia cáncer colorrectal	0,795	0,750	0,990	34,553	8,902					(43-45)
Sensibilidad de sigmoidoscopia adenoma > 10mm	0,795	0,850	0,960	164,483	42,375					(43-45)
Sensibilidad guayaco adenoma < 10mm	0,120	0,110	0,450	1,673	12,319					(21-26;52)
Sensibilidad guayaco cáncer	0,535	0,400	0,630	38,650	33,618					(21-34)
Sensibilidad guayaco adenoma > 10mm	0,319	0,250	0,560	11,094	23,657					(22-27)
Sensibilidad inmunohistoquímica adenoma < 10mm	0,225	0,180	0,520	5,228	17,975					(23;27;36;40;41)
Sensibilidad inmunohistoquímica cáncer	0,571	0,420	0,670	34,399	25,819					(23;27;35-42)
Sensibilidad Inmunohistoquímica adenoma > 10mm	0,460	0,320	0,590	24,074	28,283					(23;27;35-42)
Cobertura tamización sangre oculta	0,700	0,430	1,000	6,952	2,980					Supuesto
Cobertura tamización colonoscopia	0,500	0,400	1,000	5,336	5,336					Supuesto

Variable		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	P-alfa	P-Beta	
Cobertura tamización sigmoidoscopia	0,500	0,400	1,000	5,336	5,336					(54)
Probabilidad síntomas adenomas	0,025	0,000	0,051	3,600	140,404					(6)
Probabilidad síntomas cáncer I	0,101	0,051	0,150	14,244	127,488					(6)
Probabilidad de síntomas cáncer II	0,225	0,101	0,349	9,802	33,764					(6)
Probabilidad síntomas cáncer IV	0,851	0,701	1,000	18,587	3,267					(6)
Probabilidad de síntomas cáncer III	0,625	0,451	0,799	18,587	11,152					(6)

Estrategias de tamización

En la figura 20 se muestra el flujograma de eventos que le ocurrían a un individuo que cumplía requisitos para la tamización en el modelo. A los individuos con resultados positivos en la prueba de tamización se les realiza colonoscopia diagnóstica. Las lesiones (pólipos o cáncer) halladas en la colonoscopia son tratadas, y estos pacientes continúan en vigilancia post-tratamiento. Los individuos que no cumplen con el examen de tamización o no se realizan la colonoscopia diagnóstica continúan la historia natural del CCR.

Figura 20. Flujograma de eventos, en los individuos que cumplían criterios para tamización



Las siguientes estrategias de tamización fueron evaluadas:

1. Sangre oculta en materia fecal (SOMF) tipo guayaco anual
2. SOMF tipo guayaco bienal
3. SOMF tipo inmunoquímica anual
4. SOMF tipo inmunoquímica bienal
5. Sigmoidoscopia cada 5 años
6. Sigmoidoscopia cada 5 años más SOMF tipo guayaco anual
7. Sigmoidoscopia cada 5 años más SOMF tipo inmunoquímica anual
8. Colonoscopia cada 10 años
9. No tamización

Estimación de costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el apartado de estimación de costos. En la tabla 39 se muestran los costos usados en el análisis.

Tabla 39. Costos usados en el análisis de tratamiento quirúrgico

Variable		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma	
	Base	Inferior	Superior	u	Sd	P-alfa	P-Beta
Costo inmunoquimica	$ 34.060,96	$ 15.199,00	$ 50.759,64				
Costo guayaco	$ 17.158,21	$ 7.737,75	$ 25.379,82				
Costo colposcopia	$ 298.514,00	$ 150.000,00	$ 1.375.400,00				
Costo sigmoidoscopia	$ 252.353,00	$ 201.882,40	$ 302.823,60				
Costo polipectomia	$ 3.507.635,85	$ 3.053.762,57	$ 8.411.212,98	15,000	0,376	6,587	532512,352
Costo recaída local	$ 26.204.360,32	$ 24.946.909,00	$ 46.590.976,96	17,060	0,208	22,524	1163408,095
Costo tratamiento cáncer I	$ 5.099.760,49	$ 4.460.244,40	$ 11.366.017,49	15,388	0,336	8,380	608559,007
Costo tratamiento cáncer II colon	$ 14.190.930,87	$ 9.282.674,41	$ 24.757.888,89	16,431	0,273	12,922	1098222,496
Costo tratamiento cáncer IV colon	$ 69.484.882,30	$ 66.793.885,78	$ 103.962.055,00	18,047	0,136	53,704	1293837,932
Costo tratamiento cáncer III colon	$ 47.615.112,28	$ 44.657.649,58	$ 59.482.582,62	17,676	0,079	158,517	300378,285
Costo tratamiento cáncer II recto	$ 18.524.561,03	$ 13.424.221,38	$ 30.055.573,08	16,709	0,226	19,064	971706,338
Costo tratamiento cáncer IV recto	$ 69.484.882,30	$ 66.432.602,63	$ 102.682.384,20	18,048	0,133	56,460	1230689,025
Costo tratamiento cáncer III recto	$ 51.324.862,85	$ 48.117.827,45	$ 63.568.899,14	17,751	0,077	169,555	302703,389
Costos complicaciones luego de colectomia	$ 3.195.783,60	$ 2.544.246,48	$ 3.847.320,72	14,972	0,104	92,425	34577,120
Costo perforación	$ 1.556.990,06	$ 1.245.592,04	$ 1.868.388,07	14,253	0,102	96,040	16211,891
Costo sangrado	$ 741.864,52	$ 593.491,62	$ 890.237,42	13,512	0,102	96,040	7724,537
Costos seguimiento cáncer II colon	$ 594.986,88	$ 2.835.752,87	$ 8.468.953,16	12,335	1,386	0,171	3470810,208
Costo seguimiento anual cáncer III colon	$ 746.774,42	$ 3.202.660,75	$ 9.622.946,22	12,644	1,327	0,208	3592089,167
Costo seguimiento anual cáncer II recto	$ 594.986,88	$ 2.835.752,87	$ 8.468.953,16	12,335	1,386	0,171	3470810,208
Costo seguimiento anual cáncer III recto	$ 746.774,42	$ 3.202.660,75	$ 9.622.946,22	12,644	1,327	0,208	3592089,167

Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas últimas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia de resultados

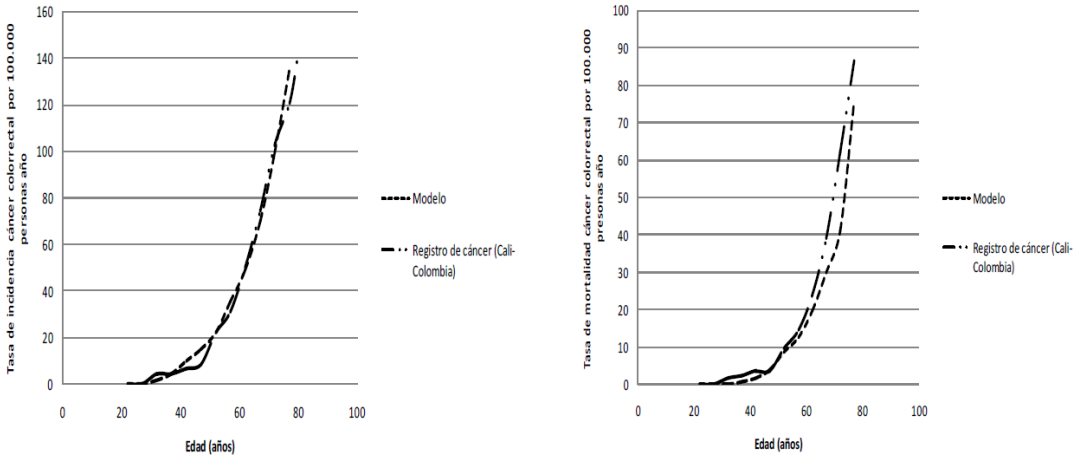
de las alternativas en evaluación. Se construyó la frontera eficiente, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo.

Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado. Como alternativa puede ser usado el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo porAños De Vida Potencialmente Perdidos (por su sigla en inglés DALY) evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB (2). De acuerdo a lo informado por el DANE el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad.

Resultados

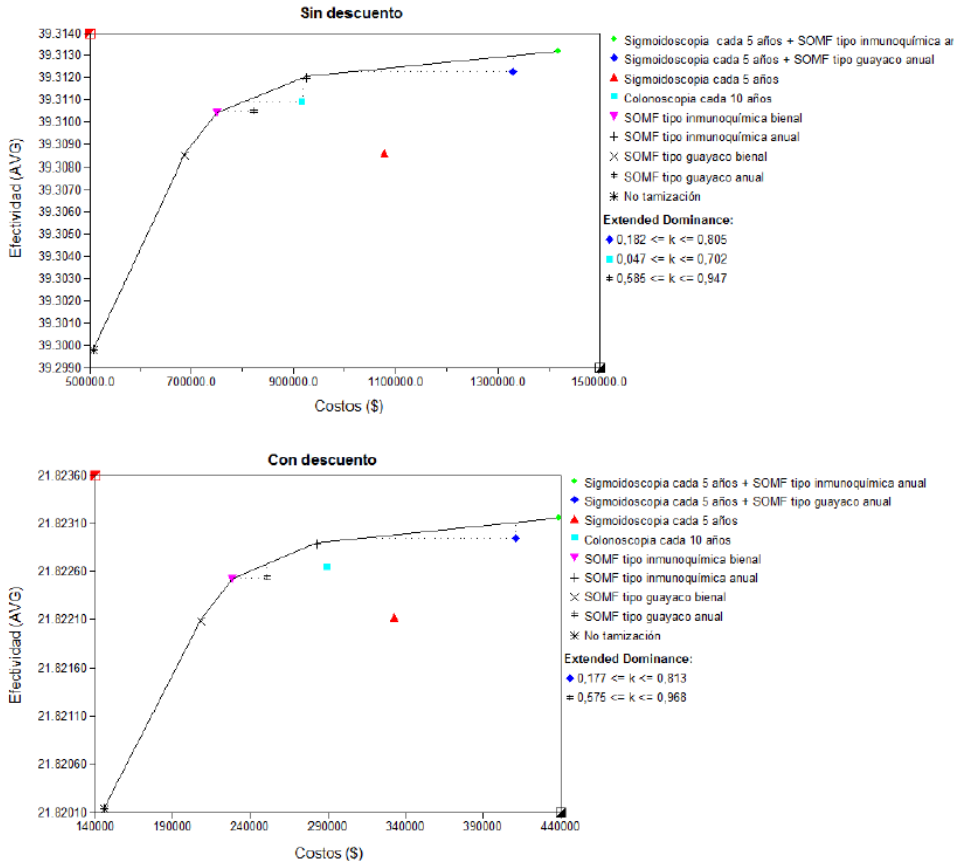
En la figura 21, se muestra las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de colon y recto observadas y estimadas por el modelo.

Figura 21. Tasa de incidencia y mortalidad observada y estimada por el modelo



En la figura 22, se observan las fronteras eficientes de los resultados con y sin descuento. Las estrategias de tamización que quedaron sobre la frontera y por lo tanto, son las que se deberían tener en cuenta para la decisión fueron: SOMF tipo guayaco bienal, SOMF tipo inmunoquímica bienal, SOMF tipo inmunoquímica anual y sigmoidoscopia cada 5 años más SOMF tipo inmuniquímica anual.

Figura 22. Fronteras de eficiencia para los resultados con y sin descuento



En la tabla 40 se muestra el costo por año de vida ganado de pasar de una estrategia a la siguiente mejor estrategia, para las estrategias que quedaron sobre la frontera de eficiencia. De estas estrategias, la sigmoidoscopia cada cinco años más SOMF tipo inmunoquímica anual, fue la más costosa y más efectiva; la SOMF tipo guayaco bienal, fue la menos costosa y menos efectiva. Si se toma como umbral de disponibilidad a pagar tres veces el PIB per cápita de Colombia ($39.000.000), la tamización con SOMF tipo guayaco cada dos años, desde los 50 – 75 años, sería costo-efectiva para el país. En los resultados sin descuento las estrategias de tamización con SOMF tipo guayaco o inmunoquímica cada dos años serían costo-efectivas para Colombia.

Tabla 40. Resultados análisis de costo-efectividad

Estrategia	Costo ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVG)	RCEI ($/AVG)
Sin descuento						
No tamización	544.477,10		39,2999		13.854,41	
SOMF tipo guayaco bienal	707.371,80	162.894,70	39,3086	0,0087	17.995,34	18.723.528,74
SOMF tipo inmunoquímica bienal	767.752,40	60.380,60	39,3104	0,0018	19.530,52	33.544.777,78

Estrategia	Costo ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVG)	RCEI ($/AVG)
SOMF tipo guayaco anual	840.360,10	72.607,70	39,3105	0,0001	21.377,50	Domext
Colonoscopia cada 10 años	934.561,30	94.201,20	39,3109	0,0004	23.773,59	Dom
SOMF tipo inmunoquímica anual	940.277,00	5.715,70	39,3120	0,0011	23.918,32	107.827.875,00
Sigmoidoscopia cada 5 años	1.097.612,70	157.335,70	39,3086	-0,0034	27.922,97	Dom
Sigmoidoscopia + SOMF tipo guayaco anual	1.342.324,50	244.711,80	39,3123	0,0037	34.145,15	Domext
Sigmoidoscopia +SOMF tipo inmunoquímica anual	1.430.245,70	87.921,20	39,3132	0,0009	36.380,80	408.307.250,00
Con descuento						
No tamización	156.559,00		21,8202		7.174,97	
SOMF tipo guayaco bienal	215.263,00	58.704,00	21,8221	0,0020	9.864,44	29.951.020,41
SOMF tipo inmunoquímica bienal	234.157,00	18.894,00	21,8225	0,0004	10.730,06	44.985.714,29
SOMF tipo guayaco anual	257.086,00	22.929,00	21,8225	0,0000	11.780,76	Domext
SOMF tipo inmunoquímica anual	287.430,00	30.344,00	21,8229	0,0004	13.171,03	147.980.555,56
Colonoscopia cada 10 años	294.609,00	7.179,00	21,8227	-0,0002	13.500,15	Dom
Sigmoidoscopia cada 5 años	339.161,00	44.552,00	21,8221	-0,0005	15.542,07	Dom
Sigmoidoscopia + SOMF tipo guayaco anual	415.943,00	76.782,00	21,8229	0,0008	19.059,90	Domext
Sigmoidoscopia + SOMF tipo inmunoquímica anual	443.167,00	27.224,00	21,8232	0,0002	20.307,19	576.803.703,70
Dom: dominado						
Domext: dominancia extendida						
AVG: año de vida ganado						

Análisis de sensibilidad

En la tabla 41 se muestra los resultados del análisis de sensibilidad de una vía determinístico, en donde se observa que las variables que más afectaron los resultados fueron: las tasas de descuento, la especificidad de las pruebas de tamización, el costo de las pruebas de tamización y el costo del proceso diagnóstico después de un resultado positivo con la prueba de tamización.

La tamización con SOMF tipo guayaco bienal no sería costo-efectiva para el país en los siguientes escenarios: la especificidad de la prueba es menor al 50%, el costo de la SOMF tipo inmunoquímica es menor a $16.000, el costo del guayaco es mayor a $25.000, la especificidad de la prueba de SOMF tipo inmunoquímica es mayor al 98%, la sensibilidad de la SOMF tipo guayaco para adenomas mayores a 10mm y cáncer es menor del 25% y 40% respectivamente o la sensibilidad de la prueba de SOMF tipo inmunoquímica para adenomas mayores a 10 es mayor a 59%. Para estos escenarios la estrategia que sería costo-efectiva para el país, es la tamización con SOMF tipo inmunoquímica cada dos años.

La colonoscopia como estrategia de tamización solo sería costo-efectiva si el costo de ésta es menor a $150.000. Las otras estrategias evaluadas no serían costo-efectivas para el país en ninguno de los escenarios evaluados.

La figura 23 muestra la curva de aceptabilidad. Esta curva indica la probabilidad de las estrategias de tamización de ser costo-efectivas para diferentes umbrales de disponibilidad a pagar por año de vida adicional ganado. Se observa que para umbrales de disponibilidad a pagar mayores a cuarenta y siete millones de pesos la tamización con SOMF tipo inmunoquímica bienal sería la estrategia más costo-efectiva para Colombia, para umbrales menores la tamización no sería costo-efectiva para el país.

Figura 23. Curva de aceptabilidad de la tamización en cáncer colorrectal

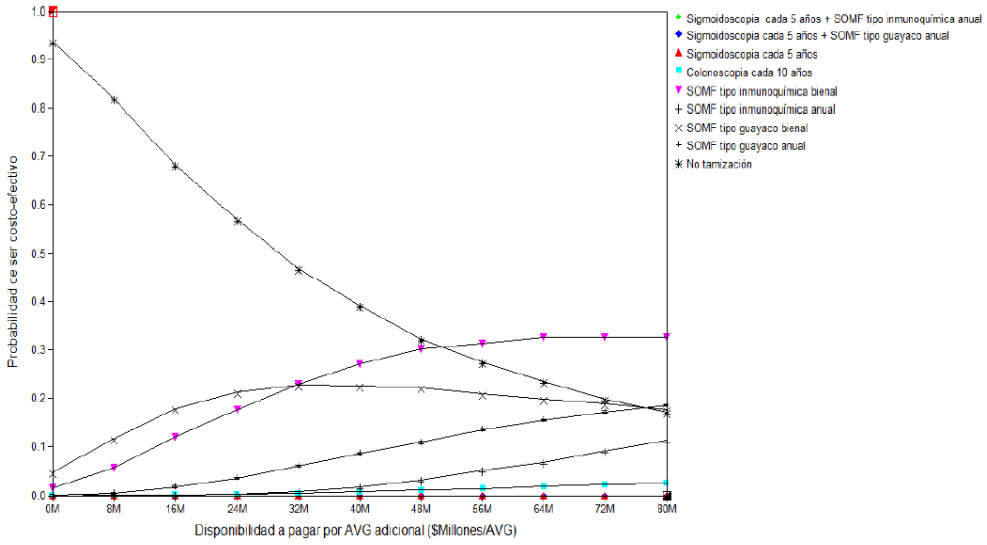


Tabla 41. Análisis de sensibilidad de una vía determinísticos

Variable	No tamización	SOMF tipo guayaco bienal	SOMF tipo inmunoquímica bienal	SOMF tipo guayaco anual	SOMF tipo inmunoquímica anual	Colonoscopia cada 10 años	Sigmoidoscopia cada 5 años	Sigmoidoscopia cada 5 años + SOMF tipo guayaco anual	Sigmoidoscopia cada 5 años + SOMF tipo inmunoquímica anual
	RCEI($/AVG)								
Cobertura colposcopia (%)									
40	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Domext	Dom	Domext	592.008.988,00
55	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
70	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
85	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
100	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
Cobertura sigmoidoscopia (%)									
40	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	604.289.379,00
55	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	586.708.102,00
70	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	573.364.308,00
85	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	562.782.239,00
100	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	553.682.468,00
Cobertura SOMF (%)									
40	Ref	27.789.077,00	38.755.551,00	Dom	93.594.163,00	154.278.236,00	Dom	Dom	Dom
55	Ref	29.977.658,00	43.219.393,00	Dom	118.254.175,00	Domext	Dom	Domext	441.239.488,00
70	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
85	Ref	33.616.639,00	50.927.844,00	Domext	179.108.786,00	Dom	Dom	Domext	781.066.071,00
100	Ref	35.160.311,00	54.454.548,00	Domext	215.620.238,00	Dom	Dom	Dom	1.013.244.879,00
Seguimiento (%)									
40	Ref	34.365.934,00	62.950.708,00	Domext	Domext	92.998.472,00	Dom	Dom	Dom
55	Ref	32.122.233,00	53.175.402,00	Domext	130.620.450,00	500.602.433,00	Dom	Domext	539.700.849,00
70	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
85	Ref	32.676.198,00	42.584.618,00	Domext	169.382.031,00	Dom	Dom	Domext	673.946.931,00
100	Ref	34.010.934,00	37.941.164,00	Dom	198.892.547,00	Dom	Dom	Domext	778.970.541,00
Costo tto pólipo									
Mínimo	Ref	29.834.560,00	41.935.104,00	Domext	141.577.355,00	Dom	Dom	Domext	586.989.836,00
Máximo	Ref	54.291.311,00	104.929.417,00	Domext	201.518.230,00	Domext	Dom	Domext	646.235.142,00
Costo tto cáncer I									
Mínimo	Ref	31.872.764,00	47.407.878,00	Domext	146.727.212,00	Dom	Dom	Domext	592.224.199,00
Máximo	Ref	32.236.963,00	45.939.150,00	Domext	145.952.134,00	Dom	Dom	Domext	589.900.263,00
Costo tto cáncer II recto									
Mínimo	Ref	32.031.414,00	47.655.362,00	Domext	146.984.966,00	Dom	Dom	Domext	592.332.993,00
Máximo	Ref	31.624.060,00	46.404.842,00	Domext	145.910.420,00	Dom	Dom	Domext	591.276.469,00
Costo tto cáncer II colon									
Mínimo	Ref	32.086.819,00	47.825.447,00	Domext	147.131.116,00	Dom	Dom	Domext	592.476.691,00
Máximo	Ref	31.518.263,00	46.080.062,00	Domext	145.631.344,00	Dom	Dom	Domext	591.002.073,00
Costo tto cáncer III recto									
Mínimo	Ref	32.136.012,00	47.458.843,00	Domext	146.865.730,00	Dom	Dom	Domext	592.171.325,00
Máximo	Ref	31.030.209,00	46.558.010,00	Domext	145.852.556,00	Dom	Dom	Domext	591.389.208,00
Costo tto cáncer III colon									
Mínimo	Ref	32.223.980,00	47.530.505,00	Domext	146.946.330,00	Dom	Dom	Domext	592.233.544,00
Máximo	Ref	30.632.494,00	46.234.014,00	Domext	145.488.155,00	Dom	Dom	Domext	591.107.910,00

Variable	No tamización	SOMF tipo guayaco bienal	SOMF tipo inmunoquímica bienal	SOMF tipo guayaco anual	SOMF tipo inmunoquímica anual	Colonoscopia cada 10 años	Sigmoidoscopia cada 5 años	Sigmoidoscopia cada 5 años + SOMF tipo guayaco anual	Sigmoidoscopia cada 5 años + SOMF tipo inmunoquímica anual
Costo tto cáncer IV recto									
Mínimo	Ref	32.780.608,00	48.171.876,00	Domext	147.674.648,00	Dom	Dom	Domext	592.860.639,00
Máximo	Ref	29.522.990,00	44.817.760,00	Domext	143.876.293,00	Dom	Dom	Domext	589.686.750,00
Costo tto cáncer IV colon									
Mínimo	Ref	33.203.879,00	48.607.685,00	Domext	148.168.178,00	Dom	Dom	Domext	593.273.030,00
Máximo	Ref	28.193.654,00	43.449.047,00	Domext	142.326.299,00	Dom	Dom	Domext	588.391.582,00
Costo tto recaída local-regional									
Mínimo	Ref	30.823.668,00	46.012.182,00	Domext	145.354.272,00	Dom	Dom	Domext	590.846.390,00
Máximo	Ref	29.884.206,00	44.919.274,00	Domext	144.225.376,00	Dom	Dom	Domext	589.837.714,00
Costo colonoscopia (diagnóstico)									
Mínimo	Ref	17.837.321,00	60.600.348,00	Domext	120.949.464,00	Dom	Dom	Domext	572.376.365,00
Máximo	Ref	Dom	101.567.275,00	Dom	333.051.332,00	Dom	Dom	Dom	734.366.591,00
Costo colonoscopia (tamización)									
Mínimo	Ref	Domext	Dom	Dom	239.117.989,00	30.699.875,00	Dom	Domext	592.008.988,00
Máximo	Ref	31.907.638,00	47.266.336,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
Costo SOMF tipo guayaco									
Mínimo	Ref	23.958.937,00	Dom	79.227.781,00	154.917.021,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
Máximo	Ref	Domext	34.618.752,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
Costo SOMF tipo inmunoquímica									
Mínimo	Ref	Dom	21.914.178,00	Dom	98.393.975,00	Dom	Dom	593.468.893,00	Dom
Máximo	Ref	31.906.491,00	Dom	99.348.309,00	206.055.262,00	Domext	Dom	Domext	590.716.520,00
Costo sigmoidoscopia									
Mínimo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	483.252.516,00
Máximo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	700.765.461,00
Costo perforación colon-recto									
Mínimo	Ref	31.864.179,00	47.268.945,00	Domext	146.570.904,00	Dom	Dom	Domext	591.931.008,00
Máximo	Ref	31.948.802,00	47.274.785,00	Domext	146.739.966,00	Dom	Dom	Domext	592.086.969,00
Costo sangrado colon-recto									
Mínimo	Ref	31.899.771,00	47.271.401,00	Domext	146.642.009,00	Dom	Dom	Domext	591.996.603,00
Máximo	Ref	31.913.211,00	47.272.329,00	Domext	146.668.860,00	Dom	Dom	Domext	592.021.374,00
Especificidad SOMF tipo guayaco*									
Mínimo	Ref	Dom	34.618.752,00	Dom	146.655.435,00	Dom	Dom	Dom	592.008.988,00
Máximo	Ref	12.369.454,00	50.092.514,00	Dom	388.866.601,00	Dom	Dom	442.091.044,00	920.928.634,00
Especificidad SOMF tipo inmunoquímica*									
Mínimo	Ref	31.907.638,00	Domext	99.350.990,00	196.569.385,00	Domext	Dom	Domext	577.103.301,00
Máximo	Ref	Domext	28.857.706,00	Dom	123.884.122,00	Dom	Dom	Domext	602.243.741,00
Especificidad sigmoidoscopia*									
Mínimo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	686.573.850,00
Máximo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
Sensibilidad adenoma < 10mm SOMF tipo guayaco									
Mínimo	Ref	30.996.377,00	51.250.468,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
Máximo	Ref	Dom	34.618.752,00	Dom	146.655.435,00	Dom	Dom	592.008.988,00	Dom

Variable	No tamización	SOMF tipo guayaco bienal	SOMF tipo inmunoquímica bienal	SOMF tipo guayaco anual	SOMF tipo inmunoquímica anual	Colonoscopia cada 10 años	Sigmoidoscopia cada 5 años	Sigmoidoscopia cada 5 años + SOMF tipo guayaco anual	Sigmoidoscopia cada 5 años + SOMF tipo inmunoquímica anual
Sensibilidad adenoma < 10mm SOMF tipo inmunoquímica									
Mínimo	Ref	Domext	31.592.654,00	Domext	140.521.173,00	Dom	Dom	Domext	593.995.220,00
Máximo	Ref	31.906.491,00	140.753.321,00	99.348.309,00	166.211.644,00	Domext	Dom	Dom	608.278.881,00
Sensibilidad adenoma < 10mm colonoscopia									
Mínimo	Ref	29.969.859,00	42.935.625,00	Domext	141.118.417,00	Dom	Dom	Domext	590.902.092,00
Máximo	Ref	33.036.914,00	49.507.903,00	Domext	149.611.787,00	Dom	Dom	Domext	592.427.478,00
Sensibilidad adenoma < 10mm sigmoidoscopia									
Mínimo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	591.905.407,00
Máximo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	591.836.728,00
Sensibilidad adenoma > 10mm SOMF tipo guayaco									
Mínimo	Ref	Domext	34.618.752,00	Dom	146.655.435,00	Dom	Dom	Dom	592.008.988,00
Máximo	Ref	22.898.717,00	Dom	144.022.545,00	Domext	Dom	Dom	Domext	678.480.234,00
Sensibilidad adenoma > 10mm SOMF tipo inmunoquímica									
Mínimo	Ref	31.906.491,00	Domext	99.348.309,00	205.111.576,00	Dom	Dom	Domext	426.217.633,00
Máximo	Ref	Domext	30.582.078,00	Dom	186.099.099,00	Dom	Dom	Dom	796.900.837,00
Sensibilidad adenoma > 10mm colonoscopia									
Mínimo	Ref	32.906.917,00	47.695.891,00	Domext	144.917.864,00	Dom	Dom	Domext	581.406.416,00
Máximo	Ref	31.207.915,00	47.027.329,00	Domext	148.029.016,00	Dom	Dom	Domext	600.252.975,00
Sensibilidad adenoma > 10mm sigmoidoscopia									
Mínimo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	570.847.869,00
Máximo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	532.667.661,00
Sensibilidad cáncer SOMF tipo guayaco									
Mínimo	Ref	Domext	34.618.752,00	Dom	146.655.435,00	Dom	Dom	Dom	592.008.988,00
Máximo	Ref	28.638.184,00	79.015.388,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	592.008.988,00
Sensibilidad cáncer SOMF tipo inmunoquímica									
Mínimo	Ref	31.906.491,00	96.617.453,00	102.630.893,00	178.968.263,00	Dom	Dom	Domext	456.304.191,00
Máximo	Ref	31.906.491,00	33.043.010,00	Dom	155.111.160,00	Dom	Dom	Dom	717.711.712,00
Sensibilidad cáncer colonoscopia									
Mínimo	Ref	32.392.884,00	46.910.137,00	Domext	146.938.511,00	Dom	Dom	Domext	588.522.071,00
Máximo	Ref	30.953.478,00	48.014.505,00	Domext	146.103.400,00	Dom	Dom	Domext	599.273.066,00
Sensibilidad cáncer sigmoidoscopia									
Mínimo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	605.003.549,00
Máximo	Ref	31.906.491,00	47.271.865,00	Domext	146.655.435,00	Dom	Dom	Domext	541.634.190,00
Descuento costos (%)									
0	Ref	91.002.177,00	152.917.305,00	Domext	476.611.169,00	Domext	Dom	Domext	1.863.754.687,00
6	Ref	11.556.470,00	15.663.613,00	Domext	48.172.936,00	Dom	Dom	Domext	201.396.848,00
Descuento efectos (%)									
0	Ref	7.179.948,00	10.744.183,00	Domext	33.101.077,00	Dom	Dom	Domext	138.590.868,00
6	Ref	133.380.138,00	195.051.099,00	Domext	612.579.831,00	Dom	Dom	Domext	2.380.852.936,00

Dom: dominado; Domext: dominancia extendida

AVG: año de vida ganado

*Umbral adenoma < 10 mm

Conclusión

La tamización organizada con SOMF tipo guayaco bienal desde los 50 a 75 años, sería una alternativa costo- efectiva para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado es tres veces el PIB per cápita del país ($39.000.000). Si el umbral es menor, ninguna de las estrategias de tamización sería costo-efectiva para el país. Los resultados fueron sensibles a los falsos positivos de la tamización, y dada las características de la prueba de guayaco, que requiere de restricciones en dieta para evitar falsos positivos, la estrategia de SOMF tipo inmunoquímica bienal sería una alternativa a considerar, como lo muestra los resultados del análisis de sensibilidad probabilísticos en donde esta sería la estrategia a elegir.

La tamización organizada con SOMF cada dos años puede ser una alternativa costo-efectiva para el país, la decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

18.6. Estudio de minimización de costos de cirugía abierta y laparoscópica en cáncer de colon y recto

La metodología usada en la evaluación económica, la estimación de los costos y el modelo usado es mostrada en el apartado de metodología de la evaluación económica, estimación de costos y modelo de historia natural del cáncer de colon y recto respectivamente. A continuación se muestra algunos aspectos metodológicos particulares para esta evaluación.

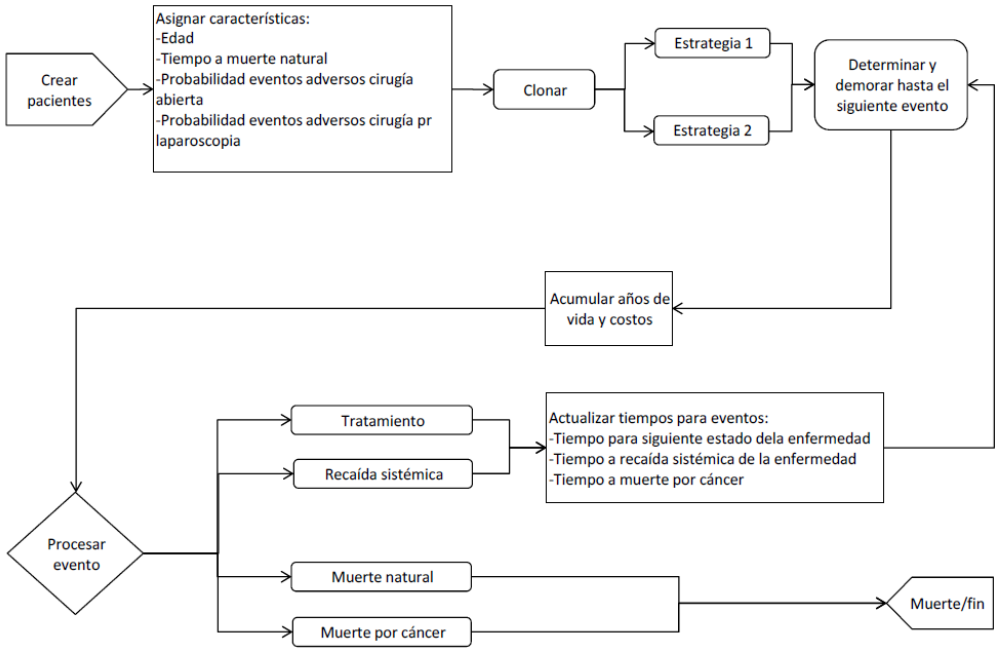
Materiales y métodos

Se desarrolló un estudio de minimización de costos, ya que en este tipo de análisis las opciones de atención en salud evaluadas son iguales en términos de efectividad y seguridad. Por lo tanto, la diferencia entre las opciones solo se basa en el costo (1). Entre las comparaciones evaluadas se encuentra los costos totales del tratamiento, los costos de la cirugía y los costos de eventos adversos para cada una de las estrategias. Entre los costos contemplados para los eventos adversos se tuvo en cuenta el tiempo de estancia hospitalaria, el cual va ligado a la morbilidad local y como reporta la literatura es mayor para la cirugía abierta (57).(ver tabla 23)

Modelo historia natural

La metodología de la construcción del modelo de historia natural usando simulación de eventos discretos se muestra en el apartado modelo de historia natural cáncer de colon y recto. Se realizó simulación a nivel individual, para lo cual se creó una cohorte de 10.000 personas con cáncer de colon y recto operable. Al inicio de la simulación a las personas se les asignaba aleatoriamente el tiempo a muerte natural, el tiempo a recaída y la probabilidad de desarrollar un evento adverso a los tratamientos en evaluación. En la figura 24 se muestra el flujo de los eventos que le podían ocurrir a la persona.

Figura 24. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona con cáncer de colon y recto operable dentro del modelo



Supuesto del modelo

El tiempo de estancia hospitalaria y el sangrado intraoperatorio, fueron los eventos adversos incluidos en el modelo

Estrategias en evaluación

Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

- Cirugía abierta para resección de cáncer colorrectal operable
- Cirugía por laparoscopia para resección de cáncer colorrectal operable

Datos clínicos

Este estudio hace parte de la guía de práctica clínica en cáncer colon y recto desarrollada por el Instituto Nacional de Cancerología. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas y meta-análisis de la literatura. En la tabla 42 se muestran los datos para desenlaces evaluados a corto plazo.

Tabla 42. Datos clínicos comparación cirugía abierta versus laparoscópica en cáncer de colon y recto

Desenlace	Medida	IC 95%	Favorece	Fuente
Tiempo operativo	MD: 42.42	29.81, 55.03	Abierta	(2)
Pérdida de sangre	MD: -71.88	-113, 30	Laparoscópica	(2)
Número de ganglios linfáticos recuperados	MD: 0.12	-1.17, 1.41	Igual	(2)
Percepción del dolor(1 día postoperatorio)	MD: -9.30	-13.19, -5,42	laparoscópica	(2)
Percepción del dolor (2 día post-operatorio)	MD: -7,85	-18.87, 3.18	Igual	(2)
Percepción del dolor (3 día post-operatorio)	MD: -12.88	-19.74, -6.02	Laparoscópica	(2)
Percepción del dolor (total 3 días)	MD: -9.09	-14.03, -4.14	Laparoscópica	(2)
Función pulmonar(FVC 1 día)	MD: 0.38	0.10, 0.66	Abierta	(2)
Función pulmonar(FVC 2 día)	MD: 0.05	-0,62, 0.72	Igual	(2)
Función pulmonar(FVC 3 día)	MD: 0.56	0.21, 0.92	Abierta	(2)
Función pulmonar (total 3 días)	MD: 0.27	-0.03, 0,56	Igual	(2)
Función pulmonar recuperación 80% FVC (día 7)	MD: -1.43	-4.37, 1.51	Igual	(2)
Postoperativo íleo	MD: -1.03	-1.30, -0.76	Laparoscópica	(2)
Tiempo hospitalario	MD: -1.44	-1.83, -1.06	Laparoscópica	(2)
Calidad de vida (día 7)	MD: 10.50	-0.26, 21.26	Igual	(2)
Calidad de vida (día 30)	MD: 14.80	3.05, 26.55	Abierta	(2)
Calidad de vida (día 60)	MD: 0.48	-8.73, 9.69	Igual	(2)
Calidad de vida (total)	MD: 7.22	0.18, 14.27	Abierta	(2)
Morbilidad (General y total)	RR:0.72	0.55, 0.95	Laparoscópica	(2)
Morbilidad local	RR:0.55	0.39, 0.77	Laparoscópica	(2)
Morbilidad (infección de la herida)	RR:0.56	0.39, 0.81	Laparoscópica	(2)
Morbilidad(Absceso intrabdominal)	RR:0.72	0.29, 1.77	Igual	(2)
Morbilidad (Insuficiencia anastomótica)	RR:0.63	0.32, 1.24	Igual	(2)
Ruptura fascial	RR:0.24	0.03, 2.17	Igual	(2)
Reoperación por complicación	RR:1.11	0.67, 1.84	Igual	(2)
Morbilidad general	RR:0.85	0.61, 1.18	Igual	(2)
Morbilidad pulmonar	RR: 070	0.36, 1.34	Igual	(2)
Morbilidad cardiaca	RR: 0.81	0.38, 1.74	Igual	(2)
Morbilidad tracto urinario	RR: 0.88	0.42, 1.82	Igual	(2)
Morbilidad Trombosis venosa profunda	RR: 0.76	0.21, 2.72	Igual	(2)
Morbilidad Embolismo pulmonar	RR: 2.95	0.12, 70.77	Igual	(2)
Mortalidad	RR:O.78	0.34, 1.79	Igual	(2)

La literatura en otro meta-análisis, ha reportado desenlaces a largo plazo como recurrencia del tumor (OR: 0.81 (IC 95%: 0.54, 1.22)), hernia incisional (0.72 (IC 95%: 0.38, 1.37)), metástasis a distancia (OR: 1.01(IC 95%: 0.76, 1.34)) y mortalidad relacionada con cáncer de colon y recto (0.66 (IC 95%: 0.37, 1.39)), no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las estrategias quirúrgicas (58).

Costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, el tratamiento quirúrgico, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el apartado de estimación de costos. En la tabla 43 se muestran los costos incluidos en el análisis.

Tabla 43. Costos y días adicionales de hospitalización usados en el análisis

		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma	
	Base	Inferior	Superior	u	sd	P-alfa	P-Beta
Días adicionales hospitalización cirugía abierta	2,58	2,03	3,12	0,94	0,11	86,09	0,03
Costo día de hospitalización	$ 63.000,00	$ 62.311,00	$ 140.483,00	11,00	0,31	9,98	6.312,33
Costo diagnostico y extensión cáncer I colon	$ 484.723,59	$ 484.723,59	$ 1.621.818,83	12,94	0,55	2,79	173.591,08
Costo cirugía laparoscópica cáncer I colon	$ 3.635.460,35	$ 3.193.942,53	$ 5.801.139,66	15,09	0,18	29,88	121.679,16
Costo cirugía abierta cáncer I colon	$ 2.395.607,30	$ 1.892.446,82	$ 3.476.218,66	14,68	0,17	35,16	68.139,27
Costo diagnóstico y extensión cáncer II colon	$ 915.657,03	$ 915.657,03	$ 2.538.489,60	13,63	0,43	4,89	187.172,68
Costo quimioterapia y Radioterapia neo adyuvante cáncer II recto	$ 4.224.233,24	$ 3.811.420,26	$ 4.578.967,40	15,26	0,05	465,43	9.075,91
Costo cirugía laparoscópica cáncer II colon	$ 5.239.487,50	$ 2.849.617,87	$ 8.532.953,16	15,43	0,27	13,06	401.185,86
Costo cirugía abierta cáncer II colon	$ 3.362.669,81	$ 2.404.783,55	$ 4.531.958,52	15,02	0,16	38,40	87.568,94
Costo quimioterapia adyuvante cáncer II de colon o recto	$ 7.268.818,13	$ 3.373.055,33	$ 11.646.902,18	15,76	0,28	11,86	612.885,04
Costo diagnóstico y extensión cáncer III colon	$ 1.079.951,93	$ 1.037.103,99	$ 2.864.462,44	13,81	0,41	5,37	201.219,90
Costo quimioterapia y Radioterapia neo adyuvante cáncer III recto	$ 4.224.233,24	$ 3.811.420,26	$ 4.578.967,40	15,26	0,05	465,43	9.075,91
Costo cirugía laparoscópica cáncer III colon	$ 7.103.717,99	$ 6.437.861,74	$ 11.626.728,75	15,76	0,18	28,80	246.653,47
Costo cirugía abierta cáncer III colon	$ 4.038.222,92	$ 3.172.970,20	$ 5.852.939,63	15,20	0,17	34,89	115.743,67
Costo quimioterapia adyuvante cáncer III	$ 29.040.973,15	$ 28.309.176,04	$ 31.751.114,34	17,18	0,03	1.093,93	26.547,45
Costo recaída sistémica	$ 105.302.241,40	$ 96.061.231,92	$ 133.208.679,82	18,47	0,09	123,48	852.802,01
Costo seguimiento cáncer I	$ 2.219.429,60	$ 2.083.074,00	$ 6.267.980,00	14,51	0,46	4,32	513.520,64
Costo seguimiento cáncer II	$ 2.974.934,38	$ 2.835.752,87	$ 8.468.953,16	14,80	0,46	4,29	694.162,04
Costo seguimiento cáncer III	$ 3.733.872,11	$ 3.202.660,75	$ 9.622.946,22	15,04	0,42	5,20	718.417,83
Costo seguimiento cáncer IV	$ 6.674.633,50	$ 6.458.418,42	$ 14.835.062,93	15,67	0,31	9,76	684.133,11
Costos eventos adversos cirugía laparoscópica	$ 3.195.783,00	$ 2.544.300,00	$ 3.847.320,00	14,97	0,10	92,43	34.574,25
Costos eventos adversos cirugía abierta	$ 3.195.783,00	$ 2.544.300,00	$ 3.847.320,00	14,97	0,10	92,43	34.574,25
Costo diagnóstico y extensión cáncer I recto	$ 1.079.386,21	$ 1.079.386,21	$ 3.321.360,00	13,77	0,50	3,56	303.048,45
Costo cirugía laparoscópica cáncer I recto	$ 1.292.697,13	$ 1.282.720,42	$ 2.206.379,00	14,06	0,18	30,10	42.949,10
Costo cirugía abierta cáncer I recto	$ 963.899,51	$ 939.403,21	$ 1.707.084,50	13,76	0,20	24,23	39.788,54
Costo diagnóstico y extensión cáncer II recto	$ 1.183.085,28	$ 1.183.085,28	$ 3.709.570,40	13,85	0,51	3,37	351.111,70
Costo cirugía laparoscópica cáncer II recto	$ 5.490.801,16	$ 4.904.971,43	$ 7.298.881,00	15,51	0,11	80,84	67.921,56
Costo cirugía abierta cáncer II recto	$ 3.204.638,48	$ 2.467.482,00	$ 4.079.594,50	14,97	0,13	60,72	52.776,37
Costo diagnóstico y extensión cáncer III recto	$ 1.355.486,12	$ 1.308.804,05	$ 4.072.408,04	14,00	0,49	3,70	366.677,63
Costo cirugía laparoscópica cáncer III recto	$ 5.039.880,42	$ 4.406.843,33	$ 6.291.702,75	15,43	0,10	109,86	45.873,89
Costo cirugía abierta cáncer III recto	$ 3.248.206,05	$ 2.550.027,75	$ 4.120.414,50	14,99	0,12	65,74	49.408,03
Costo recaída local	$ 107.024.280,20	$ 97.485.631,83	$ 136.223.503,44	18,48	0,09	117,29	912.466,78
Costo cuidado paliativo	$ 107.024.280,20	$ 97.485.631,83	$ 136.223.503,44	18,48	0,09	117,29	912.466,78

Horizonte temporal

Para los costos de los procedimientos quirúrgicos y los eventos adversos asociados a estos se usó un horizonte temporal menor a un año y no se aplicó tasa de descuento. Para la estimación de los costos totales asociados al manejo del cáncer colorrectal operable, se usó un horizonte hasta la expectativa de vida y fueron descontados a una tasa del 3%.

Análisis

Mediante simulación de Montecarlo (10.000 iteraciones) se estimaron los costos de cirugía, eventos adversos y totales, para cada una de las estrategias. Con los resultados se calcularon

medidas de tendencia central (media) y ubicación (mediana y percentiles). Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

Para el costo de los eventos adversos se calculó un promedio ponderando por la probabilidad del evento adverso, como de muestra a continuación:

$$C = \sum_{i=1}^{n} p_i * c_i$$

Donde

C= costo eventos adversos
p_i= probabilidad del i-ésimo evento adverso (quimioterapia), con i= 1,2,...,n
c_i=costo del i-ésimo evento adverso, con i = 1,2,...,n

La diferencia en el costo de los eventos adversos, estuvo determinada por la duración de la estancia hospitalaria (2 días menos), que es menor para el procedimiento laparoscópico.

El costo total correspondió al costo desde al diagnóstico hasta la muerte por cáncer u otras causas.

El costo de los eventos adversos correspondió al costo de los eventos adversos asociados a los tratamientos recibidos por el paciente.

El costo de cirugía correspondió al costo del procedimiento quirúrgico.

Resultados

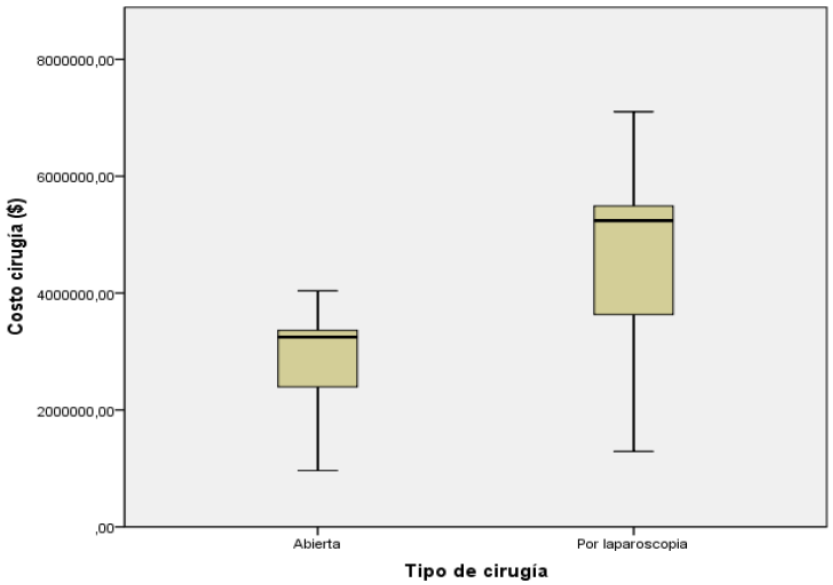
En la tabla 44 se muestran los costos totales, los costos por cirugía y los costos asociados a los eventos adversos. Los costos para cada una de las estrategias se muestran en la figura 25. El costo de cirugía (incluye solo el costo del procedimiento quirúrgico) es mayor para la cirugía laparoscópica, el costo de los eventos adversos son menores para éste procedimiento, principalmente debido a una disminución en los días de estancia hospitalaria. Sin embargo, cuando se contemplan todos los costos en que incurrirá un paciente (quimioterapia, radioterapia, tratamiento de las recaídas de la enfermedad y el cuidado paliativo en los estados terminales) el incremento en el costo inicial del procedimiento quirúrgico se diluye, por consiguiente, el procedimiento abierto y laparoscópico son equivalentes en términos de costos.

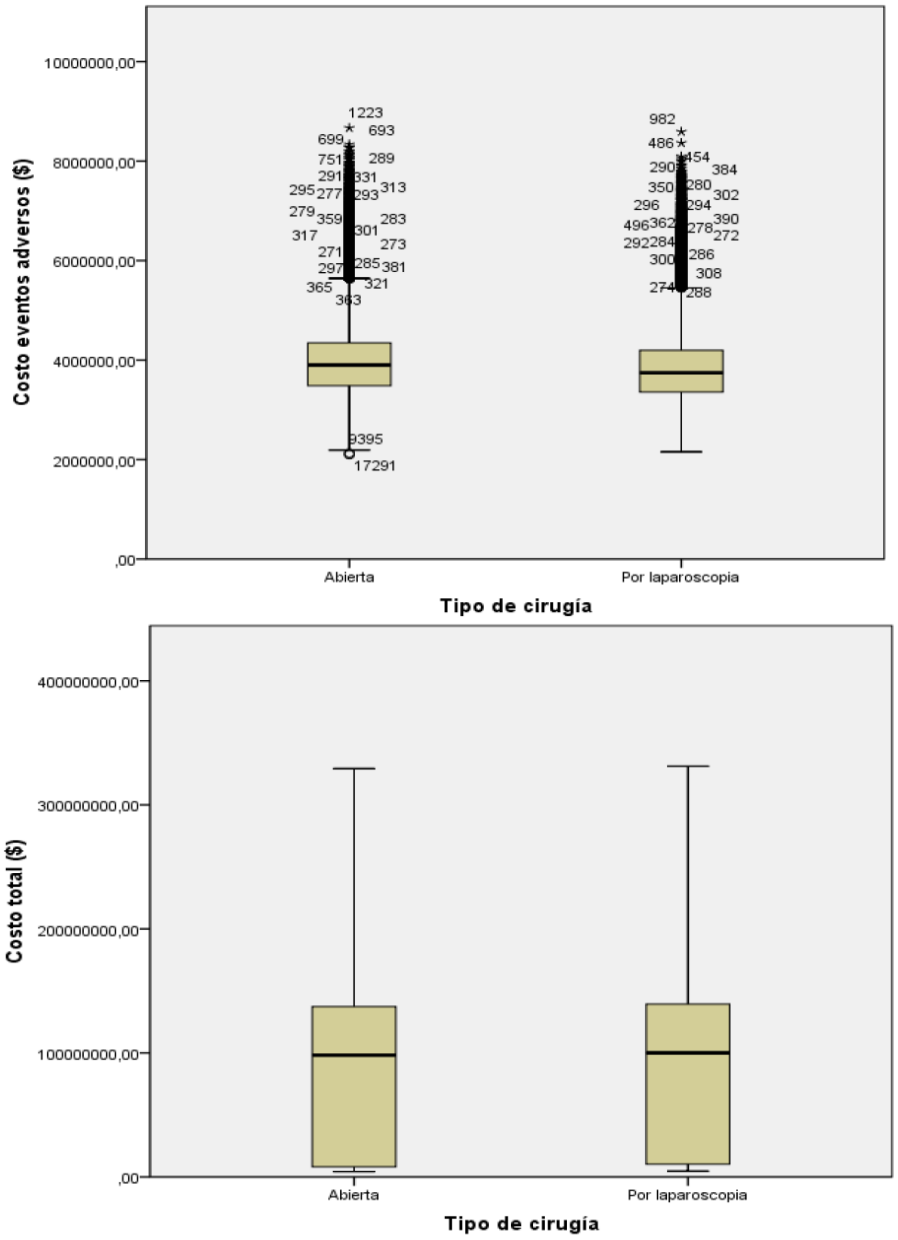
Tabla 44.Diferencia en costos de cirugía, eventos adversos y costos totales entre cirugía abierta y laparoscópica en cáncer de colon y recto.

Nombre de la estrategia	Media($)	Mediana ($)	Percentil 25	Percentil 75
COSTOS CIRUGÍA				
Sin descuento				
Cirugía abierta	$ 3.021.416,36	$ 3.248.206,00	$ 2.395.607,25	$ 3.362.669,75

Nombre de la estrategia	Media($)	Mediana ($)	Percentil 25	Percentil 75
Cirugía laparoscopia	$ 4.900.027,97	$ 5.239.487,50	$ 3.635.460,25	$ 5.490.801,00
COSTOS EVENTOS ADVERSOS				
Sin descuento				
Cirugía abierta	$ 4.254.571,10	$ 4.058.537,38	$ 3.596.285,13	$ 4.513.588,00
Cirugía laparoscopia	$ 4.130.214,79	$ 3.893.083,25	$ 3.471.457,00	$ 4.354.447,00
Con descuento				
Cirugía abierta	$ 4.043.975,22	$ 3.901.615,63	$ 3.482.988,13	$ 4.347.335,25
Cirugía laparoscopia	$ 3.919.618,91	$ 3.744.183,00	$ 3.357.733,25	$ 4.196.440,25
COSTOS TOTALES				
Sin descuento				
Cirugía abierta	$ 111.709.396,74	$ 139.783.912,00	$ 8.178.558,25	$ 164.156.144,00
Cirugía laparoscopia	$ 113.463.652,07	$ 141.845.840,00	$ 10.334.924,50	$ 166.193.288,00
Con descuento				
Cirugía abierta	$ 87.155.049,23	$ 98.225.076,00	$ 8.178.558,25	$ 137.336.832,00
Cirugía laparoscopia	$ 88.909.304,56	$ 100.076.492,00	$ 10.334.924,50	$ 139.391.688,00

Figura 25. Costos de cirugía abierta versus laparoscópica en cáncer de colon y recto





Conclusión

Los resultados muestran que el cost del procedimiento quirúrgico es mayor para la cirugía laparoscópica. Sin embargo, al analizar los costos totales en que incurriría el paciente por el manejo de su enfermedad, la diferencia se diluye y por lo tanto, los dos procedimientos en términos de costos serían equivalentes. La decisión de cual usar dependerá de la capacidad instalada (disponibilidad del equipo para realizar el procedimiento y personal entrenado en este tipo de técnica quirúrgica) en las instituciones para realizar estos procedimientos.

18.7. Estudio de minimización de costos de FOLFOX, XELOX y FOLFIRI en cáncer de colon y recto avanzado y metastásico

La metodología usada en la evaluación económica, la estimación de los costos y el modelo usado es mostrada en los apartados: metodología de la evaluación económica, estimación de costos y modelo de historia natural del cáncer de colon y recto respectivamente. A continuación se muestra algunos aspectos metodológicos particulares para esta evaluación.

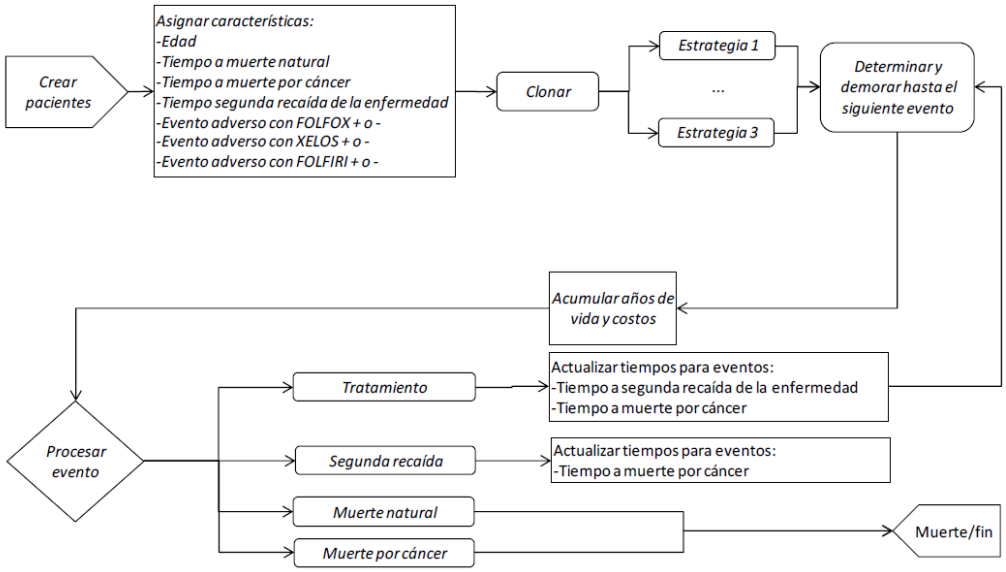
Materiales y métodos

Se desarrolló un estudio de minimización de costos para evaluar los tratamientos de quimioterapia en primera línea (FOLFOX, XELOS, FOLFIRI) en cáncer de colon y recto avanzado y metastásico. La selección de este tipo de evaluación se debe a quelas opciones de atención en salud evaluadas son iguales en términos de efectividad y seguridad, por lo tanto, la diferencia entre las opciones solo se basa en el costo (1). Entre las comparaciones evaluadas se encuentra los costos totales del tratamiento, los costos de quimioterapia y los costos de eventos adversos, para cada una de las estrategias.

Modelo historia natural

La metodología de la construcción del modelo de historia natural usando simulación de eventos discretos se muestra en el apartado modelo de historia natural cáncer de colon y recto. Se realizó simulación a nivel individual, para lo cual se creó una cohorte de 10.000 personas con cáncer de colon y recto metastásico. Al inicio de la simulación a las personas se les asignaba aleatoriamente el tiempo a muerte natural, el tiempo a segunda recaída, el tiempo a muerte por cáncer y la probabilidad de desarrollar un evento adverso a los tratamientos en evaluación. En la figura 26 se muestra el flujo de los eventos que le podían ocurrir a la persona.

Figura 26. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona con cáncer de colon y recto metastásico dentro del modelo



Supuestos del modelo

1. Las personas reciben quimioterapia hasta la primera progresión o hasta la muerte lo que ocurra primero
2. Después de recaída de la enfermedad la persona se maneja con cuidado paliativo hasta la muerte
3. La neutropenia febril, la neutropenia G3-G4, el síndrome mano pie, la diarrea G3-G4 y la nausea, fueron los eventos adversos incluidos en el modelo
4. Después de un evento adverso las personas no cambian de tratamiento
5. Las probabilidades de eventos adversos G3-G4, para los esquemas FOLFOX 4 y FOLFIRI son iguales
6. Total adherencia al tratamiento
7. Para el cálculo de las dosis se uso un área de superficie corporal igual a 1,6 m2

Estrategias en evaluación

Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

- FOLFOX 4 (cada 14 días)
- XELOX (cada 21 días)
- FOLFIRI (cada 14 días)

Datos clínicos

Este estudio hace parte de la guía de práctica clínica en cáncer de colon y recto desarrollada por el Insituto Nacional de Cancerología. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas y meta-análisis. En la tabla 45 se muestran los datos para los desenlaces evaluados.

La Guía de práctica clínica desarrollada por NICE para el manejo del cáncer de colon y recto (59), realizó un meta-análisis de los esquemas de FOLFOX (oxaliplatino en combinación con 5-fluoracilo y ácido folínico) en primera línea de tratamiento seguido de monoterapia con irinotecan como tratamiento de segunda línea,FOLFOX como tratamiento de primera línea seguido de FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como tratamiento de segunda línea y XELOX (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como tratamiento de segunda línea en cáncer de colon y recto avanzado. Los resultados para la supervivencia libre de progresión y global son mostrados en la tabla 45 y 46.

Tabla 45. Datos clínicos comparación quimioterapia FOLFOX, XELOX y FOLFIRI en primera línea de tratamiento

Supervivencia libre de progresión	Medida (HR)	IC 95%	Fuente
FOLFOX(Referencia)	59	59	(59)
XELOX	1.07	0.92, 1.25	(59)
FOLFIRI	1.09	0.94, 1.26	(59)

Tabla 46. Datos clínicos comparación quimioterapia FOLFOX, XELOX y FOLFIRI en segunda línea de tratamiento

	Supervivencia global (HR con IC 95%)	Supervivencia libre de progresión (HR con IC 95%)	Fuente
FOLFOX/XELOX luego FOLFIRI(referencia)	59	59	(59)
FOLFOX/XELOX luego irinotecan	0.96 (0.68, 1.37)	1.45 (0.94, 2.23)	(59)
FOLFIRI/XELIRI luego FOLFOX/XELOX	0,96 (0,74-1,24)	1,68 (1,26-2,23)	(59)

En artículo publicado por Cassidy 2011, evalúa FOLFOX versus XELOX en primera línea de tratamiento, no encuentra diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de progresión (60).

Para los tratamientos de primera línea, los eventos adversos grado 3/4 más frecuentemente reportados fueron: diarrea (15,6% FOLFOX), neutropenia (7,6% para XELOX y 28,7% para FOLFOX) y neuropatía periférica (16,3% para FOLFOX y 18,3% para XELOX).

En la segunda línea de tratamiento, la neutropenia grado 3/4 fue la toxicidad más frecuente (22% para el irinotecán y 33% para FOLFOX). También se observó que irinotecán se asoció a un mayor

riesgo de diarreagrado 3/4 (22%) que los otros tratamientos(60). En la tabla 47 se muestra los datos usados en el análisis.

Tabla 47. Datos usados en el modelode costos de FOLFOX, XELOX y FOLFIRI

Variables	Base	Fuente
Probabilidad neutropenia grado 3/4 FOLFOX	0,440	(60)
Probabilidad diarrea grado 3/4 FOLFOX	0,110	(60)
Probabilidad síndrome mano pie FOLFOX	0,010	(60)
Probabilidad nausea FOLFOX	0,070	(60)
Probabilidad neutropenia febril FOLFOX	0,050	(60)
Probabilidad neutropenia grado 3/4 XELOX	0,070	(60)
Probabilidad diarrea grado 3/4 XELOX	0,200	(60)
Probabilidad síndrome mano pie XELOX	0,060	(60)
Probabilidad nausea XELOX	0,080	(60)
Probabilidad neutropenia febril XELOX	0,010	(60)
Probabilidad neutropenia grado 3/4 FOLFIRI	0,440	(61)*
Probabilidad diarrea grado 3/4 FOLFIRI	0,110	(61)*
Probabilidad síndrome mano pie FOLFIRI	0,010	(61)*
Probabilidad nausea FOLFIRI	0,070	(61)*
Probabilidad neutropenia febril FOLFIRI	0,050	(61)*

*El estudio de Colucci G (2005), no encontró diferencias significativas en los eventos adversos grado ¾, por lo tanto se asumieron las mismas probabilidades de FOLFOX

Costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el apartado de estimación de costos. En las tablas 48 y 49 se muestran los costos usados en el análisis.

Para el costo de los eventos adversos se calculó un promedio ponderando por la probabilidad del evento adverso, como de muestra a continuación:

$$C = \sum_{i=1}^{n} p_i * c_i$$

Donde

C= costo eventos adversos
p_i= probabilidad del i-ésimo evento adverso (quimioterapia), con i= 1,2,...,n
c_i=costo del i-ésimo evento adverso, con i = 1,2,...,n

Tabla 48. Costos por ciclo de quimioterapiaesquemas FOLFOX, FOLFIRI y XELOX

Regímenes de quimioterapia	Base	Mínimo	Máximo
FOLFOX 4			
5-FU	$ 78.310,37	$ 26.028,83	$ 118.349,97
Leucovorin	$ 31.738,19	$ 28.036,50	$ 50.167,14
Oxaliplatin	$ 176.035,68	$ 60.318,14	$ 724.374,57
Poliquimioterapia de alto riesgo	$ 309.318,75	$ 309.318,75	$ 309.318,75
Insumos	$ 245.244,00	$ 245.244,00	$ 245.244,00
TOTAL	$ 840.647,00	$ 668.946,22	$ 1.447.454,43
FOLFIRI			
Iriotecan	$ 938.986,56	$ 294.000,00	$ 311.736,00
Leucovorin	$ 15.869,10	$ 14.018,25	$ 25.083,57
5-Fluoracilo	$ 117.465,56	$ 39.043,24	$ 177.524,95
Poliquimioterapia de alto riesgo	$ 309.318,75	$ 309.318,75	$ 309.318,75
Insumos	$ 245.244,00	$ 245.244,00	$ 245.244,00
TOTAL	$ 1.626.883,97	$ 901.624,24	$ 1.068.907,27
XELOX			
Capecitabina	$ 728.000,00	$ 102.774,00	$ 1.071.462,00
Oxaliplatin	$ 269.231,04	$ 120.636,28	$ 1.448.749,14
Poliquimioterapia de alto riesgo	$ 309.318,75	$ 309.318,75	$ 309.318,75
Insumos	$ 245.244,00	$ 245.244,00	$ 245.244,00
TOTAL	$ 1.551.793,79	$ 777.973,03	$ 3.074.773,89

Tabla 49. Costos usados en el análisis

Variable		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma	
	Base	Inferior	Superior	u	sd	P-alfa	P-Beta
Costo tratamiento quirúrgico cáncer de colon estadio IV	$ 3.746.777,08	$ 3.586.368,66	$ 5.687.899,61	15,13	0,14	48,84	76.708,16
Costo FOLFOX *	$ 21.856.821,89	$ 17.392.601,60	$ 37.633.815,06				
Costo FOLFIRI*	$ 42.298.983,15	$ 23.442.230,30	$ 27.791.589,05				
Costo XELOX*	$ 26.971.653,97	$ 13.521.912,17	$ 53.442.498,58				
Costo diagnostico y extensión cáncer de recto estadio IV	$ 1.333.826,00	$ 1.296.142,00	$ 4.077.387,00	13,98	0,50	3,53	377.404,59
Costo seguimiento cáncer de colon y recto estadio IV	$ 6.674.633,50	$ 6.458.418,42	$ 14.835.062,93	15,67	0,31	9,76	684.133,11
Costo diagnostico y extensión cáncer de colon estadio IV	$ 1.309.826,00	$ 1.282.277,00	$ 4.013.387,00	13,96	0,50	3,53	370.589,10
Costo eventos adversos cetuximab**	$ 346.340,00	$ 60.610,00	$ 1.048.313,00	12,54	0,65	1,89	183.306,54
Costos eventos adversos FOLFOX	$ 2.678.360,00	$ 2.020.962,00	$ 3.362.728,00	14,79	0,13	61,23	43.743,39
Costos eventos adversos FOLFIRI	$ 2.678.360,00	$ 2.020.962,00	$ 3.362.728,00	14,79	0,13	61,23	43.743,39
Costos eventos adversos XELOX	$ 756.774,00	$ 495.137,00	$ 1.049.237,00	13,52	0,19	28,66	26.402,07
Costo tratamiento quirúrgico cáncer de recto estadio IV	$ 3.463.780,00	$ 3.211.220,51	$ 4.344.228,84	15,05	0,08	143,62	24.118,14
Costo cuidado paliativo	$ 5.545.792	$ 4.202.343	$ 13.212.752	15,449	0,398	5,821	952.693,71

*Costo un año de tratamiento

Análisis

Mediante simulación de Montecarlo (10.000 iteraciones) se estimaron los costos de quimioterapia, eventos adversos y totales, para cada una de las estrategias. Con los resultados se calcularon medidas de tendencia central (media) y ubicación (mediana y percentiles). Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

El costo total correspondió al costo desde al diagnóstico hasta la muerte por cáncer u otras causas.

El costo de los eventos adversos correspondió al costo de los eventos adversos asociados a los tratamientos recibidos por el paciente.

El costo de quimioterapia correspondió al costo de la quimioterapia.

Resultados

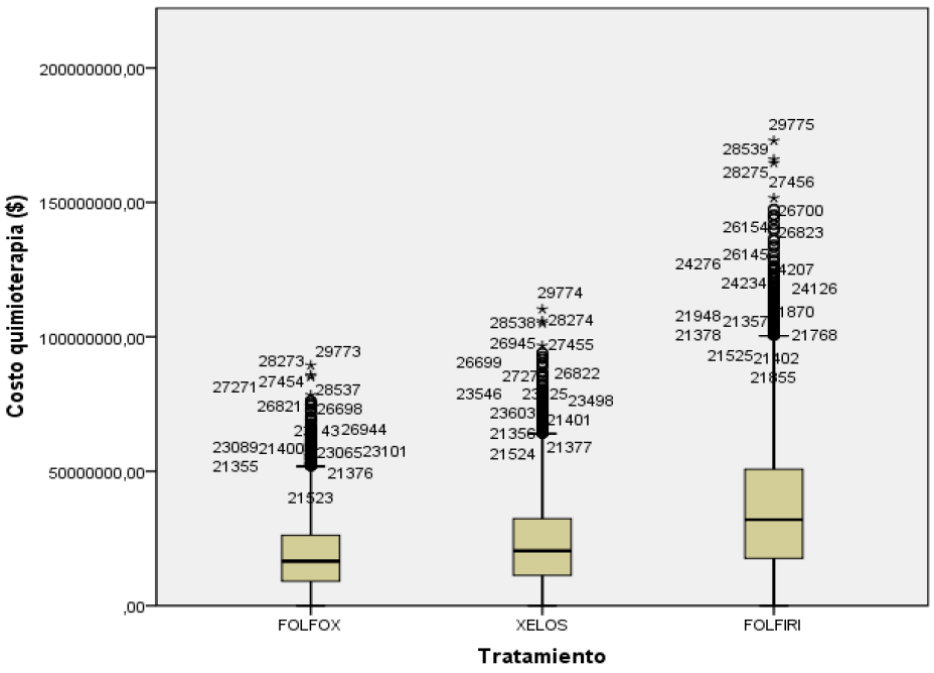
En la tabla 50 se muestran los costos totales, los costos por quimioterapia y los costos asociados a los eventos adversos. Los costos para cada una de las estrategias se muestran en la figura 27. Comparando los tres esquemas de quimioterapia en primera línea, el menos costoso es el esquema FOLFOX, el más costoso el FOLFIRI, esta diferencia se debe principalmente al costo de los quimioterapéuticos. En relación a los eventos adversos el esquema XELOS, es el menos costoso. Los costos de quimioterapia para el esquema XELOX, son mayores que para el esquema FOLFOX, sin embargo, cuando se tienen encuenta todos los costos del paciente (quimioterapia, radioterapia, cuidado paliativo, seguimiento, entre otros) esta diferencia se diluye y los dos esquemas son equivalentes en términos de costos.

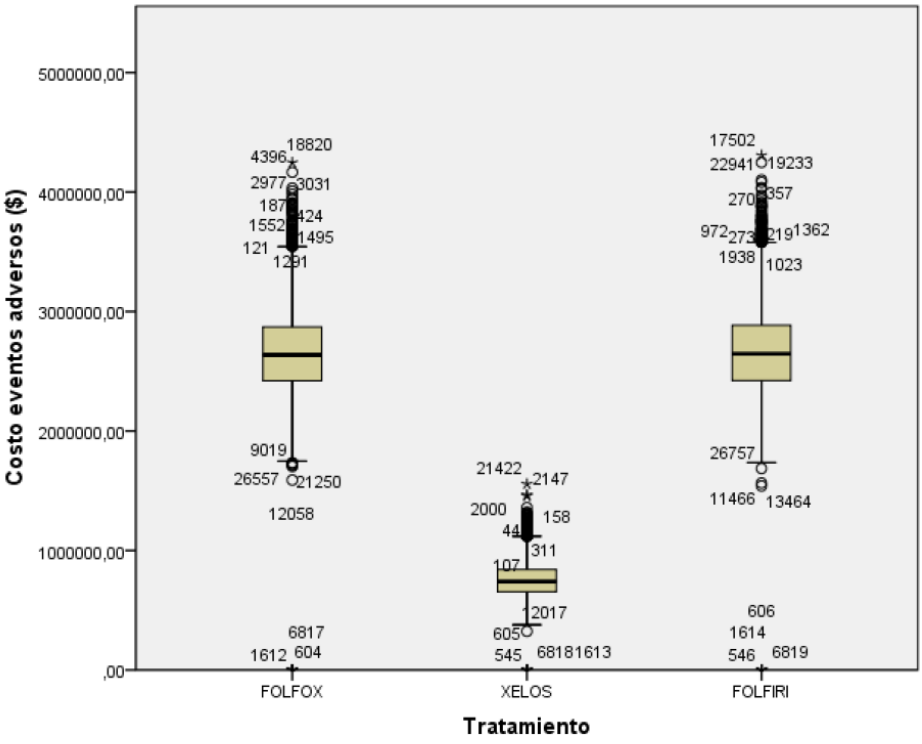
Tabla 50. Costos de quimioterapia, costos de eventos adversos y costos totales para los esquemas de quimioterapia FOLFOX,XELOX y FOLFIRI en el tratamiento de cáncer de colon y recto avanzado y metastásico

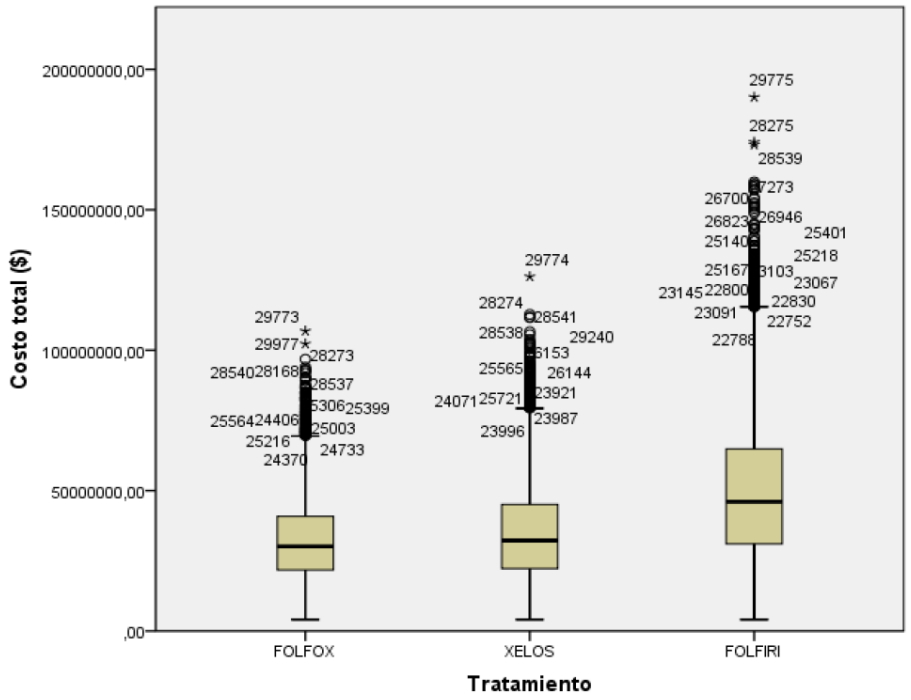
Nombre de estrategia	Media($)	Mediana ($)	Percentil 25	Percentil 75
COSTOS QUIMIOTERAPIA				
Sin descuento				
FOLFOX	$ 19.225.273,11	$ 16.532.524,50	$ 9.106.402,50	$ 26.383.823,00
XELOX	$ 23.724.282,37	$ 20.401.389,00	$ 11.237.440,00	$ 32.558.043,00
FOLFIRI	$ 37.206.209,90	$ 31.994.997,00	$ 17.623.402,00	$ 51.059.980,00
Con descuento				
FOLFOX	$ 18.980.021,04	$ 16.532.524,50	$ 9.106.402,50	$ 26.223.428,00
XELOX	$ 23.421.637,53	$ 20.401.389,00	$ 11.237.440,00	$ 32.360.114,00
FOLFIRI	$ 36.731.579,44	$ 31.994.997,00	$ 17.623.402,00	$ 50.749.572,00
COSTOS EVENTOS ADVERSOS				
Sin descuento				
FOLFOX	$ 2.670.516,70	$ 2.653.478,38	$ 2.434.192,13	$ 2.885.369,88

Nombre de estrategia	Media($)	Mediana ($)	Percentil 25	Percentil 75
XELOX	$ 757.262,94	$ 744.727,59	$ 657.847,72	$ 846.329,88
FOLFIRI	$ 2.680.368,36	$ 2.659.844,25	$ 2.436.191,50	$ 2.902.826,25
Con descuento				
FOLFOX	$ 2.655.465,64	$ 2.636.753,50	$ 2.420.785,13	$ 2.870.439,63
XELOX	$ 753.011,95	$ 741.099,50	$ 654.280,91	$ 840.406,19
FOLFIRI	$ 2.665.237,99	$ 2.646.031,88	$ 2.422.448,63	$ 2.885.309,75
COSTOS TOTALES				
Sin descuento				
FOLFOX	$ 32.728.738,43	$ 30.141.140,00	$ 21.744.042,00	$ 41.127.520,00
XELOX	$ 35.314.493,93	$ 32.256.056,00	$ 22.268.941,00	$ 45.404.344,00
FOLFIRI	$ 50.719.526,89	$ 46.008.176,00	$ 31.054.381,00	$ 65.222.914,00
Con descuento				
FOLFOX	$ 32.442.326,20	$ 30.140.498,00	$ 21.744.042,00	$ 40.840.508,00
XELOX	$ 34.981.489,01	$ 32.256.056,00	$ 22.268.941,00	$ 45.091.198,00
FOLFIRI	$ 50.203.656,98	$ 46.008.176,00	$ 31.054.381,00	$ 64.822.486,00

Figura 27. Costos esquemas de quimioterapia FOLFOX, XELOX y FOLFIRI en cáncer de colon y recto metastásico







Conclusión

De los esquemas de quimioterapia en primera línea en cáncer de colo y recto avanzado y metastásico, el FOLFIRI es el más costoso, diferencia que se debe principalmente al costo de los

fármacos de quimioterapia. Al comparar los costos totales en que incurriría un paciente (quimioterapia, radioterapia, cuidado paliativo, eventos adversos, entre otros) los esquemas FOLFOX y XELOS son equivalentes en términos de costos y por lo tanto, serían las alternativas de quimioterapia a elegir. La decisión de cual usar dependerá de la disponibilidad de los fármacos en las instituciones del país que apliquen estos tratamientos.

18.8. Estudio de costo-efectividad de bevacizumab en cáncer de colon y recto metastásico

La metodología usada en la evaluación económica, la estimación de los costos y el modelo usado es mostrada en los apartados de metodología de la evaluación económica, estimación de costos y modelo de historia natural del cáncer de colon y recto respectivamente. A continuación se muestra algunos aspectos metodológicos particulares para esta evaluación.

Materiales y métodos

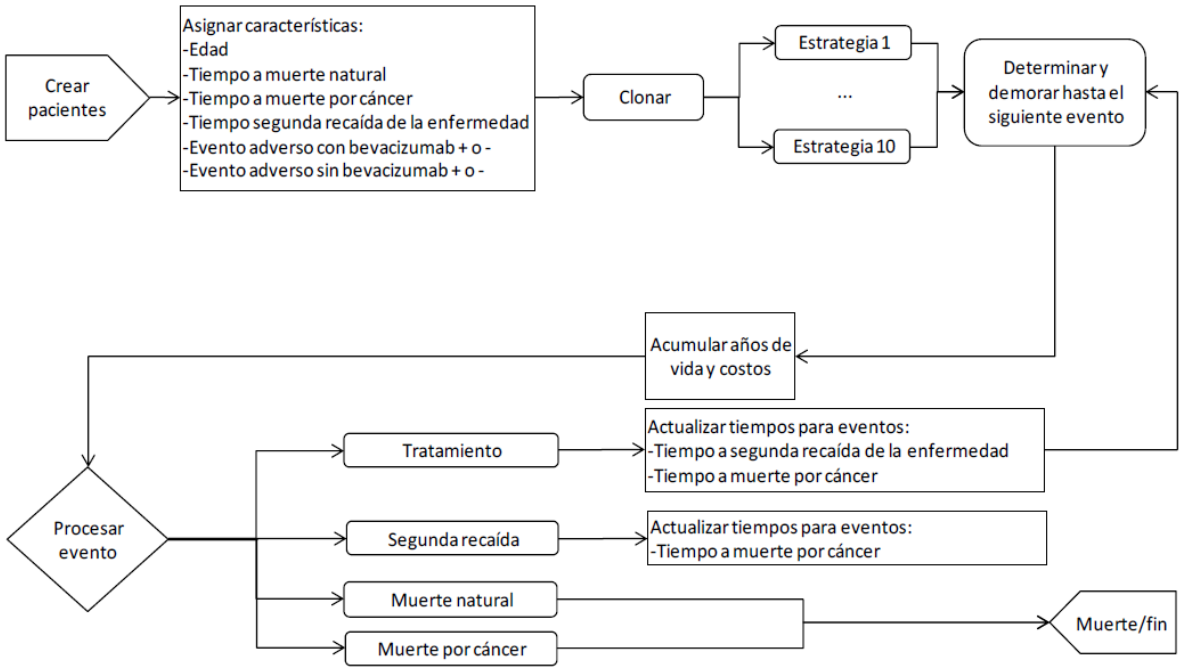
Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos para evaluar el costo-efectividad de la adición de bevacizumab a la quimioterapia convencional como tratamiento de primera línea, en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico.

Los años de vida ganados (AVG) y los años de vida ganados libres de enfermedad (AVGLE), fueron usados como medida de efectividad. El horizonte temporal fue la expectativa de vida, tiempo suficiente para evaluar los costos y los resultados en salud del cáncer de colon y recto metastásico. Los resultados en salud y los costos fueron descontados a una tasa del 3%.

Modelo historia natural

La metodología de la construcción del modelo de historia natural usando simulación de eventos discretos se muestra en el apartado modelo de historia natural cáncer de colon y recto. Se realizó simulación a nivel individual, para lo cual se creó una cohorte de 10.000 personas con cáncer de colon y recto metastásico. Al inicio de la simulación a las personas se les asignaba aleatoriamente el tiempo a muerte natural, el tiempo a segunda recaída, el tiempo a muerte por cáncer y la probabilidad de desarrollar un evento adverso a los tratamientos en evaluación. En la figura 28 se muestra el flujo de los eventos que le podían ocurrir a la persona.

Figura 28. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona con cáncer de colon y recto metastásico dentro del modelo



Supuestos del modelo

1. Las personas reciben bevacizumab hasta la primera progresión o hasta la muerte lo que ocurra primero
2. Después de recaída de la enfermedad la persona se maneja con cuidado paliativo hasta la muerte
3. Los eventos trombóticos arteriales y la perforación gastrointestinal fueron los eventos adversos que se incluyeron en el modelo
4. Después de un evento adverso las personas no cambian de tratamiento
5. Total adherencia al tratamiento
6. Para el cálculo de las dosis se uso un peso promedio de 70 kg

Estrategias en evaluación

Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

- FOLFOX-4 más bevacizumab (5 mg / Kg cada 14 días)
- FOLFOX-4 (cada 14 días)

Datos clínicos

Este estudio hace parte de la guía de práctica clínica en cáncer de colon y recto desarrollada por el INC. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura. En la tabla 51 se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 51. Datos usados en el modelode costo-efectividad de bevacizumab

Variable		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	P-alfa	P-Beta	
HR bevacizumab SLE cáncer IV	0,610	0,450	0,830			0,507	0,158	39,597	0,015405125	(19)
HR bevacizumab SG cáncer IV	0,810	0,730	0,900			0,212	0,054	348,854	0,002321885	(19)
Probabilidad evento trombótico arterial quimioterapia	0,006									(19)
Probabilidad perforación gastrointestinal quimioterapia	0,004									(19)
Probabilidad neutropenia G3 - G4 quimioterapia	0,44									(60)
Probabilidad diarrea G3 - G4 quimioterapia	0,11									(60)
Probabilidad síndrome mano pie quimioterapia	0,01									(60)
Probabilidad nausea quimioterapia	0,07									(60)
Probabilidad neutropenia febril quimioterapia	0,05									(60)
RR evento trombótico arterial bevacizumab	2,050	1,140	3,710							(19)
RR evento perforación gastrointestinal bevacizumab	9,150	1,690	49,570							(19)

Costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el apartado de estimación de costos. En la tabla 52 y 53 se muestran los costos usados en el análisis.

Tabla 52. Costo por ciclo esquema FOLFOX-4 y FOLFOX-4 + bevacizumab

FOLFOX-4	**Base**	**Mínimo**	**Máximo**
5-FU	$ 78.310,37	$ 26.028,83	$ 118.349,97
Leucovorin	$ 31.738,19	$ 28.036,50	$ 50.167,14
Oxaliplatin	$ 176.035,68	$ 60.318,14	$ 724.374,57
Poliquimioterapia de alto riesgo	$ 309.318,75	$ 309.318,75	$ 309.318,75
Insumos	$ 245.244,00	$ 245.244,00	$ 245.244,00

TOTAL	$ 840.647,00	$ 668.946,22	$ 1.447.454,43
FOLFOX-4 + bevacizumab			
5-FU	$ 78.310,37	$ 26.028,83	$ 118.349,97
Leucovorin	$ 31.738,19	$ 28.036,50	$ 50.167,14
Oxaliplatin	$ 176.035,68	$ 60.318,14	$ 724.374,57
Bevacizumab	$ 3.093.384,00	$ 2.209.560,00	$ 3.547.652,00
Poliquimioterapia de alto riesgo	$ 309.318,75	$ 309.318,75	$ 309.318,75
Insumos	$ 245.244,00	$ 245.244,00	$ 245.244,00
TOTAL	$3.934.030,99	$2.878.506,22	$4.995.106,43

Tabla 53. Costos usados en el análisisde costo-efectividad de bevacizumab

Variable		**Rango análisis de sensibilidad**		**Parámetros distribución Log Normal**		**Parámetros distribución Gamma**	
	Base	**Inferior**	**Superior**	**u**	**sd**	**P-alfa**	**P-Beta**
Costo tratamiento quirúrgico cáncer de colon estadio IV	$ 3.746.777,08	$ 3.586.368,66	$ 5.687.899,61	15,13	0,14	48,84	76.708,16
Costo FOLFOX *	$ 21.856.821,89	$ 17.392.601,6	$ 37.633.815,06				
Costo bevacizumab*	$ 80.848.690,00	$ 71.810.700,00	$ 120.641.976,00				
Costo diagnostico y extensión cáncer de recto estadio IV	$ 1.333.826,00	$ 1.296.142,00	$ 4.077.387,00	13,98	0,50	3,53	377.404,59
Costo seguimiento cáncer de colon y recto estadio IV	$ 6.674.633,50	$ 6.458.418,42	$ 14.835.062,93	15,67	0,31	9,76	684.133,11
Costo diagnostico y extensión cáncer de colon estadio IV	$ 1.309.826,00	$ 1.282.277,00	$ 4.013.387,00	13,96	0,50	3,53	370.589,10
Costo eventos adversos bevacizumab**	$ 1.429.357,00	$ 106.347,00	$ 9.228.912,00	13,53	1,14	0,38	3.788.969,30
Costos eventos adversos FOLFOX¶	$ 2.678.360,00	$ 2.020.962,00	$ 3.362.728,00	14,79	0,13	61,23	43.743,39
Costo tratamiento quirúrgico cáncer de recto estadio IV	$ 3.463.780,00	$ 3.211.220,51	$ 4.344.228,84	15,05	0,08	143,62	24.118,14
Costo cuidado paliativo	$ 5.545.792	$ 4.202.343	$ 13.212.752	15,449	0,398	5,821	952.693,71

*Costo un año de tratamiento

**Los costos de los eventos incluidos fueron: evento trombótico arterial= $ 36.622.800,00 (IC 95%;$29.298.240,00 -$43.947.360,00); perforación gastrointestinal=$ 58.397.400,00 (IC 95%; $46.717.920,00-$70.076.880,00)

¶Los costos de los eventos incluidos fueron: neutropenia G3 -G4=$4.212.000,00 (IC 95%,3.369.600,00-5.054.400,00); diarrea G3-G4 =$1.199.456,50 (IC 95%; $633.113,00- $1.765.800,00); síndrome mano píe =$.82.384,00 (IC 95%;$145.907,20-$218.860,80); nausea=$1.103.590,00 (IC 95%;$461.220,00-$2.131.275,00);neutropenia febril=$12.281.275,75(IC 95%;$8.699.014,00-$15.863.537,50)

Para el costo de los eventos adversos se calculó un promedio ponderando por la probabilidad del evento adverso, como de muestra a continuación:

$$C = \sum_{i=1}^{n} p_i * c_i$$

Donde

C= costo eventos adversos
p_i= probabilidad del i-ésimo evento adverso (quimioterapia), con i= 1,2,..., n
c_i=costo del i-ésimo evento adverso, con i = 1,2,...,n

Para el caso del bevacizumab, se estimaron los costos adicionales por eventos adversos como se muestra a continuación:

$$CI = \sum_{i=1}^{n} p_i * RR_i * c_i - \sum_{i=1}^{n} p_i * c_i$$

Donde

CI= costo incremental
RR_i= riesgo relativo del i-ésimo evento adverso para bevacizumab, con i=1,2,….,n

Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas últimas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia de resultados de las alternativas en evaluación.

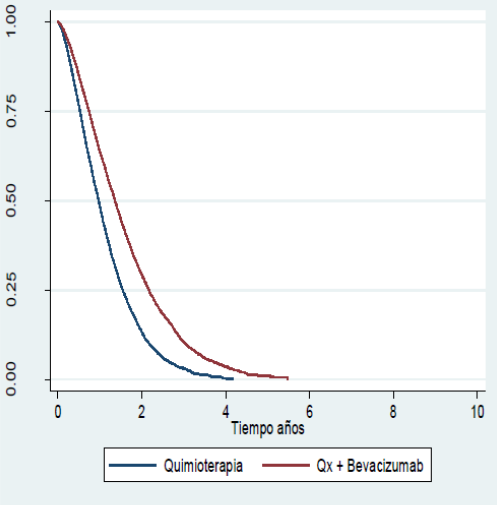
Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y se construyeron curvas de aceptabilidad.

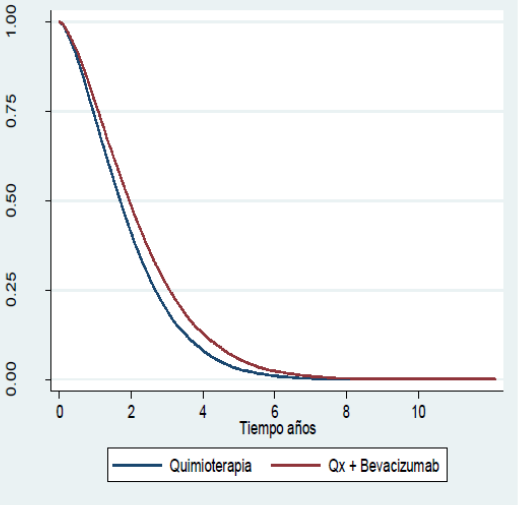
Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado. Como alternativa puede ser usado el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por DALY evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB (2). De acuerdo a lo informado por el DANE, el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad.

Resultados

En la figura 29 se muestra las funciones de la supervivencia libre de enfermedad y global obtenidos en la simulación y los HR de bevacizumab más quimioterapia versus quimioterapia sola, estimados y observados.

Figura 29. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo





HR SLE	
Reportada(19)	Simulada
0,61 IC 95% (0,45 a 0,83)	0,61 IC95%(0,59 a 0,63)

HR SG	
Reportada(19)	Simulada
0,81 IC 95% (0,73 a 0,9)	0,81 IC 95% (0,78 a 0,83)

En la tabla 54 y 55 se muestra el costo por año de vida ganado y año de vida ganado libre de enfermedad de pasar de una estrategia a la siguiente mejor estrategia. La estrategia con bevacizumab, fue la más costosa y más efectiva. El costo por año de vida adicional para bevacizumab fue de $ 340.921.315,06 y $ 386.926.074,71, sin y con descuento respectivamente. El costo por año de vida libre de enfermedad adicional fue $ 364.010.709,38 sin descuento y $ 387.594.443,32 con descuento.

Tabla 54. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVG)	RCEI($/AVG)
Sin descuento						
Quimioterapia	$ 29.105.707,58		1,95		$ 14.955.814,36	
Cirugía + bevacizumab	$ 128.127.423,69	$ 99.021.716,11	2,24	0,29	$ 57.287.554,46	$ 340.921.315,06
Con descuento						
Quimioterapia	$ 28.875.089,32		1,84		$ 15.662.803,88	
Cirugía + bevacizumab	$ 125.539.848,96	$ 96.664.759,64	2,09	0,25	$ 59.970.134,29	$ 386.926.074,71

Tabla 55. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVGLE)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVGLE)	RCEI($/AVGLE)
Sin descuento						
Quimioterapia	$ 29.105.707,58		,87		$ 33.269.950,89	
Cirugía + bevacizumab	$ 128.127.423,69	$ 99.021.716,11	1,15	0,27	$ 111.719.769,05	$ 364.010.709,38
Con descuento						
Quimioterapia	$ 28.875.089,32		,84		$ 34.286.487,10	
Cirugía + bevacizumab	$ 125.539.848,96	$ 96.664.759,64	1,09	0,25	$ 115.008.752,53	$ 387.594.443,32

El bevacizumab en cáncer de colon y recto metastásico sería costo-efectiva para el país si el umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional es mayor a $388.000.000.

Análisis de sensibilidad

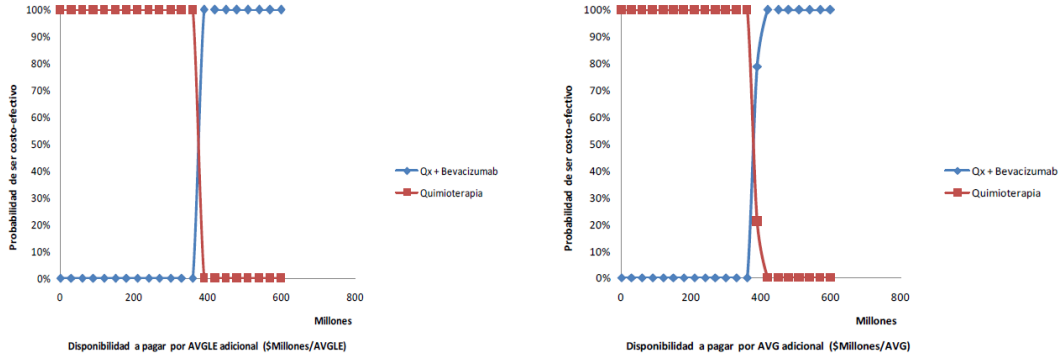
En la tabla 56 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía en donde se observa que la variable que afecta más los resultados es el costo del bevacizumab. Sin embargo, el bevacizumab no sería una alternativa costo-efectiva para Colombia, si el umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional fuera el recomendado por la OMS.

Tabla 56. Análisis de sensibilidad de costo-efectividad de bevacizumab

Variable	RCEI ($/AVGLE)	RCEI ($/AVG)
HR para la SLE		
Límite inferior	$ 269.855.237,47	$ 296.645.313,34
Límite superior	$ 872.425.168,05	$ 667.147.647,80
Costo Bevacizumab		
25 % menos	$ 276.815.862,53	$ 276.338.520,71
25 % más	$ 498.373.024,11	$ 497.513.628,70
Costo eventos adversos Bevacizumab		
25 % menos	$ 383.525.464,44	$ 382.864.112,38
25 % más	$ 391.663.422,20	$ 390.988.037,04
Tipo de quimioterapia		
FOLFOX 4 + Bevacizumab	$ 387.594.443,32	$ 386.926.074,71
FOLFOX 6 + Bevacizumab	$392.546.980,3	$391.869.606,3
FOLFIRI + Bevacizumab	$430.638.873,2	$429.895.768,3

En la figura 30 se muestra la curva de aceptabilidad para las estrategias en evaluación. Esta curva muestra la probabilidad que una estrategia sea la más costo-efectiva, para un umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional. Para umbrales de disponibilidad a pagar mayores a $390.000.000 por año de vida adicional ganado, el bevacizumab sería la elección; para umbrales menores la estrategia de quimioterapia sin bevacizumab sería la más costo-efectiva.

Figura 30. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas



Conclusión

El bevacizumab sería costo-efectivo para Colombia, como tratamiento de primera línea en cáncer de colon y recto metastásico, si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado es mayor a $390.000.000. Si el umbral es menor, la quimioterapia sin bevacizumab sería la más costo-efectiva. La costo-efectividad del bevacizumab en cáncer de colon y recto, dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

18.9. Estudio de costo-efectividad de cetuximab en cáncer de colon y recto metastásico

La metodología usada en la evaluación económica, la estimación de los costos y el modelo usado es mostrada en los apartados: metodología de la evaluación económica, estimación de costos y modelo de historia natural del cáncer de colon y recto respectivamente. A continuación se muestra algunos aspectos metodológicos particulares para esta evaluación.

Materiales y métodos

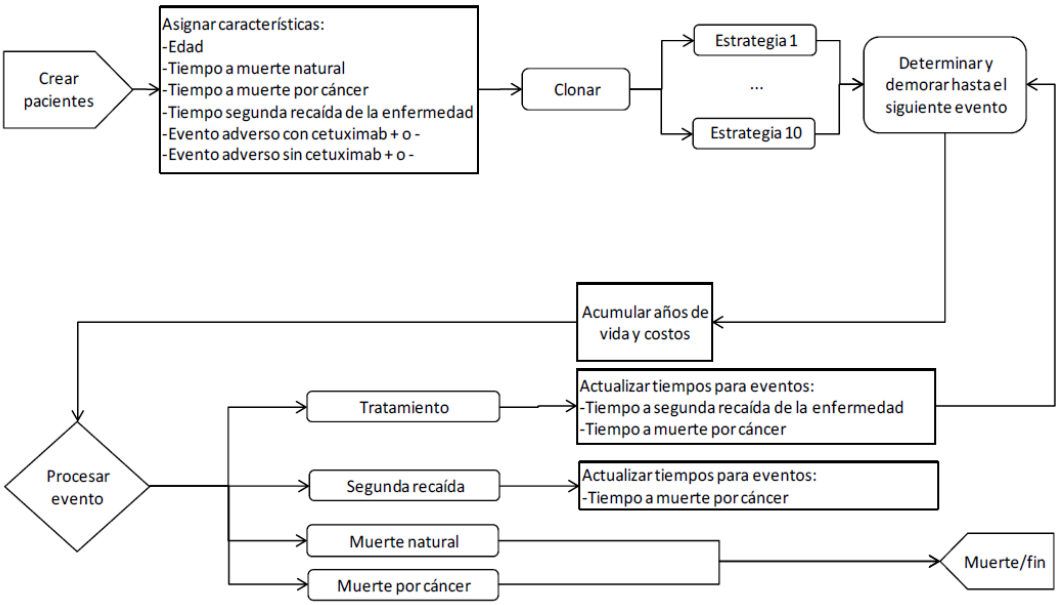
Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos para evaluar el costo-efectividad de la adición de cetuximab a la quimioterapia convencional como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico con KRAS nativo.

Los años de vida ganados (AVG) y los años de vida ganados libres de enfermedad (AVGLE), fueron usados como medida de efectividad. El horizonte temporal fue la expectativa de vida, tiempo suficiente para evaluar los costos y los resultados en salud del cáncer de colon y recto metastásico. Los resultados en salud y los costos fueron descontados a una tasa del 3%.

Modelo historia natural

La metodología de la construcción del modelo de historia natural usando simulación de eventos discretos se muestra en el apartado modelo de historia natural cáncer de colon y recto. Se realizó simulación a nivel individual, para lo cual se creó una cohorte de 10.000 personas con cáncer de colon y recto metastásico con KRAS nativo. Al inicio de la simulación a las personas se les asignaba aleatoriamente el tiempo a muerte natural, el tiempo a segunda recaída, el tiempo a muerte por cáncer y la probabilidad de desarrollar un evento adverso a los tratamientos en evaluación. En la figura 31 se muestra el flujo de los eventos que le podían ocurrir a la persona.

Figura 31. Determinación de los eventos que le pueden ocurrir a una persona con cáncer de colon y recto metastásico dentro del modelo



Supuestos del modelo

1. Las personas reciben cetuximab hasta la primera progresión o hasta la muerte lo que ocurra primero
2. Después de recaída de la enfermedad la persona se maneja con cuidado paliativo hasta la muerte
3. La neutropenia febril, el rash cutáneo, la diarrea y la fatiga, fueron los eventos adversos incluidos en el modelo
4. Después de un evento adverso las personas no cambian de tratamiento
5. Total adherencia al tratamiento
6. Para el cálculo de las dosis se uso un área de superficie corporal igual a 1,6 m2

Estrategias en evaluación

Las estrategias incluidas en el estudio fueron:

- FOLFOX-4 (cada 14 días) más cetuximab (400 mg/m2 dosis de carga, seguido de 250 mg/m2 semanalmente)
- FOLFOX-4 (cada 14 días)

Datos clínicos

Este estudio hace parte de la guía de práctica clínica en cáncer de colon y recto desarrollada por el Instituto Nacional Cancerología. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura. En la tabla 57 se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 57. Datos usados en el modelode costo-efectividad de cetuximab

Variable		Rango análisis de sensibilidad		Parámetros distribución beta		Parámetros distribución Log Normal		Parámetros distribución Gamma		Fuente
	Base	Inferior	Superior	alfa	beta	u	sd	P-alfa	P-Beta	
HR cetuximab SLE cáncer IV	0,640	0,500	0,840			0,455	0,135	54,447	0,011754542	(18)
HR cetuximab SG cáncer IV	0,840	0,640	1,110			0,175	0,036	784,000	0,001071429	(18)
Probabilidad neutropenia quimioterapia	0,255									(18)
Probabilidad rash cutáneo quimioterapia	0,001									(18)
Probabilidad diarrea quimioterapia	0,125									(18)
Probabilidad fatiga quimioterapia	0,038									(18)
Probabilidad neutropenia G3 - G4 quimioterapia	0,44									(60)
Probabilidad diarrea G3 - G4 quimioterapia	0,11									(60)
Probabilidad síndrome mano pie quimioterapia	0,01									(60)
Probabilidad nausea quimioterapia	0,07									(60)
Probabilidad neutropenia febril quimioterapia	0,05									(60)
RR neutropenia cetuximab	1,150	1,020	1,290							(18)
RR rash cutáneo cetuximab	57,310	18,360	178,870							(18)
RR diarrea cetuximab	1,640	1,380	1,940							(18)
RR fatiga cetuximab	1,680	1,210	2,330							(18)

Costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo, la cual se describe en el apartado de estimación de costos. En la tabla 58 y 59 se muestran los costos usados en el análisis.

Tabla 58. Costo por ciclo esquema FOLFOX-4 y FOLFOX-4 + cetuximab

FOLFOX-4	**Base**	**Mínimo**	**Máximo**
5-FU	$ 78.310,37	$ 26.028,83	$ 118.349,97
Leucovorin	$ 31.738,19	$ 28.036,50	$ 50.167,14
Oxaliplatin	$ 176.035,68	$ 60.318,14	$ 724.374,57
Poliquimioterapia de alto riesgo	$ 309.318,75	$ 309.318,75	$ 309.318,75
Insumos	$ 245.244,00	$ 245.244,00	$ 245.244,00
TOTAL	$ 840.647,00	$ 668.946,22	$ 1.447.454,43
FOLFOX-4 + cetuximab	**Base**	**Mínimo**	**Máximo**
Cetuximab carga (400 mg /m^2)	$ 3.784.924,16	$ 4.333.463,04	$ 4.499.340,49
Ciclo			
Cetuximab (250 mg/m^2 semanal)	$ 2.956.972,00	$ 3.611.219,20	$ 3.749.450,41
FOLFOX-4	$ 840.647,00	$ 668.946,22	$ 1.447.454,43
TOTAL	$ 3.797.619,00	$ 4.280.165,42	$ 5.196.904,84

Tabla 59. Costos usados en el análisisde costo-efectividad de cetuximab

Variable		**Rango análisis de sensibilidad**		**Parámetros distribución Log Normal**		**Parámetros distribución Gamma**	
	Base	**Inferior**	**Superior**	**u**	**sd**	**P-alfa**	**P-Beta**
Costo tratamiento quirúrgico cáncer de colon estadio IV	$ 3.746.777,08	$ 3.586.368,66	$ 5.687.899,61	15,13	0,14	48,84	76.708,16
Costo FOLFOX *	$ 21.856.821,89	$ 17.392.601,6	$ 37.633.815,06				
Costo cetuximab*	$ 80.848.690,00	$ 71.810.700,00	$ 120.641.976,00				
Costo diagnostico y extensión cáncer de recto estadio IV	$ 1.333.826,00	$ 1.296.142,00	$ 4.077.387,00	13,98	0,50	3,53	377.404,59
Costo seguimiento cáncer de colon y recto estadio IV	$ 6.674.633,50	$ 6.458.418,42	$ 14.835.062,93	15,67	0,31	9,76	684.133,11
Costo diagnostico y extensión cáncer de colon estadio IV	$ 1.309.826,00	$ 1.282.277,00	$ 4.013.387,00	13,96	0,50	3,53	370.589,10
Costo eventos adversos cetuximab**	$ 1.429.357,00	$ 106.347,00	$ 9.228.912,00	13,53	1,14	0,38	3.788.969,30
Costos eventos adversos FOLFOX¶	$ 2.678.360,00	$ 2.020.962,00	$ 3.362.728,00	14,79	0,13	61,23	43.743,39
Costo tratamiento quirúrgico cáncer de recto estadio IV	$ 3.463.780,00	$ 3.211.220,51	$ 4.344.228,84	15,05	0,08	143,62	24.118,14
Costo cuidado paliativo	$ 5.545.792	$ 4.202.343	$ 13.212.752	15,449	0,398	5,821	952.693,71
Costo prueba KRAS	$650.000	$649.000	$651.000				

*Costo un año de tratamiento

¶Los costos de los eventos incluidos fueron: neutropenia G3-G4=$4.212.000,00 (IC 95%,3.369.600,00-5.054.400,00); diarrea G3-G4 =$1.199.456,50 (IC 95%; $633.113,00- $1.765.800,00); síndrome mano píe =$.82.384,00 (IC 95%;$145.907,20-$218.860,80); nausea=$1.103.590,00 (IC 95%;$461.220,00-$2.131.275,00); neutropenia febril=$12.281.275,75(IC 95%;$8.699.014,00-$15.863.537,50)

**Los costos de los eventos incluidos fueron: neutropenia G3-G4; diarrea G3-G4; rash G3-G4=$560.000,00(IC 95%;$318.482,00-$1.158.140,00); fatiga G3 G4=$1.764.300,00(IC 95%;709.005,00-$3.616.854,00)

Para el costo de los eventos adversos se calculó un promedio ponderando por la probabilidad del evento adverso, como de muestra a continuación:

$$C = \sum_{i=1}^{n} p_i * c_i$$

Donde

C= costo eventos adversos
p_i= probabilidad del i-ésimo evento adverso (quimioterapia), con i= 1,2,...,n
c_i=costo del i-ésimo evento adverso, con i = 1,2,...,n

Para el caso del cetuximab, se estimaron los costos adicionales por eventos adversos como se muestra a continuación:

$$CI = \sum_{i=1}^{n} p_i * RR_i * c_i - \sum_{i=1}^{n} p_i * c_i$$

Donde

CI= costo incremental
RR_i= riesgo relativo del i-ésimo evento adverso para cetuximab, con i=1,2,....,n

Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad (RCE) y costo-efectividad incremental (RCEI) definidas estas últimas como el cociente entre la diferencia en costos y la diferencia de resultados de las alternativas en evaluación.

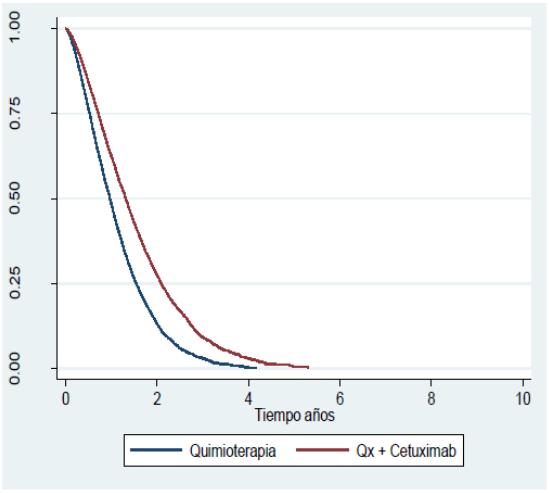
Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, efectos y supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y se construyeron curvas de aceptabilidad.

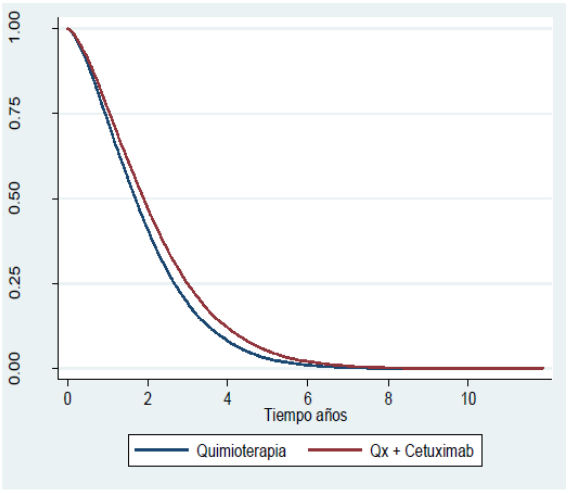
Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado. Como alternativa puede ser usado el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para este tipo de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por DALY evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB (2). De acuerdo a lo informado por el DANE el PIB para el año 2011 fue de $13.372.404. Diferentes umbrales de disponibilidad a pagar fueron evaluados en los análisis de sensibilidad.

Resultados

En la figura 32 se muestra las funciones de la supervivencia libre de enfermedad y global obtenidos en la simulación y los HR de cetuximab más quimioterapia versus quimioterapia sola, estimados y observados.

Figura 32. Supervivencia libre de enfermedad y global simuladas por el modelo





HR SLE	
Reportada(18)	Simulada
0,64 IC 95% (0,5 a 0,84)	0,64 IC95%(0,62 a 0,66)

HR SG	
Reportada(18)	Simulada
0,84 IC 95% (0,64 a 1,11)	0,84 IC 95% (0,82 a 0,86)

En la tabla 60 y 61 se muestra el costo por año de vida ganado y año de vida ganado libre de enfermedad de pasar de una estrategia a la siguiente mejor estrategia. La estrategia con cetuximab, fue la más costosa y más efectiva. El costo por año de vida adicional para cetuximab fue de $ 737.115.926,38y $ 836.468.201,76 sin y con descuento respectivamente. El costo por año de vida libre de enfermedad adicional fue $ 733.820.267,44sin descuento y $780.202.180,03 con descuento.

Tabla 60. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVG)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVG)	RCEI($/AVG)
Sin descuento						
Quimioterapia	$ 29.105.707,58		1,95		$ 14.955.814,36	
Cirugía + cetuximab	$ 204.094.554,84	$ 174.988.847,27	2,18	0,24	$ 93.470.865,93	$ 737.115.926,38
Con descuento						
Quimioterapia	$ 28.875.089,32		1,84		$ 15.662.803,88	
Cirugía + cetuximab	$ 200.072.378,89	$ 171.197.289,57	2,05	0,20	$ 97.681.471,25	$ 836.468.201,76

Tabla 61. Resultados análisis de costo-efectividad para los años de vida ganados libre de enfermedad

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVGLE)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVGLE)	RCEI($/AVGLE)
Sin descuento						
Quimioterapia	$ 29.105.707,58		,87		$ 33.269.950,89	
Cirugía + cetuximab	$ 204.094.554,84	$ 174.988.847,27	1,11	0,24	$ 183.324.359,91	$ 733.820.267,44

Estrategia	Costos ($)	Costo incremental ($)	Efecto (AVGLE)	Efecto incremental (AVG)	RCE ($/AVGLE)	RCEI($/AVGLE)
Con descuento						
Quimioterapia	$ 28.875.089,32		,84		$ 34.286.487,10	
Cirugía + cetuximab	$ 200.072.378,89	$ 171.197.289,57	1,06	0,22	$ 188.463.418,59	$ 780.202.180,03

Análisis de sensibilidad

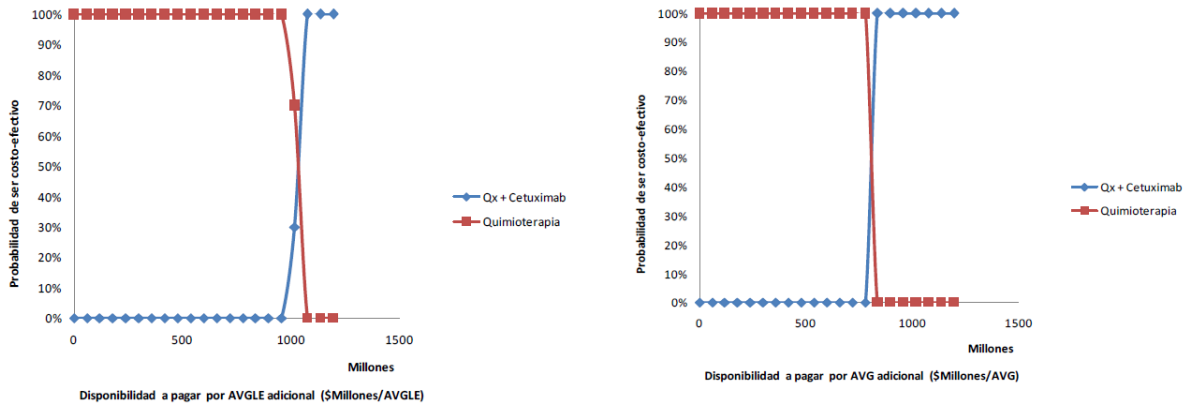
En la tabla 62 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía, en donde se observa que las variables que afectan más los resultados son el costo del cetuximab y los HR para la supervivencia libre de enfermedad y global. Para el límite superior del HR de la supervivencia global (1,1) el cetuximab sería una estrategia dominada al ser más costoso y menos efectivo que la quimioterapia. El cetuximab no sería una alternativa costo-efectiva para Colombia, si el umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional fuera el recomendado por la OMS.

Tabla 62. Análisis de sensibilidad de costo-efectividad de cetuximab

Variable	RCEI ($/AVGLE)	RCEI ($/AVG)
HR para la SLE		
Límite inferior	$ 510.567.597,51	$ 364.833.275,10
Límite superior	$ 2.788.349.223,24	Dominado
Costo Cetuximab		
25% menos	$ 568.040.792,15	$ 609.006.321,82
25% más	$ 992.363.567,90	$ 1.063.930.081,69
Costo eventos adversos Cetuximab		
25% menos	$ 776.794.290,94	$ 832.814.545,14
25% más	$ 783.610.069,11	$ 840.121.858,37
Tipo de quimioterapia		
FOLFOX 4 + Cetuximab	$ 780.202.180,03	$ 836.468.201,76
FOLFOX 6 + Cetuximab	$787.961.731,2	$844.786.897,7
FOLFIRI + Cetuximab	$822.141.679,1	$881.431.789,2

En la figura 33 se muestra la curva de aceptabilidad para las estrategias en evaluación. Esta curva muestra la probabilidad que una estrategia sea la más costo-efectiva, para un umbral de disponibilidad a pagar por unidad de efectividad adicional. Para umbrales de disponibilidad a pagar mayores a $390.000.000 por año de vida adicional ganado, el cetuximab sería la elección, para umbrales menores la estrategia de quimioterapia sin cetuximab sería la más costo-efectiva.

Figura 33. Curva de aceptabilidad para las estrategias evaluadas



Conclusión

El cetuximab sería costo-efectivo para Colombia, como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico KRAS nativo, si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado es mayor a $840.000.000. Si el umbral es menor, la quimioterapia sin cetuximab sería la más costo-efectiva. La costo-efectividad del cetuximab en cáncer de colon y recto, dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

Referencias

1. Carrasquilla G, Bossert T, Quintero J, Mieth K, Guerrero R, Sánchez R, et al. Guia Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Ministerio de la Protección Social-COLCIENCIAS 2010:1-393.
2. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: 2001.
3. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. NCCN Guidelines 2011 [cited 2011 Jun 15];Available from: URL: www.nccn.com
4. Simpson KN, Strassburger A, Jones WJ, Dietz B, Rajagopalan R. Comparison of Markov model and discrete-event simulation techniques for HIV. Pharmacoeconomics 2009;27(2):159-65.
5. Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. Pharmacoeconomics 2005;23(4):323-32.
6. Karnon J, Goyder E, Tappenden P, McPhie S, Towers I, Brazier J, et al. A review and critique of modelling in prioritising and designing screening programmes. Health Technol Assess 2007 Dec;11(52):iii-xi, 1.
7. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. Ann Surg 2007 May;245(5):726-33.
8. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009 Jul 1;27(19):3109 -16.

9. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. Int J Cancer 2011 Feb 1;128(3):682-90.

10. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994 Jan;14(1):52-8.

11. Chen CD, Yen MF, Wang WM, Wong JM, Chen TH. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. Br J Cancer 2003 Jun 16;88(12):1866-73.

12. Kavic SM, Basson MD. Complications of endoscopy. Am J Surg 2001 Apr;181(4):319 -32.

13. Rosen L, Bub DS, Reed JF, III, Nastasee SA. Hemorrhage following colonoscopic polypectomy. Dis Colon Rectum 1993 Dec;36(12):1126- 31.

14. Waye JD, Lewis BS, Yessayan S. Colonoscopy: a prospective report of complications. J Clin Gastroenterol 1992 Dec;15(4):347-51.

15. Misra T, Lalor E, Fedorak RN. Endoscopic perforation rates at a Canadian university teaching hospital. Can J Gastroenterol 2004 Apr;18(4):221-6.

16. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. Arch Surg 2008 Sep;143(9):907-11.

17. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon -Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. Gut 2012 Aug;61(8):1180-6.

18. Zhang L, Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS -specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2011 Aug;26(8):1025-33.

19. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti -angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;(3):CD005392.

20. Cardona H, Otero W, Forero E, Gutiérrez O. Significado de los pólipos en colon distal, en una población de un país en vía de desarrollo:prevalencia y asociación con neoplasia proximal sincrónica. Rev Colomb Gastroenterol 2004;19(4):253-62.

21. Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemoccult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predict ive value. Long-term follow-up in a large group practice setting. Ann Intern Med 1990 Mar 1;112(5):328-33.

22. Bang KM, Tillett S, Hoar SK, Blair A, McDougall V. Sensitivity of fecal hemoccult testing and flexible sigmoidoscopy for colo rectal cancer screening. J Occup Med 1986 Aug;28(8):709-13.

23. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. J Med Screen 2007;14(3):132 -7.

24. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. Ann Intern Med 2005 Jan 18;142(2):81-5.

25. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. N Engl J Med 2001 Aug 23;345(8):555-60.

26. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemo ccult- II in screening for colorectal cancer. A randomized study. Scand J Gastroenterol 1999 Jan;34(1):73-8.

27. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. N Engl J Med 1996 Jan 18;334(3):155-9.

28. Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, Kewenter J. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. Int J Colorectal Dis 1997;12(5):291-5.

29. Castiglione G, Grazzini G, Poli A, Bonardi R, Ciatto S. Hemoccult sensitivity estimate in a screening program for colorectal cancer in the Province of Florence. Tumori 1991 Jun 30;77(3):243-5.

30. Mandel JS, Bond JH, Bradley M, Snover DC, Church TR, Williams S, et al. Sensitivity, specificity, and positive predictivity of the Hemoccult test in screening for colorectal cancers. The University of Minnesota's Colon Cancer Control Study. Gastroenterology 1989 Sep;97(3):597-600.

31. Michalek AM, Cummings KM, Gamble D. The use of a cancer registry in a mass screening program for colorectal cancer. Cancer Detect Prev 1988;11(3-6):353-7.

32. Murakami R, Otani T, Nakanishi K, Fudemoto Y, Ishikawa H, Hiyama T, et al. Diagnostic validity of fecal occult blo od tests for detecting gastroenterological cancers. Jpn J Cancer Res 1992 Feb;83(2):141-5.

33. Niv Y, Lev-El M, Fraser G, Abuksis G, Tamir A. Protective effect of faecal occult blood test screening for colorectal cancer: worse prognosis for screening refusers. Gut 2002 Jan;50(1):33-7.

34. Rennert G, Rennert HS, Miron E, Peterburg Y. Population colorectal cancer screening with fecal occult blood test. Cancer Epid emiol Biomarkers Prev 2001 Nov;10(11):1165-8.

35. Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Che ng TJ, Shieh MJ, et al. Colorectal cancer screening in asymptomaic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. J Formos Med Assoc 2002 Oct;101(10):685-90.

36. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. Scand J Gastroenterol 2003 Jun;38(6):635-42.

37. Itoh M, Takahashi K, Nishida H, Sakagami K, Okubo T. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. J Med Screen 1996;3(2):66-71.

38. Liu HH, Huang TW, Chen HL, Wang TH, Lin JT. Clinicopathologic significance of immunohistochemical fecal occult blood test in subjects receiving bidirectional endoscopy. Hepatogastroenterology 2003 Sep;50(53):1390-2.

39. Nakama H, Zhang B, Fattah AS. A cost-effective analysis of the optimum number of stool specimens collected for immunochemical occult blood screening for colorectal cancer. Eur J Cancer 2000 Mar;36(5):647-50.

40. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. Eur J Cancer 2001 Feb;37(3):398-401.

41. Nakama H, Zhang B, Zhang X, Fukazawa K. Age-related cancer detection rate and costs for one cancer detected in one screening by immunochemical fecal occult blood test. Dis Colon Rectum 2001 Nov;44(11):1696 -9.

42. Zhou DY, Feng FC, Zhang YL, Lai ZS, Zhang WD, Li LB, et al. Comparison of Shams' test for rectal mucus to an immunological test for fecal occult blood in large intestinal carcinoma screening. Analysis of a check-up of 6480 asymptomatic subjects. Chin Med J (Engl) 1993 Oct;106(10):739-42.

43. Tsoi KK, Ng SS, Leung MC, Sung JJ. Cost-effectiveness analysis on screening for colorectal neoplasm and management of colorrectal cancer in Asia. Aliment Pharmacol Ther 2008 Aug 1;28(3):353 -63.

44. Wu GH, Wang YM, Yen AM, Wong JM, Lai HC, Warwick J, et al. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries. BMC Cancer 2006;6:136.

45. Whynes DK, Neilson AR, Walker AR, Hardcastle JD. Faecal occult blood screening for colorectal cancer: is it cost-effective? Health Econ 1998 Feb;7(1):21-9.

46. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, Palesch YY, Mauldin PD, Hoffman B, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. JAMA 2004 Apr 14;291(14):1713-9.

47. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, McGee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. J Natl Cancer Inst 1990 Nov 21;82(22):1769-72.

48. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to scr een for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med 2003 Dec 4;349(23):2191-200.

49. Pineau BC, Paskett ED, Chen GJ, Espeland MA, Phillips K, Han JP, et al. Virtual colonoscopy using oral contrast compared with colonoscopy for the detection of patients with colorectal polyps. Gastroenterology 2003 Aug;125(2):304 -10.

50. 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. Gastroenterology 1997 Jan;112(1):24-8.

51. 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 Feb;124(2):544-60.

52. Sung JJ, Chan FK, Leung WK, Wu JC, Lau JY, Ching J, et al. Screening for colorectal cancer in Chi nese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. Gastroenterology 2003 Mar;124(3):608-14.

53. Garbay JR, Suc B, Rotman N, Fourtanier G, Escat J. Multicentre study of surgical complications of colonoscopy. Br J Surg 19 96 Jan;83(1):42-4.

54. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. N Engl J Med 2012 Jun 21;366(25):2345-57.

55. Instituto Nacional de Cancerología. Guía de práctica clínica explícita basada en la evidencia de tamización de cáncer colorrectal para Colombia. Bogotá: INC; 2012.

56. Loeve F, Boer R, van Oortmarssen GJ, van BM, Habbema JD. The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening. Comput Biomed Res 1999 Feb;32(1):13-33.

57. Schwenk W, Haase O, Neudecker JJ, Müller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. Cochrane Databas e of Systematic Reviews 2005.

58. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008.

59. NICE. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Clinical Guideline. 2011.

60. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX -4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer 2011 Jun 28;105(1):58-64.

61. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2 005 Aug 1;23(22):4866-75.

19. PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

19.1. Objetivos

1. Desarrollar el plan de implementación de la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto.

2. Identificar y caracterizar estrategias de implementación Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto.

3. Proponer mecanismos de medición del proceso de implementación de las recomendaciones propuestas por la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto.

El presente plan de implementación se propone para un período de cuatro años, dado que los contenidos de la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto, deben actualizarse periódicamente, de acuerdo con las dinámicas de generación de nueva evidencia científica y los procesos propios de la gestión del sistema de salud colombiano.

19.2. Actores relacionados con el control del cáncer colorrectal

Los actores relacionados con el control del cáncer de colon y recto, están determinados en gran medida por las acciones que se pueden hacer desde la prevención hasta el tratamiento, rehabilitación y apoyo a pacientes y familia para mejorar su calidad de vida. Existen asociaciones entre la presencia de la enfermedad y factores modificables relacionados con el estilo de vida, como son la diabetes, la obesidad, el sedentarismo, consumo de grasas saturadas, bajo consumo de frutas y verduras, tabaquismo, ingesta de alcohol, entre otros; por lo anterior, se deben considerar no solo actores del sector salud para la implementación de las recomendaciones de la GPC, siendo los que se muestran a continuación los principales actores:

- Ministerio de Salud y Protección Social Instituto Nacional de Cancerología Ministerio de Educación Nacional Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural
- Secretarías Departamentales y Municipales de Salud
- Sociedades y Asociaciones Científicas
- Asociación de enfermería oncológica Colombiana Asociaciones de pacientes
- Empresa Promotora de Salud EPS
- Institución Prestadora de Servicio IPS Médicos generales

- Médicos especialistas
- Profesionales de la salud, Enfermeras Pacientes
- Familiares
- Academia
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE – Profamilia Instituto Distrital para la Recreación y el Deporte – IDRD
- Coldeportes
- Asociación Colombiana de Dietistas y Nutricionistas ACODIN Redes de apoyo para la generación de estilos de vida saludable Organizaciones de la Sociedad Civil
- Organismos de Cooperación Internacional
- Medios de Comunicación

Como actores del sistema, los médicos especialistas y las asociaciones que los agremian, se constituyen en actores de gran relevancia en las ciudades principales; así como los médicos generales en el resto del país, particularmente aquellos en zonas donde el cáncer colorrectal tiene mayor incidencia.

19.3. Priorización de recomendaciones para la actualización del plan de implementación

La Guía Metodológica establece la necesidad de priorizar recomendaciones para la evaluación de barreras de implementación y facilitadores. Para lo anterior, se aplicó la Herramienta No. 13 propuesta en la Guía Metodológica, a todas las recomendaciones de la GPC (ver Anexo 15 – 2017).

Una vez aplicados estos criterios de priorización, las recomendaciones trazadoras se presentan a continuación:

No	Recomendaciones priorizadas
1	Se sugiere que la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea sangre oculta en materia fecal inmunoquímica cada dos años o colonoscopia cada diez años, cuando ésta se encuentre disponible.

No	Recomendaciones priorizadas
10	Se sugiere ofrecer una estrategia adecuada de vigilancia colonoscópica a las personas con adenomas en función de su riesgo de desarrollar cáncer colorrectal según se haya determinado en la extirpación del adenoma. • Riesgo bajo: colonoscopia cada 5 años:- Si la colonoscopia es negativa (es decir, no se encuentran adenomas) tamizar como en la población a riesgo promedio- Si hay riesgo bajo, considerar la siguiente colonoscopia a los 5 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo bajo)- Si hay riesgo moderado, ofrecer la próxima colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado)- Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Riesgo intermedio: colonoscopia cada 3 años:- Si la colonoscopia es negativa, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años. Si hay un nuevo resultado negativo, tamizar como en la población a riesgo promedio- Si el riesgo es bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años (con vigilanciade seguimiento como en el caso de riesgo moderado)- Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Alto riesgo: colonoscopia cada año- Si la colonoscopia es negativa, o de riesgo bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado)- Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto).
17	Se recomienda ofrecer sedación a todos los pacientes, a menos que esté contraindicada. Los pacientes deben ser conscientes de que tienen el derecho de rechazar la sedación si así lo desean.
45	Se sugiere que el tiempo ideal entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el inicio del tratamiento debería ser de cero a 30 días.
53	Si hay sospecha clínica de un cáncer colorrectal pT1, se sugiere que el sitio de la escisión sea marcado con tinta china en la submucosa
65	Se sugiere que el cáncer de colon sea tratado con cirugía radical con escisión mesocólica completa y ligadura alta de los vasos colónicos.
66	En los pacientes candidatos para cirugía radical se sugiere escisión total del mesorrecto para los cánceres rectales. La escisión del mesorrecto debería ser total para los tumores de los tercios medio e inferior del recto, con cuidado de preservar los nervios autonómicos pélvicos siempre que ello sea posible sin comprometer la resección del tumor.
67	Cuando se requiere una escisión abdominoperineal del recto para cáncer de recto inferior que no pueda ser adecuadamente realizada con una escisión total del mesorrecto, se sugiere realizar la resección con la técnica extraelevadora.
75	Si la inserción de un stent metálico autoexpandible está indicada, se sugiere intentar la inserción de manera urgente y no más allá de 24 horas después de que el paciente presente la obstrucción del colon.
76	Si tanto el tumor primario como el metastásico son resecables, se sugiere que el equipo multidisciplinario considere tratamiento sistémico inicial seguido de cirugía, después de una discusión exhaustiva con el paciente. La decisión sobre si las cirugías se realizan al mismo tiempo o de manera separada, debería ser evaluada por el equipo multidisciplinario, en conjunto con el paciente.
78	En pacientes con cáncer de colon estadio IV por carcinomatosis peritoneal que requieren cirugía de urgencia, y que son candidatos a citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), se sugiere realizar cirugía conservadora, tomar biopsia del peritoneo y de la lesión.
111	En cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) se sugiere realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS, y en aquellos pacientes con resultado de KRAS nativo, determinar mutación de NRAS.

19.4. Identificación de barreras

19.4.1. Barreras generales externas

Las barreras generales externas identificadas fueron aquellas que son comunes a las guías de práctica clínica en general en el marco de las condiciones socioeconómicas del país y del actual Sistema General de Seguridad Social. Como se mencionó, se agruparon en categorías generales, a saber:

Deficiencias en la atención y aseguramiento de la calidad

- Ausencia de un modelo integral de atención con fragmentación en la prestación de los servicios.
- Problemas en la integralidad, continuidad y oportunidad de la atención.
- Bajo desarrollo del componente de atención psicosocial.
- Dificultad para ejercer una adecuada vigilancia y control de las condiciones de prestación de los servicios.
- Ausencia de programas de salud pública integrales, específicamente de detección temprana que incluyan todos los componentes requeridos.
- Énfasis en lo normativo en contraposición a un trabajo orientado por resultados en salud. Atención poco humanizada.
- Falta desarrollar el enfoque de gestión del riesgo.

Barreras relacionadas con los derechos de los pacientes

- Bajo empoderamiento y conocimiento sobre derechos por parte de los pacientes.
- Bajo nivel de conocimiento sobre síntomas por parte de la población y los pacientes. Creencias.

Barreras relacionadas con el desarrollo científico y tecnológico

- Limitada investigación e información sobre cáncer.
- Carencia de estudios económicos que permitan definir tecnologías medias.
- Decisiones médicas sin evidencia científica.

Barreras relacionadas con el talento humano

- Deficiente formación del talento humano.
- Oferta insuficiente del talento humano y concentración del recurso humano especializado en grandes ciudades.

Barreras de infraestructura, oferta y geográficas

Ausencia de un sistema de información efectivo.
Limitado acceso a nuevas tecnologías, no disponibles en todas las regiones.

Barreras económicas

- Alto costo de medicamentos. Honorarios excesivos de los oncólogos. Costos indirectos invisibles.
- Inequidad en los planes de beneficios.

19.4.2. Barreras generales internas

Las barreras generales internas son comunes a las guías de práctica clínica en cáncer trabajadas en 2012 y corresponden a condiciones propias del desarrollo de Guías para cáncer en nuestro contexto.

- Bajo nivel de conocimiento sobre el cáncer en el país
- Carencia de estudios de impacto económico y costo beneficio en tecnologías relacionadas con el cáncer
- Insuficiente participación en mecanismos de consenso de los distintos actores, incluidos los miembros de distintas sociedades científicas
- No inclusión del componente psicosocial para el manejo del cáncer.
- Enfoque usualmente vertical en la implementación y divulgación insuficiente

19.4.3. Barreras específicas externas

Las barreras específicas externas son propias de condiciones del entorno socioeconómico y del sector salud que dificultan la implementación de la GPC de cáncer de colon y recto específicamente.

- Falta de información suficiente acerca del cáncer de colon y recto en Colombia. Déficit de calidad en la formación médica en gastroenterología durante el pregrado.
- Déficit de recurso humano e infraestructura, para la atención del cáncer de colon y recto en todas las regiones del país.
- Falta de cultura de la prevención en la población colombiana.
- Falta de un sistema de información, evaluación y seguimiento de la atención oncológica en Colombia.
- Falta de claridad sobre papel de la GPC dentro del Sistema General de Seguridad Social en salud (SGSSS).
- Falta de empoderamiento del paciente con diagnóstico de cáncer de colon y recto.
- Falta de priorización de la atención del cáncer de colon y recto en Colombia, debido a la baja costo– efectividad en comparación con otras patologías.
- Existencia de un modelo de atención oncológica fraccionado.
- Baja calidad del diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto en Colombia.
- Debilidad en los sistemas de información en aseguradores y prestadores que impiden la identificación de población en riesgo y el desarrollo de estrategias de recordación y alertas a los profesionales de la salud para la implementación de las recomendaciones de detección temprana de la GPC de cáncer de colon y recto.

- Cobertura del Plan Obligatorio de Salud (POS) limitada para algunos procedimientos, medicamentos y tecnologías incluidas en las recomendaciones de la GPC.

19.4.4. Barreras específicas internas

- Representatividad disminuida y participación moderada de los grupos interesados en las actividades para la definición y desarrollo de la guía.
- Falencia en la metodología, para asegurar una amplia participación de los diversos actores, en la definición del alcance, objetivos y preguntas de la GPC.
- Falta de desarrollo informático y de telecomunicaciones para la difusión y consulta de la GPC.

19.5. Análisis de barreras y facilitadores de las recomendaciones trazadoras

Posterior al análisis que realizó el GDG derivado de la Herramienta 13, se obtuvieron las barreras y facilitadores presentadas en el Anexo 16 – 20017, para la implementación de cada una de las recomendaciones trazadoras.

19.6. Fases de implementación de la GPC actualizada

Se describen 4 fases de implementación, no necesariamente secuenciales, así mismo, según el contexto se pueden realizar todas o algunas de ellas: a) Difusión, b) Divulgación, c) Implementación y d) Adopción (9). A continuación, se definen cada una de estas fases:

Difusión. Se refiere a los procesos de distribución de la información. La distribución de la guía de práctica clínica, por lo general, se desarrolla de forma pasiva, por medios clásicos como la utilización de medios masivos de comunicación para la presentación de la guía y sus recomendaciones, reuniones o eventos formales de presentación a nivel nacional, regional, local o institucional, diseño de portales de internet para consulta libre, envío de copias impresas a los actores interesados, etc. (9)

Divulgación. Se refiere a la comunicación y el desarrollo de actividades que buscan mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios blanco de la guía, prestadores de servicio y pacientes) (9).

Implementación. Es un proceso más activo que los dos anteriormente enunciados. El objetivo de esta fase es trasladar las recomendaciones contenidas en la guía de práctica clínica al proceso de prestación de servicios de salud. Implica estrategias de comunicación efectiva, conjuntamente con estrategias y actividades orientadas a la identificación y el manejo de las dificultades o barreras del entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas en la guía (9).

Adopción. Se refiere a la decisión de cambiar la práctica clínica, en la misma dirección de las recomendaciones de la guía de práctica clínica. Por lo general, esta decisión involucra al ente rector en diferentes niveles de acción del sistema de salud (institucional, entidad territorial y nacional). El efecto final de este proceso se verá reflejado en la utilización de las recomendaciones por los usuarios, entendiéndose como usuarios a los pacientes, cuidadores y prestadores de servicios de salud (9).

Los objetivos de la implementación satisfactoria de la Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto, desde una perspectiva de los sistemas de salud, son:

- Mejoramiento de la salud (de manera equitativa)
- Protección financiera
- Mejoramiento de la calidad de la atención en salud
- Mejoramiento del desempeño del sistema de salud

Las estrategias de implementación propuestas para esta GPC de acuerdo con las barreras y facilitadores identificados, son:

1. Educación de los profesionales de la salud a través de educación formal por entidades académicas o personal capacitado:

    - Procesos de capacitación y educación orientados a la implementación de la GPC.
    - Capacitación y entrenamiento orientado a la sedación para la realización de la colonoscopia.

2. Sistema de incentivos: incentivos dirigidos a los actores responsables de la implementación, adopción y adherencia a las recomendaciones.

3. Fortalecimiento de la gestión integral de riesgo por parte de las EAPB y las Instituciones Prestadoras de Salud:

    - Reconcomiendo de la población afiliada y objeto de la atención: desarrollo de un plan de gestión integral de riesgo, de manera articulada con los demás actores identificados como relevantes, en el marco del Modelo Integral de Atención en Salud.
    - Identificación y solvencia de necesidades relacionadas con infraestructura y recursos tecnológicos para atención.

Categoría de la barrera	Tipo de barrera	Intervenciones dirigidas a superar la barrera
Innovación	Accesibilidad	Promover el conocimiento de la GPC desde la academia. Asegurar que todos los profesionales tengan acceso directo desde la consulta o en su práctica clínica a la Guía, para su consulta oportuna Desarrollo tecnológico que facilite el uso de la GPC.
Individual profesional	Conocimiento Motivación de cambio Rutinas de comportamiento	• Sesiones formativas. • Procesos de consenso local. •Auditoría y retroalimentación. • Uso de recordatorios.
Paciente	Conocimiento Adherencia	Distribución de materiales educativos
Contexto organizacional	Personal Recursos Estructuras	Proceso de implementación continuo orientado a la medición de resultados. Adecuación de las estructuras de presentación de servicios de salud en lo relacionado con la infraestructura o tecnologías que se deben emplear. Adopción de la GPC de acuerdo al nivel de complejidad de la atención.

En general, algunas estrategias de implementación resultan más efectivas que otras; sin embargo, no es posible asegurar cuales pueden garantizar un proceso de implementación exitoso; es factible que si se desarrollan intervenciones múltiples puede presentarse una mayor probabilidad de éxito.

19.7. Formulación de estrategias de implementación

Se proponen estrategias generales y específicas para la implementación de la GPC de cáncer de colon y recto, así como estrategias de difusión y socialización de la misma.

19.7.1. Estrategias generales agrupadas

Comprometer a las distintas instancias en la Dirección del Sistema sobre la necesidad de:

- Desarrollo de modelo de atención en cáncer con responsabilidades de los actores en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.
- Fortalecer la reglamentación sobre habilitación de las IPS exigiendo mayor integralidad para la prestación de los servicios de cáncer. (reglamentación Ley 1348).

- Revisión de la normatividad en promoción y prevención y reglamentación en atención primaria (reglamentación Ley 1438 y normas de promoción y prevención).
- Garantizar inclusión en el POS de recomendaciones de las GPC. Asociar las GPC a procesos de acreditación institucional.
- Creación del Sistema de Información sobre el tratamiento del cáncer, de carácter obligatorio para las IPS especializadas, base de la operacionalización de los indicadores de seguimiento, condición previa a la inclusión de los mismos como indicadores de calidad en el Sistema de Garantía de Calidad.
- Reglamentación de la información que deben reportar las Administradoras de Planes de Beneficio (APB) sobre cáncer en la cuenta de alto costo para el seguimiento de indicadores clave de la implementación de la GPC.
- Desarrollo de modelo de atención en cáncer de colon y recto, centrado en programas integrales, con responsabilidades de los actores en el Sistema General de Seguridad Social en Salud, que contemple atención por programas integrales, manejo psicosocial, apoyo extrahospitalario y continuo del paciente, procesos de rehabilitación y atención domiciliaria para cuidados paliativos.
- Revisión de la normatividad en promoción y prevención y reglamentación en atención primaria (reglamentación Ley 1438 y normas de promoción y prevención).
- Garantizar inclusión en el POS de recomendaciones de la GPC de colon y recto. Fomentar nuevas tecnologías de radioterapia no convencionales más efectivas
- Constitución de un Observatorio de cáncer en el país que evalué la aplicación de las guías, los modelos de atención y las barreras de atención permanentemente, con base en el Instituto Nacional de Cancerología.
- De resorte propio del Plan de Implementación, con apoyo de la Dirección del Sistema
- Constitución de un Observatorio de cáncer en el país que evalué la aplicación de las guías y las barreras de atención permanentemente.
- Fortalecer asociaciones de pacientes con la difusión de las Guías dirigidas a pacientes.
- Divulgación de las guías a través de distintos medios con distintos blancos, especialmente privilegiando la utilización de medios virtuales.
- Vinculación de líderes de opinión en el proceso de divulgación que disminuyan el temor y la resistencia de los profesionales de la salud y facilite el cambio.
- Buscar fortalecer con las facultades de medicina para mejorar la formación en cáncer a través de las guías y negociar posible inclusión de recomendaciones clave en el Examen de Calidad para Educación Superior (ECAES).
- Fortalecer asociaciones de pacientes con la difusión de la Guía de Cáncer de Colon y recto dirigida a pacientes, en las instituciones especializadas. Vincular el desarrollo de las asociaciones y la divulgación de la Guía con el sistema de garantía de calidad y los derechos de los pacientes.
- Divulgación de las guías a través de distintos medios con distintos blancos, especialmente privilegiando la utilización de medios virtuales.
- Aplicar los primeros estudios sobre barreras de atención y conocimientos, actitudes y prácticas de los profesionales y dificultades para la adherencia a la GPC de Cáncer de colon y recto.

19.7.2. Estrategias específicas

A continuación se presentan las estrategias específicas para cada una de las recomendaciones de la GPC, en detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento, rehabilitación y reporte de patología:

ÁREA	ESTRATEGIA	RECOMENDACIONES	ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS
DETECCIÓN TEMPRANA	Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición	Se sugiere que la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea sangre oculta en materia fecal inmunoquímica cada dos años o colonoscopia cada diez años, cuando ésta se encuentre disponible.	Realizar jornadas de capacitación en las técnicas de tamización a personal de la salud acerca de las diferencias en SOMF por Guayaco, SOMF por Guayaco modificado, pruebas inmunoquímicas y cromatografía. Determinar la prueba tamiz a emplear de manera rutinaria, estandarizando la solicitud con el nombre específico de la prueba diferenciando la técnica. Indagar en la ENS (Encuesta nacional de salud) a personas mayores de 50 años acerca de si se ha realizado o no alguna prueba rutinaria de tamización.
	Edad de intervalo de la tamización	Se sugiere que la estrategia de tamización para la población con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario con caso índice en primer o segundo grado diagnosticado a los 55 años o mayor, sea colonoscopia cada cinco años, iniciando a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado.	Contar con sistemas de recordación con alertas para la detección y prevención temprana del cáncer de colon y recto, en los casos de contar con historia clínica sistematizada y en su defecto con carteleras o afiches dirigidos a los médicos generales para dar cumplimiento a la recomendación de edad e intervalos de tamización; especificando la información a los pacientes y familiares con antecedentes de cáncer de colon y recto sobre edad de inicio de la tamización y periodicidad de la misma.

ÁREA	ESTRATEGIA	RECOMENDACIONES	ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS
			Realizar estrategias de demanda inducida en las IPS para promover la detección temprana de la enfermedad. Generar estrategias de comunicación educativa con plegables, folletos, dirigidos a los pacientes y familias acerca de la prevención y detección temprana del cáncer. Desde el nivel central y en las EPS se debe permitir a los médicos generales solicitar de manera directa la colonoscopia como prueba de tamización a pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal.
DIAGNÓSTICO	Estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima	Se recomienda ofrecer sedación a todos los pacientes, a menos que esté contraindicada. Los pacientes deben ser conscientes de que tienen el derecho de rechazar la sedación si así lo desean.	El Ministerio de Salud y Protección Social debe generar la directriz para todos los prestadores en cuanto a la obligatoriedad de suministrar los insumos necesarios para una sedación segura a pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos. Realización de cursos de capacitación a gastroenterólogos sobre sedación y procedimiento seguro con monitorización.
		Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Considere la tasa de intubación cecal sin ajustar como un indicador primario de la calidad de la colonoscopia. El estándar aceptable es mayor al 90%; el deseable es mayor al 95%. Considere conservar documentación y revisión	El Ministerio de Salud y Protección Social debe generar la directriz para todos los prestadores en cuanto a la obligatoriedad de suministrar los insumos necesarios para una sedación segura a pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos.

ÁREA	ESTRATEGIA	RECOMENDACIONES	ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS
		de las razones para una colonoscopia incompleta. Los servicios de endoscopia deben tener procesos para identificar y registrar desenlaces adversos que se producen después de que el paciente deja el servicio de endoscopia.	
	Estudios de estadificación	Se sugiere realizar tomografía computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis para estimar el estadio de la enfermedad a todos los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal a menos que esté contraindicado. Ninguna imagen rutinaria adicional es necesaria para los pacientes con cáncer de colon.	Difusión de la información
		Se sugiere ultrasonografía endorrectal a los pacientes con cáncer de recto si la resonancia magnética muestra enfermedad susceptible de escisión local o si la resonancia magnética está contraindicada.	Difusión de la información
		Se sugiere ofrecer estadiaje local preoperatorio por medio de resonancia magnética de pelvis a los pacientes con cáncer de recto detectado por tamización, con el fin de facilitar la planificación de la radioterapia pre-operatoria, aunque también la tomografía computarizada multicorte de alta calidad puede dar información adecuada.	El Ministerio de Salud y Protección Social debe informar sobre la oferta a nivel nacional de Resonancia magnética de pelvis para determinar si es factible implementar la recomendación para todos los pacientes con cáncer de recto en el país.
		Se sugiere realizar a todos los pacientes con cáncer de recto resonancia magnética para valorar el riesgo de recurrencia local, determinado por el margen de resección distal, el tumor (T) y el estadiaje nodular (N), a menos que esté contraindicado.	Ejecutar actividades enmarcadas a la educación continua a profesionales de la salud contemplando entrenamiento a radiólogos. Solicitar a todos los pacientes de cáncer de recto una resonancia magnética con el fin de valorar la recurrencia local.
		Si la tomografía axial computarizada muestra que el paciente puede presentar metástasis extra-hepáticas que sean susceptibles de cirugía radical, se sugiere que un equipo multidisciplinario decida si una tomografía por emisión de positrones-CT de cuerpo completo es adecuada.	Realizar jornadas regionales de entrenamiento a médicos oncólogos, cirujanos oncólogos, gastroenterólogos y cirujanos gastroenterólogos acerca del PET CT.

ÁREA	ESTRATEGIA	RECOMENDACIONES	ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS
			Para todo paciente con cáncer de recto debe instaurarse una junta multidisciplinaria para toma de decisiones. En zonas remotas en donde no sea posible instaurar la junta multidisciplinaria presencial, se deberá realizar de manera remota como teleconferencias.
		No se sugiere el uso rutinario de la tomografía por emisión de positrones para el diagnóstico o estadiaje clínico del cáncer colorrectal en los estadios I a III.	El Ministerio de Salud y Protección Social debe informar sobre la oferta a nivel nacional de PET y ciclotrón con el fin de evaluar la cobertura para pacientes con cáncer de colon y recto en el país o generar redes para la prestación del servicio.
		Se sugiere ofrecer tomografía por emisión de positrones para determinar el manejo y el pronóstico si la imagen convencional es equívoca para la presencia de enfermedad metastásica.	Realizar jornadas regionales de entrenamiento a médicos especialistas
		Se sugiere que el tiempo ideal entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el inicio del tratamiento debería ser de cero a 30 días.	El MSPS debe realizar vigilancia y seguimiento a las EPS respecto a barreras para la atención de los pacientes, oportunidad del diagnóstico y del tratamiento.
TRATAMIENTO	Manejo quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico	Si tanto el tumor primario como el metastásico son resecables, se sugiere que el equipo multidisciplinario considere tratamiento sistémico inicial seguido de cirugía, después de una discusión exhaustiva con el paciente. La decisión sobre si las cirugías se realizan al mismo tiempo o de manera separada, debería ser evaluada por el equipo multidisciplinario, en conjunto con el paciente.	Para todo paciente con cáncer de recto debe instaurarse una junta multidisciplinaria para toma de decisiones. En zonas remotas en donde no sea posible instaurar la junta multidisciplinaria presencial, se deberá realizar de manera remota como teleconferencias.
	Opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal	Se recomienda considerar la radioterapia de curso corto (hipofraccionada) como una opción de tratamiento neoadyuvante en centros donde se pueda ofrecer radioterapia con acelerador lineal, preferiblemente con técnica conformacional o radioterapia de intensidad modulada (IMRT).	Socialización de la recomendación Con centros de radioterapia a nivel nacional. Continuar con programas de control de calidad en radioterapia. Adelantar estudios que evaluen la

ÁREA	ESTRATEGIA	RECOMENDACIONES	ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS
			eficacia del tratamiento hipofraccionado vs convencional en Colombia. El MSPS debe generar la directriz para todos los prestadores en cuanto a la obligatoriedad de suministrar la tecnología adecuada para la realización de una óptima terapia.
		Al ofrecer quimioterapia neoadyuvante concomitante con radioterapia a pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado, se sugiere considerar las siguientes opciones de tratamiento: • 5-fluorouracilo infusional continuo o • 5-fluorouracilo / Leucovorina o • Capecitabina.	El MSPS debe generar la directriz para brindar un tratamiento integral a pacientes con prescripción médica de 5-fluorouracilo infusional, para garantizar la implantación del cateter. Realizar la difusión de las recomendaciones a la Sociedad Colombiana de Hemato- oncología, centros de actividad oncológica, EPS, vinculando activamente a la Asociación de Enfermería Oncológica Colombiana.
		En pacientes con cáncer colorrectal estadio III, el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino como terapia adyuvante, puede considerarse como una alternativa al 5-fluorouracilo más oxaliplatino.	Realizar la difusión de las recomendaciones a la Sociedad Colombiana de Hemato- oncología, centros de actividad oncológica, EPS, vinculando activamente a la Asociación de enfermería oncológica colombiana.
	Opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico	Bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidina, oxaliplatino y/o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, es recomendado como opción de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal avanzado en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad.	Realizar la difusión de las recomendaciones a la Sociedad Colombiana de Hemato- oncología, centros de actividad oncológica, EPS, vinculando activamente a la Asociación de enfermería oncológica colombiana.
		Un anticuerpo anti-EGFR como cetuximab o panitumumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo, oxaliplatino o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, se recomienda como una opción de	

ÁREA	ESTRATEGIA	RECOMENDACIONES	ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS
		tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos, en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad.	
	Opciones de tratamiento inicial en pacientes con cáncer colorrectal	Para enfermedad localmente avanzada irresecable de colon se sugiere homologar el tratamiento quimioterapéutico propuesto para cáncer colorrectal metastásico.	
	Factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado yestudios de biología molecular del espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal	En cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) se sugiere realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS, y en aquellos pacientes con resultado de KRAS nativo, determinar mutación de NRAS.	Socialización a profesionales de la salud de la ruta de referencia de pacientes para realización de la técnica.
SEGUIMIENTO	Estrategia de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal tratado	Se sugiere realizar tomografía con emisión de positrones para determinar el sitio de recurrencia en pacientes que tienen aumento del antígeno carcinoembrionario con imágenes convencionales que no identifican enfermedad metastásica.	Realizar jornadas regionales de entrenamiento a médicos especialistas
REHABILITACIÓN	Estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer colorrectal	En pacientes con cáncer colorrectal a quienes se haya realizado tratamiento con preservación de esfínter anal, se sugiere realizar valoración especializada por fisiatría para direccionar el proceso de rehabilitación. Así mismo, se sugiere la realización de ejercicios de fortalecimiento de piso pélvico direccionados por terapeuta e idealmente a través de la realización de terapia biofeedback del piso pélvico como estrategia de rehabilitación para el manejo de incontinencia esfinteriana.	Implementar jornadas de educación continua a profesionales y pacientes; para éstos últimos, que se contemple el diseño, impresión y distribución de cartillas con imágenes y explicación de ejercicios para el fortalecimiento del piso pélvico.
		Debido a la mejorada reproducibilidad diagnóstica de la clasificación revisada de Viena, se sugiere el uso de esta clasificación en un formato modificado para lesiones detectadas en la tamización para así asegurar una comunicación internacional constante y la comparación de la histopatología de biopsias y especímenes de resección.	Debido a la mejorada reproducibilidad diagnóstica de la clasificación revisada de Viena, se sugiere el uso de esta clasificación en un formato modificado para lesiones detectadas en la tamización para así asegurar una comunicación internacional constante y la comparación de la histopatología de biopsias y especímenes de resección.
PATOLOGÍA	Estándares de calidad del reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas,	Se sugiere reportar los adenocarcinomas colorrectales de acuerdo con la clasificación TNM vigente al momento del diagnóstico. La versión del	Implementar estrategias de comunicación educativa para

ÁREA	ESTRATEGIA	RECOMENDACIONES	ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS
	resección de pólipos, piezas quirúrgicas, y otros especímenes	TNM debería indicarse así: pT4 pN2 pM1 (versión 7). Esto puede abreviarse aún más a pT4N2M1 (V7).	patólogos con el fin de estandarizar y actualizar el reporte, generando la cultura de la interacción de información entre patólogos del país.
		Todas las biopsias y las lesiones identificadas en un programa de tamización y la subsecuente resección de especímenes deberían ser reportadas en un informe o formato electrónico de manera oportuna en el 100% de todos los casos.	Estandarizar el reporte de patología del cáncer de colon y recto, indicando la clasificación, formato electrónico de reporte y flujo de información.

Fuente: Grupo de Prevención y Detección Temprana del Cáncer. Tomado de entrevistas personales sostenidas con especialistas del Instituto Nacional de Cancerología de las especialidades de: Oncología, Radiología, Radioterapia, Rehabilitación, Patología, Genética, Laboratorio Clínico, Banco de tumores Terry Fox, Medicina Nuclear, Física Médica.

19.8. Vigilancia del proceso de implementación

Para supervisar el proceso de implementación, se diseñaron los siguientes indicadores, con base en las recomendaciones trazadoras identificadas en la actualización de la GPC:

Recomendación	Nombre del indicador	Tipo Indicador	Definición	Numerador	Denominador	Objetivo	Periodicidad	Unidad de medida	Fuente
Se sugiere que la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea sangre oculta en materia fecal inmunoquímica cada dos años o colonoscopia cada diez años, cuando ésta se encuentre disponible.	Tamización general en población a riesgo promedio	Proceso	Proporción de pacientes a riesgo promedio para cáncer colorrectal, entre 50 y 75 años de edad, quienes han recibido una prueba de tamiazación en el tiempo indicado.	# de pacientes a riesgo promedio para cáncer colorrectal, entre 50 y 75 años de edad, quienes han recibido una prueba de tamiazación en el tiempo indicado.	Población de 50 a 75 años	Medir la cobertura de tamización para cáncer colorrectal en población a riesgo promedio	Anual	Proporción	RIPS
Se recomienda ofrecer sedación a todos los pacientes, a menos que esté contraindicada. Los pacientes deben ser conscientes de que tienen el derecho de rechazar la sedación si así lo desean.	Colonoscopia con sedación	Proceso	Proporción de colonoscopias realizadas con sedación	# de colonoscopias realizadas con sedación del paciente	Total de colonoscopias realizadas	Medir la implementación de la sedación para la realización de colonoscopias	Anual	Proporción	RIPS
Se sugiere que el tiempo ideal entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el inicio del tratamiento debería	Oportunidad en el inicio del tratamiento de cáncer colorrectal	Proceso	Tiempo trascurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento	Sumatoria del tiempo en días, transcurrido entre el reporte histopatológico y el inicio del	Total de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal	Medir el tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el inicio del tratamiento.	Anual	Número absoluto (días)	Cuenta de alto costo

Recomendación	Nombre del indicador	Tipo Indicador	Definición	Numerador	Denominador	Objetivo	Periodicidad	Unidad de medida	Fuente
ser de cero a 30 días.				primer tratamiento					
Se sugiere que el cáncer de colon sea tratado con cirugía radical con escisión mesocólica completa y ligadura alta de los vasos colónicos	Cirugía radical en cáncer de colon estadio II y III	Proceso	Proporción de pacientes con cáncer de colon en estadio II o III que recibieron cirugía radical	# de pacientes con cáncer de colon en estadio II o III que recibieron cirugía radical	Total de pacientes con cáncer de colon en estadio II o III	Medir la implementación de la cirugía radical en pacientes con cáncer de colon en estadio II o III	Anual	Proporción	Historia clínica
En cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) se sugiere realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS, y en aquellos pacientes con resultado de KRAS nativo, determinar mutación de NRAS.	Determinación de mutación NRAS en pacientes con cácer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) con KRAS nativo	Proceso	Proporción de pacientes con cáncer colorrectal avanzado (Metastásico o irresecable) con KRAS nativo, quienes recibieron determinación de la mutación NRAS	# de pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) con KRAS nativo, a quienes se les realizó estudio de biología molecular para determinación de la mutación NRAS	Total de pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) con KRAS nativo	Medir la implementación de la determinación de la mutación NRAS en pacientes con cácer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) con KRAS nativo	Anual	Proporción	RIPS Historia clínica

19.9. Revisión de la literatura

Con el objetivo de poder brindar algunas estrategias para la implementación de la GPC, derivadas de la identificación de barreras y facilitadores de las recomendaciones trazadoras, el GD realizó una revisión de la literatura cuyo objetivo fue identificar estrategias de implementación de GPC.

A continuación se describen las etapas y resultados de esta revisión, las cuales pueden orientar a los usuarios de esta GPC para desarrollar estrategias de implementación:

Para esta revisión se tuvieron en cuenta revisiones sistemáticas de la literatura que evaluaran estrategias de implementación de guías de práctica clínica o documentos de política para la toma de decisiones en salud. Se priorizaron los siguientes desenlaces para que la evidencia fuera incorporada en la revisión:

- Desenlaces de efectividad: diseminación, capacitación, adherencia.
- Desenlaces de impacto: cambios estructurales y de gestión por parte de los actores del sistema de salud, cambios en los indicadores de salud de la población.

Se consideraron como criterios de exclusión, aquellos estudios cuya estrategia de implementación no estuviera definida.

En el Anexo 17 – 2017 se encuentra el componente metodológico de esta revisión.

19.9.1. Resultados de la revisión de la literatura

Eficacia de las estrategias de implementación

Las estrategias de implementación identificadas en la revisión sistemática fueron:

- Estrategias educativas
- Estrategias tradicionales de educación
- Reuniones educativas
- Auditoria/feedback y revisión por pares
- Intervenciones multifaceticas
- Medios de comunicación y estrategias de difusión
- Sistemas de apoyo, recordatorio
- Sistemas de incentivos financieros

A continuación se enuncian algunas características de cada una de las estrategias de implementación identificadas en la evidencia:

Estrategias educativas

Las estrategias educativas se han divulgado, y se clasifican en términos generales como "Educación Médica Continuada (EMC) '. Los componentes de la EMC, en todos los estudios fueron mal descritos, lo que impedía la consideración de estrategias educativas individuales (conferencias tradicionales o de divulgación académica). La eficacia de las EMC, en términos generales, es discutible. Mientras Beaudry (4) ha sostenido que no mejoró el conocimiento médico (tamaño del efecto 0,79, +/-0,38) y desempeño (tamaño del efecto de 0,55, +/- 0,45), otros dos estudios consideran que tiene efecto mínimo sobre la práctica profesional [8,21], y otros dos estudios reportaron resultados no concluyentes (5, 6). El tiempo y la intensidad de las estrategias de EMC pueden influir en la eficacia. Beaudry (7) y Davis et al. (8) informó la posible relación entre la duración de la estrategia y la eficacia de manera significativa (8). La duración óptima de los programas de EMC se propone como entre 1 y 4 semanas; Sin embargo, no estaba claro si esto se refiere a la cantidad total de sesiones de CME, o la frecuencia de sesiones (4).

Educación tradicional

Se ha divulgado estrategias educativas tradicionales; sin embargo, fueron consistentemente ineficaces en el proceso de implementación (9, 10). Estrategias "tradicionales" incorporan de forma típica la educación y la difusión de información pasiva tales como conferencias, sitios web y conferencias didácticas (10).

Las reuniones educativas/Educación interactiva

Estrategias educativas interactivas demostraron ser efectivas en el proceso de implementación (10 de 11 revisiones sistemáticas), con efectos que varían desde 1% a 39% (6-15). Las estrategias interactivas incluyen talleres y sesiones prácticas, junto con todos los procesos de evaluación. Aunque los estudios que demostraron efectos positivos con significancia estadística fueron 13 de 44 estudios primarios, el número puede ser mayor, ya que muchos estudios que informan de resultados positivos no informaron sus valores estadísticos. Las estrategias educativas interactivas incurren generalmente en un costo elevado en el desarrollo y puesta en marcha de las estrategias (15). Sin embargo, mejoras de rendimiento clínico están relacionados con una mejor eficiencia en el uso de los recursos de servicios de salud (estimado en un 30%) (16).

La educación en el sitio de práctica

Los efectos reportados con mayor frecuencia, relacionados con las estrategias educativas se asociación a este tipo de estrategia educativa, por lo general consistió en visitas en los sitios de práctica de los educadores, la provisión de material promocional, y recordatorios posteriores o educativo de seguimiento (5). Todas las 13 revisiones sistemáticas revisión de esta estrategia presentan las conclusiones positivas, reportando hasta un 68% de mejora relativa en el proceso o el cumplimiento (4-16). Sin embargo, se utiliza con poca frecuencia esta estrategia,

posiblemente porque requiere de mucho tiempo y es costosa (13). Un estudio informó una reducción significativa en los costos de prescripción de los médicos. Sin embargo, no estaba claro si estos ahorros compensan los costos de implementación (13).

Auditoría / feedback / revisión por pares

Se reportó evidencia de moderada Hubo pruebas moderadas de la eficacia de proceso o el cumplimiento de la auditoría y la retroalimentación (16), que van desde ningún efecto, una disminución del 17%, con una mejora del 63%. Sin embargo, los resultados financieros mostraron evidencia más prometedora, los costos clínicos disminuyeron hasta en un 37% después de la implantación de la guía junto con la auditoría y la retroalimentación en cinco de siete estudios primarios siendo significativamente positivo (16). El efecto se logra típicamente por una reducción en el número de pruebas diagnósticas, sin resultados adversos en los pacientes (14)

Las intervenciones multifacéticas

Las estrategias de intervención multifacéticas han obtenido constantemente mejoras significativas en el cumplimiento de indicaciones y el cambio de comportamiento. El efecto reportado fue de hasta el 60%. Intervenciones multidisciplinares tienen una mayor evidencia de la eficacia de las estrategias vs intervenciones individuales (10). Se describió una serie de combinaciones de estrategias, aunque no había evidencia de cualquier relación entre el número de componentes y la eficacia de la estrategia (11, 12), y no hay evidencia sobre el efecto de combinaciones de estrategias.

Los medios de comunicación y estrategias de distribución

Las estrategias de distribución y difusión tradicionales (como por correo postal) son generalmente ineficaces. Sólo una revisión sistemática concluyo que los métodos tradicionales de difusión fueron efectivos, la presentación de informes mejora del 39% en el proceso o el cumplimiento (6). En una revisión donde se registraron mejoras (reducción de costos en la prescripción de medicamentos, de acuerdo con el cambio de comportamiento deseado), los efectos fueron (8) estadísticamente significativos. La eficacia de las estrategias de medios de comunicación masiva no fue concluyentes. Una revisión sistemática reporto un beneficio significativo con cuestionables efectos en términos de costo-efectividad (13), otros hallazgos fueron contradictorios (9), y un tercero fue concluyente (15).

Contenidos de las GPC y su construcción

Existe una relación entre la complejidad del lenguaje de las GPC y el poco uso y cumplimiento de las mismas (5, 7). La adherencia de las GPC está relacionada con la credibilidad de la organización en desarrollo y/o grupo desarrollador, así como la evidencia científica que soporta las recomendaciones (rango 24-85% de adherencia) (4-8). Las recomendaciones producidas bajo metodología GRADE o metodología que son basadas por una evaluación de calidad de la

evidencia y una presentación y deliberación de las mismas por un consenso de expertos, aumentaron la apropiación y adopción de las recomendaciones hasta un 40%, a raíz del desarrollo de estas metodologías (10, 11).

Sistemas de recordatorio y apoyo para la toma de decisión

El uso de recordatorio y sistemas de apoyo clínico para la toma de decisión resultó consistentemente en mejores prácticas. Con frecuencia estas estrategias se apoyan en sistemas operativos multimedia, estas estrategias resultaron en mejoras en el proceso de cumplimiento hasta el 71,8%, y la reducción de costos de la atención hasta el 30% (13, 14).

Un meta-análisis encontró que el ERS-recordatorios implementado a través de un sistema de computadoras en un centro de atención ambulatorio mejoro significativamente la práctica clínica, incrementado la utilización de medicamentos de manera racional y reducción de eventos adversos. Los recordatorios a través de sistemas informáticos tuvieron un efecto ligeramente mayor en los médicos que los recordatorios entregados por medio manual o basados en papel (OR=1,77; IC95% 1,38-2,27 vs 1.57; IC95% 01.20-02.06); Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (16). A pesar de este impacto positivo en el proceso de atención y el cumplimiento, el uso de sistemas basados en computadoras según los informes, se incrementó el tiempo de consulta por un máximo de 90 segundos. Por otra parte, la reducción de la satisfacción del médico se asoció con el estrés de la utilización de sistemas basados en computadoras (16).

Incentivos financieros

El efecto de los incentivos financieros no fueron concluyentes (tres revisiones sistemáticas de un total de seis estudios primarios) (6, 7) tuvieron efectos variables de 6% a 39%, y no hubo evidencia de que la magnitud del incentivo influyeran en el cumplimiento de las recomendaciones.

Inclusión de un líder de opinión local

Se identificó evidencia variable de calidad moderada, que los líderes de opinión locales promueven el cambio de comportamiento y la adherencia a las recomendaciones (8,10). Se reportaron mejoras de hasta un 39%, mientras que Doumit et al. (10) Informe de una diferencia de medias ajustada de 0,10, lo que representa un 10% mayor cumplimiento en los grupos de intervención. Se debe tener en cuenta las capacidades y características del líder de opinión, ya que de esto dependerá el sentimiento de confianza que pueda generar en los profesionales de la salud y por lo tanto sus interacciones con ellos serán satisfactorias (10). La evidencia a pesar de que clínicamente demuestra ser efectiva no demostró significancia estadística. La influencia social es el mecanismo por el cual los líderes de opinión son instrumentos de implementación, sin embargo, ese líder debe ser capacitado tanto en la temática abordada como en el método establecido para el desarrollo de la GPC (4).

Las estrategias multi componente o multifacéticas han demostrado ser más efectivas que las estrategias únicas; sin embargo, su efecto agregado puede incurrir en sesgo de medición y de información, debido a que no se conoce el efecto real de cada una de las intervenciones, así como el posible efecto de confusión de otros procesos institucionales.

Vigilancia del progreso de la implementación

Se hace necesario el fortalecimiento de los sistemas de información y la generación de indicadores propios de la implementación y adherencia de las GPC por parte de los profesionales de la salud y de los pacientes y usuarios. Así mismo la caracterización adecuada del contexto y de las posibles barreras de implementación (10). Otro estudio plantea la necesidad de hacer seguimiento de la incorporación de una cultura de consumo crítico de la literatura (11), concluyeron que a pesar de que los principios de la medicina basada en la evidencia, dominan el desarrollo metodológico de las guía de práctica clínica y, en sí misma, la práctica clínica, no existe evidencia de la evaluación de dichos procesos, solo de programas que han demostrado de una u otra manera ser efectivos a pesar de no ser afines a la medicina basada en la evidencia. Dichos programas le apuntan a ser fuertemente efectivos en los procesos de difusión e implementación, dejando de producto final la adopción de dichas recomendaciones. El proceso de vigilancia se basará en dichos ejercicios de manera periódica y necesariamente reinventados, si es necesario a partir del contexto social, político y cultural.

Análisis del contexto (identificación y análisis de barreras)

La segunda etapa incluye el proceso llevado a cabo por el consenso, la aplicación del instrumento GLIA para el análisis de la posibilidad de implementar las recomendaciones desarrolladas en la guía de práctica clínica, y la construcción de indicadores de seguimiento y evaluación de la implementación de las recomendaciones indicadoras.

19.10. Evaluación de impacto de la implementación

Para la realización de la evaluación del impacto de la implementación se deben realizar las siguientes acciones:

- Tener una línea de base sobre la proporción de casos con cáncer colorrectal que se diagnostican en estadios tempranos.
- De acuerdo con esta línea de base se espera incrementar la proporción de casos con diagnósticos en estadios tempranos.
- Evaluar en cinco años el impacto en las tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal mediante el sistema de vigilancia epidemiológica y el sistema de información en cáncer.

Referencias

1. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline disseminat ion and implementation strategies. Health Technology Assessment 2004; 8 No. 6.
2. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Getting evidence into practice. Effective Health Care 1999;5:1–16.
3. Shea S, DuMouchel W, Bahamonde L. A meta -analysis of 16 randomized controlled trials to evaluate computer-based clinical reminder systems for preventive care in the ambulatory setting. J Am Med Inform Assoc. 1996;3(6):399-409.
4. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. CMAJ. 1997;157(4):408-16.
5. Grol R, Grimshaw J. Evidence-based implementation of evidence-based medicine. Jt Comm J Qual Improv. 1999;25(10):503-13.
6. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Makela M, Zaat J; AGREE Collaboration. Towards evidence -based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. Int J Qual Health Care 2003; 15(1):31-45.
7. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. ¿Qué es PET/CT?. Fecha de consulta: Enero 18 de 2013. Disponib le en: http://132.248.233.60/pet/index.php?option=com_content&view=article&id=47&Itemid=57
8. Grilli, R., Ramsay, C. & Minozzi, S. (2002) Mass media interventions: effects on health services utilisation. Cochrane Database of System- atic Reviews, 1, CD000389. DOI: 10.1002/14651858.CD000389.
9. Grimshaw, J. M., Thomas, R. E. & MacLennan, G. et al. (2004) Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and imple- mentation strategies. Health Technology Assessment, 8 (6), 1–349.
10. Hunt, D. L., Haynes, R. B., Hanna, S. E. & Smith, K. (1998) Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. The Journal of the American Medical Association, 280 (15), 1339–1346.
11. Jamtvedt, G., Young, J. M., Kristoffersen, D. T., O'Brien, M. A. & Oxman, A. D. (2006) Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2, CD000259. DOI:10.1002/14651858.CD000259.pub2.
12. Oxman, A. D., Thomson, M. A., Davis, D. A. & Haynes, R. B. (1995) No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. Canadian Medical Association Journal, 153 (10), 1423–1431.
13. Smith, W. R. (2000) Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behaviour. Chest, 118 (Suppl. 2), 8–17.
14. Sullivan, F. & Mitchell, E. (1995) Has general practitioner computing made a difference to patient care? A systematic review of published reports. British Medical Journal, 311 (7009), 848–852.
15. Thomas, L., Cullum, N., McColl, E., Rousseau, N., Soutter, J. & Steen, N. (1999) Guidelines in professions allied to medicine. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1, CD000349. DOI: 10.1002/14651858.CD000349.
16. Grimshaw, J., Freemantle, N., Wallace, S. & Russell, I. (1995) Developing and implementing clinical practice guidelines. Quality in Health care, 4 (1), 55–64.

20. PARTICIPACIÓN DE PACIENTES Y CUIDADORES (2013)

En los últimos años, en relación con el desarrollo de estudios, proyectos o programas encaminados a incrementar la calidad en la atención integral a pacientes con diferentes enfermedades y particularmente en relación con el cáncer, se ha hecho evidente la importancia de incluir la perspectiva de los pacientes y los cuidadores sobre la experiencia de enfermedad y los procesos asistenciales (1-3).

Esto es coherente con la construcción de modelos de mejora en la calidad asistencial, a la que subyace una reflexión y elaboración teórica sobre lo importante que resulta considerar la perspectiva del paciente (4), emergen por ejemplo, conceptos como patient-centered care (3-5) y patient partnership (3;6-9), referidos a un proceso asistencial en el que se consideran las necesidades y expectativas del paciente, tendiendo no solo a generar eficiencia en el sistema, disminución de problemas de salud o un reporte de satisfacción del paciente, sino también a propiciar su participación activa en la toma de decisiones y en general en el cuidado de su salud (10;11).

De forma general, se han identificado diferentes aspectos en los que debe tenerse en cuenta la perspectiva del paciente y de sus cuidadores pues su experiencia resulta definitiva, entre otros están: el afrontamiento de una condición particular de enfermedad, la percepción y expectativas sobre los efectos positivos y negativos de los tratamientos, las preferencias sobre los mismos, las experiencias con los servicios de salud y el acceso a dichos servicios, incluso ciertas necesidades específicas como apoyo e información (12).

En relación con la atención al paciente con cáncer colorrectal, se evidencia la importancia de conocer su punto de vista frente al proceso de enfermedad y la atención que recibe; se ha encontrado que cada paciente tiene necesidades diferentes de información y preferencias de tratamiento, aun así, hay varios factores que influyen en la toma de decisiones y que son considerados como muy importantes por ellos; al respecto, un estilo de consulta abierto e informativo, que ofrezca a los pacientes la oportunidad de participar en el proceso de toma de decisiones y explicar claramente las opciones de tratamiento y los resultados, genera confianza del paciente hacia su médico tratante (13). De manera consistente, se ha encontrado que la información ofrecida al paciente debe proporcionarse en términos sencillos, incluyendo aspectos relacionados con el manejo de la enfermedad a largo plazo (14;15). Asimismo, hay estudios que abordan la perspectiva de estos pacientes en relación con diferentes momentos del proceso de atención, por ejemplo, sobre preferencias e identificación de necesidades y barreras durante el tratamiento (15), o en la rehabilitación (16;17). Aunque hay reportes, es evidente la reducida producción científica que aborda la perspectiva del paciente con cáncer colorrectal y su cuidador, en relación con sus necesidades, preferencias, expectativas sobre la atención en salud.

Consistente con lo previamente planteado, se aborda aquí la experiencia de enfermedad en pacientes con cáncer colorrectal y sus cuidadores, para conocer las necesidades de estos pacientes, así como las barreras que identifican en relación con la detección temprana, atención

integral, seguimiento y rehabilitación de la enfermedad, para aportar al desarrollo de laGuía de práctica clínica en Colombia.

20.1. Metodología

Se realizó un estudio de tipo cualitativo transversal, con un diseño no experimental y descriptivo (18). El muestreo fue intencional y de tipo teórico, se buscaron participantes a partir de los constructos teóricos del estudio: tipo de patología (cáncer de colon o recto) y tipo de actor (paciente, cuidador) (19;20); además, durante el proceso de investigación se siguió desarrollando el muestreo teórico de forma que fueron incluidos participantes con características que favorecían la consideración amplia de perfiles de pacientes y cuidad ores, teniendo en cuenta la saturación teórica para finalizar el muestreo (20).

Los participantes seleccionados respondieron a un perfil definido a través de revisión de literatura especializada, de expertos y de los análisis realizados con la información recogida en el primer momento del proceso; así, en la muestra estuvieron representados diferentes rangos de edad, sexo, nivel socioeconómico, tiempo de diagnóstico, momento del proceso de enfermedad y actores.

Participaron 22 personas (Anexo 20 - 2013):

a) 12 pacientes, con edades entre los 41 y 75 años, entre ellos 9 mujeres y 3 hombres; con un tiempo de diagnóstico entre 20 meses y 27 años; 10 de ellos tenían ostomía definitiva, uno ostomía temporal y uno de ellos solo tuvo resección quirúrgica del tumor, 6 pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia y 4 habían recibido radioterapia; solo 2 estaban en espera para recibir tratamiento (1 quimioterapia y 1 radioterapia), los demás estaban en seguimiento; en su mayoría pertenecientes a la Asociación Colombiana de Pacientes Ostomizados. b) 10 cuidadoras, con edades entre 30 y 61 años; esposas, hijas, hermanas y sobrina de pacientes. Sobre los pacientes que eran cuidados por estas participantes, 4 de ellos tenían ostomía definitiva, uno ostomía temporal y dos de ellos solo tuvieron resección quirúrgica del tumor; 9 de ellos habían iniciado un tratamiento de quimioterapia y 3 habían recibido radioterapia, con un tiempo de diagnóstico entre 4 meses y 11 años; de ellos solo 3 estaban recibiendo tratamiento (quimioterapia), los demás estaban en seguimiento.

De los 22 participantes, 2 fueron entrevistados inicialmente (1 paciente y un cuidador), 18 participaron en grupos focales (9 cuidadores y 9 pacientes, 1 grupo por rol) y a 2 pacientesse les presentaron los resultados, obteniendo un reporte verbal según su acuerdo e identificación con lo observado.

Como estrategias para la recolección de información se utilizaron: la entrevista semiestructurada focalizada, con duración de 1,5 horas cada una y los grupos focales con duración de 2 horas cada uno; estos mecanismos de obtención de información se consideran pertinentes en el abordaje cualitativo para temas de salud (19;21;22). La entrevista semiestructurada focalizada es una

estrategia no directiva, poco estructurada, más bien libre y espontánea que se caracteriza por permitir la exploración profunda de una experiencia particular vivida por el entrevistado; el entrevistador propone orientaciones elementales sobre el tema que se abordará, pero deja que el entrevistado hable sin restricciones cuidando que no se disperse hacia otros temas (23). Por otra parte, los grupos focales constituyen una estrategia para recoger un volumen importante de información a profundidad sobre un número reducido de tópicos, en un lapso corto de tiempo; se desarrollan a través de una discusión grupal sobre el tema de interés, bajo la moderación de una persona con experiencia en entrevista y manejo de grupos quien propone los tópicos que orientarán el trabajo (21-23); los grupos focales privilegian la visión colectiva sobre el problema (19).

El análisis de la información se realizó siguiendo la Teoría Fundamentada (TF),la cual posibilitó la emergencia de categorías de análisis derivadas de los datos recogidos en las entrevistas realizadas al paciente y al cuidador, y de los grupos focales de pacientes y cuidadores. Una vez obtenida la información, se realizó su codificación en diferentes niveles, se otorgó una nominación común a un conjunto de datos que compartían una idea afín, de esa forma se generaron categorías, subcategorías y relaciones entre las mismas. Siguiendo el método de comparación constante se avanzó en el proceso de codificación y análisis hasta obtener categorías centrales comprensivas; además, se definió la saturación teórica cuando nuevos casos no representaban información adicional para establecer nuevas propiedades en las categorías, ocurre así la repetición o ausencia de datos (20). Finalmente se validaron los resultados con la emergencia natural de categorías, la saturación teórica, la contrastación con literatura especializada y el reporte de participantes a quienes se presentan los resultados buscando su identificación con los mismos (20).

El procedimiento implicó la captación de los pacientes y los cuidadores, el desarrollo de unos tópicos iniciales de indagación para realizar las entrevistas; dado el análisis de comparación constante, el muestreo teóricoy la dinámica circular de los datos, (aspectos definidos desde la TF), a partir de los resultados de las entrevistas y la revisión de literatura, se redefinieron tópicos de indagación para guiar los grupos focales y características de los participantes para favorecer la variación de los grupos (19). Tras el análisis de la información obtenida en los grupos focales se observó saturación teórica y se definieron los últimos momentos y aspe ctos de análisis para luego derivar los resultados finales, las conclusiones y recomendaciones. Estos resultados fueron presentados a dos pacientes con el fin de contrastar los hallazgos con su experiencia e identificar su acuerdo y recomendaciones sobre aspectos claves que podrían incorporarse. Cabe anotar que durante todo el estudio se tuvieron en cuenta las consideraciones éticas requeridas en la investigación con humanos.

20.2. Resultados

Surgieron seis categorías correspondientes a las necesidades de pacientes con cáncer de colon y recto en relación con la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de la enfermedad, desde su perspectiva y la de los cuidadores; éstas fueron: Información, Manejo

de síntomas, Relación profesional paciente, Acceso a la atención integral en salud, Apoyo social y Apoyo Psicológico.En relación con estas categorías, se pueden establecer las barreras que según el discurso de pacientes y cuidadores se presentan en el proceso. Es de mencionar que en el momento de validación de estos resultados a través de la consulta a dos pacientes, ellos se mostraron en acuerdo y se identificaron con los hallazgos

A continuación se presenta una descripción de las categorías, identificando subcategorías e ilustrando apar tados del discurso de los participantes.

Información

La información que se da al paciente sobre el curso de la enfermedad, los posibles efectos adversos de los tratamientos y las opciones de manejo debe ser pertinente y presentarse de manera oportuna.
“Antes de iniciar el tratamiento, enterar al paciente de lo que se le va a hacer, de lo que viene y cómo seguir”
“Información sobre apoyo nutricional para el manejo de la colostomía, dieta, alimentación y todo lo relacionado con las comidas”
“Es muy difícil porque uno sale sin saber nada, le hacen la colostomía y no le explican, cuando yo me di cuenta no tenía bolsa sino una gasa, se estaba saliendo materia fecal, llamé a la jefe y le dije qué me esta pasando? y ella me dijo dígale a su familia que le compren bolsa, yo estaba con otros pacientes y muchos salían con asco, porque la bolsa coge olor, se sabía que había una persona ostomizada y les da asco, empezando por los mismos del hospital..”
“Que haya explicación activa de los médicos tratantes sobre el tratamiento quirúrgico”

Se requiere información específica como parte de programas para la prevención de cáncer de colon y recto, se considera que ésta debe ser dirigida a la población en general, logrando procesos eficaces de educación en salud. “En la detección de la enfermedad que existan personas de prevención, educación y promoción, con el fin de tener una oportuna detección temprana”
“Campañas activas sobre cómo prevenir el cáncer de colon y recto, donde se resalten los síntomas (estreñimiento, diarrea, cambios en heces)”
“Hay propagandas para el cáncer de cérvix, pero para el cáncer de colon y recto no hay una propaganda”.

Aunque se reconoce la importancia de la información que se recibe del médico tratante en la instancia de la consulta, se considera necesario ampliar espacios alternos a dicha consulta en los que se brinde información sobre la enfermedad, los tratamientos, el manejo que se puede dar en los distintos momentos tanto de los síntomas de la enfermedad como de los efectos adversos del tratamiento. Allí, se debe incluir orientación desde enfermería, nutrición y psicología, entre otras profesiones de la salud.
“Me dejaron colostomía porque el tumor esta muy grande, la enfermera fue quien me dijo y me dio la información, nos fue bien….”

"…previamente me habían hablado algo y cuando yo estaba allá, la enfermera me dio unas pautas muy por encima, y después me dieron una cita en terapia ileostomal y ahí me dieron no solo a mí sino también a mis cuidadores en la casa y eso ayudo mucho…"
"Para empezar un tratamiento de quimioterapia, pienso que antes debería uno reunirse con la psicóloga que le explique, hay folletos, yo se los reparto a los de primera vez,...pero es importante que le den una asesoría a uno para que la gente sepa qué es y que no lo va a matar, porque produce mucho síntomas que son molestos pero que se pueden controlar".

Resulta importante para pacientes y cuidadores que se incluya a la familia en todos los procesos de educación asociados a la enfermedad, tratamientos y rehabilitación, debe proporcionarse información a la familia; además de abrir la posibilidad para que asistan, a las consultas y demás actividades, se debe propiciar su participación de forma que en lo posible accedan a la información sobre el proceso del paciente desde los profesionales de salud que conocen y llevan el caso.
"el doctor le explicó a toda mi familia que era lo que me iban a hacer y todo, y eso ayudó mucho a que mi familia también estuviera más tranquila, eso también me ayudó a mí, porque con todas las explicaciones supe que era lo que me iban a hacer…"

La información que se da a pacientes y cuidadores debe incluir lo relacionado con la existencia y ruta para acceder a los grupos de pacientes yasociaciones ya conformadas. En ocasiones, se accede a ellos, p ero no desde el inicio del proceso y se considera que esto ayuda a la adaptación de pacientes y cuidadores.
"Informar acerca de los grupos de apoyo y asociaciones"
"…. fue en farmacia donde me dijeron que había un sitio donde me podían orientar y que era la asociación de ostomizados,...para mí era muy difícil saber cómo lo iba a manejar….."

Es una barrera para el paciente y sus cuidadores que la información sobre la enfermedad en cuanto a detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación sea poca, confusa y que no se presente de manera oportuna tanto al paciente como a su familia.

<u>Relación equipo de salud-paciente-cuidador</u>

Un componente importante de la relación equipo de salud – paciente – cuidador es la comunicación asertiva, empática, basada en mutuo respeto y confianza entre los diferentes actores. Una comunicación con estas características resulta necesaria para que el paciente lleve un buen proceso frente a su enfermedad y los tratamientos.
"..ser escuchado en todas las inquietudes, más trato humanizado por parte del médico.
"el médico leyó: usted tiene una masa escamocelular, y se dirigió a mi mamá para decirle que tocaba hacer un tratamiento rápido, pero fue muy frío al decir las cosas, entonces mi mamá como toda madre comenzó a llorar eso hizo que yo saliera de mal genio"

“Algunos profesionales hablan en tercera persona, y uno está en situación de indefensión, hablan entre ellos como si uno no existiera, y si uno quiere preguntar algo no falta el que quiere callarlo,…”

El lenguaje que se utiliza por parte del equipo de salud debe ser ajustado a cada paciente, esto con el fin de promover la comprensión de la información por parte del paciente y el cuidador. Se considera importante que los miembros del equipo de salud corroboren si el paciente y/o la familia comprendieronla información recibida y de no ser así, busquen alternativas para que la información que brindan llegue al receptor.
“Que una vez se conozca el diagnóstico, pueda el paciente recibir claridad de parte del médico”
“Soy privilegiada de haber contado con la ayuda de los especialistas, porque me explicaron todo”

Siguiendo con el punto anterior, es necesario que el personal de salud verifiqueque los pacientes conocen y comprenden los alcances de los tratamientos, de manera que se conozca la expectativa que ellos tienen frente al tratamiento y la correspondencia de la misma con la información presentadapor el equipo de salud; esto, debe hacerse antes que el paciente tome decisiones en relación con el tratamiento.
“El médico me dijo que tenía una masa…, pero yo no sabía bien qué era y qué me iban a hacer, porque él dio el diagnóstico y ahí cerró la consulta”

Como barreras en esta categoría se identifica el déficit en estrategias efectivas de comunicación por parte del personal de salud, el paciente y su cuidador, así como el establecimiento de relaciones personal de salud – paciente,caracterizadas por el distanciamiento, jerarquización marcada y poco reconocimiento del paciente - cuidador como agentes activos del proceso.

Acceso a la atención integral en salud

Se resalta la necesidad de que todos los pacientes puedan teneracceso oportuno a especialistas idóneos en los distintos momentos de la enfermedad, particularmente durante el proceso de detección y diagnóstico. Se considera que estoda mayor garantía de queel proceso que inicia el paciente hacia su tratamiento vaya en la dirección indicada desde el comienzo.
“Di con un médico excelente, que me mandó unos exámenes y se dio cuenta que era cáncer de recto…”
“Tuve una deposición con sangre, ahí empezó el llamado de atención…… en enero del 2009 estuve en el médico general me dijo que de pronto estaba estresada ….me confié, dijo que tratara de estar muy tranquila…Volví nuevamente porque seguía presentando sangre, entonces que seguramente eran hemorroides, ya se metieron en el cuento de las hemorroides que de pronto había que operar… pero no me operaron de hemorroides, volví nuevamente porque ya era todos los días el sangrado, y el estómago muy inflamado y muchos gases y sangre y sa ngre…….fue mucho siempre de 2009, 2010 y 2011 hasta el año pasado… le dije a la doctora que no son hemorroides y ya empecé a perder peso, ese fue el detonante para mi y con los síntomas que ya venía tanto tiempo, yo dije que necesitaba un examen másprofundo y ahí sí me enviaron a hacer la colonoscopia”

“lo más difícil es encontrar el médico preciso que le diga a uno tiene tal cosa, es como si adivinaran…. De pronto atinando para ver qué es lo que tiene”

Se espera alcanzar facilidad en el acceso a consulta con especialistas y exámenes diagnósticos requeridos, esto hace referencia a la disminución de trámites y requisitos para acceder a dichos servicios.
“Que hagan los exámenes de diagnóstico, exámenes de prevención a tiempo……que no se demoren en remitir y pedir exámenes… para diagnosticar a tiempo”
“…pero pues faltó una colonoscopia, yo creo que no le vale mucho al estado en comparación con mi tratamiento…” “Implementar como parte del tamizaje de cáncer de colon, la colonoscopia y el antígeno carcinoembrionario en mayores de 35 años”

“Me remitieron al cirujano, pedí la cita… me programaron la cita tiempo después de lo que había sido indicada, así que llegué a cirugía por urgencias, si no, no estaría aquí con ustedes…”
“Uno debe hacerse exámenes especializados, si no está dentro del protocolo tocapagarlo de nuestro bolsillo, igual no valen mucho, pero si podemos evitar problemas”

Coherente con el punto anterior, resulta muy importante tener facilidad en el acceso y en el desarrollo de tratamientos y rehabilitación (trámites, requisitos, entrega de insumos, tiempos de espera).

“La EPS no debe poner tanto problema para entregar los elementos para la colostomía…. para los que tenemos colostomía los insumos deben ser entregados para tener una vida digna”
“Que los doctores del servicio de oncología, justifiquen de manera precisa porqué el medicamento no se puede cambiar por otro para facilitar la autorización de la EPS y conseguir el nivel de prioridad para que la entrega no tenga demoras”
“Que el seguimiento tenga manejos de tiempos prudentes y no tan largos entre una cita y otra, ya que cuando pasa mucho tiempo se presentan complicaciones difíciles de manejar”
“Que la clínica del dolor o cuidados paliativos no someta al paciente a esperas extensas, por agenda, sobret odo en casos donde el dolor es materialmente insoportable... Debe haber posibilidades de extras o prioritarias”
“Los tramites que sean más fáciles, más rápidos”

Dentro de la relación equipo de salud – paciente – cuidador, se resaltó la pertinencia de que los pacientes y la familia puedancontar con asesoría jurídica (en los casos que se requiera); esto, para la resolución de dificultades en el acceso a los servicios de salud, asociado con el reconocimiento de sus derechos como usuarios y pacientes en el marco de l sistema de salud.
“Que haya quien informe a los pacientes sobre los derechos que tienen para acceder al tratamiento integral… para su diagnóstico, a que entidades acudir para reclamar sus derechos
“Que alguien informe sobre las bolsas y barreras y que uno sepa que es un derecho y cómo hacer paratenerlas y llevar una vida digna”
“A mi me paso que me decían que la colonoscopia no la cubría la EPS y fui donde la trabajadora social y me dijo eso no es tan complicado”

Resulta necesario el acceso aintervenciones de carácterinterdisciplinar en relación con su caso, dicho trabajo interdisciplinar debe ser evidente para paciente y cuidadores.
“y no sabía cómo manejar el dolor, no sabía que había clínica del dolor ni nada…”
“se debía remitir al psicólogo, a la enfermera y al nutricionista desde el principio, así uno se prepara y no los busca solo cuando ya sea urgente”

Se considera fundamental que el equipo de salud haga un seguimiento más cercano del proceso de adaptación a los cambios que implica la colostomía en el paciente y su núcleo familiar.
“A veces si a uno no le preguntan por temas como la sexualidad, uno no le dice al médico, da pena poner el tema uno, aunque fijo tenga problemas en eso”

Se identificaron barreras como: un sistema de salud poco ágil (trámites excesivos y confusos, largos tiempos de espera, acceso demorado a procesos de diagnóstico y consultas con especialistas), con cobertura insuficiente y una baja capacidad derespuesta frente a las necesidades del paciente en la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación; asimismo, el que no se propenda por la atención interdisciplinar al paciente que se pueda realizar en una misma institución. El nivel de competencia técnica de algunos profesionales de la salud de atención primaria en cuanto a la detección precoz de la enfermedad; e información insuficiente sobre los derechos de los pacientes en el marco del sistema de salud. Las restricciones económicas del paciente son también una barrera para el acceso a la atención.

Manejo de Síntomas

El paciente necesita conocer cuáles son las señales de alarma posterior a la cirugía (a corto, mediano y largo plazo) y cuáles son las acciones que debe tomar encaminadas a que se de el manejo adecuado de los problemas asociados. Esto implica algunos puntos ya mencionados como el tipo, cantidad, forma, momento de la información y las posibilidades de acceder a la atención integral.
“¿Qué hacer? ir a urgencias o tratar de manejarlo uno, yo tenía la piel super quemada y no sabía qué tan importante era eso…. Fijo yo no había hecho las cosas como tocaba, pero no sabía manejar esa bolsa”.
“La EPS no debe poner tanto problema para entregar los elementos para la colostomía…. para los que tenemos colostomía los insumos deben ser entregados para tener una vida digna”

Son barreras asociadas a esta categoría: los efectos adversosde los tratamientos a corto, mediano y largo plazo; falta de información sobre dichos efectos y de las alternativas de manejo; y restricciones en el acceso a los insumos que requiere el paciente para su tratamiento (asociadas al sistema de salud y a limitaciones económicas del paciente).

Apoyo social

Es una necesidad sentida por los participantes el poder contar con redes de apoyo emocional-afectivo para pacientes y cuidadores, se espera que resulten efectivas en cuanto a la respuesta que dan frente a las necesidades que presenta el paciente en cada momento del proceso.
“El apoyo familiar es muy importante, no sentimos solos”
“Es muy importante el apoyo de la familia, porque uno con el diagnóstico queda muy desubicado de qué tengo que hacer y que no…”
“Cuando me volvieron a diagnosticar llamaron a mi hijo y él dijo busquen a alguien más que se haga cargo de ella porque yo no tengo nada que ver con ella, esa fue una pena terrible…”

Las necesidades de apoyo también incluyen el desarrollo de actividades de tipo logístico que se requieren dentro del proceso y que en algunos momentos el paciente no puede o no quiere realizar, pero que son requisito para llevar el proceso de la mejor manera. Así, el paciente necesita poder contar con redes efectivas de apoyo logístico. “Lo más difícil para mi fue aprender a manejar la colostomía, mi única familia era mi hijo, cuando salí me estuve con él, pero al mes me llevó para la casa y me dijo esto está fregado y yo tengo familia y todo y no me voy a hacer cargo de usted porque usted tiene cáncer y esta muy enferma…”
“uno a veces necesita ayuda para la limpieza, pero uno quiere hacerlo solo, no molestar a la familia con el olor y todo eso”

Contar con personas que hayan pasado por esta experiencia resulta necesario para el proceso de adaptación a los tratamientos, especialmente a la colostomía. De esta forma, es muy importante para el paciente y la familia conocer y tener la oportunidad de pertenecer a las asociaciones de pacientes y hacer parte de grupos de apoyo. Es importante conocer la experiencia de pares y poder acercarse a estos “expertos” con la tranquilidad de saber que viven una experiencia similar a la propia.
“Ayuda hablar con los pacientes que tengan cáncer”
“Cuando yo pude escuchar a otros pacientes que también han tenido cáncer y que han podido seguir adelante eso ayuda mucho… Cuando tuve una recaída, asistí a un grupo de apoyo de pacientes con metástasis y eso me fortaleció mucho”
“El momento de la colostomía es muy duro… uno no sabe que hacer, pero cuando conoces a alguien mas sabes lo que se puede hacer y lo que no, yo fui afortunada en contar con la visita de doña..., que fue la que me explicó que debía hacer, cómo me debía poner la barrera y todo, pero uno ve que hay otras personas que no les informan nada, uno es afortunado…”

Se identifican como barreras asociadas a esta categoría la escasa red de apoyo efectiva, estrategias ineficaces de comunicación paciente - cuidador; y el desconocimiento sobre la existencia y quehacer de asociaciones de pacientes y la forma de acceder a ellas.

Apoyo Psicológico

Son muchas las necesidades psicológicas de los pacientes y sus cuidadores, puede decirse que en su mayoría se asocian con el afrontamiento y adaptación a cambios, el manejo de lasemociones que se presentan en el proceso; el fortalecimiento de las habilidades sociales, enfatizando en el trabajo en estrategias de comunicación efectivas y asertividad, la imagen corporal, la valoración de sí mismo y aspectos relacionados con la sexualidad. De esta forma, resulta una necesidad de pacientes y cuidadores el acceder a orientación y acompañamiento psicológico desde el principio del proceso, de forma que en cada momento se desarrollen las inter venciones pertinentes centradas en prevención y/o intervenciones dirigidas a problemas específicos que se detecten.
“Apoyo psicológico para el grupo familiar, aclarar…tranquilizar al paciente que es primordial”
“Yo creo que en la primera parte de tratamiento, el apoyo es fundamental, yo tuve poco tiempo para digerirlo, tuve como 30 hora para hacerlo, porque me dijeron es un adenocarcinoma, es decir un tumor maligno y la vamos a operar ya,…”
“Un error garrafal de mi parte fue no buscar el apoyo psicológico no tanto para mi sino para mi hijo, es duro y yo no le puse cuidado y a él si le afecto demasiado, el apoyo para la familia también, porque yo estaba fuerte, es un tema que me duele mucho….”

En la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación se evidencian barreras asociadas a los aspectos psicológicos del paciente y el cuidador; por ejemplo, la poca flexibilidad psicológica para procesos de adaptación al cambio, el déficit en estrategias de afrontamiento y habilidades sociales, específicamente asociadas con comunicación; y dificultades en regulación emocional. También es una barrera que el servicio de psicología no se incluya formalmente en la atención integral al paciente y su familia en los distintos momentos del proceso.

20.3. Discusión y conclusiones

Los hallazgos expuestos previamente dan cuenta de la existencia de seis tópicos centrales alrededor de los cuales se evidencian necesidades y barreras identificadas por pacientes y cuidadores para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer colorrectal, a saber: Información, Manejo de síntomas, Relación profesional paciente, Acceso a la atención integral en salud, Apoyo social y Apoyo Psicológico. Sin embargo, es válido mencionar que elementos de diferentes tópicos se ven relacionados entre sí en tanto la complejidad humana no permite desagregar la experiencia misma.

En relación con la información las necesidades y barreras tienen que ver con qué, quién, cómo, a quién y cuándo informar, en este sentido se encuentra coherencia con diferentes estudios (14;21) al enunciar que los profesionales de la salud (no solamente el médico) deben informar al paciente y a su familia (o cuidadores) respecto del curso de la enfermedad, los posibles efectos de los tratamientos y las opciones de manejo de síntomas, además debe hacerse de manera oportuna, clara, con un lenguaje apropiado según las características del paciente y/o el cuidador. La experiencia de los pacientes es positiva cuando conocen a personas que han vivido el cáncer

o que lo tienen actualmente, es este un factor que favorece la comprensión y adaptación a una nueva vida en la que el cáncer hace parte, por tanto es importante que exista información disponible sobre las asociaciones de pacientes, grupos de apoyo y demás organizaciones que puedan mejorar el proceso de cada paciente.

Es clara la referencia a informar antes de estar enfermo; con miras a disminuir la incidencia del cáncer colorrectal, para pacientes y cuidadores es perentorio desplegar procesos masivos de información que disminuyan el desconocimiento de la población general sobre las señales de alarma, características y consecuencias de la enfermedad. Fueron los pacientes quienes mayor énfasis hicieron en este aspecto y resulta coherente con la respuesta del ser humano ante la percepción de amenaza a su propia vida.

La relación equipo de salud-paciente-cuidador engloba necesidades derivadas de las características del paciente, del profesional y del cuidador, el comportamiento del profesional, sus expectativas, conocimientos, el interés que muestra en el paciente, influyen en la forma como se configura su relación con este y por tanto influyen en el proceso de manejo y adaptación a los cambios generados por la enfermedad. El paciente valora de forma positiva la motivación del profesional, que conozca y tome en cuenta su contexto personal y familiar, que sea empático, que establezca contacto visual, que pida la opinión y favorezca la participación del paciente en la toma de decisiones sobre la salud. Por otra parte, las características del paciente y/o cuidador también permean la relación; sus temores, sus habilidades psicosociales, su personalidad, su nivel educativo definen una forma particular de relacionarse con los otros y de afrontar los eventos vitales, el contexto de salud no es la excepción por tanto tales características se verán reflejadas en la interacción y en el curso del proceso de enfermedad, como lo mencionan Girón y cols., las actitudes y comportamientos de pacientes y profesionales de la salud están relacionados con los desenlaces de los encuentros clínicos (21).

El lenguaje de los profesionales debe estar ajustado a cada paciente con el fin de promover la comprensión de la información por parte del paciente y el cuidador pero la comunicación va más allá de la información y la comprensión, es necesario verificar que el paciente comprende realmente lo que se le informó, con mayor razón cuando se hace referencia a los alcances de la enfermedad y de los tratamientos

El acceso a la atención integral en salud implica sentidas necesidades y evidencia diferentes barreras (16), todos los pacientes necesitan contar con acceso oportuno a profesionales y especialistas idóneos, así como a exámenes diagnósticos y tratamientos requeridos, esto durante los distintos momentos de la enfermedad, particularmente durante el proceso de detección y diagnóstico, es clara la importancia de la detección precoz y la posibilidad de iniciar un tratamiento cuyo desenlace sea la curación; según los reportes de los participantes es durante estos momentos de su proceso cuando mayor incertidumbre, temor, preocupación y sufrimiento se conjugan generando un alto grado de malestar en la persona; desafortunadamente también es el período en el que se evidencia con más fuerza la poca agilidad e incluso ineficacia del sistema de salud como barreras para la atención del paciente.

El nivel de competencia técnica de algunos profesionales de la salud de atención primaria en cuanto a la detección precoz de la enfermedad resulta ser una barrera importante desde la perspectiva de pacientes y cuidadores, es pertinente que exista una actualización permanente para que estos profesionales detecten rápidamente la enfermedad y puedan derivar de forma adecuada al paciente; sin embargo, no debe desconocerse que aspectos del sistema también influyen en cómo desempeñan su labor los profesionales

Sobre el manejo de síntomas, el paciente necesita conocer cuáles son las señales de alarma durante todo el curso de la enfermedad y del tratamiento y cuáles son las acciones que debe tomar para manejar los problemas asociados (14;16). Así, la información, la comunicación y el acceso a la atención integral son aspectos relacionados que pueden facilitar u obstaculizar el adecuado proceso de intervención que requiere el paciente.

El apoyo social relativo al componente logístico y al socioafectivo constituye una necesidad para los participantes; tanto pacientes como cuidadores requieren de otros que les proporcionen soporte de manera efectiva favoreciendo la adaptación a las situaciones asociadas con la enfermedad. Este apoyo puede ser brindado por familiares y personas cercanas pero también es valorado positivamente el apoyo que se recibe por parte de pares (otros pacientes con la misma enfermedad).

Cuando la persona se confronta con la situación de enfermedad se genera un impacto psicológico que puede manejarse mejor en la medida en que las necesidades descritas hasta el momento son satisfechas. Sin embargo, la esfera psicológica comporta en sí misma una serie de necesidades que emergen en el paciente y el cuidador (3). Debe entonces incluirse dentro de la atención integral la atención por psicología desde el principio del proceso y no solo cuando se evidencian dificultades mayores, de forma que en cada momento se desarrollen las intervenciones pertinentes centradas en prevención y/o intervenciones dirigidas a problemas específicos que se detecten.

Los resultados aquí reportados dan cuenta de necesidades y barreras percibidas por los participantes para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de la enfermedad, al respecto, y considerando que la perspectiva de los pacientes y los cuidadores sobre la experiencia que han tenido con la enfermedad refleja la importancia que tiene para ellos alcanzar el control de la enfermedad y/o el manejo efectivo de los síntomas como parte fundamental de su bienestar; se considera que dando respuesta a las necesidades y minimizando las barreras mencionadas será más viable para ellos mejorar su nivel de bienestar y que el personal de salud pueda llevar a cabo las recomendaciones descritas en la guía de práctica clínica.

Referencias

1. Innes S, Payne S. Advanced cancer patients prognostic information preferences: a review. Palliative Medicine 2009;23(1):29 -39.
17. Pardon K, Deschepper R, Bernheim J, Schallier D, Germonpre P, Galdermans D, et al. Are patients' preferences for information and participation in medical decision-making being met? Interview study with lung cancer patients.
18. Suess A, March JC, Prieto MA, Escudero MJ, Cabeza E, Pallicer A. El proceso asistencial de cáncer: necesidades y expectativas de los usuarios. Oncologia 2006;29(9):357-67.
19. Frampton SB, Guastello S. Putting patients first: patient-centered care: more than the sum of its parts. AJN The American Journal of Nursing 2010;110(9):49.
20. Laing A. Meeting patient expectations: healthcare professionals and service re-engineering. Health Services Management Research 2002;15(3):165-72.
21. Hibbard JH. Engaging health care consumers to improve the quality of care. Medical care 2003;41(1):I.
22. Sculpher M, Gafni A, Watt I. Shared treatment decision making in a collectively funded health care system: possible conflicts and some potential solutions. Social Science & Medicine 2002;54(9):1369-77.
23. Smith R. Preparing for partnership. BMJ 2003;326(7402).
24. Staniszewska S, West E. Meeting the patient partnership agenda: the challenge for health care workers. International Journal for Quality in Health Care 2004;16(1):3-5.
25. Mira JJ, Aranaz J. La satisfacción del paciente como una medida del resultado de la atención sanitaria. Med Clin (Barc) 2000;114(Supl 3):26-33.
26. Thompson AGH. The meaning of patient involvement and participation in health care consultations: a taxonomy. Social Scie nce & Medicine 2007;64(6):1297-310.
27. Kelson M. Patient involvement in clinical guideline development ¿where are we now? The Journal of Clinical Governance 2001;9(4):169-74.
28. Salkeld G, Solomon M, Short L, Butow PN. A matter of trust -patient's views on decision-making in colorectal cancer. Health Expectations 2004;7(2):104-14.
29. Sahay TB, Gray RE, Fitch M. A qualitative study of patient perspectives on colorectal cancer. Cancer Practice 2000;8(1): 38-44.
30. Bains M, Munir F, Yarker J, Steward W, Thomas A. Return-to-work guidance and support for colorectal cancer patients: a feasibility study. Cancer Nursing 2011;34(6):E1.
31. Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Skibber JM. Barriers to rehabilitation of colorectal cancer patients. Journal of Surgical Oncology 2007;95(5):400-8.
32. Rozmovits L, Rose P, Ziebland S. In the absence of evidence, who chooses? A qualitative study of patients' needs after t reatment for colorectal cancer. Journal of Health Services & Research Policy 2004;9(3):159-64.
33. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 3 ed. McGraw-Hill México; 1998.
34. Mercado FJ, Alcántara Hernández E, Lara Flores N, Sánchez A, Tejada Tayabas LM. La atención médica a la enfermedad cróni ca: reflexiones sobre los procedimientos metodológicos de un estudio cualitativo. Revista Española de Salud Pública 2002;76(5):461-71.
35. Strauss A, Corbin J. Bases de la investigación cualitativa: técnicas y procedimientos para desarrollar la teoría fundame ntada. Universidad de Antioquia; 2002.

36. Girón M, Beviá B, Medina E, Simón Talero M. Calidad de la relación médico paciente y resultados de los encuentros clínic os en atención primaria de Alicante: un estudio con grupos focales. Revista Española de Salud Pública 2002;76(5):561-75.

37. M, Greenwood J. A guide to the use of focus groups in health care research: Part 1. Contemporary Nurse 2000;9(2):169-80.

38. Bautista NP. Proceso de la Investigación Cualitativa. Epistemología, metodología y aplicaciones. Bogotá: Manual Moderno; 2011.

21. REVISIÓN EXTERNA DE LA GUÍA (2013)

El grupo desarrollador de la guía conciente de que los aportes de cada uno de los actores y tomadores de decisión pueden contribuir a la atención integral de los pacientes con cáncer de colon y recto, en trabajo mancomunado con las Asociaciones científicas, Asociaciones de pacientes, comunidad universitaria y académica realizó diferentes procesos de revisión externa como:

1. Socialización de las preguntas clínicas.
2. Asistencia y/o votación durante el consenso nacional de expertos.
3. Socialización de las diferentes versiones de la guía.

Cada uno de estos encuentros permitió ajustar los productos con las miradas incluyentes de cada uno de los participantes.

Por otra parte, identificar las necesidades de los pacientes y determinar las barreras en relación a la atención integral de la enfermedad por medio de entrevistas y grupos focales a pacientes y cuidadores permitió conocer la perspectiva que ellos tienen en su diario vivir en la convivencia con el cáncer de colon y recto.

En cuanto a la evaluación externa de la versión completa de la GPC se llevó a cabo por expertos internacionales enelaboración de Guías de Práctica Clínica y Evaluaciones Económicas.La aprobación de las versiones finales de estos productos fue realizada por el Comité de Verificación conformado por el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – COLCIENCIAS- y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS-.

ANEXOS 2017

Anexo 1. Evaluación de conflictos de intereses

El presente informe describe el procedimiento y lo resultados del proceso adelantado para la identificación y análisis de los intereses y los posibles conflictos declarados por los expertos que participaron actualización de la guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto.

Esta actividad se desarrolló en el marco del contrato interadministrativo N° 388 de 2016, entre el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: http://herramientas.iets.org.co/declaracion/HOME.aspx. En todos los casos, la persona debe remitir su hoja de vida actualizada.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados fueron analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emitió una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, y estableció si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados, y de acuerdo con la calificación determinó la pertinencia de aplicar alguna limitación a la participación de los actores en el proceso, de acuerdo con la siguiente clasificación:

Según el la política de transparencia del IETS, una vez evaluada la naturaleza y los tipos de conflictos de intereses, se determina el grado de participación, bajo la siguiente clasificación:

- **Clasificación A:** se permite la participación en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
- **Clasificación B:** se limita su participación a los procesos en los que se identifique que su intervención no estará afectada por los intereses declarados.
- **Clasificación C:** se excluye de participar en cualquiera de las etapas del proceso independiente del tema que se esté tratando.

Los límites para la clasificación B y C fueron definidos por el comité de conflictos de intereses, teniendo en cuenta los potenciales conflictos identificados y su naturaleza, el grado de influencia que estos pueden tener en el adecuado desarrollo del proceso, y en el cumplimiento de los objetivos de la política institucional de transparencia,

Los resultados de la identificación y evaluación de intereses son presentados a continuación.

Expertos en métodos

Participante		Presencia de intereses		Decisión sobre su participación			
Nombre	Especialidad	Si	No	Categoría A	Categoría B	Categoría C	Aspectos en los que estará limitado
Ángela Pérez	Médica, magister en Epidemiologia Clínica, especialista en Epidemiología General, especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social		x	x			
Juan Camilo Fuentes	Médico, Magister en Salud y Seguridad en Trabajo		x	x			
Magda Cristina Cepeda	Médica, Magister en Epidemiología y en Ciencias de la Salud, especialista en Salud Pública, cPhD en Epidemiología		x	x			
Juan Pablo Álzate	Médico, Magister en Epidemiología Clínica		x	x			
Carlos Canelo	Médico, Magister en Epidemiología, Especialista en Medicina Interna		x	x			

Expertos en tratamiento quirúrgico

Participante		Presencia de intereses		Decisión sobre su participación			
Nombre	Especialidad	Si	No	Categoría A	Categoría B	Categoría C	Aspectos en los que estará limitado
Mario Arturo Abadía Díaz	Médico, Cirujano gastroenterólogo	x		x			
Javier Alejandro Carrera	Médico, Coloproctólogo	x			x		Se debe abstener de participar en las preguntas relacionadas con calidad de la colonoscopia.
Heinz Orlando Ibáñez Varela	Médico, Coloproctólogo	x		x			
Juliana Rendón Hernández	Médica, Cirujana gastrointestinal y endoscopia digestiva	x		x			

Expertos en tratamiento sistémico

Participante		Presencia de intereses		Decisión sobre su participación			
Nombre	Especialidad	Si	No	Categoría A	Categoría B	Categoría C	Aspectos en los que estará limitado
Carlos Eduardo Bonilla González	Médico, Oncólogo clínico	x		x			
Fernando Contreras Mejía	Médico, Oncólogo clínico	x		x			

Expertos en tratamiento radioterápico

Participante		Presencia de intereses		Decisión sobre su participación			
Nombre	Especialidad	Si	No	Categoría A	Categoría B	Categoría C	Aspectos en los que estará limitado
Alex Álvarez Martínez	Médico, Oncólogo radioterápico		x	x			
Martha Cotes	Médico, Oncóloga radioterápica		x	x			

Fuerza de tarea ampliada

Participante		Presencia de intereses		Decisión sobre su participación			
Nombre	Especialidad	Si	No	Categoría A	Categoría B	Categoría C	Aspectos en los que estará limitado
Paola Astrid Avellaneda	Economista		x	x			
Claudia Milena Díaz Rojas	Profesional en Relaciones Internacionales y Estudios Políticos, especialista en Comunicación Corporativa		x	x			

Consenso de expertos

Participante		Presencia de intereses		Decisión sobre su participación			
Nombre	Especialidad	Si	No	Categoría A	Categoría B	Categoría C	Aspectos en los que estará limitado
Alejandro González Motta	Médico cirujano, residente oncología radioterápica.	x		x			
Carlos Edgar Figueroa Avendaño	Médico cirujano, cirujano general, fellow de coloproctología	x		x			
Carlos Eduardo Bonilla González	Oncología Clínica, Medicina Interna	x		x			
Fernando Contreras Mejía	Oncólogo Clínico	x		x			
Heinz Orlando Ibáñez Varela	Médico, Coloproctólogo	x		x			
Javier Alejandro Carrera Siachoque	Cirujano General, Proctología, Cirugía de Colon y Recto	x			x		Se debe abstener de participar en las preguntas relacionadas con calidad de la colonoscopia.
Juliana Rendón Hernández	Médica, Cirujana gastrointestinal y endoscopia digestiva	x		x			
Mario Arturo Abadía Díaz	Médico, Cirujano gastroenterólogo	x		x			

Participante		Presencia de intereses		Decisión sobre su participación			
Nombre	Especialidad	Si	No	Categoría A	Categoría B	Categoría C	Aspectos en los que estará limitado
Cristina Isabel Martínez	Coloproctóloga		x	x			
Paola Carranza B.	Médica residente en cirugía general		x	x			
Ricardo Oliveros	Cirujano Gastrointestinal Oncológico - Endoscopista Digestivo		x	x			
Fabio Leonel Gil Parada	Médico Internista, gastroenterólogo		x	x			
Clara Inés Serrano Falla	Médico, radioterapeuta oncólogo, especialista radioterapia		x	x			
Rafael García Duperli	Cirujano Coloproctólogo	x		x			

Anexo 2. Matriz de priorización de preguntas

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
¿Cuál debería ser la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal en la población con riesgo promedio?	Se sugiere que la estrategia óptima de tamización para cáncer de colon y recto en la población colombiana con riesgo promedio sea sangre oculta en materia fecal inmunoquímica cada dos años o colonoscopia cada diez años, cuando esta se encuentre disponible.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
	Se sugiere que la edad de inicio de la tamización para cáncer de colon y recto en la población colombiana con riesgo promedio sea a los 50 años de edad.	Sí	No	No	No		
	Se sugiere que la edad de finalización de la tamización para cáncer de colon y recto en la población colombiana con riesgo promedio sea a los 75 años de edad.	Sí	No	No	No		
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en	Se sugiere que la estrategia de tamización para individuos con riesgo bajo, es decir, con antecedentes familiares de cáncer de colon y recto no hereditario con caso índice en primer o segundo grado diagnosticado a los 55 años o mayor, sea la colonoscopia cada cinco años; debe iniciar a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario?	Se sugiere que la estrategia de tamización para individuos con riesgo moderado, es decir, la población con antecedentes familiares de cáncer de colon y recto no hereditario, con un caso índice en primer grado diagnosticado antes de los 55 años o dos o más casos diagnosticados en primer grado o en primer y segundo grado a cualquier edad, sea la colonoscopia cada cinco años; debe iniciar a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado	Sí	No	No	No		
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado?	Se sugiere que en individuos con antecedentes familiares en primer grado de poliposis adenomatosa familiar clásica con prueba genética positiva o en aquellas familias con criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal, la estrategia de tamización sea colonoscopia anual a partir de los 12 a 15 años, hasta los 30-35 años de edad, y luego se sugiere continuar la tamización cada cinco años.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
	Si hay diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar atenuada se sugiere realizar colonoscopia anual desde los 15 años hasta la realización del tratamiento definitivo.	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario?	En la población con sospecha o antecedente familiar de cáncer de colon y recto no polipósico hereditario, se sugiere que la estrategia de tamización sea colonoscopia cada dos años, desde los 20 a 25 años, o cinco a diez años antes de la edad del caso más joven diagnosticado en la familia	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal?	Se sugiere ofrecer vigilancia con colonoscopia a personas con enfermedad inflamatoria intestinal en función de su riesgo de desarrollar cáncer de colon y recto, según se determine en la última colonoscopia completa: • Bajo riesgo: cada cinco años. • Riesgo intermedio: cada tres años. • Alto riesgo: cada año.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia de cáncer de colon y recto e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos de colon?	Se sugiere ofrecer una estrategia adecuada de vigilancia colonoscópica a las personas con adenomas, en función de su riesgo de desarrollar cáncer de colon y recto según se haya determinado en la extirpación del adenoma. Riesgo bajo, colonoscopia cada cinco años: • Si la colonoscopia es negativa (es decir, no se encuentran adenomas), tamizar como en la población a riesgo promedio. • Si hay riesgo bajo, considerar la siguiente colonoscopia a los cinco años (con vigilancia de seguimiento, como en el caso de riesgo bajo). • Si hay riesgo moderado, ofrecer la próxima colonoscopia a los tres años (con vigilancia de seguimiento, como en el caso de riesgo moderado). • Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento, como en el caso de riesgo alto). Riesgo intermedio, colonoscopia cada tres años: • Si la colonoscopia es negativa, ofrecer la siguiente colonoscopia a los tres años. Si hay un nuevo resultado negativo, tamizar como en la población a riesgo promedio. • Si el riesgo es bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los tres años (con vigilancia de seguimiento, como en el caso de riesgo moderado). • Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento, como en el caso de riesgo alto). Alto riesgo, colonoscopia cada año: • Si la colonoscopia es negativa, o de riesgo bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los tres años (con vigilancia de seguimiento, como en el caso de riesgo moderado). • Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento, como en el caso de riesgo alto).	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	En pacientes con pólipos adenomatosos del colon se sugiere: • La colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) como un único examen, si la colonoscopia no es clínicamente apropiada (por ejemplo, debido a comorbilidad o porque no se puede tolerar la colonoscopia). • El enema de bario de doble contraste, como un único examen, si la colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) no está disponible o no es apropiada. • Para llevar a cabo la vigilancia, considerar la colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual) o el enema de bario de doble contraste, si la colonoscopia sigue siendo clínicamente inapropiada, pero discuta los riesgos y beneficios con la persona y su familia o cuidadores.	Sí	No	No	No		
	Se sugiere que la edad de corte para detener la vigilancia sea a los 75 años de edad, pero esto también debería depender de los deseos del paciente y sus comorbilidades.	Sí	No	No	No		
¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal	Ante la presencia de antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon, la estrategia de tamización debe ser igual a la de la población con riesgo promedio	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon?							
¿Cuál es el mejor procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal?	Para confirmar un diagnóstico de cáncer de colon y recto se sugiere colonoscopia en pacientes sin mayor comorbilidad. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada, se sugiere tomar una biopsia para obtener una prueba histológica del diagnóstico, a menos que esté contraindicado (por ejemplo, en pacientes con trastornos de coagulación sanguínea).	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
	Se sugiere una sigmoidoscopia flexible con enema de bario en pacientes con comorbilidad importante. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada, se sugiere realizar una biopsia, a menos que esté contraindicado	Sí	No	No	No	No	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Se sugiere una colonografía por tomografía computarizada como alternativa a la colonoscopia o a la sigmoidoscopia flexible con enema de bario, si el servicio local de radiología puede demostrar su competencia en esta técnica. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada en la colonografía por tomografía computarizada, se sugiere ofrecer una colonoscopia con biopsia para confirmar el diagnóstico, a menos que esté contraindicado.	Sí	No	No	No	No	
¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?	**Técnica Endoscópica.** Para lograr un examen colonoscópico de alta calidad, se recomienda realizar una intubación completa del colon hasta el ciego e inspeccionar cuidadosamente la mucosa durante la retirada	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Existe nueva evidencia respecto a estándares de calidad adicionales que se deberían incluir en la recomendación, como el tiempo de retiro del colonoscopio y la sedación.
	Técnica Endoscópica. Si el endoscopista duda de su capacidad para remover una lesión de alto riesgo, se sugiere documentar apropiadamente la lesión; si es necesario, marcar su posición con un tatuaje y remitir al paciente a otra institución o profesional para que la lesión sea removida endoscópica o quirúrgicamente.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Desempeño de los endoscópistas y mejora de la calidad. Se sugiere conservar documentación fotográfica auditable de que la colonoscopia fue completa: fotodocumentación de la válvula ileocecal y el ciego, o un videoclip con su respectiva foto instantánea.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	
	Calidad de la Colonoscopia y remosión de colón y recto. Se sugiere que los exámenes se realicen solamente después de una adecuada preparación del intestino, es decir, sin ningún residuo fecal o líquido en el lumen que pudiera enmascarar cualquier área sospechosa.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	
En caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta, ¿cuál es el	En los pacientes que han tenido una colonoscopia incompleta, se sugiere repetir la colonoscopia o hacer colonografía por tomografía computarizada (si el servicio radiológico puede demostrar competencia en esta técnica) o enema de bario.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
procedimiento diagnóstico recomendado para cáncer colorrectal?	Si una colonoscopia completa no se ha realizado, ya sea porque la lesión primaria impide la colonoscopia total, o por cualquier otra razón, se sugiere visualizar radiológicamente el resto del colon antes de la cirugía, si es posible. Se sugiere que este procedimiento sea realizado idealmente por colonografía por tomografía computarizada, o si no está disponible, por enema de bario de doble contraste de alta calidad. Si por alguna razón el colon no se visualiza antes de la cirugía, se sugiere realizar una colonoscopia completa dentro de los tres a seis meses posteriores a la colectomía.	Sí	No	No	No		
¿Cuáles son los estudios para estadificación (de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal?	Se sugiere realizar tomografía computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis para estimar el estadio de la enfermedad a todos los pacientes diagnosticados con cáncer de colon y recto, a menos que esté contraindicado. Ninguna imagen rutinaria adicional es necesaria para los pacientes con cáncer de colon.	Sí	No	No	No	No	Se sugiere revisar la pertinencia en el contexto colombiano, de la siguiente recomendación: "Se sugiere ofrecer tomografía por emisión de positrones para la evaluación preoperatoria de metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto antes de la resección quirúrgica".
	Se sugiere hacer tomografía computarizada o resonancia magnética de pelvis para valorar el estado del margen mesorrectal.	Sí	No	No	No	No	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Se sugiere ultrasonografía endorrectal a los pacientes con cáncer de recto si la resonancia magnética muestra enfermedad susceptible de escisión local o si la resonancia magnética está contraindicada.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
	Se sugiere ofrecer estadiaje local preoperatorio, por medio de resonancia magnética de pelvis, a los pacientes con cáncer de recto detectado por tamización, con el fin de facilitar la planificación de la radioterapia preoperatoria, aunque también la tomografía computarizada multicorte de alta calidad puede dar información adecuada.	Sí	No	No	No	No	
	Se sugiere realizar a todos los pacientes con cáncer de recto resonancia magnética para valorar el riesgo de recurrencia local, determinado por el margen de resección distal, el tumor (T) y el estadiaje nodular (N), a menos que esté contraindicado.	Sí	No	No	No	No	
	No se sugiere usar los resultados de un examen digital rectal como parte de la evaluación de estadificación	Sí	No	No	No	No	
	Se sugiere ofrecer tomografía axial computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis a pacientes que están siendo evaluados por cáncer de colon y recto metastásico	Sí	No	No	No	No	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Se sugiere ofrecer tomografía axial computarizada o resonancia magnética de abdomen en lugar de ecografía para la detección de metástasis hepáticas.	Sí	No	No	No	No	
	Si la tomografía axial computarizada muestra únicamente enfermedad metastásica hepática y el paciente no tiene contraindicaciones para el tratamiento posterior, se sugiere que un especialista hepatobiliar decida si se requieren imágenes adicionales para confirmar si la cirugía es adecuada para el paciente o potencialmente adecuada después de un tratamiento.	Sí	No	No	No	No	
	Si la tomografía axial computarizada muestra que el paciente puede presentar metástasis extrahepáticas que sean susceptibles de cirugía radical, se sugiere que un equipo multidisciplinario decida si una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) de cuerpo completo es adecuada.	Sí	No	No	No	No	
	Si la tomografía axial computarizada con contraste es sugestiva de enfermedad metastásica en la pelvis, se sugiere una resonancia magnética de pelvis y la discusión de sus resultados con el equipo multidisciplinario.	Sí	No	No	No	No	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	No se sugiere el uso rutinario de la tomografía por emisión de positrones para el diagnóstico o estadiaje clínico del cáncer de colon y recto en los estadios I a III.	Sí	No	No	No	No	
	Se sugiere ofrecer tomografía por emisión de positrones para determinar el manejo y el pronóstico si la imagen convencional es equívoca para la presencia de enfermedad metastásica.	Sí	No	No	No	No	
	Se sugiere ofrecer tomografía por emisión de positrones para la evaluación preoperatoria de metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto antes de la resección quirúrgica.	Sí	No	No	No	No	
¿Cuál es el efecto de la demora en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento de cáncer colorrectal sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes?	Se sugiere que el tiempo ideal entre el diagnóstico de cáncer de colon y recto y el inicio del tratamiento debería ser de 0 a 30 días.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
¿Cuál debe ser la preparación preoperatoria de	Se recomienda que el cirujano considere, según su juicio, el beneficio de la preparación intestinal mecánica en cada	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
los pacientes con cáncer colorrectal que van a cirugía electiva?	paciente que será llevado a cirugía electiva para cáncer de colon y recto.						
	En pacientes que son sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica, se recomienda profilaxis farmacológica postoperatoria con duración extendida (cuatro semanas) con heparinas de bajo peso molecular, en lugar de la profilaxis con duración limitada	Sí	No	No	No		
¿Están indicadas las transfusiones sanguíneas perioperatorias en los pacientes con cáncer colorrectal?	De acuerdo con la evaluación del riesgo de recurrencia del paciente con cáncer de colon y recto, no se recomienda realizar transfusiones sanguíneas durante el periodo perioperatorio (un mes antes y después de la cirugía con intención curativa).	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?	**Recomendaciones para cáncer de colon y recto**						Se considera que esta requiere actualización, para considerar la nueva evidencia respecto al beneficio de nuevos procedimientos quirúrgicos en esta población, como la mucosectomía y la disección endoscópica submucosa; así como para determinar las indicaciones de su uso.
	En pacientes con estadio 0 (tumores in situ) de cáncer de colon y recto, se sugiere hacer resección endoscópica o local, asegurando sus márgenes laterales y profundos negativos	Sí	Sí	Sí	No	Sí	
	Si hay sospecha clínica de un cáncer de colon y recto pT1, se sugiere que el sitio de la escisión sea marcado con tinta china en la submucosa.	Sí	No	No	No	Sí	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Cuando un cáncer pT1 sea clasificado como de riesgo alto para enfermedad residual, se debería considerar hacer una colectomía con linfadenectomía radical para el cáncer de recto.	Sí	No	No	No	Sí	
	Cuando un cáncer pT1 sea clasificado como de riesgo alto para enfermedad residual, se debería considerar hacer una colectomía con linfadenectomía radical para el cáncer de colon.	Sí	No	No	No	Sí	
	Se sugiere que el cirujano tratante con experiencia en cáncer de colon y recto considere tratamiento adicional (cirugía radical o radioterapia) en pacientes con cáncer de colon y recto estadio I localmente resecado, si existen hallazgos desfavorables en las características patológicas de la lesión, en los resultados de las imágenes o en los tratamientos anteriores.	Sí	No	No	No	Sí	
	Recomendaciones para cáncer rectal					Sí	
	Se sugiere realizar escisión local sola únicamente en los cánceres rectales T1 Sm1 (definido como: infiltración tumoral limitada a mucosa y submucosa en tercio superior), y si el paciente no es apto para cirugía radical.	Sí	No	No	No	Sí	
	En el paciente en el que hay duda acerca de si es apto para la cirugía radical, se sugiere considerar la extirpación	Sí	No	No	No	Sí	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	local del cáncer rectal cuando se encuentre más avanzado.						
	En pacientes en los que se prevé una escisión local para el cáncer rectal (T1 Sm2 o mayores), se sugiere considerar quimiorradioterapia preoperatoria. Si se lleva a cabo una escisión local, y el estadio pT es T1 Sm3 o peor, entonces se sugiere realizar una escisión radical si el paciente es apto para este tipo de cirugía	Sí	No	No	No	Sí	
	En pacientes con cáncer rectal pT1 y con alto riesgo quirúrgico se sugiere considerar la realización de resección transanal con o sin radioterapia.	Sí	No	No	No	Sí	
	Se sugiere ofrecer tratamiento adicional (cirugía radical o radioterapia) a pacientes con cáncer rectal cuyo tumor haya comprometido los márgenes de resección radial (menos de 1 mm).	Sí	No	No	No	Sí	
¿Cuál es el manejo quirúrgico para el	Se sugiere que el cáncer de colon sea tratado con cirugía radical, con escisión mesocólica completa y ligadura alta de los vasos colónicos.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?	En los pacientes candidatos para cirugía radical, se sugiere escisión total del mesorrecto para los cánceres rectales. La escisión del mesorrecto debería ser total para los tumores de los tercios medio e inferior del recto, con cuidado de preservar los nervios autonómicos pélvicos, siempre que ello sea posible sin comprometer la resección del tumor.	Sí	No	No	No		
	Cuando se requiere una escisión abdominoperineal del recto para cáncer de recto inferior que no pueda ser adecuadamente realizada con una escisión total del mesorrecto, se sugiere realizar la resección con la técnica extraelevadora.	Sí	No	No	No		
	Con una anastomosis rectal baja (menor de 5 cm de la unión anorrectal), se recomienda realizar un estoma desfuncionalizante.	Sí	No	No	No		
	Con una anastomosis rectal baja después de una escisión total del mesorrecto (TME), se sugiere considerar un reservorio colónico.	Sí	No	No	No		
¿Cuál es el mejor manejo quirúrgico para el	No se sugiere utilizar estudios de contraste con enema como la única modalidad de imagen en pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción?	En pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso, se sugiere considerar la inserción de un stent colónico por un endoscopista con experiencia en técnicas avanzadas, y que cuente con la disponibilidad de un equipo quirúrgico.	Sí	No	No	No		
	Si se considera el uso de un stent colónico en pacientes que presentan obstrucción intestinal aguda, se sugiere ofrecer una tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis para confirmar el diagnóstico de obstrucción mecánica, y para determinar si el paciente tiene enfermedad metastásica o perforación del colon.	Sí	No	No	No		
	En los pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso, se sugiere corregir el trastorno hidroelectrolítico y luego considerar la inserción de un stent metálico autoexpandible como manejo inicial de una obstrucción colónica completa o casi completa del lado izquierdo.	Sí	No	No	No		
	No se sugiere dilatar el tumor antes de insertar el stent metálico autoexpandible.	Sí	No	No	No		
	Si la inserción de un stent metálico autoexpandible está indicada, se sugiere intentar la inserción de manera urgente y no más allá de 24 horas después de que el paciente presente la obstrucción del colon.	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?	Si tanto el tumor primario como el metastásico son resecables, se sugiere que el equipo multidisciplinario considere tratamiento sistémico inicial seguido de cirugía, después de una discusión exhaustiva con el paciente. La decisión sobre si las cirugías se realizan al mismo tiempo o de manera separada debería ser evaluada por el equipo multidisciplinario, en conjunto con el paciente	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Se consideró prioritario evaluar la nueva evidencia disponible respecto al tratamiento quirúrgico en las diferentes poblaciones con enfermedad metastásica, incluyendo el beneficio de la HIPEC (Sugarbaker), en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de colon y recto.
¿En qué casos está indicada la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal?	Se sugiere la resección laparoscópica (incluida la laparoscopia asistida) como una alternativa a la resección abierta para individuos con cáncer de colon y recto en quienes tanto la cirugía laparoscópica como la cirugía abierta se consideran adecuadas.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
¿Cuáles son las opciones de tratamiento neoadyuvante en	Se recomienda que todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía por cáncer rectal (descrito en las imágenes como cáncer T3/T4 y/o metástasis ganglionares) sean considerados para radioterapia preoperatoria, con o sin quimioterapia.	Sí	No	No	No	No	Evidencia publicada luego de la revisión que sustentó la respuesta a esta pregunta, sugiere que para pacientes con tumores T4 y tumores de recto bajo, la quimiorradioterapia

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
pacientes con cáncer de recto?	Se recomienda considerar la radioterapia de curso corto (hipofraccionada) como una opción de tratamiento neoadyuvante en centros donde se pueda ofrecer radioterapia con acelerador lineal, preferiblemente con técnica conformacional o radioterapia de intensidad modulada (IMRT).	Sí	No	No	No	No	concomitante con fluoropirimidina ofrece beneficios sobre la radioterapia de curso corto porque tiene mayor tasa de respuesta patológica completa (0-1% vs 15-16%). No obstante, se consideró que esta conducta está ya incluida en la siguiente recomendación: "Se sugiere realizar quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo antes de la cirugía, que permita respuesta tumoral y reducción del tamaño tumoral (en lugar de radioterapia preoperatoria de curso corto o hipofraccionada), en pacientes con cáncer rectal operable de alto riesgo."
	No se sugiere ofrecer radioterapia preoperatoria de curso corto (hipofraccionada) o quimiorradioterapia a pacientes con cáncer rectal operable de bajo riesgo.	Sí	No	No	No	No	
	Se sugiere realizar radioterapia preoperatoria de curso corto (hipofraccionada) y luego cirugía inmediata en pacientes con cáncer rectal operable con riesgo moderado (véase tabla para grupos de riesgo), o quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo que permita respuesta tumoral y reducción del tamaño tumoral antes de la cirugía en pacientes con tumores limítrofes entre riesgo moderado y alto.	Sí	No	No	No	No	
	Se sugiere realizar quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo antes de la cirugía, que permita respuesta tumoral y reducción del tamaño tumoral (en lugar de radioterapia preoperatoria de curso corto o hipofraccionada), en pacientes con cáncer rectal operable de alto riesgo.	Sí	No	No	No	No	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	La quimiorradioterapia como terapia preoperatoria en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado estadios T3 y T4 es recomendada sobre el uso de radioterapia sola con fraccionamiento estándar, para mejorar tasas de respuesta tumoral y disminuir el riesgo de recurrencia local y regional.	Sí	No	No	No	No	
	Al ofrecer quimioterapia neoadyuvante concomitante con radioterapia a pacientes con cáncer de colon y recto localmente avanzado estadio T3 y T4, se sugiere considerar las siguientes opciones de tratamiento: • 5-fluorouracilo infusional continuo. • 5-fluorouracilo/leucovorina. • Capecitabina.	Sí	No	No	No	No	
	No se sugiere ofrecer quimiorradioterapia preoperatoria únicamente para facilitar la cirugía de preservación de los esfínteres a pacientes con cáncer rectal.	Sí	No	No	No	No	
¿En qué casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer	Se sugiere realizar quimioterapia adyuvante posterior a cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio II de alto riesgo. Se deberían discutir todos los riesgos y beneficios con el paciente.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
	Se sugiere evaluar la estadificación patológica posterior a cirugía antes de decidir ofrecer o no quimioterapia adyuvante.	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
colorrectalestadio II?	Se sugiere realizar quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal estadio II de alto riesgo y en todos los estadios III para reducir el riesgo de recurrencia sistémica.	Sí	No	No	No		
¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?	Los pacientes con cáncer de colon y recto estadio II de alto riesgo se benefician de la quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo/folinato de calcio (leucovorina) para disminuir el riesgo de recaídas.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
	En pacientes con cáncer de colon y recto estadio II de alto riesgo, se sugiere considerar el uso de capecitabina como alternativa al 5-fluorouracilo en terapia adyuvante.	Sí	No	No	No		
	Para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon y recto estadio III posterior a cirugía para esta condición, se sugiere el uso de oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico.	Sí	No	No	No		
	La elección del tratamiento adyuvante debería realizarse conjuntamente entre el paciente y los clínicos responsables del tratamiento. La decisión debe ser tomada posterior a una discusión informada entre los clínicos y el paciente; esta discusión debe tener en cuenta las contraindicaciones y el perfil de efectos secundarios del (los) agente(s) y el método de administración, como también el estado clínico y las preferencias del paciente.	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Se sugiere el uso de monoterapia con capecitabina o 5-fluorouracilo/folinato de calcio (leucovorina) solo en pacientes con cáncer de colon y recto estadio III, en quienes están contraindicados los regímenes basados en oxaliplatino.	Sí	No	No	No		
	En pacientes con cáncer de colon y recto estadio III, el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino como terapia adyuvante puede considerarse como una alternativa al 5-fluorouracilo más oxaliplatino.	Sí	No	No	No		
¿En qué casos está indicada la realización de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto?	Se recomienda radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal con tumor residual irresecable (márgenes positivos), según reporte de hallazgos anatomopatológicos del espécimen quirúrgico, o en pacientes con riesgo moderado o alto que no han recibido neoadyuvancia.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?	Al ofrecer múltiples drogas quimioterapéuticas a pacientes con cáncer de colon y recto avanzado y metastásico, se recomienda considerar una de las siguientes secuencias de quimioterapia, a menos que estén contraindicadas: Folfox (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de monoterapia con irinotecán como tratamiento de segunda línea. Folfox como tratamiento de primera línea seguido de folfiri (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecán) como tratamiento de segunda línea. Xelox (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de folfiri como tratamiento de segunda línea. Se debería decidir la combinación y secuencia de quimioterapia por emplear después de una discusión completa de los efectos secundarios y las preferencias del paciente.	Sí	No	No	No	Sí	Evidencia publicada posterior a la búsqueda que sustentó la respuesta a esta pregunta, sugiere que para dar anticuerpos anti-EGFR se debe tener determinación de ambos genes (KRAS y NRAS) y que se pueden dar estos medicamentos siempre y cuando los dos genes estén nativos (no mutados).

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	En relación con el uso de folfiri (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecán) como primera línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de colon y recto avanzado irresecable o metastásico, es posible considerar las siguientes secuencias: Primera opción: folfiri (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecán) como tratamiento de primera línea, seguido de folfox (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) como tratamiento de segunda línea. Segunda opción: folfiri (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecán) como tratamiento de primera línea, seguido de xelox (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de segunda línea	Sí	No	No	No	Sí	
	Se sugiere considerar la terapia oral con capecitabina como una opción para el tratamiento de primera línea del cáncer de colon y recto metastásico.	Sí	No	No	No	Sí	
	El uso de folfoxiri (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecán) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico se recomienda como una alternativa al uso de folfox (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) o folfiri (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecán).	Sí	No	No	No	Sí	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	El uso de folfoxiri (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecán) no se recomienda como una opción quimioterapéutica en segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico	Sí	No	No	No	Sí	
	Se recomienda considerar la posibilidad de raltitrexed solo en pacientes con cáncer de colon y recto avanzado que no toleran 5-fluouracilo y ácido folínico (leucovorina), o en quienes estos fármacos no son adecuados (por ejemplo, pacientes que desarrollan cardiotoxicidad). Se deberían discutir todos los riesgos y beneficios del raltitrexed con el paciente.	Sí	No	No	No	Sí	
	Bevacizumab, en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo o irinotecán para primera y segunda línea, es recomendado como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad.	Sí	No	No	No	Sí	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Cetuximab, en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo o irinotecán para primera y segunda línea, es recomendado como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico con KRAS nativo en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	
	Se sugiere adicionar bevacizumab a regímenes de quimioterapia basados en oxaliplatino para primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico e irresecable, de acuerdo con la evaluación de riesgo-beneficio individual.	Sí	No	No	No	Sí	
	Se sugiere adicionar cetuximab a regímenes de quimioterapia basados en oxaliplatino para primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico e irresecable con KRAS nativo, de acuerdo con la evaluación de riesgo-beneficio individual.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	
	No se sugiere el uso de cetuximab en combinación con irinotecán para la segunda línea o para tratamiento subsecuente de cáncer de colon y recto metastásico posterior a la falla de un régimen de quimioterapia que contenga irinotecán.	Sí	No	No	No	Sí	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	La monoterapia con cetuximab o panitumumab es recomendada como una opción de tratamiento en segunda o tercera línea en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico con KRAS nativo.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	
	En pacientes con cáncer de colon y recto metastásico e irresecable, se sugiere la terapia de mantenimiento con anticuerpos monoclonales posterior a haber sido utilizada en combinación con quimioterapia de primera línea para bevacizumab.	Sí	No	No	No	Sí	
¿Cuáles son las opciones de tratamiento inicial en pacientes con cáncer colorrectal irresecable no metastásico?	Los pacientes con cáncer de colon y recto localmente avanzado irresecable con buen estado funcional, que no hayan recibido tratamiento previo, pueden beneficiarse de tratamiento inicial con quimiorradioterapia concomitante	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
	Los pacientes con cáncer de colon y recto localmente avanzado irresecable con buen estado funcional, que no hayan recibido tratamiento previo, pueden beneficiarse de tratamiento inicial con radioterapia de curso corto (hipofraccionada) en centros donde se pueda ofrecer radioterapia con acelerador lineal, preferiblemente con técnica conformacional (IMRT).	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Para enfermedad localmente avanzada irresecable de colon se sugiere homologar el tratamiento quimioterapéutico propuesto para cáncer de colon y recto metastásico.	Sí	No	No	No		
¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?	Se recomienda en cáncer de colon y recto metastásico realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Estudios recientes sobre el BRAF sugieren que es un factor predictivo de respuesta, y por esto algunas guías recientes (como ESMO2016 - europea) sugieren realizar estudio mutacional del BRAF pues es pronóstico y también predictivo. Estudios recientes (sobretodo un análisis de subgrupos del estudio fase III CALGB 80405) ha mostrado que pacientes con CA de colon metastásico del lado derecho viven menos que los del lado izquierdo (factor pronóstico) y que los del lado derecho tienen mejor resultado si usan bevacizumab que si usan cetuximab, en tanto que los del lado izquierdo tienen mejor resultado con anti-EGFR que con bevacizumab. Aunque es una experiencia preliminar, la evidencia aún es
	Se recomienda considerar como factor predictivo favorable a la respuesta al tratamiento con cetuximab o panitumumab, la presencia de KRAS nativo o no mutado en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	
	En pacientes con cáncer de colon y recto metastásico, se sugiere la realización de estudio mutacional de BRAF para determinar terapia anti-EGFR, de acuerdo con la decisión de una junta multidisciplinaria.	Sí	Sí	Sí	No	Sí	
	No se sugiere la determinación de inestabilidad microsatelital en cáncer de colon y recto metastásico como estudio de biología molecular.	Sí	No	No	No	Sí	

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
							insuficiente para llevar a cambio de recomendación, pero me parece que vale la pena hacerlo pues he encontrado colegas que ya lo están usando incorrectamente para definir tratamiento (sólo es un estudio de sugrupos sin poder suficiente para contestar categóricamente la respuesta).
¿Cuál es la mejor estrategia de seguimiento y con qué periodicidad debe realizarse en pacientes con cáncer colorrectal tratado?	Se sugiere programar visita de seguimiento a todos los pacientes con cáncer de colon y recto de 8 a 12 semanas después de haber terminado el tratamiento potencialmente curativo.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
	Se sugiere realizar una visita de seguimiento que incluya exploración física y prueba de antígeno carcinoembrionario cada seis meses durante cinco años.	Sí	No	No	No		
	Se sugiere una tomografía axial computarizada de tórax y abdomen cada año durante tres años. También, se sugiere una tomografía computarizada pélvica con la misma frecuencia, si el tumor primario se localizaba en el recto.	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Si los recursos locales y/o las preferencias del paciente excluyen el uso de la tomografía axial computarizada, se sugiere sustituir con un ultrasonido la tomografía de abdomen y de pelvis, y sustituir con una radiografía de tórax la tomografía de tórax. Una frecuencia razonable para estas pruebas es cada seis a doce meses durante los tres primeros años y luego anualmente, durante el cuarto y quinto año de seguimiento.	Sí	No	No	No		
	Se sugiere realizar una colonoscopia de seguimiento aproximadamente un año después de la cirugía inicial. La frecuencia de las colonoscopias de vigilancia posteriores debería depender de los resultados de la anterior, pero, por lo general, se debería realizar cada cinco años si los resultados de la anterior colonoscopia son normales.	Sí	No	No	No		
	Si una colonoscopia completa no se realizó en el transcurso del diagnóstico y la estadificación (por ejemplo, debido a una obstrucción), la evidencia sugiere hacer una colonoscopia dentro de los seis meses siguientes de haber completado la terapia primaria.	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Si el diagnóstico de recidivas extrahepáticas es incierto, se recomienda mantener al paciente en examen clínico y ofrecer imágenes repetidas a intervalos acordados entre el médico tratante y el paciente.	Sí	No	No	No		
	No se sugiere la tomografía con emisión de positrones como parte de la vigilancia de rutina en pacientes con cáncer de colon y recto tratados con cirugía curativa.	Sí	No	No	No		
	Se sugiere realizar tomografía con emisión de positrones para determinar el sitio de recurrencia en pacientes que tienen aumento del antígeno carcinoembrionario con imágenes convencionales que no identifican enfermedad metastásica.	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Se sugiere considerar una recurrencia con cualquier síntoma nuevo y persistente, o que empeore, en especial: dolor abdominal, particularmente en el cuadrante superior derecho o en el flanco derecho (área hepática); tos seca; síntomas vagos constitucionales, como fatiga o náuseas; pérdida de peso inexplicable; signos y/o síntomas específicos para cáncer rectal, dolor pélvico, ciática, dificultad para orinar o defecar. No hay señales de síntomas específicos para el cáncer de colon que no fueran aplicables también al cáncer de recto.	Sí	No	No	No		
¿Cuál es la mejor estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer colorrectal?	En pacientes con cáncer de colon y recto a quienes se les haya realizado tratamiento con preservación de esfínter anal, se sugiere realizar valoración especializada por fisiatría para direccionar el proceso de rehabilitación. Así mismo, se sugiere la realización de ejercicios de fortalecimiento de piso pélvico dirigidos por un terapeuta e idealmente por medio de terapia biofeedback del piso pélvico, como estrategia de rehabilitación para el manejo de incontinencia esfinteriana.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
¿Cuál es la repercusión sobre la calidad de vida (función sexual y reproductiva, función excretora) después de una cirugía colorrectal, quimioterapia o radioterapia?	Para la medición de la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal considere el uso de instrumentos validados en la población colombiana	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
¿Cuál es el manejo paliativo de los síntomas más comunes (dolor, nauseas, vómito, estreñimiento, obstrucción intestinal maligna) del paciente con cáncer colorrectal?	Se sugiere el uso de analgésicos, antieméticos y medicamentos antisecretores, solos o en combinación, para aliviar los síntomas de obstrucción intestinal maligna inoperable	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
¿Cuáles deben ser los estándares de calidad del reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas (colon y recto),y otros especímenes (mucosectomía)?	Debido a la mejorada reproducibilidad diagnóstica de la clasificación revisada de Viena, se sugiere el uso de esta clasificación en un formato modificado para lesiones detectadas en la tamización, para así asegurar una comunicación internacional constante y la comparación de la histopatología de biopsias y especímenes de resección.	Sí	No	No	No	No	No se identificó evidencia que sustente una probable modificación de las recomendaciones vigentes.
	Se sugiere utilizar solo dos grados en el reporte de neoplasia intraepitelial de colon y recto (bajo grado y alto grado), para reducir al mínimo el error intraobservador e interobservador.	Sí	No	No	No		
	Se sugiere reportar los adenocarcinomas de colon y recto de acuerdo con la clasificación TNM vigente al momento del diagnóstico. La versión del TNM debería indicarse así: pT4 pN2 pM1 (versión 7). Esto puede abreviarse aún más a pT4N2M1 (V7).	Sí	No	No	No		
	Se sugiere utilizar la clasificación de la OMS de los adenomas en: tubulares, túbulo-vellosos y vellosos	Sí	No	No	No		
	Debido al alto riesgo de cáncer de colon y recto asociado con lesiones planas y/o deprimidas, se sugiere que estas sean reportadas como lesiones no polipoides y, adicionalmente, clasificadas con la clasificación de París.	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Se sugiere que el patólogo verifique la remoción completa de las lesiones neoplásicas (márgenes libres) y la ausencia de invasión de la submucosa en especímenes de biopsias. En la actualidad, se recomienda un margen de sección de 1 mm. Se sugiere que los casos de extirpación incompleta o de incertidumbre sobre la invasión de la submucosa se destaquen en el informe de patología.	Sí	No	No	No		
	Se sugiere realizar el subestadiaje de los cánceres T1 para determinar el riesgo de enfermedad residual. Se debería considerar el método apropiado, que puede variar dependiendo de la morfología de la lesión (Kikuchi/Haggitt o medición). En la actualidad, se recomiendan para lesiones no polipoides los estadios de Kikuchi, y para lesiones pedunculadas, los de Haggitt.	Sí	No	No	No		
	Se sugiere reportar las características de alto riesgo para enfermedad residual, como un borde de sección menor o igual a 1 mm, la pobre diferenciación y la invasión linfática y vascular.	Sí	No	No	No		

Pregunta	Recomendaciones	Criterios					Justificación
		1	2	3	4	P	
	Se sugiere que el patólogo mida cuidadosamente el tamaño de las lesiones al milímetro más próximo en la lámina de hematoxilina y eosina, o en el espécimen fijado cuando la mayor dimensión de la lesión no puede ser medida en la lámina. Las mediciones de endoscopia son menos precisas y solo deberían utilizarse cuando sea estrictamente necesario; por ejemplo, si la lesión está fragmentada.	Sí	No	No	No		
	Dadas las pequeñas dimensiones de la capa submucosa, se sugiere que la infiltración dentro de la submucosa se mida en micras desde la línea de fondo de la muscularis mucosae.	Sí	No	No	No		

1. ¿La recomendación tiene alta relevancia para la práctica clínica actual?

2. ¿Existe nueva evidencia relevante para responder la pregunta?

3. ¿Se espera que la nueva evidencia modifique la fuerza, la dirección o el contenido de la recomendación actual (indicaciones, dosis, tiempos, etc.)?

4. ¿Hay cambios en el contexto que sustenten una modificación en la recomendación (consideraciones de implementación, precio, uso de recursos, aceptabilidad o equidad)?

P. ¿La pregunta es prioritaria para actualización? Decisión sobre la prioridad de la pregunta para ser incluida en la actualización.

Anexo 3. Preguntas en formato PICOT

Pregunta 1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

PICOT

POBLACIÓN	Pacientes con sospecha o alto riesgo o diagnóstico de cáncer de colon y recto.
INTERVENCIÓN / COMPARADOR	Características de la colonoscopia: • Sedación • Intubación cecal • Preparación del intestino • Tiempo de retirada • Fotodocumentación del ciego • Experiencia del examinador • Tasa de detección de pólipos • Tasa de remoción de pólipos
DESENLACES	• Tasa de detección de adenomas • Perforación • Sangrado post polipectomía • Disconfort del paciente
TIPO DE ESTUDIO	• Revisiones sistemáticas de la literatura • Ensayos clínicos fase III • Estudios observacionales analíticos

Pregunta 2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

PICOT

POBLACIÓN	Pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I
INTERVENCIÓN / COMPARADOR	**Cáncer de colon** • Polipectomía • Resección mucosa (mucosectomía) • Disección endoscópica submucosa • Colectomía abierta • Colectomía laparoscópica **Cáncer de recto** • Polipectomía • Resección mucosa (mucosectomía) • Disección endoscópica submucosa • Microcirugía endoscópica transanal (TEM) • Cirugía trans-anal • Cirugía trans-anal mínimamente invasiva • Resección endoscópica • Ablación • Cirugía radical
DESENLACES	• Supervivencia global (5 años) • Supervivencia libre de enfermedad (5 años) • Recurrencia local o a distancia • Control local • Calidad de vida • Complicaciones quirúrgicas leves • Complicaciones quirúrgicas moderadas • Complicaciones quirúrgicas graves • Mortalidad postoperatoria
TIPO DE ESTUDIO	• Revisiones sistemáticas de la literatura • Ensayos clínicos aleatorizados fase III • Ensayos clínicos aleatorizados fase II • Estudios observacionales analíticos

Pregunta 3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

PICOT

POBLACIÓN	Pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas, pulmonares o carcinomatosis peritoneal
INTERVENCIÓN / COMPARADOR	• Resección sincrónica • Resección metacrónica • Quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante), cirugía y quimioterapia posoperatoria (adyuvante) • Citoreducción peritoneal • Citoreducción peritoneal más Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) • Ablación por radiofrecuencia, para mets a hígado o pulmón • Embolización o quimioembolización hepática • Cirugía • Tratamiento reverso • No cirugía (Quimioterapia paliativa o no tratamiento)
DESENLACES	• Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Calidad de vida • Complicaciones quirúrgicas leves • Complicaciones quirúrgicas moderadas • Complicaciones quirúrgicas graves • Mortalidad postoperatoria
TIPO DE ESTUDIO	• Revisiones sistemáticas de la literatura • Ensayos clínicos aleatorizados fase III • Ensayos clínicos aleatorizados fase II • Estudios observacionales analíticos

Pregunta 4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

PICOT

POBLACIÓN	Pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables
INTERVENCIÓN	• FOLFOX • FOLFIRI • XELOX • 5 FLUOROURACILO/LEUCOVORIN (Folinato) • CAPECITABINA • FOLFOXIRI • MITOMICINA • RALTITREXED
COMPARADOR	• FOLFOX + Cetuximab • FOLFOX + Panitumumab • FOLFOX + Bevacizumab RS • FOLFIRI + Cetuximab • FOLFIRI + oxaliplatino • FOLFIRI + Panitumumab • FOLFIRI + Bevacizumab • XELOX + Cetuximab • XELOX + Panitumumab • XELOX + Bevacizumab • 5 FLUOROURACILO/LEUCOVORIN+ Cetuximab • 5 FLUOROURACILO/LEUCOVORIN + Panitumumab • 5 FLUOROURACILO/LEUCOVORIN+ Bevacizumab • CAPECITABINA+ Cetuximab • CAPECITABINA+ Panitumumab • CAPECITABINA+ Bevacizumab • Regímenes 5 fluorouracilo/LV • FOLFOXIRI + BEVACIZUMAB • FOLFOXIRI + CETUXIMAB
DESENLACES	• Respuesta tumoral • Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión • Toxicidad grado 1 – 2 • Toxicidad grado 3 – 4 • Toxicidad frado 5 (muerte) • Calidad de vida
TIPO DE ESTUDIO	• Revisiones sistemáticas de la literatura • Ensayos clínicos aleatorizados fase III

Pregunta 5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?

PICOT

POBLACIÓN	Pacientes con cáncer colorrectal avanzado
INTERVENCIÓN	• Inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) • BRAF mutado en KRAS nativo • NRAS mutado en KRAS mutado
COMPARADOR	• Inestabilidad de microsatélites baja (MSI-L) y/ o no presente (MSS) • BRAF nativo en KRAS nativo • NRAS nativo en KRAS mutado
DESENLACES	• Respuesta clínica (respuesta tumoral) • Supervivencia global • Supervivencia libre de Progresión • Tasa de respuesta tumoral
TIPO DE ESTUDIO	• Revisiones sistemáticas de la literatura • Ensayos clínicos aleatorizados fase III • Estudios observacionales analíticos

Anexo 4. Resultados de la graduación de desenlaces

Desenlace	Mediana	Prioridad	E* 1	E* 2	E* 3	E* 4	P**
Tasa de detección de adenomas en la colonoscopia	9	Crítico	7	8	9	9	9
Perforación en la colonoscopia	7	Crítico	7	9	7	7	9
Sangrado post polipectomía en la colonoscopia	5	Importante	6	5	3	2	7
Disconfort del paciente en la colonoscopia	7	Crítico	6	8	7	7	7
Supervivencia global (5 años)	9	Crítico	9	9	8	9	8
Supervivencia libre de enfermedad (5 años)	9	Crítico	8	9	8	9	9
Recurrencia local o a distancia	9	Crítico	8	9	8	9	9
Control local	8	Crítico	8	9	8	9	8
Supervivencia libre de progresión	9	Crítico	8	9	8	9	9
Respuesta tumoral	8	Crítico	5	8	8	9	9
Toxicidad o complicaciones quirúrgicas grado 1 – 2	6	Importante	5	8	8	6	6
Toxicidad o complicaciones quirúrgicas grado 3 – 4	8	Crítico	7	9	3	8	8
Toxicidad o complicaciones quirúrgicas grado 5 (muerte)	9	Crítico	7	9	1	9	9
Calidad de vida	9	Crítico	8	9	8	9	9

* E: Evaluador

** P: Representantes de pacientes y cuidadores

Anexo 5. Reportes de búsqueda en bases de datos

Pregunta 1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo?r*)).tw. #6 or/1-5 #7 Colonoscopy/ #8 colonoscop*.tw. #9 (colon* adj1 endoscop*).tw. #10 or/7-9 #11 ((quality or performance or completeness) adj3 indicator*).tw. #12 colonoscop*.mp. and standards.fs. #13 "Process Assessment (Health Care)"/ #14 ((stiff or stiffness or flexible or rigid) adj3 (scope* or colonoscope*)).tw. #15 magnetic endoscope imaging.tw. #16 wire guided.tw. #17(carbon dioxide and insufflation).tw. #18 sedati*.tw. #19(intubation adj3 (technique* or method*)).tw. #20 (withdrawal adj3 (technique* or method* or inspection)).tw. #21 (photo* and colonoscop*).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
	#22 (tatoo and colonoscop*).tw. #23 (video and colonoscop*).tw #24 (snapshot and colonoscop*).tw. #25 (documentation and colonoscop*).tw. #26 caecal intubation rate.tw. #27 bowel preparation.tw. #28 tracking device*.tw. #29 narrow band imaging.tw. #30 autofluorescence.tw. #31 chromoscopy.tw. #32 (determin* adj2 complete colonoscopy).tw. #33 (professional adj1 (train* or requirement*)).tw. #34 or/11-33 #35 and/6,10,34 #36 limit 35 to yr="2011 -Current" #37 limit 36 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #38 limit 36 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" #39 limit 36 to "Causation (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	439

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo?r*)).tw. #6 or/1-5 #7 Colonoscopy/ #8 colonoscop*.tw. #9 (colon* adj1 endoscop*).tw. #10 or/7-9 #11 ((quality or performance or completeness) adj3 indicator*).tw. #12 colonoscop*.mp. and standards.fs. #13 "Process Assessment (Health Care)"/ #14 ((stiff or stiffness or flexible or rigid) adj3 (scope* or colonoscope*)).tw. #15 magnetic endoscope imaging.tw. #16 wire guided.tw. #17(carbon dioxide and insufflation).tw. #18 sedati*.tw. #19(intubation adj3 (technique* or method*)).tw. #20 (withdrawal adj3 (technique* or method* or inspection)).tw. #21 (photo* and colonoscop*).tw. #22 (tatoo and colonoscop*).tw. #23 (video and colonoscop*).tw #24 (snapshot and colonoscop*).tw. #25 (documentation and colonoscop*).tw. #26 caecal intubation rate.tw. #27 bowel preparation.tw. #28 tracking device*.tw. #29 narrow band imaging.tw. #30 autofluorescence.tw. #31 chromoscopy.tw.

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#32 (determin* adj2 complete colonoscopy).tw. #33 (professional adj1 (train* or requirement*)).tw. #34 or/11-33 #35 and/6,10,34 #36 limit 35 to yr="2011 -Current" #37 limit 36 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #38 limit 36 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" #39 limit 36 to "Causation (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	329

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo?r*)).tw. #6 or/1-5 #7 Colonoscopy/ #8 colonoscop*.tw. #9 (colon* adj1 endoscop*).tw. #10 or/7-9 #11 ((quality or performance or completeness) adj3 indicator*).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#12 colonoscop*.mp. and standards.fs. #13 "Process Assessment (Health Care)"/ #14 ((stiff or stiffness or flexible or rigid) adj3 (scope* or colonoscope*)).tw. #15 magnetic endoscope imaging.tw. #16 wire guided.tw. #17(carbon dioxide and insufflation).tw. #18 sedati*.tw. #19(intubation adj3 (technique* or method*)).tw. #20 (withdrawal adj3 (technique* or method* or inspection)).tw. #21 (photo* and colonoscop*).tw. #22 (tatoo and colonoscop*).tw. #23 (video and colonoscop*).tw. #24 (snapshot and colonoscop*).tw. #25 (documentation and colonoscop*).tw. #26 caecal intubation rate.tw. #27 bowel preparation.tw. #28 tracking device*.tw. #29 narrow band imaging.tw. #30 autofluorescence.tw. #31 chromoscopy.tw. #32 (determin* adj2 complete colonoscopy).tw. #33 (professional adj1 (train* or requirement*)).tw. #34 or/11-33 #35 and/6,10,34 #36 limit 35 to yr="2011 -Current" #37 limit 36 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #38 limit 36 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#39 limit 36 to "Causation (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	202

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(tw:(Colonic Neoplasms OR Colorectal Neoplasms OR Rectal Neoplasms OR Sigmoid Neoplasms OR ((colon or colonic or rect* or colorectal) (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo?r*)))) AND (tw:(Colonoscopy OR colonoscop* OR (colon* endoscop*))) AND (tw:(((quality or performance or completeness) indicator*) OR colonoscop* and standards OR "Process Assessment (Health Care)" OR ((stiff or stiffness or flexible or rigid) (scope* or colonoscope*)) OR magnetic endoscope imaging OR wire guided OR (carbon dioxide and insufflation) OR sedati*. OR (intubation (technique* or method*)) OR (withdrawal (technique* or method* or inspection)) OR (photo* and colonoscop*) OR (tatoo and colonoscop*) OR (video and colonoscop*) OR (snapshot and colonoscop*) OR (documentation and colonoscop*) OR caecal intubation rate OR bowel preparation OR tracking device* OR narrow band imaging OR autofluorescence OR chromoscopy OR (determin* complete colonoscopy) OR (professional (train* or requirement*))))
Referencias identificadas	0

Pregunta 2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Sigmoid Neoplasms/ #4 ((colon or colonic or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo?r*)).tw. #5 or/1-4 #6 (early adj3 stage).tw. #7 (polyp* adj3 (cancer* or malignan* or carcino* or adenocarcino* or neoplas* or tumo?r*)).tw. #8 (stage adj ("0" or "1" or I)).tw. #9 (TisN* or pTisN*).tw. #10 in situ.tw. #11 ((T1 or T2) adj N0).tw. #12 (T1N0* or T2N0* or pT1N0* or pT2N0*).tw. #13 Duke* A.tw. #14 MAC A.tw. #15 MAC B1.tw. #16 (modified Astler-Coller adj (A or B1)).tw. #17 sentinel node/ #18 (sentinel adj3 node).tw. #19 or/6-18 #20 surgery.fs.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
	#21 (surgery or surgical).tw. #22 polypectom*.tw. #23 (remov* or excis* or extirp* or dissect*).tw. #24 exp Colectomy/ #25 colectom*.tw. #26 (transanal adj3 surgery).tw. #27 transanal surgery/ #28 (transanal adj3 resection).tw. #29 transanal resection/ #30 (endoscopic adj3 removal).tw. #31 (endoscopic adj3 resection).tw. #32 or/20-31 #33 limit 33 to yr="2011 -Current" #34 limit 33 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #35 limit 33 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" #36 limit 33 to "Causation (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	1691

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Sigmoid Neoplasms/ #4 ((colon or colonic or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	adenocarcinoma* or neoplas* or tumo?r*)).tw. #5 or/1-4 #6 (early adj3 stage).tw. #7 (polyp* adj3 (cancer* or malignan* or carcino* or adenocarcino* or neoplas* or tumo?r*)).tw. #8 (stage adj ("0" or "1" or I)).tw. #9 (TisN* or pTisN*).tw. #10 in situ.tw. #11 ((T1 or T2) adj N0).tw. #12 (T1N0* or T2N0* or pT1N0* or pT2N0*).tw. #13 Duke* A.tw. #14 MAC A.tw. #15 MAC B1.tw. #16 (modified Astler-Coller adj (A or B1)).tw. #17 sentinel node/ #18 (sentinel adj3 node).tw. #19 or/6-18 #20 surgery.fs. #21 (surgery or surgical).tw. #22 polypectom*.tw. #23 (remov* or excis* or extirp* or dissect*).tw. #24 exp Colectomy/ #25 colectom*.tw. #26 (transanal adj3 surgery).tw. #27 transanal surgery/ #28 (transanal adj3 resection).tw. #29 transanal resection/

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#30 (endoscopic adj3 removal).tw. #31 (endoscopic adj3 resection).tw. #32 or/20-31 #33 limit 33 to yr="2011 -Current" #34 limit 33 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #35 limit 33 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" #36 limit 33 to "Causation (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	521

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Sigmoid Neoplasms/ #4 ((colon or colonic or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo?r*)).tw. #5 or/1-4 #6 (early adj3 stage).tw. #7 (polyp* adj3 (cancer* or malignan* or carcino* or adenocarcino* or neoplas* or tumo?r*)).tw. #8 (stage adj ("0" or "1" or I)).tw. #9 (TisN* or pTisN*).tw. #10 in situ.tw.

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#11 ((T1 or T2) adj N0).tw. #12 (T1N0* or T2N0* or pT1N0* or pT2N0*).tw. #13 Duke* A.tw. #14 MAC A.tw. #15 MAC B1.tw. #16 (modified Astler-Coller adj (A or B1)).tw. #17 sentinel node/ #18 (sentinel adj3 node).tw. #19 or/6-18 #20 surgery.fs. #21 (surgery or surgical).tw. #22 polypectom*.tw. #23 (remov* or excis* or extirp* or dissect*).tw. #24 exp Colectomy/ #25 colectom*.tw. #26 (transanal adj3 surgery).tw. #27 transanal surgery/ #28 (transanal adj3 resection).tw. #29 transanal resection/ #30 (endoscopic adj3 removal).tw. #31 (endoscopic adj3 resection).tw. #32 or/20-31 #33 limit 33 to yr="2011 -Current" #34 limit 33 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #35 limit 33 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" #36 limit 33 to "Causation (best balance of sensitivity and specificity)"

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Referencias identificadas	156

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(tw:(Colonic Neoplasms OR Colorectal Neoplasms OR Rectal Neoplasms OR Sigmoid Neoplasms OR ((colon or colonic or rect* or colorectal) (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo?r*)))) AND (tw:((early stage) OR (polyp* (cancer* or malignan* or carcino* or adenocarcino* or neoplas* or tumo?r*)) OR (stage ("0" or "1" or I)) OR (TisN* or pTisN*) OR in situ OR ((T1 or T2) adj N0) OR (T1N0* or T2N0* or pT1N0* or pT2N0*) OR Duke* A OR MAC A OR MAC B1 OR (modified Astler-Coller (A or B1)) OR sentinel node)) AND (tw:(surgery OR (surgery or surgical) OR polypectom* OR (remov* or excis* or extirp* or dissect*) OR Colectomy OR colectom* OR (transanal surgery) OR transanal surgery OR (transanal resection) OR transanal resection OR (endoscopic removal) OR (endoscopic resection)))
Referencias identificadas	286

Pregunta 3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)).tw. #6 or/1-5 #7 synchronous metasta*.tw. #8 (stage adj ("4" or IV?)).tw. #9 ((M1 or metasta*) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)).tw. #10 ((liver or hepatic or lung* or pulmonar* or peritone*) adj2 metasta*).tw. #11 ((N1? or N2?) adj M1).tw. #12 or/7-11 #13 surgery.tw. and 12 #14 exp Liver Neoplasms/ #15 exp Lung Neoplasms/ #16 exp Peritoneal Neoplasms/ #17 exp Neoplasm Metastasis/ #18 (metasta* adj3 (surgery or surgical* or resect* or operat*)).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
	#19 exp colorectal surgery/ and metasta*.tw. #20 Surgical procedures,operative/ and metasta*.tw. #21 ((resectable* or resection* or irresectable*) adj3 metasta*).tw. #22 ((operable* or inoperable* or surgical* or surgery*) adj3 metasta*).tw. #23 or/13-22 #24 exp Combined Modality Therapy/ #25 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ #26 exp Neoadjuvant Therapy/ #27 exp Chemotherapy, Adjuvant/ #28 systemic chemotherapy*.tw. #29 exp Anastomosis, Surgical/ #30 exp Digestive System Surgical Procedures/ #31 exp Pulmonary Surgical Procedures/ #32 Surgical Procedures, Operative/ #33 or/24-32 #34 intraperitoneal chemotherapy/ #35 (intraperitoneal adj3 chemotherapy).tw. #36 Hipec.tw. #37 hipec/ #38 (hyperthermic adj3 intraperitoneal adj3 chemotherapy).tw. #39 hyperthermic intraperitoneal chemotherapy/ #40 EPIC.tw. #41 (early postoperative adj3 intraperitoneal adj3 chemotherapy).tw. #42 Peritonectomy.tw. #43 peritonectomy/ #44 (peritoneal adj3 surgery).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
	#45 (peritoneal adj3 cytoreductive adj3 surgery).tw. #46 peritoneal surgery/ #47 (peritoneal adj3 cytoreduction).tw. #48 bidirectional chemotherapy.tw. #49 or/34-48 #50 and/6,23,33,49 #51 limit 50 to yr="2011 -Current" #52 limit 51 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #53 limit 51 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" #54 limit 51 to "Causation (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	831

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)).tw. #6 or/1-5 #7 synchronous metasta*.tw. #8 (stage adj ("4" or IV?)).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#9 ((M1 or metasta*) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)).tw. #10 ((liver or hepatic or lung* or pulmonar* or peritone*) adj2 metasta*).tw. #11 ((N1? or N2?) adj M1).tw. #12 or/7-11 #13 surgery.tw. and 12 #14 exp Liver Neoplasms/ #15 exp Lung Neoplasms/ #16 exp Peritoneal Neoplasms/ #17 exp Neoplasm Metastasis/ #18 (metasta* adj3 (surgery or surgical* or resect* or operat*)).tw. #19 exp colorectal surgery/ and metasta*.tw. #20 Surgical procedures,operative/ and metasta*.tw. #21 ((resectable* or resection* or irresectable*) adj3 metasta*).tw. #22 ((operable* or inoperable* or surgical* or surgery*) adj3 metasta*).tw. #23 or/13-22 #24 exp Combined Modality Therapy/ #25 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ #26 exp Neoadjuvant Therapy/ #27 exp Chemotherapy, Adjuvant/ #28 systemic chemotherapy*.tw. #29 exp Anastomosis, Surgical/ #30 exp Digestive System Surgical Procedures/ #31 exp Pulmonary Surgical Procedures/

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#32 Surgical Procedures, Operative/ #33 or/24-32 #34 intraperitoneal chemotherapy/ #35 (intraperitoneal adj3 chemotherapy).tw. #36 Hipec.tw. #37 hipec/ #38 (hyperthermic adj3 intraperitoneal adj3 chemotherapy).tw. #39 hyperthermic intraperitoneal chemotherapy/ #40 EPIC.tw. #41 (early postoperative adj3 intraperitoneal adj3 chemotherapy).tw. #42 Peritonectomy.tw. #43 peritonectomy/ #44 (peritoneal adj3 surgery).tw. #45 (peritoneal adj3 cytoreductive adj3 surgery).tw. #46 peritoneal surgery/ #47 (peritoneal adj3 cytoreduction).tw. #48 bidirectional chemotherapy.tw. #49 or/34-48 #50 and/6,23,33,49 #51 limit 50 to yr="2011 -Current" #52 limit 51 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #53 limit 51 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" #54 limit 51 to "Causation (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	42

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)).tw. #6 or/1-5 #7 synchronous metasta*.tw. #8 (stage adj ("4" or IV?)).tw. #9 ((M1 or metasta*) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)).tw. #10 ((liver or hepatic or lung* or pulmonar* or peritone*) adj2 metasta*).tw. #11 ((N1? or N2?) adj M1).tw. #12 or/7-11 #13 surgery.tw. and 12 #14 exp Liver Neoplasms/ #15 exp Lung Neoplasms/ #16 exp Peritoneal Neoplasms/ #17 exp Neoplasm Metastasis/ #18 (metasta* adj3 (surgery or surgical* or resect* or operat*)).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#19 exp colorectal surgery/ and metasta*.tw. #20 Surgical procedures,operative/ and metasta*.tw. #21 ((resectable* or resection* or irresectable*) adj3 metasta*).tw. #22 ((operable* or inoperable* or surgical* or surgery*) adj3 metasta*).tw. #23 or/13-22 #24 exp Combined Modality Therapy/ #25 exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ #26 exp Neoadjuvant Therapy/ #27 exp Chemotherapy, Adjuvant/ #28 systemic chemotherapy*.tw. #29 exp Anastomosis, Surgical/ #30 exp Digestive System Surgical Procedures/ #31 exp Pulmonary Surgical Procedures/ #32 Surgical Procedures, Operative/ #33 or/24-32 #34 intraperitoneal chemotherapy/ #35 (intraperitoneal adj3 chemotherapy).tw. #36 Hipec.tw. #37 hipec/ #38 (hyperthermic adj3 intraperitoneal adj3 chemotherapy).tw. #39 hyperthermic intraperitoneal chemotherapy/ #40 EPIC.tw. #41 (early postoperative adj3 intraperitoneal adj3 chemotherapy).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#42 Peritonectomy.tw. #43 peritonectomy/ #44 (peritoneal adj3 surgery).tw. #45 (peritoneal adj3 cytoreductive adj3 surgery).tw. #46 peritoneal surgery/ #47 (peritoneal adj3 cytoreduction).tw. #48 bidirectional chemotherapy.tw. #49 or/34-48 #50 and/6,23,33,49 #51 limit 50 to yr="2011 -Current" #52 limit 51 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #53 limit 51 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" #54 limit 51 to "Causation (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	23

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(tw:(Colonic Neoplasms OR Colorectal Neoplasms OR Rectal Neoplasms OR Sigmoid Neoplasms OR ((colon or colonic or rect* or colorectal) (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)))) AND (tw:(synchronous metasta* OR (stage ("4" or IV?)) OR ((M1 or metasta*)

Reporte de búsqueda electrónica #4	
	(cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)) OR ((liver or hepatic or lung* or pulmonar* or peritone*) adj2 metasta*) OR ((N1? or N2?) M1))) AND (tw:(surgery and 12 OR Liver Neoplasms OR Lung Neoplasms OR Peritoneal Neoplasms OR Neoplasm Metastasis OR (metasta* (surgery or surgical* or resect* or operat*)) OR colorectal surgery and metasta* OR Surgical procedures,operative and metasta* OR ((resectable* or resection* or irresectable*) metasta*) OR ((operable* or inoperable* or surgical* or surgery*) metasta*))) AND (tw:(Combined Modality Therapy OR Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols OR Neoadjuvant Therapy OR Chemotherapy, Adjuvant OR systemic chemotherapy* OR anastomosis, Surgical OR Digestive System Surgical Procedures OR Pulmonary Surgical Procedures OR Surgical Procedures, Operative)) AND (tw:(intraperitoneal chemotherapy OR (intraperitoneal chemotherapy) OR Hipec OR hipec OR (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) OR hyperthermic intraperitoneal chemotherapy OR EPIC OR (early postoperative intraperitoneal chemotherapy) OR Peritonectomy OR peritonectomy OR (peritoneal surgery) OR (peritoneal cytoreductive surgery) OR peritoneal surgery OR (peritoneal cytoreduction) OR bidirectional chemotherapy))
Referencias identificadas	0

Pregunta 4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)).tw. #6 or/1-5 #7 Neoplasm Metastasis/ #8 (stage adj ("4" or IV?)).tw. #9 ((N1? or N2?) adj M1).tw. #10 (metastas?s adj2 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)).tw. #11 ((M1 or metastatic) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)).tw. #12 or/7-11 #13 folfox*.mp. #14 (oxaliplatin adj2 (fluorouracil or 5-fluorouracil or 5fu) adj2 (folinic acid or leucovorin)).tw. #15 or/13-14 #16 folfiri*.mp. #17 ((folinic acid or leucovorin) adj2 (fluorouracil or 5-fluorouracil or 5fu) adj2 irinotecan).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
	#18 or/16-17 #19 xelox.mp. #20 ((oxaliplatin? or eloxatin?) adj2 (capecitabine or xeloda)).tw. #21 or/19-20 #22 Fluorouracil/ #23 (5fu or 5-fu or 5 fu).tw. #24 (5-fluorouracil or 5 fluorouracil).tw. #25 (5-HU Hexal or 5 HU Hexal).tw. #26 Adrucil.tw. #27 Carac.tw. #28 Efud?x.tw #29 Fluoroplex.tw. #30 Flurodex.tw. #31 Fluracedyl.tw. #32 (Haemato-fu or Haemato fu).tw. #33 Neofluor.tw. #34 Onkofluor.tw. #35 Ribofluor.tw. #36 (Fluoro-Uracile or Fluoro Uracile).tw. #37 Fluorouracil?.tw. #38 or/22-37 #39 Leucovorin/ #40 Leucovorin.tw. #41 exp folinate/ #42 Folinate.tw. #43 Leukovorum.tw. #44 Leukovorin.tw. #45 (folinic adj1 acid).tw. #46 Wellcovorin.tw.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
	#47 citrovorum.tw. #48 folinate.tw. #49 or/39-48 #50 and/38,49 #51 capecitabine.tw. #52 xeloda.mp. #53 or/51-52 #54 folfoxiri.mp. #55 ((folinic acid or leucovorin) adj3 (5-fluorouracil or 5-fu) adj3 oxaliplatin adj3 irinotecan).tw. #56 or/54-55 #57 Mitomycin C.tw. #58 Mitomycin-C.tw. #59 Mutamycin.tw. #60 Ametycine.tw. #61 Mitocin-C.tw. #62 Mitocin C.tw. #63 MitocinC.tw. #64 Mitomycin/ #65 or/57-64 #66 raltitrexed/ #67 raltitrexed.mp. #68 Tomudex.tw. #69 or/66-68 #70 Antibodies, Monoclonal/ #71 cetuximab.mp. #72 erbitux.tw. #73 panitumumab.mp. #74 vectibix.tw. #75 bevacizumab.mp.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
	#76 avastin.tw. #77 or/70-76 #78 or/15,18,21,50-51,56,65,69,77 #79 and/6,12,78 #80 limit 79 to yr="2011 -Current" #81 limit 80 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #82 limit 80 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	753

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)).tw. #6 or/1-5 #7 Neoplasm Metastasis/ #8 (stage adj ("4" or IV?)).tw. #9 ((N1? or N2?) adj M1).tw. #10 (metastas?s adj2 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#11 ((M1 or metastatic) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)).tw. #12 or/7-11 #13 folfox*.mp. #14 (oxaliplatin adj2 (fluorouracil or 5-fluorouracil or 5fu) adj2 (folinic acid or leucovorin)).tw. #15 or/13-14 #16 folfiri*.mp. #17 ((folinic acid or leucovorin) adj2 (fluorouracil or 5-fluorouracil or 5fu) adj2 irinotecan).tw. #18 or/16-17 #19 xelox.mp. #20 ((oxaliplatin? or eloxatin?) adj2 (capecitabine or xeloda)).tw. #21 or/19-20 #22 Fluorouracil/ #23 (5fu or 5-fu or 5 fu).tw. #24 (5-fluorouracil or 5 fluorouracil).tw. #25 (5-HU Hexal or 5 HU Hexal).tw. #26 Adrucil.tw. #27 Carac.tw. #28 Efud?x.tw. #29 Fluoroplex.tw. #30 Flurodex.tw. #31 Fluracedyl.tw. #32 (Haemato-fu or Haemato fu).tw. #33 Neofluor.tw. #34 Onkofluor.tw. #35 Ribofluor.tw.

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#36 (Fluoro-Uracile or Fluoro Uracile).tw. #37 Fluorouracil?.tw. #38 or/22-37 #39 Leucovorin/ #40 Leucovorin.tw. #41 exp folinate/ #42 Folinate.tw. #43 Leukovorum.tw. #44 Leukovorin.tw. #45 (folinic adj1 acid).tw. #46 Wellcovorin.tw. #47 citrovorum.tw. #48 folinate.tw. #49 or/39-48 #50 and/38,49 #51 capecitabine.tw. #52 xeloda.mp. #53 or/51-52 #54 folfoxiri.mp. #55 ((folinic acid or leucovorin) adj3 (5-fluorouracil or 5-fu) adj3 oxaliplatin adj3 irinotecan).tw. #56 or/54-55 #57 Mitomycin C.tw. #58 Mitomycin-C.tw. #59 Mutamycin.tw. #60 Ametycine.tw. #61 Mitocin-C.tw. #62 Mitocin C.tw. #63 MitocinC.tw.

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#64 Mitomycin/ #65 or/57-64 #66 raltitrexed/ #67 raltitrexed.mp. #68 Tomudex.tw. #69 or/66-68 #70 Antibodies, Monoclonal/ #71 cetuximab.mp. #72 erbitux.tw. #73 panitumumab.mp. #74 vectibix.tw. #75 bevacizumab.mp. #76 avastin.tw. #77 or/70-76 #78 or/15,18,21,50-51,56,65,69,77 #79 and/6,12,78 #80 limit 79 to yr="2011 -Current" #81 limit 80 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #82 limit 80 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	741

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)).tw. #6 or/1-5 #7 Neoplasm Metastasis/ #8 (stage adj ("4" or IV?)).tw. #9 ((N1? or N2?) adj M1).tw. #10 (metastas?s adj2 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)).tw. #11 ((M1 or metastatic) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas*)).tw. #12 or/7-11 #13 folfox*.mp. #14 (oxaliplatin adj2 (fluorouracil or 5-fluorouracil or 5fu) adj2 (folinic acid or leucovorin)).tw. #15 or/13-14 #16 folfiri*.mp. #17 ((folinic acid or leucovorin) adj2 (fluorouracil or 5-fluorouracil or 5fu) adj2 irinotecan).tw. #18 or/16-17 #19 xelox.mp. #20 ((oxaliplatin? or eloxatin?) adj2 (capecitabine or xeloda)).tw. #21 or/19-20 #22 Fluorouracil/ #23 (5fu or 5-fu or 5 fu).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#24 (5-fluorouracil or 5 fluorouracil).tw. #25 (5-HU Hexal or 5 HU Hexal).tw. #26 Adrucil.tw. #27 Carac.tw. #28 Efud?x.tw. #29 Fluoroplex.tw. #30 Flurodex.tw. #31 Fluracedyl.tw. #32 (Haemato-fu or Haemato fu).tw. #33 Neofluor.tw. #34 Onkofluor.tw. #35 Ribofluor.tw. #36 (Fluoro-Uracile or Fluoro Uracile).tw. #37 Fluorouracil?.tw. #38 or/22-37 #39 Leucovorin/ #40 Leucovorin.tw. #41 exp folinate/ #42 Folinate.tw. #43 Leukovorum.tw. #44 Leukovorin.tw. #45 (folinic adj1 acid).tw. #46 Wellcovorin.tw. #47 citrovorum.tw. #48 folinate.tw. #49 or/39-48 #50 and/38,49 #51 capecitabine.tw. #52 xeloda.mp. #53 or/51-52

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#54 folfoxiri.mp. #55 ((folinic acid or leucovorin) adj3 (5-fluorouracil or 5-fu) adj3 oxaliplatin adj3 irinotecan).tw. #56 or/54-55 #57 Mitomycin C.tw. #58 Mitomycin-C.tw. #59 Mutamycin.tw. #60 Ametycine.tw. #61 Mitocin-C.tw. #62 Mitocin C.tw. #63 MitocinC.tw. #64 Mitomycin/ #65 or/57-64 #66 raltitrexed/ #67 raltitrexed.mp. #68 Tomudex.tw. #69 or/66-68 #70 Antibodies, Monoclonal/ #71 cetuximab.mp. #72 erbitux.tw. #73 panitumumab.mp. #74 vectibix.tw. #75 bevacizumab.mp. #76 avastin.tw. #77 or/70-76 #78 or/15,18,21,50-51,56,65,69,77 #79 and/6,12,78 #80 limit 79 to yr="2011 -Current" #81 limit 80 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#82 limit 80 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	575

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	((colon OR colonic OR rect* OR colorectal) OR (cancer* OR malignanc* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR tumo*)).tw AND (surgery.tw AND (synchronous AND metasta*.tw OR ((m1 OR metasta*) (cancer* OR malignanc* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas*)).tw OR ((liver OR hepatic OR lung* OR pulmonar* OR peritone*) NEAR/2 metasta*).tw OR (n1$.tw OR n2$.tw AND m1.tw)) OR (liver AND 'neoplasms'/exp) OR (lung AND 'neoplasms'/exp) OR (peritoneal AND 'neoplasms'/exp) OR (neoplasm AND 'metastasis'/exp) OR (metasta* (surgery OR surgical* OR resect* OR operat*)).tw OR (colorectal AND 'surgery'/exp AND metasta*.tw) OR (surgical AND procedures operative AND metasta*.tw) OR ((resectable* OR resection* OR irresectable*) metasta*).tw OR ((operable* OR inoperable* OR surgical* OR surgery*) metasta*).tw) AND (combined AND modality AND 'therapy'/exp OR (antineoplastic AND combined AND chemotherapy AND protocols) OR (neoadjuvant AND 'therapy'/exp) OR (chemotherapy AND 'adjuvant'/exp) OR (systemic AND chemotherapy*.tw) OR (anastomosis AND surgical) OR (digestive

Reporte de búsqueda electrónica #3	
	AND system AND surgical AND 'procedures'/exp) OR (pulmonary AND surgical AND 'procedures'/exp) OR (surgical AND procedures AND operative))
Referencias identificadas	14

Pregunta 5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)).tw. #6 or/1-5 #7 Proto-Oncogene Proteins/ #8 *ras Proteins/ #9 (kras or k?-ras?).tw. #10 (nras or n?-ras?).tw. #11 Proto-Oncogene Proteins B-raf/ #12 (braf or b-raf?).tw. #13 Microsatellite Instability/ #14 MMR.tw. #15 MLH1.tw. #16 MSH*.tw. #17 PMS2.tw. #18 (microsatellite? adj1 instab*).tw. #19 (replication error adj1 phenotype?).tw.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
	#20 Aneuploidy/ or aneuploid*.tw. #21 Polyploidy/ or polyploid*.tw. #22 or/7-21 #23 exp prognosis/ #24 prognos*.tw. #25 death*1.tw. #26 mortality.tw,fs. #27 (predict* adj2 outcome).tw. #28 Mortality/ #29 survival.tw. #30 survival analysis/ #31 exp Neoplastic Processes/ #32 ((tumo?r or neoplasm*1) adj2 (respons* or regression or progression or growth or involution or residual)).tw. #33 or/23-32 #34 and/6,22,33 #35 limit 34 to yr="2011 -Current" #36 limit 35 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #37 limit 35 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	852

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)).tw. #6 or/1-5 #7 Proto-Oncogene Proteins/ #8 *ras Proteins/ #9 (kras or k?-ras?).tw. #10 (nras or n?-ras?).tw. #11 Proto-Oncogene Proteins B-raf/ #12 (braf or b-raf?).tw. #13 Microsatellite Instability/ #14 MMR.tw. #15 MLH1.tw. #16 MSH*.tw. #17 PMS2.tw. #18 (microsatellite? adj1 instab*).tw. #19 (replication error adj1 phenotype?).tw. #20 Aneuploidy/ or aneuploid*.tw. #21 Polyploidy/ or polyploid*.tw. #22 or/7-21 #23 exp prognosis/ #24 prognos*.tw. #25 death*1.tw. #26 mortality.tw,fs. #27 (predict* adj2 outcome).tw. #28 Mortality/ #29 survival.tw. #30 survival analysis/

Reporte de búsqueda electrónica #2	
	#31 exp Neoplastic Processes/ #32 ((tumo?r or neoplasm*1) adj2 (respons* or regression or progression or growth or involution or residual)).tw. #33 or/23-32 #34 and/6,22,33 #35 limit 34 to yr="2011 -Current" #36 limit 35 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #37 limit 35 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"
Referencias identificadas	398

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Colonic Neoplasms/ #2 Colorectal Neoplasms/ #3 Rectal Neoplasms/ #4 Sigmoid Neoplasms/ #5 ((colon or colonic or rect* or colorectal) adj3 (cancer* or malignanc* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tumo*)).tw. #6 or/1-5 #7 Proto-Oncogene Proteins/ #8 *ras Proteins/ #9 (kras or k?-ras?).tw. #10 (nras or n?-ras?).tw.

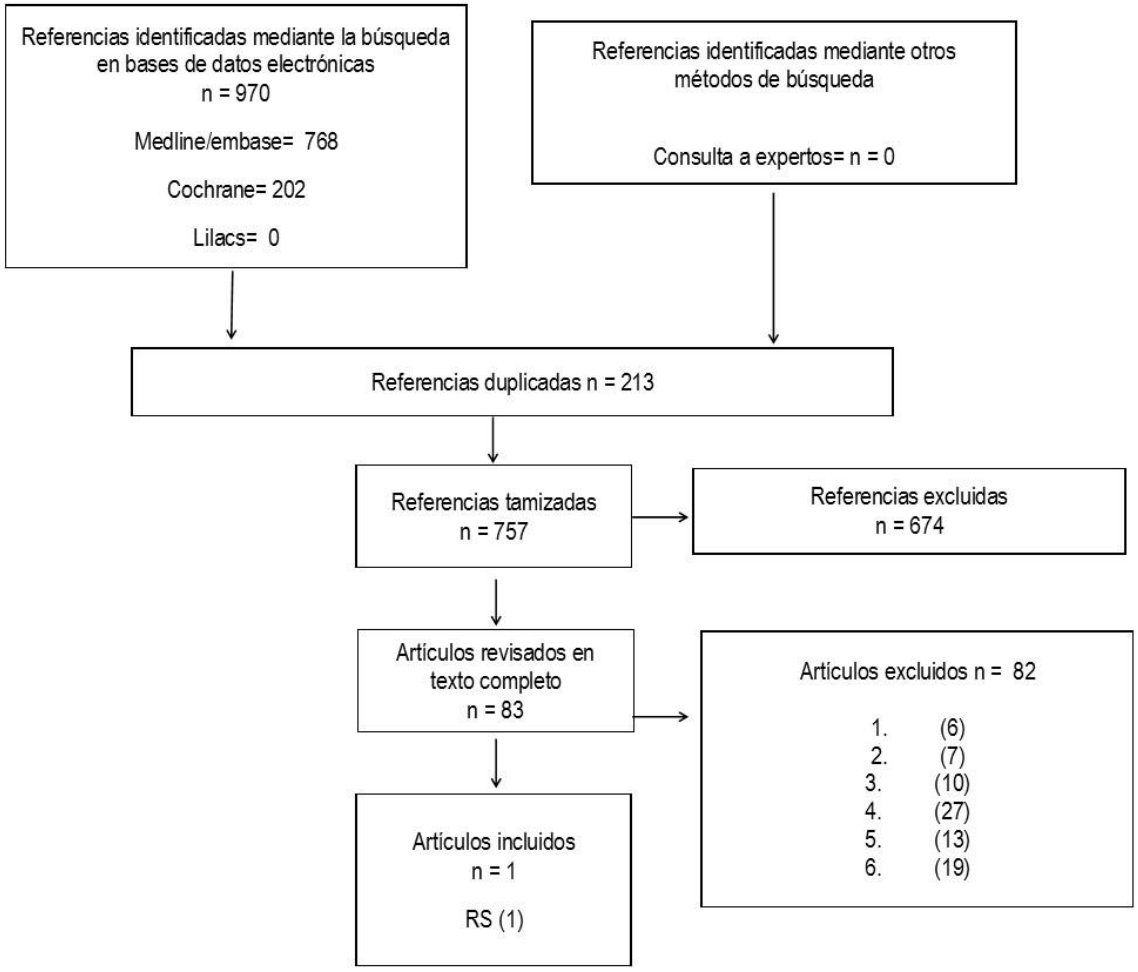
Reporte de búsqueda electrónica #3	
	#11 Proto-Oncogene Proteins B-raf/ #12 (braf or b-raf?).tw. #13 Microsatellite Instability/ #14 MMR.tw. #15 MLH1.tw. #16 MSH*.tw. #17 PMS2.tw. #18 (microsatellite? adj1 instab*).tw. #19 (replication error adj1 phenotype?).tw. #20 Aneuploidy/ or aneuploid*.tw. #21 Polyploidy/ or polyploid*.tw. #22 or/7-21 #23 exp prognosis/ #24 prognos*.tw. #25 death*1.tw. #26 mortality.tw,fs. #27 (predict* adj2 outcome).tw. #28 Mortality/ #29 survival.tw. #30 survival analysis/ #31 exp Neoplastic Processes/ #32 ((tumo?r or neoplasm*1) adj2 (respons* or regression or progression or growth or involution or residual)).tw. #33 or/23-32 #34 and/6,22,33 #35 limit 34 to yr="2011 -Current" #36 limit 35 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" #37 limit 35 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Referencias identificadas	337

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	03/11/2016
Rango de fecha de búsqueda	2011-Actual
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	colonic AND 'neoplasms'/exp OR (colorectal AND 'neoplasms'/exp) OR (rectal AND 'neoplasms'/exp) OR (sigmoid AND 'neoplasms'/exp) OR ((colon OR colonic OR rect* OR colorectal) (cancer* OR malignanc* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR tum$r*)).tw AND ('proto oncogene' AND 'proteins'/exp OR (ras AND 'proteins'/exp) OR kras.tw OR 'k$ ras$'.tw OR nras.tw OR 'n$ ras$'.tw OR ('proto oncogene' AND proteins AND 'b raf') OR braf.tw OR 'b raf$'.tw OR (microsatellite AND instability) OR mmr.tw OR mlh1.tw OR msh*.tw OR pms2.tw OR (microsatellite? instab*).tw OR (replication.tw AND (error phenotype?).tw) OR 'aneuploidy'/exp OR aneuploid*.tw OR 'polyploidy'/exp OR polyploid*.tw) AND ('prognosis'/exp OR prognos*.tw OR death*1.tw OR mortality.tw OR (predict* NEAR/2 outcome).tw OR 'mortality'/exp OR survival.tw OR (survival AND 'analysis'/exp) OR (neoplastic AND processes) OR ((tumo$r OR neoplasm*1) NEAR/2 (respons* OR regression OR progression OR growth OR involution OR residual)).tw)
Referencias identificadas	0

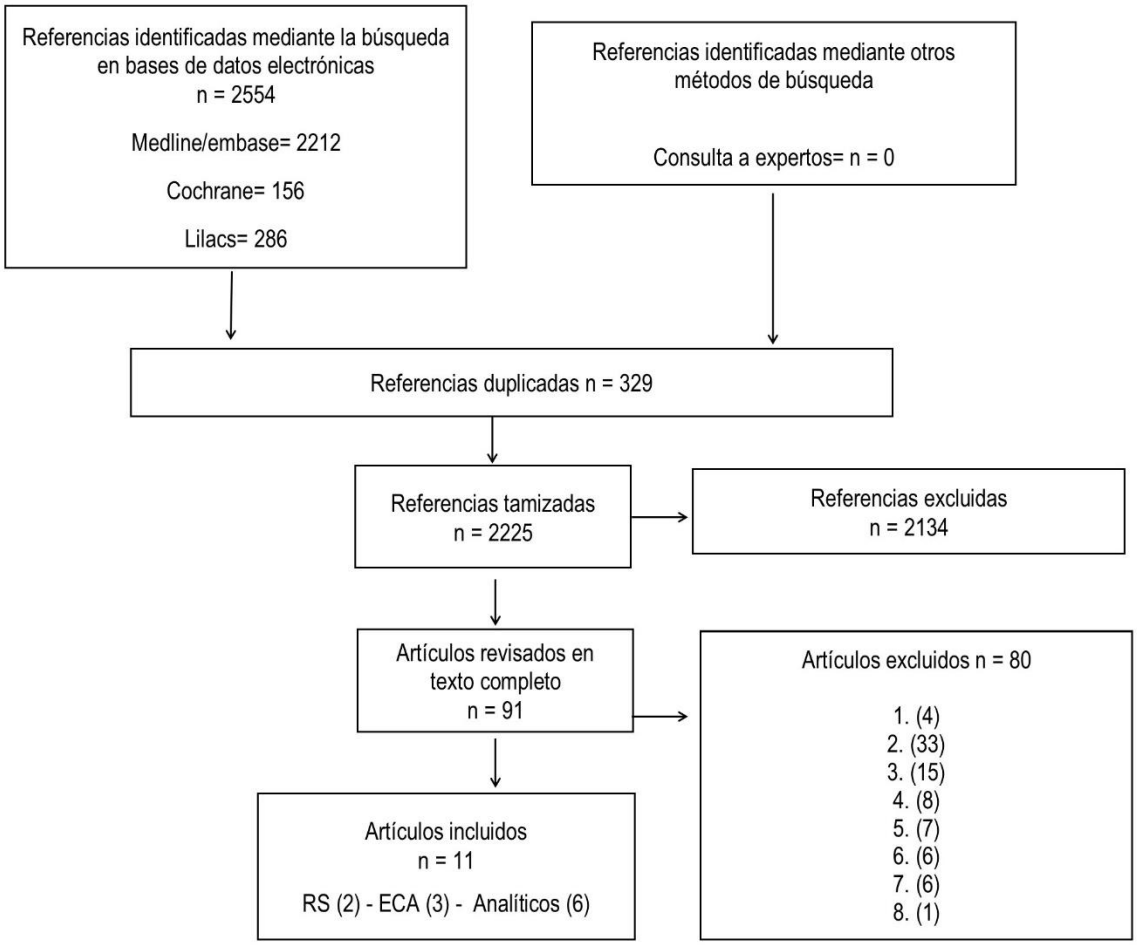
Anexo 6. Diagramas de flujo PRISMA

Pregunta 1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?



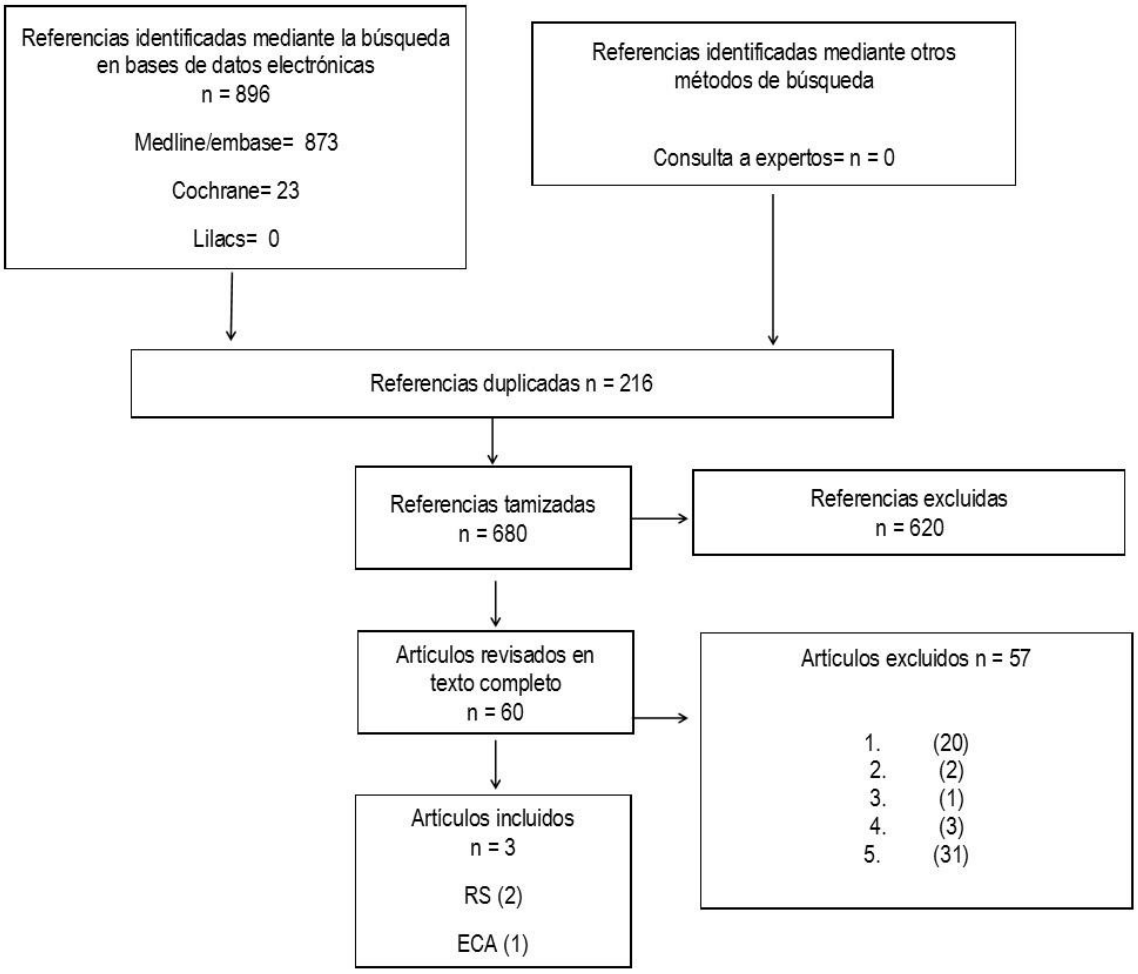
1. No es una RS o un ECA
2. No evalúa la población de interés
3. No evalúa los desenlaces de interés
4. No evalúa las intervenciones de interés
5. Estudio primario con fecha de publicación anterior a la búsqueda de una RS ya incluida, que evalúa las mismas intervenciones
6. Las comparaciones incluidas en el estudio cuentan con estudios de mayor calidad

Pregunta 2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?



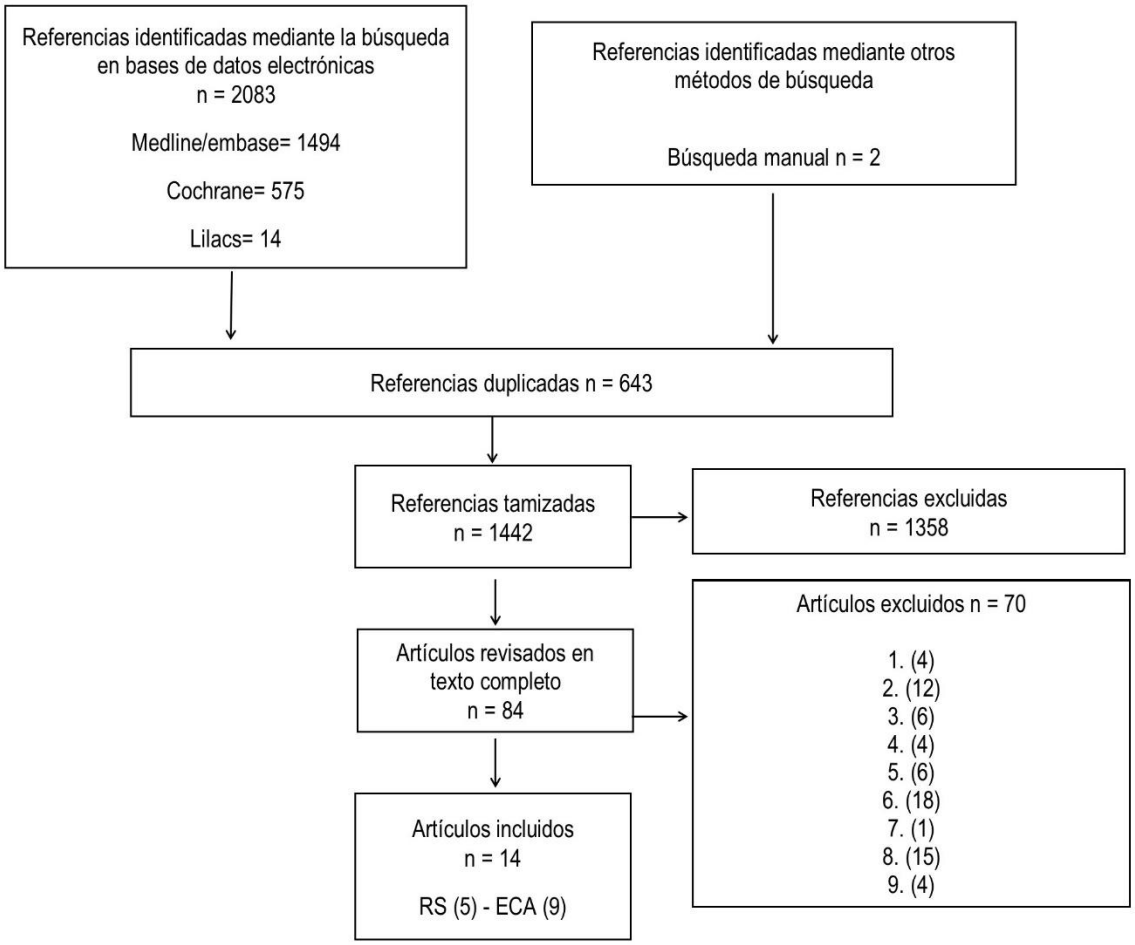
1. No es una revisión sistemática o un ECA
2. No evalúa las intervenciones de interés
3. No evalúa la población de interés
4. No evalúa los desenlaces de interés
5. Resumen, poster o carta al editor
6. No está publicado en inglés o español
7. No pudo ser recuperado luego de utilizar todos los recursos disponibles
8. Estudio primario que evalúa intervenciones evaluadas por un estudio incluido con mayor nivel de evidencia

Pregunta 3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?



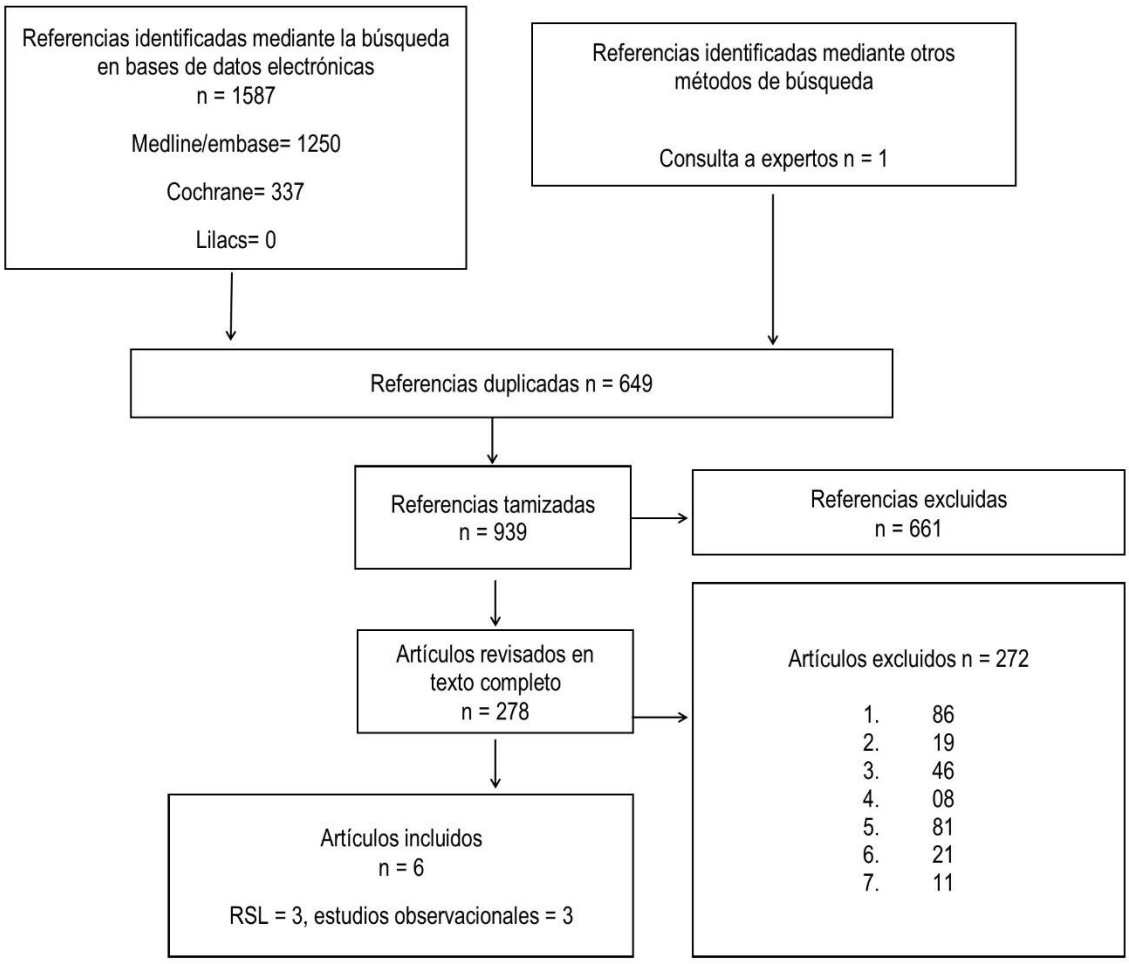
1. No es una RS o un ECA
2. No evalúa la población de interés
3. No evalúa los desenlaces de interés
4. No evalúa las intervenciones de interés
5. Estudio primario con fecha de publicación anterior a la búsqueda de una RS ya incluida, que evalúa las mismas intervenciones

Pregunta 4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?



1. No es una revisión sistemática o un ECA
2. No evalúa las intervenciones de interés
3. No evalúa la población de interés
4. No evalúa los desenlaces de interés
5. RS que evalúa las mismas intervenciones que otra RS de mejor calidad y no aporta información adicional
6. Estudio primario con fecha de publicación anterior a la búsqueda de una RS incluida, y que evalúa las intervenciones incluidas e la RS
7. Estudio primario que evalúa intervenciones evaluadas por un estudio incluido con mayor nivel de evidencia
8. Resumen, poster o carta al editor
9. Otro motivo

Pregunta 5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?



1. Resumen, poster o carta al editor
2. No es una RS, un ECA o un estudio observacional analítico
3. No evalúa la población de interés
4. No evalúa los desenlaces de interés
5. No evalúa las intervenciones de interés
6. Estudio primario con fecha de publicación anterior a la búsqueda de una RS ya incluida, que evalúa las mismas intervenciones
7. Las comparaciones incluidas en el estudio cuentan con estudios de mayor calidad

Anexo 7. Características de los estudios incluidos

Pregunta 1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

Revisiones sistemáticas de la literatura

Criterio	Johnson, 2014 (307)	Tinmouth, 2014 (703)
Tipo de revisión	Revisión sistemática	Revisión sistemática
Población	Pacientes con sospecha de cáncer colorrectal	Pacientes con sospecha de cáncer colorrectal
Subgrupos	No	No
Comparaciones	Limpieza intestinal adecuada / Limpieza intestinal incompleta	Colonoscopia de buena calidad/ Colonoscopia de mala calidad
Desenlaces	Detección de pólipos / Adenomas, Selección de la preparación en poblaciones especiales	ADR, PR, intubación cecal, sangrado luego de una polipectomia, tasas de perforación
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	84 estudios (Ensayo clínicos), 11368 pacientes	3 guías de práctica clínica, 27 artículos retrospectivos
Calidad de los estudios primarios	Moderada	Moderada-Baja
Fuentes de financiación	Olympus America	No menciona
Conclusiones	La limpieza colonica inadecuada termina en el subdiagnostico de lesiones precancerosas. La eficacia y la tolerancia de las preparaciones intestinales son los factores más importantes. La tasa de	La mejoría en la calidad de la colonoscopia mejora los resultados en salud, como la mortalidad y mortalidad del cáncer colorectal

Criterio	Johnson, 2014 (307)	Tinmouth, 2014 (703)
	limpieza intestinal debe ser de al menos 85%	

Pregunta 2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

Revisiones sistemáticas de la literatura

Criterio	Theophilus 2013 (2006)	Sajid 2013 (1731)
Tipo de revisión	RS de ECA	RS de ECA y prospectivos/retrospectivos
Población	Pacientes con cáncer de colon	Pacientes con cancer rectal T1 o T2
Subgrupos	Estadío del cáncer	Diseño del estudio
Comparaciones	Colectomía abierta vs Laparoscópica	Microcirugía endoscópica transanal vs Resección radical
Desenlaces	Supervivencia (al menos tres años)	Recurrencia local, recurrencia global, complicaciones post-operatorias, supervivencia
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	3 ECA (3152 participantes, no es claro cuántos en estadío 3)	4 ECA, 3 análisis de bases de datos prospectivas, 3 estudios retrospectivos
Calidad de los estudios primarios	Moderada. Todos los ECA son no enmascarados	ECA con calidad moderada (de acuerdo a Jadad) y estudios prospectivos/retrospectivos con calidad moderada a baja, de acuerdo a SIGN
Fuentes de financiación	Jean and John Tonkinson Fund Research Grant	No indica

Criterio	Theophilus 2013 (2006)	Sajid 2013 (1731)
Conclusiones	No se observa diferencia en supervivencia a largo plazo entre colectomía abierta vs Laparoscópica	La microcirugía muestra ventajas clínicas en pacientes con cáncer rectal temprano, aunque no es claro si la microcirugía es superior a la resección.

Ensayos Clínicos

Criterio	Deijen 2016 (419)	Horuichi 2016 (777)
Diseño	ECA	ECA
Población	Pacientes con adenocarcinoma no mestastásico solitario en caecum, colon ascendente, descendente, o colon sigmoide sobre deflección peritoneal	Pacientes con pólipo corlorrectal neoplásico no pedunculado entre 10mm a 25mm
Lugar	Se reportan resultados de pacientes en Países Bajos, de estudio multicéntrico	Showa Inan General Hospital (Japan)
Comparaciones	Colectomía laparoscópica vs Abierta	Resección mucosa endoscópica vs Hot snare (ablación?)
Desenlaces	Supervivencia libre de enfermedad, recurrencia, supervivencia global (reporte de resultados a 10 años de seguimiento)	Tiempo del procedimiento, eventos adversos postoperatorios, tasa de resección completa
Tamaño de muestra	61 pacientes en estadío I	104 pacientes
Tiempo de seguimiento	10 años	Sólo perioperatorio
Pérdidas (%)	De la muestra original, que incluye pacientes en estadío II y III se perdieron 15 de 271 participantes. No es claro cuántos de estadío I se perdieron	No

Criterio	Deijen 2016 (419)	Horuichi 2016 (777)
Fuentes de financiación	Ethicon Endo Surgery and Swedish Cancer foundation	No reporta
Conclusiones	En seguimiento a 10 años, no ha diferencias significativas entre colectomía laparoscópica o abierta en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global o recurrencia	Resección endoscópica y hot snare son similares para resección completa en pólipos hasta 14mm, en pólipos de mayor tamaño la resección endoscópica puede ser superior

Estudios de cohortes

Criterio	Bertelsen 2015 (171)	Storli 2014 (1923)	Patel 2014 (1554)	Allaix 2012 (59)	Mohamed 2014 (1364)	Park 2013 (1541)	La Torre 2014 (2040)	Li 2011 (1172)
Diseño	Cohorte retrospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte retrospectiva	Cohorte retrospectiva	Cohorte retrospectiva	Cohorte retrospectiva	Cohorte retrospectiva	Cohorte prospectiva
Población	Pacientes llevados a resección electiva con cáncer de colon estadío I-III	Pacientes con cáncer de colon estadío I y II, llevados a cirugía	Pacientes con cáncer rectal estadío I tratados con escisión mesorectal total o local sin terapia adyuvante	Pacientes con adenocarcinoma en recto medio y bajo, con etadí T2N0, referidos para resección laparoscópica.	Pacientes con adenocarcinoma rectal operados en unidad oncológica	Pacientes con adenocarcinoma rectal localizado dentro de 12 cm desde borde anal	Pacientes con cáncer de colon estadío T1 llevados a remoción endoscópica	Pacientes con cáncer rectal medio o bajo
Lugar	Cuatro hospitales universitarios en Dinamarca	Tres hospitales en Noruega	Brigham and Women's Hospital or Massachusetts General Hospital	Torino, Italia	Hong Kong, China	Daegu, Sur Corea	Roma, Italia	Xin Hua Hospital, China
Comparaciones	Excision mesocólica completa vs Resección convencional de colon	Escisión mesocólica completa vs Escisión convencional	Resección anterior baja vs Escisión local	Microcirugía endoscópica transanal vs Escisión aparoscopia mesorectal total	Escisión mesorectal laparoscópica vs Abierta	Resección laparoscópica vs Abierta	Colectomía segmentada vs colectomía radical	Resección laparoscópica vs Abierta
Desenlaces	Supervivencia libre de enfermedad,	Supervivencia libre de enfermedad,	Recurrencia local y supervivencia global	Mortalidad, complicaciones postoperatorias	Tasa de recurrencia local, supervivencia	Tasa de recurrencia local, supervivencia	Supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global	Tasa de recurrencia local, distal, mortalidad, eventos adversos

Criterio	Bertelsen 2015 (171)	Storli 2014 (1923)	Patel 2014 (1554)	Allaix 2012 (59)	Mohamed 2014 (1364)	Park 2013 (1541)	La Torre 2014 (2040)	Li 2011 (1172)
	supervivencia global	supervivencia global			global, complicaciones	global, supervivencia libre de enfermedad, complicaciones		
Tamaño de muestra	1395 pacientes (222 estadío I)	184 pacientes (no es claro cuántos estadío I)	275 pacientes. También incluye 35 participantes con resección abdominoperineal, pero sólo reporta seis muertes, no se observan otro desenlace	41 pacientes llevados a microcirugía, 35 a resección laparoscípoca	41 pacientes llevados a microcirugía, 35 a resección laparoscípoca	406 pacientes en cada grupo	102 pacientes (51 en cada grupo)	236 pacientes, estadío I: laparoscopía=21.2 %, abierta=20.3%
Tiempo de seguimiento	4 años	3 años	13 años	mediana = 70 meses	120 meses	60 meses	Hasta 108 meses	5 años
Pérdidas (%)	No reporta	No reporta	No se reporta	2% en grupo microcirugía, 0% en grupo laparoscopia (en este grupo dice que hay dos pérdidas, pero luego los analiza todos).	No reporta	No reporta	No reporta	5% en grupo laparoscopia y 6% en gurpo abierata
Fuentes de financiación	The Tvergaards Fund and Edgar and Hustru Gilberte	Western Norway Regional Health Authority, University of	No reporta	No	No	Kyung-pook National University Fund	No reporta	No reporta

Criterio	Bertelsen 2015 (171)	Storli 2014 (1923)	Patel 2014 (1554)	Allaix 2012 (59)	Mohamed 2014 (1364)	Park 2013 (1541)	La Torre 2014 (2040)	Li 2011 (1172)
	Schnohrs Fund	Bergen, Haraldsplaas Deaconess Hospital.						
Conclusiones	Excisión mesocólica completa se asoció con mejor supervivencia libre de enfermedad, comparado con resección convencional.	La escisión mesocólica completa mejoró la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de colon estadío I y II, comparado con escisión estándar	No se observan diferencias en supervivencia global o recurrencia local significativa en 10 años de seguimiento entre las estrategias evaluadas	Se observó alta recurrencia local en pacientes tratados con microcirugía, comparado con microcorigía y radioterapia neoadyuvante o resección laparoscópica	Laparoscopia es segura comparada con resección abierta, y superior en desenlaces a corto y largo plazo	Escisión rectal laparoscópica en cáncer rectal es segura con aceptables desenlaces oncológicos, comparada con cirugía abierta	Resección segmentada abierta/laparoscópica puede ser segura y efectiva, comparada con resección estándar	Ambas estrategias son similares para desenlaces a largo plazo.

Pregunta 3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Revisiones sistemáticas de la literatura

Criterio	Chua 2013 (132)	Baratti 2016 (47)
Tipo de revisión	Revisión sistemática	Revisión sistemática
Población	Ensayo clínico	Ensayo clínico
Subgrupos	No	No
Comparaciones	CRS e HIPEC vs Quimioterapia sistémica	CRS e HIPEC
Desenlaces	Sobrevida global	Sobrevida global
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	13	19
Calidad de los estudios primarios	Moderada	Moderada
Fuentes de financiación	No mencionado	Italian Asso-ciation for Cancer Research (AIRC) and the Italian health Minister
Conclusiones	El CRS/HIPEC es superior a la quimioterapia sistemica	El CRS/HIPEC podria mejorar la sobrevida de los pacientes

Ensayos clínicos aleatorizado

Criterio	Cashin 2016 (105)
Diseño	Ensayo clínico
Población	Pacientes con cáncer colo rectal con metástasis peritoneal
Lugar	Gothenburg
Comparaciones	CRS e HIPEC vs Quimioterapia sistémica
Desenlaces	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión
Tamaño de muestra	48
Tiempo de seguimiento	5 años
Pérdidas (%)	2%
Fuentes de financiación	Swedish Cancer Society and an unconditional grant from Sanofi-aventis AB.
Conclusiones	la cirugía citoreductiva con HIPEC puede ser superior a la quimioterapia sistémica en el tratamiento de cáncer colorectal con metástasis peritoneal

Pregunta 4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Revisiones sistemáticas de la literatura

Criterio	(729) Kumachev 2015	(221) Chan 2015	(1539) Zhao 2016
Tipo de revisión	RS de ECA	RS de ECA	RS de ECA
Población	Solo pacientes con mCCR tratados con terapia de primera línea	Pacientes con mCCR o avanzado no resecable	Paceintes con edad igual o mayor a 18 años, con mCCR, y desenlaces de interés reportados, primera línea de tratamiento fuera TOMOX o FOLFOX
Subgrupos	Para ensayos con EGFRi, sólo datos de participants K-RAS wild type Exon 2 fueron incluidos	Por tipo de fluoroprimidina (cpecitabinal, infusional o bolo).	
Comparaciones	Quimioterapia + BEV vs quimioterapia con EGFRi	Quimioterapia con agente biológico vs Quimioterapia sola ó Diferentes regímenes de quimioterapia con el mismo biológico	TOMOX vs FOLFOX
Desenlaces	Desenlaces de supervivencia	Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta global, toxicidad, calidad de vida	Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión, toxicidad 1-2 y 3-4.
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	17 estudios, 8205 pacientes	19 estudios, 9595 pacientes	19 ensayos (612 TOMOX y 608 FOLFOX)

Criterio	(729) Kumachev 2015	(221) Chan 2015	(1539) Zhao 2016
Calidad de los estudios primarios	Calidad moderada, todos los estudios fueron aleatorizados e hicieron análisis por intención a tratar, pero 9 fueron no enmascarados.	Mayoría de estudios con bajo riesgo de sesgo	Calidad moderada a baja (Jadad 4 en 7 estudios, 3 en 6 estudios y 2 en 6 estudios)
Fuentes de financiación	No financiación para el estudio, se registran potenciales conflictos de interés por parte de los autores	No financiación para el estudio, se registran ptenciales conflictos de interés por parte de los autores	No indicado, sin conflictos de interés
Conclusiones	No se encuentra beneficio adicional en términos de supervivencia global of libre de progresión entre regímenes basados en EGFRi o BEV	EGFR-i con quimioterapia basada en irinotecan es eficaz, independientemente del regimen de fluoropirimidina. Regímenes gasados en EGFRi y oxaliplatino son másа activos con 5FU infusional. No se observaron diferencias entre los esquemas de quimioterapia cuando se combinaron con inhibidores de angiogénesis	TOMOX es efectivo y tolerable, especialmente para pacientes que no toleran regímenes basados en 5-FU/capecitabina

Ensayos clínico aleatorizados

Criterio	(854) Masi 2016	(987) Passardi 2015	(1010) Peeters 2014	(364) Douillard 2014	(122) Bennuona 2013
Diseño	ECA	ECA	ECA	ECA	ECA
Población	Pacientes con adenocarcinoma de colon hitológicamente confirmado, con enfermedad progresiva después o durante la primera línea de terapia con fluoropirimidina, FOLFIRI o FOLFOX+bev; edad 18-75 años, ECOF 0-2, metástasis no resecable y medible de acuerdo a RECIST 1.0, adecuada función orgánica	Pacientes mayores de 18 años, con CCRm histológicamente confirmado, una o mas lesiones medibles, no resecables, ECOG 0-2 o menor a 1 si mayor a 70 años, con expectativa de vida mayor a 12 semanas; tratamiento previo permitido si mayor a 6 meses a la recurrencia, excepto si EGFRi o AI, así como quimioterapia o inmunoterapia por metástasis	Pacientes con progresión de CCRm mientras recibían o dentro de los siguientes 6 meses de tratamiento con fluoropirimidina	Pacientes con edad igual o mayor a 18 años, con adenocarcinoma metastásico de colon o recto, ECOG 0-2. Permitido tratamiento basado en fluorouracilo si la recurrencia ocurre dentro de los 6 meses después de completar el tratamiento, pero no oxaliplatino.	Pacientes con edad igual o mayor a 18 años, ECOG 0-2, previo tratamiento con bevacizumab y quimioterapia estándar de primera línea, no candidatos para resección de metástasis
Lugar	19 centros italianos	17 centros italianos	Multicéntrico (global)	Multicéntrico	Multicéntrico (15 países)
Comparaciones	FOLFOXIRI/mFOLFOX6+bev vs FOLFOXIRI (segunda línea)	FOLFIRI o FOLFOX4 + bevacizumab vs Quimioterapia sola	FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI	FOLFOX4 + panitumumab vs FOLFOX4	Quimioterapia (2 linea) + Bevacizumab vs quimioterapia sola
Desenlaces	Supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, tasa de respuesta, perfil de seguridad	Inicialmente fue supervivencia global, pero debido a bajo reclutamiento se modificó a supervivencia libre de progresión. Tasa de respuesta tumoral global, perfil de seguridad.	Supervivencia libre de progresión, supervivencia global	Supervivencia libre de progresión (RECIST), supervivencia global, toxicidad cutánea,	Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, respuesta completa, respuesta

Criterio	(854) Masi 2016	(987) Passardi 2015	(1010) Peeters 2014	(364) Douillard 2014	(122) Bennuona 2013
					parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva. Eventos adversos.
Tamaño de muestra	184, es estudio fue suspendido prematuramente por evidencia proveniente de otros estudios	376 participantes	1186 (1083 con estatus kRAS)	1183 pacientes (1096 con kRAS estatus)	409 pacientes grupo experimental vs 410 grupo control.
Tiempo de seguimiento	Esperado, mínimo de 12 meses	Esperado, mínimo 12 meses	Aproximadamente 30 neses después de reclutamiento del último paciente	Seguimiento hasta 30 días después de última dosis, o sobrevida cada 3 meses/	48 meses
Pérdidas (%)	No se registran	7 exclusiones debido a retiro del consentimiento y una violación de elegibilidad.	No se especifica	No se indica	1 en grupo control
Fuentes de financiación	Italian Gruppo Oncologico Nord-Ovest and ARCO onlus foundationl grant from Italian Drug Regulatory Agency	Grant from Italian Medicines Agency	Amgen Inc	Amgen Inc	Hoffmann-La Roche
Conclusiones	Continuación o reintroducción de bevacizumab en la segunda línea de terapia mejora los desenlaces en pacientes con CCRm	Adición de bevacizumab a quimioterapia estándar de primera línea no aportó beneficio adicional en términos de supervivencialibre de progresión, supervivencia global o respuesta tumoral global	Se encuentra evidencia de eficacia y seguridad al usar panitumumab y FOLFIRI como segunda línea de terapia en pacientes kRAS nativo	En pacietnes con kRAS nativo no previamente tratado, la supervivencia libre de progresión mejoró, así como la tasa de respuesta objetiva fue mayor y mejor supervivencia global con FOLFOX+panitumumab,	Mantenimiento de inhibición de VEGF con bevacizumab + quimioterapia de segunda línea estándar luego de progresión de la enfermedad

Criterio	(854) Masi 2016	(987) Passardi 2015	(1010) Peeters 2014	(364) Douillard 2014	(122) Bennuona 2013
				comparado con FOLFOX sólo.	tiene beneficios clínicos en pacientes con CCR metastásico.

Pregunta 5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?

Revisiones sistemáticas de la literatura

Criterio	Webber, 2015 (id 929)
Tipo de revisión	RS con Meta-análisis
Población	Pacientes con Cáncer ColonRectal
Subgrupos	1. MSI-H: Inestabilidad Microsatelital de alta frecuencia. 2.MSS: Microsatélite estable
Comparaciones	Tratados o no con quimioterapia basada en 5 FU
Desenlaces	DSF(Supervivencia Libre de Enfermedad), y OS (Supervivencia Global)
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	14 estudios incluidos, 7,772 pacientes
Calidad de los estudios primarios	Los estudios primarios fueron evaluados con la herramienta QUADAS-2, se eliminaron los estudios de pobre calidad
Fuentes de financiación	Fue Financiado por Grant R01 CA140377 del Instituto Nacional del Cáncer.
Conclusiones	Los resultados de este meta-análisis no apoyan el uso del status MSI para el beneficio directo del paciente en guiar las decisiones acerca del tratamiento con 5FU para pacientes con Cáncer Colo-Rectal

Revisiones sistemáticas de la literatura

Criterio	Rowland, 2015 (id 689)	Therkildsen, 2014 (id 858)
Tipo de revisión	RS con Meta-análisis	RS con Meta-análisis
Población	Pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS nativo (RAS WT)	Pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS exón 2 nativo
Subgrupos	1.BRAF MUT: BRAF mutante. 2.BRAF WT: BRAF nativo	BRAF MUT: BRAF mutante. 2.BRAF WT: BRAF nativo
Comparaciones	Tratados o no con quimioterapia basada en anti-EGFR	Tratados o no con quimioterapia basada en anti-EGFR
Desenlaces	SLE(Supervivencia Libre de Enfermedad) y SG(Supervivencia Global)	TRG (Tasa de respuesta global)SLE(Supervivencia Libre de Enfermedad) y SG(Supervivencia Global)
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	08 estudios incluidos; 3,168 pacientes	17 estudios incluidos; NR
Calidad de los estudios primarios	Medida mediante un sistema de evaluación del nivel de evidencia específico para biomarcardores, propuesto por Simon y col. (2009); Patterson y col. (2011)	Los estudios primarios fueron evaluados con la herramienta Newcasttle-Ottawa Scale (NOS)
Fuentes de financiación	NR	NR
Conclusiones	La evidencia encontrada es limitada para considerar a BRAF MT como un biomarcador predictivo negativo de supervivencia de la terapia anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. El beneficio con respecto a la SLE y SG para BRAF MT tumores tratados	BRAF MT en pacientes con cáncer colorrectal KRAS exón 2 nativo es un factor pronóstico negativo en la TRG, SLE y SG de pacientes tratados con anti-EGFR. Por lo tanto, BRAF MT predice la resistencia al tratamiento con anti-EGFR.

Criterio	Rowland, 2015 (id 689)	Therkildsen, 2014 (id 858)
	con anti- EGFR es menor en comparación con los BRAF WT, no obstante, son necesarios más estudios para aclarar esta observación. En conclusión, la evidencia actual no apoyan la aplicación clínica de BRAF MT/RAS WT para determinar el uso de anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.	

Estudios de cohortes

Criterio	Klingbiel,2015(ID 392)	Yang,2015(ID 962)	Modest, 2016
Diseño	Cohorte Prospectiva	Cohorte Retrospectivo	Cohorte prospectivo
Población	1254 pacientes	259	1239
Lugar	Bélgica	China	Múltiple
Comparaciones	5-FU/leucovorina(LV) solo ó con Irinotecan	Quimioterapia basada en Flurouracil	Bevacizumab, oxiplatin, irinotecan
Desenlaces	OS (supervivencia global),RFS (Supervivencia libre de recaída)	DFS (Supervivencia libre de enfermedad)	Sobrevida libre de progresión, sobrevida global
Tamaño de muestra	1564 pacientes	460	39 (NRAS mutado)
Tiempo de seguimiento	6 meses	5 años	NR
Pérdidas (%)	11%	NR	NR
Fuentes de financiación	Fundación Nacional de Ciencia Suizo	NR	Merck, Pfizer y Roche
Conclusiones	Confirma que el MSH-H es fuertemente pronóstico para RFS y OS para el estadío II y menos para el estadío III	Los autores concluyen que los pacientes con MSS y con inestabilidad de bajo grado (MSH-L) tienen mejor SLE que aquellos que no recibieron 5 FU (HR 5,16; IC 95% 2,90 a 9,18; p < 0.001), no siendo así para el grupo MSH-I (p = 0.696).	Los autores concluyeron que no existe asociación entre la presencia de NRAS mutado y sobrevida libre de progresión y/o sobrevida global

Anexo 8. Listado de referencias excluidas

Pregunta 1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

No es una revisión sistemática, un ECA o un estudio observacional analítico

1. M. L. Bechtold, F. Mir, S. R. Puli and D. L. Nguyen Optimizing bowel preparation for colonoscopy: a guide to enhance quality of visualization 2016 Annals of Gastroenterology 29 2
2. S. K. Butt, H. Defoe and K. Besherdas Quality of flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening: Are we there yet?2012 Gut 61
3. D. A. Johnson, A. N. Barkun, L. B. Cohen, J. A. Dominitz, T. Kaltenbach, M. Martel, D. J. Robertson, C. R. Boland, F. M. Giardello, D. A. Lieberman, T. R. Levin, D. K. Rex and U. S. M.-S. T. F. o. C. Cancer Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer 2014 Gastroenterology 147 4
4. J. Puckett and M. Soop Optimizing colonoscopy preparation: the role of dosage, timing and diet 2012 Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 15 5
5. M. D. Rutter, C. Senore, R. Bisschops, D. Domagk, R. Valori, M. F. Kaminski, C. Spada, M. Bretthauer, C. Bennett, C. Bellisario, S. Minozzi, C. Hassan, C. Rees, M. Dinis-Ribeiro, T. Hucl, T. Ponchon, L. Aabakken and P. Fockens The European Society of Gastrointestinal Endoscopy Quality Improvement Initiative: Developing performance measures 2016 Endoscopy 48 1
6. C. Senore, A. Ederle, A. Fantin, B. Andreoni, L. Bisanti, G. Grazzini, M. Zappa, F. Ferrero, A. Marutti, O. Giuliani, P. Armaroli and N. Segnan Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting 2011 Journal of medical screening 18 3
7. T. Zin, M. K. Min Swe and M. Maw Bowel preparation for colonoscopy 2011 Cochrane Database of Systematic Reviews 10

No evalúa las intervenciones de interés

1. M. Arena, E. Morandi, P. Viaggi, B. Mangiavillano, M. F. Savarese, F. Buffoli, F. Manguso, T. Santoro and E. Masci Can I-scan colonoscopy improve colorectal polyps detection rate? Preliminary results in a screening population 2012 Digestive and liver disease 44 28
2. L. Chaptini and L. Laine Can I improve my adenoma detection rate? 2015 Journal of Clinical Gastroenterology 49 4
3. Y. J. Chen, J. Lee, M. Puryear, R. K. Wong, J. M. Lake, C. L. Maydonovitch, L. Belle and F. J. Moawad A randomized controlled study comparing room air with carbon dioxide for abdominal pain, distention, and recovery time in patients undergoing colonoscopy 2014 Gastroenterology nursing 37 4

4. S. G. Coe, J. E. Crook, N. N. Diehl and M. B. Wallace An endoscopic quality improvement program improves detection of colorectal adenomas 2013 American Journal of Gastroenterology 108 2
5. S. G. Coe and M. B. WallaceColonoscopy: new approaches to better outcomes 2012 Current Opinion in Gastroenterology 28 1
6. M. C. de Haan, P. J. Pickhardt and J. Stoker CT colonography: accuracy, acceptance, safety and position in organised population screening 2015 Gut 64 2
7. C. Dube and A. Rostom Acquiring and maintaining competency in gastrointestinal endoscopy 2016 Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 30 3
8. S. Garg, M. Girotra, S. Kaur, A. Allawy and S. Dutta Prospective randomized controlled trial to study the effect of multimedia education before screening colonoscopy on quality of bowel preparation and adenoma detection rate 2014 Gastrointestinal Endoscopy 79 5
9. S. A. Gross, A. M. Buchner, J. E. Crook, J. R. Cangemi, M. F. Picco, H. C. Wolfsen, K. R. Devault, D. S. Loeb, M. Raimondo, T. A. Woodward and M. B. Wallace A comparison of high definition-image enhanced colonoscopy and standard white-light colonoscopy for colorectal polyp detection 2011 Endoscopy 43 12
10. S. Hafner, K. Zolk, F. Radaelli, J. Otte, T. Rabenstein and O. Zolk Water infusion versus air insufflation for colonoscopy 2015 Cochrane Database of Systematic Reviews 5
11. Y. H. Hsieh, M. Koo and F. W. Leung A patient-blinded randomized, controlled trial comparing air insufflation, water immersion, and water exchange during minimally sedated colonoscopy 2014 The American journal of gastroenterology 109 9
12. A. J. Hui, J. Y. Lau, P. P. Lam, A. O. Chui, A. S. Fan, T. Y. Lam, Y. K. Tse, R. S. Tang, S. C. Ng, J. C. Wu, J. Y. Ching, M. C. Wong, F. K. Chan and J. Sung Comparison of colonoscopic performance between medical and nurse endoscopists: a non-inferiority randomised controlled study in Asia 2015 Gut 64 7
13. R. Jover, P. Zapater, L. Bujanda, V. Hernandez, J. Cubiella, M. Pellise, M. Ponce, A. Ono, A. Lanas, A. Seoane, J. C. Marin-Gabriel, M. Chaparro, G. Cacho, A. Herreros-de-Tejada, S. Fernandez-Diez, A. Peris, D. Nicolas-Perez, O. Murcia, A. Castells, E. Quintero and C. S. Investigators Endoscopist characteristics that influence the quality of colonoscopy 2016 Endoscopy 48 3
14. J. J. Kim, K. S. Hong, J. S. Kim and H. C. Jung A Randomized Controlled Clinical Study Comparing the Diagnostic Accuracy of the Histologic Prediction for Colorectal Polyps Depending on the Use of Either Magnified or Nonmagnified Narrow Band Imaging 2015 Clinical Endoscopy 48 6
15. A. S. Koksal, I. H. Kalkan, S. Torun, I. Taskran, E. Oztas, E. Kayacetin and N. Sasmaz A simple method to improve adenoma detection rate during colonoscopy: altering patient position 2013 Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie 27 9
16. D. Y. P. Leung, K. M. Chow, S. W. S. Lo, W. K. W. So and C. W. H. Chan Contributing factors to colorectal cancer screening among Chinese people: A review of quantitative studies 2016 International Journal of Environmental Research and Public Health 13 5
17. T. Matsumura, M. Arai, H. Ishigami, K. Okimoto, K. Saito, S. Minemura, D. Maruoka, T. Nakagawa, T. Katsuno and O. Yokosuka A randomized controlled trial comparing a prepackaged low-residue diet with a restricted diet for colonoscopy preparation: The impact on the results of colonoscopy in adenoma detection 2016 Colorectal Disease 18 1
18. S. Paggi, E. Rondonotti, A. Amato, A. Baccarin, G. Spinzi and F. Radaelli One or

two operator technique and quality performance of colonoscopy: a randomised controlled trial 2014 Digestive & Liver Disease 46 7
19. S. R. Prakash, S. Verma, J. McGowan, B. E. Smith, A. Shroff, G. H. Gibson, M. Cheng, D. Lowe Ii, K. Gopal and S. R. Mohanty Improving the quality of colonoscopy bowel preparation using an educational video 2013 Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie 27 12
20. F. Radaelli, S. Paggi, C. Hassan, C. Senore, R. Fasoli, A. Anderloni, F. Buffoli, M. F. Savarese, G. Spinzi, D. K. Rex and A. Repici Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: A randomised controlled trial in an organised screening programme 2015 Gut
21. R. Singh, A. Ovenden and A. Ruszkiewicz A randomised controlled trial comparing the modified sano's versus the nice classifications using narrow band imaging with near focus magnification in differentiating colorectal polyps 2014 Gastrointestinal Endoscopy 79 5
22. C. L. Smith, A. Roy, A. P. Kalra, C. Daskalakis and D. Kastenberg Adenoma detection on repeat colonoscopy after previous inadequate preparation 2013 Journal of Gastroenterology and Hepatology Research 2 12
23. D. R. Stolpman, C. A. Solem, D. Eastlick, S. Adlis and M. J. Shaw A randomized controlled trial comparing a low-residue diet versus clear liquids for colonoscopy preparation: impact on tolerance, procedure time, and adenoma detection rate 2014 Journal of clinical gastroenterology 48 10
24. M. Tajika, T. Tanaka, M. Ishihara, N. Mizuno, K. Hara, S. Hijioka, H. Imaoka, T. Sato, T. Yogi, H. Tsutsumi, T. Fujiyoshi, N. Hieda, N. Okuno, T. Yoshida, V. Bhatia, Y. Yatabe, K. Yamao and Y. Niwa A Randomized Controlled Trial Evaluating a Low-Volume PEG Solution Plus Ascorbic Acid versus Standard PEG Solution in Bowel Preparation for Colonoscopy 2015 Gastroenterology Research and Practice 2015
25. K. Triantafyllou, N. Viazis, P. Tsibouris, G. Zacharakis, C. Kalantzis, D. G. Karamanolis and S. D. Ladas Colon capsule endoscopy is feasible to perform after incomplete colonoscopy and guides further workup in clinical practice 2014 Gastrointestinal Endoscopy 79 2
26. L. Wu, Y. Li, Z. Li, Y. Cao and F. Gao Diagnostic accuracy of narrow-band imaging for the differentiation of neoplastic from non-neoplastic colorectal polyps: a meta-analysis 2013 Colorectal Disease 15 1
27. S. Zhang, M. Li, Y. Zhao, T. Lv, Q. Shu, F. Zhi, Y. Cui and M. Chen 3-L split-dose is superior to 2-L polyethylene glycol in bowel cleansing in Chinese population: a multicenter randomized, controlled trial 2015 Medicine 94 4

No evalúa la población de interés

1. J. Austoker, L. Giordano, P. Hewitson and P. Villain European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Communication 2012 Endoscopy 44 SUPPL3
2. T. Y. Lam, S. C. Ng, Y. K. Tse and J. J. Y. Sung Quality of colorectal cancer screening by nurse endoscopists: A systematic review 2013 Gastrointestinal Endoscopy 77 5
3. B. J. Qumseya and M. B. Wallace Advanced colorectal polyp detection techniques 2012 Current Gastroenterology Reports 14 5
4. L. Rivero-Sanchez and M. Pellise Bowel preparation for colonoscopy. Any significant

progress on the horizon? 2015 Gastroenterologia y Hepatologia 38 4
5. R. A. Smith, K. Andrews, D. Brooks, C. E. DeSantis, S. A. Fedewa, J. Lortet-Tieulent, D. Manassaram-Baptiste, O. W. Brawley and R. C. Wender Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening 2016 CA: a Cancer Journal for Clinicians 66 2
6. N. A. Villa, R. Pannala, S. F. Pasha and J. A. Leighton Alternatives to Incomplete Colonoscopy 2015 Current Gastroenterology Reports 17 11
7. L. K. Wanders, S. C. van Doorn, P. Fockens and E. Dekker Quality of colonoscopy and advances in detection of colorectal lesions: a current overview 2015 Expert review of gastroenterology & hepatology 9 4

No evalúa los desenlaces de interés

1. C. J. Corte, L. Dahlenburg, W. Selby, S. Griffin, C. Byrne, T. Chua and A. Kaffes A blinded randomised placebo controlled trial of hyoscine butylbromide given during colonoscopy to increase polyp detection 2011 Journal of gastroenterology and hepatology 26 25
2. V. Gomez and M. B. Wallace Advances in diagnostic and therapeutic colonoscopy 2014 Current Opinion in Gastroenterology30 1
3. K. Ishida, M. Murano, K. Narabayashi, S. Nouda, K. Kawakami, T. Kuramoto, Y. Abe, E. Morita, E. Umegaki and K. Higuchi A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of carbon dioxide versus air insufflations in colonoscopy 2011 Gastroenterology 140 5
4. X. F. Jin, T. H. Chai, J. W. Shi, X. C. Yang and Q. Y. Sun Meta-analysis for evaluating the accuracy of endoscopy with narrow band imaging in detecting colorectal adenomas 2012 Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia) 27 5
5. Y. S. Jung, H. S. Seok, D. I. Park, C. S. Song, S. E. Kim, S. H. Lee, C. S. Eun, D. S. Han, Y. S. Kim and C. K. Lee A clear liquid diet is not mandatory for polyethylene glycol-based bowel preparation for afternoon colonoscopy in healthy outpatients 2013 Gut and liver 7 6
6. Z. Levi, S. Birkenfeld, A. Vilkin, M. Bar-Chana, I. Lifshitz, M. Chared, E. Maoz and Y. Niv A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study2011 International Journal of Cancer 128 10
7. P. S. Liang, C. L. Wheat, A. Abhat, A. T. Brenner, A. Fagerlin, R. A. Hayward, J. P. Thomas, S. Vijan and J. M. Inadomi Adherence to Competing Strategies for Colorectal Cancer Screening over 3 Years 2016 American Journal of Gastroenterology 111 1
8. C. Spada, F. Barbaro, G. Andrisani, L. Minelli Grazioli, C. Hassan, I. Costamagna, M. Campanale and G. Costamagna Colon capsule endoscopy: What we know and what we would like to know 2014 World Journal of Gastroenterology 20 45
9. C. Spada, C. Hassan and G. Costamagna Colon capsule endoscopy 2015 Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America 25 2
10. Z. Y. Zhao, Y. G. Guan, B. R. Li, Y. Q. Shan, F. H. Yan, Y. J. Y. Gao, H. Wang, Z. Lou, C. G. Fu and E. D. Yu Detection and miss rates of autofluorescence imaging of adenomatous and polypoid lesions during colonoscopy: A systematic review and meta-analysis 2015 Endoscopy International Open 3 3

Revisión de la literatura que no presenta métodos de búsqueda, evaluación de calidad de los estudios incluidos o resultados de estimaciones del efecto de las intervenciones

1. S. Cadoni, F. W. Leung and F. Radaelli Methods and techniques for unsedated colonoscopy: A systematic review 2015 Journal of Interventional Gastroenterology 5 1
2. A. H. Calderwood and B. C. Jacobson Colonoscopy quality: metrics and implementation 2013 Gastroenterology Clinics of North America 42 3
3. L. B. Cohen Advances in bowel preparation for colonoscopy 2015 Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America 25 2
4. N. F. Fayad and C. J. Kahi Colonoscopy quality assessment 2015 Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America 25 2
5. N. M. Harrison and M. C. Hjelkrem Bowel cleansing before colonoscopy: Balancing efficacy, safety, cost and patient tolerance 2016 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy 8 1
6. Y. Hazewinkel and E. Dekker Colonoscopy: basic principles and novel techniques 2011 Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 8 10
7. A. Horiuchi and N. Tanaka Improving quality measures in colonoscopy and its therapeutic intervention 2014 World Journal of Gastroenterology 20 36
8. J. Y. Jang and H. J. Chun Bowel preparations as quality indicators for colonoscopy 2014 World Journal of Gastroenterology 20 11
9. R. H. Lee, R. S. Tang, V. R. Muthusamy, S. B. Ho, N. K. Shah, L. Wetzel, A. S. Bain, E. E. MacKintosh, A. M. Paek, A. M. Crissien, L. J. Saraf, D. M. Kalmaz and T. J. Savides Quality of colonoscopy withdrawal technique and variability in adenoma detection rates (with videos) 2011 Gastrointestinal endoscopy 74 1
10. S. H. Lee, Y. K. Park, D. J. Lee and K. M. Kim Colonoscopy procedural skills and training for new beginners 2014 World Journal of Gastroenterology 20 45
11. K. L. Obstein and P. Valdastri Advanced endoscopic technologies for colorectal cancer screening 2013 World Journal of Gastroenterology 19 4
12. L. Pereyra, E. J. Gomez, J. M. Mella, D. G. Cimmino and L. A. Boerr Colorectal cancer screening with colonoscopy 2013 Medicina 73 6
13. H. J. Pullens and P. D. Siersema Quality indicators for colonoscopy: Current insights and caveats 2014 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy 6 12
14. E. Quintero, O. Alarcon-Fernandez and R. Jover Colonoscopy quality control as a requirement of colorectal cancer screening 2013 Gastroenterologia y Hepatologia 36 9
15. M. J. Sewitch, S. Gong, C. Dube, A. Barkun, R. Hilsden and D. Armstrong A literature review of quality in lower gastrointestinal endoscopy from the patient perspective 2011 Canadian Journal of Gastroenterology 25 12
16. R. J. C. Steele, J. F. Rey and R. Lambert European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Professional requirements and training 2012 Endoscopy 44 SUPPL3
17. J. K. Triantafillidis, C. Vagianos and G. Malgarinos Colonoscopy in Colorectal Cancer Screening: Current Aspects 2015 Indian Journal of Surgical Oncology 6 3
18. J. L. Vleugels, M. C. van Lanschot and E. Dekker Colorectal cancer screening by colonoscopy: putting it into perspective 2016 Digestive Endoscopy 28 3
19. M. Zorzi, P. Giorgi Rossi, C. Cogo, F. Falcini, D. Giorgi, G. Grazzini, L. Mariotti, V.

Matarese, F. Soppelsa, C. Senore, A. Ferro, R. Mel, A. Tison, S. Di Camillo, B. Germanà, M. Bisello, S. Lazzaro, L. M. Antoniello, S. Bertazzo, M. Gennaro, L. Trevisani, V. Cifalà, C. Degl'Innocenti, M. Migliori, R. Ciacci, A. Colamartini, O. Giuliani, R. Vattiato, M. Palumbo, A. Barca, D. Baiocchi, F. Quadrino, P. Bellardini, A. Picchi, G. Finucci, S. Coccioli, B. U. Passamonti, M. Malaspina, B. Tintori, V. D'Angelo, M. Silvani, G. Fiorina, A. Capuano and N. Segnan A comparison of different strategies used to invite subjects with a positive faecal occult blood test to a colonoscopy assessment. A randomised controlled trial in population-based screening programmes 2014 Preventive Medicine 65

No está publicado en inglés o español

1. H. Romdhane, Z. Ben Ali, R. Ennaifer, R. Hefaiedh, H. Ben Nejma and N. Bel Hadj Brik Bowel preparation: what's new ? 2012 Tunisie Medicale 90 10

Pregunta 2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

No es una revisión sistemática, un ECA o un estudio observacional analítico

1. Goto S, Hasegawa S, Hata H, Yamaguchi T, Hida K, Nishitai R, et al. Differences in surgical site infection between laparoscopic colon and rectal surgeries: sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial (Japan-Multinational Trial Organization PREV 07-01). International Journal of Colorectal Disease. 2016;31(11):1775-84.
2. Kaiser AM, Kang J-C, Chan LS, Vukasin P, Beart RW. Laparoscopic-assisted vs open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial.
3. Peterlejtner TS, T.; Buczyńska, E.; Zdrojewski, M.; Firkowski, P.; Kwiasowski, R.; Wojtowicz, L. Colonoscopic polypectomy - Evaluation of the effectiveness and safety (single center experience). Polski Przeglad Chirurgiczny/ Polish Journal of Surgery. 2011;83(8):438-42.
4. Zhou MW, Gu XD, Xiang JB, Chen ZY. Clinical safety and outcomes of laparoscopic surgery versus open surgery for palliative resection of primary tumors in patients with stage IV colorectal cancer: a meta-analysis. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2016;30(5):1902-10.

No evalúa las intervenciones de interés

1. Arezzo A, Passera R, Ferri V, Gonella F, Cirocchi R, Morino M. Laparoscopic right colectomy reduces short-term mortality and morbidity. Results of a systematic review and meta-analysis. International Journal of Colorectal Disease. 2015;30(11):1457-72.
2. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. Acta Oncologica. 2015;54(1):5-16.

3. Bosch SL, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastases in pT1 rectal cancer. Recent Results in Cancer Research. 2014;203:15-21.
4. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy. 2013;45(10):827-34.
5. Capussotti L, Massucco P, Muratore A, Amisano M, Bima C, Zorzi D. Laparoscopy as a prognostic factor in curative resection for node positive colorectal cancer: results for a single-institution nonrandomized prospective trial.
6. Clancy C, O'Leary DP, Burke JP, Redmond HP, Coffey JC, Kerin MJ, et al. A meta-analysis to determine the oncological implications of conversion in laparoscopic colorectal cancer surgery. Colorectal Disease. 2015;17(6):482-90.
7. Di Gregorio C, Bonetti LR, de Gaetani C, Pedroni M, Kaleci S, Ponz de Leon M. Clinical outcome of low- and high-risk malignant colorectal polyps: results of a population-based study and meta-analysis of the available literature. Internal & Emergency Medicine. 2014;9(2):151-60.
8. Ehrlich A, Kairaluoma M, Bohm J, Vasala K, Kautiainen H, Kellokumpu I. Laparoscopic Wide Mesocolic Excision and Central Vascular Ligation for Carcinoma of the Colon. Scandinavian Journal of Surgery: SJS. 2016;8:8.
9. Fu CGG, X. H.; Wang, H.; Yu, Z. Q.; Zhang, W.; Yu, E. D.; Liu, L. J.; Meng, R. G. Treatment for early ultralow rectal cancer: Pull-through intersphincteric stapled transection and anastomosis (PISTA) versus low anterior resection. Techniques in Coloproctology. 2013;17(3):283-91.
10. Fugazza A, Gaiani F, Carra MC, Brunetti F, Lévy M, Sobhani I, et al. Confocal Laser Endomicroscopy in Gastrointestinal and Pancreatobiliary Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. BioMed Research International. 2016;2016.
11. Gagliardi GN, T. R.; Bailey, H. R. Local excision of rectal cancer followed by radical surgery because of poor prognostic features does not compromise the long term oncologic outcome. Colorectal Disease. 2013;15(11):e659-e64.
12. Gillern SMM, N. N.; Paulson, E. C. Local excision for early stage rectal cancer in patients over age 65 years: 2000-2009. Diseases of the Colon and Rectum. 2015;58(2):172-8.
13. Hassan C, Gimeno-García A, Kalager M, Spada C, Zullo A, Costamagna G, et al. Systematic review with meta-analysis: The incidence of advanced neoplasia after polypectomy in patients with and without low-risk adenomas. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2014;39(9):905-12.
14. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Mereu A, Binda B, Brachini G, et al. Standard laparoscopic versus single-incision laparoscopic colectomy for cancer: early results of a randomized prospective study.
15. Lourenço LC, Sousa M, Oliveira AM, Horta D, Pignatelli N, Nunes V, et al. Oncological outcomes of colonic stent as “bridge to surgery” vs emergency surgery for obstructive colo-rectal cancer: A comparative study. United European Gastroenterology Journal. 2015;3(5):A578.
16. Macaya A, MunozSantos C, Balaguer A, Barbera JM. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(12).
17. Mathis KLL, D. W.; Dozois, E. J.; Cima, R. R.; Huebner, M.; Haddock, M. G.; Wolff, B. G.; Nelson, H.; Pemberton, J. H. Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer. British Journal of Surgery. 2012;99(1):137-43.
18. Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastase in T1 rectal cancer. European Journal of Cancer. 2014;50:S2.
19. Noorani A, Durrani A, Walsh SR, Davies RJ. Sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the anus: A systematic review. Colorectal Disease.

2011;13:39.
20. Odermatt MM, D.; Siddiqi, N.; Khan, J.; Parvaiz, A. Short- and long-term outcomes after laparoscopic versus open emergency resection for colon cancer: an observational propensity score-matched study. World journal of surgery. 2013;37(10):2458-67.
21. Roscio FB, C.; de Luca, A.; Frigerio, A.; Galli, F.; Scandroglio, I. Outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in elderly patients. Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons. 2011;15(3):315-21.
22. Roscio FB, C.; De Luca, A.; Frattini, P.; Scandroglio, I. Totally laparoscopic versus laparoscopic assisted right colectomy for cancer. International Journal of Surgery. 2012;10(6):290-5.
23. Serra-Aracil XC-T, A.; Mora-López, L.; Casalots, A.; Rebasa, P.; Navarro-Soto, S. Transanal endoscopic surgery with total wall excision is required with rectal adenomas due to the high frequency of adenocarcinoma. Diseases of the Colon and Rectum. 2014;57(7):823-9.
24. Severino NPC, S. A.; Rosen, L.; Coiro, S.; Choman, E.; Berho, M.; Wexner, S. D. Survival following salvage abdominoperineal resection for persistent and recurrent squamous cell carcinoma of the anus: do these disease categories affect survival? Colorectal Disease. 2016;18(10):959-66.
25. She WHP, J. T. C.; Fan, J. K. M.; Lo, O. S. H.; Law, W. L. Outcome of laparoscopic colectomy for cancer in elderly patients. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2013;27(1):308-12.
26. Storli KES, K.; Bukholm, I. R. K.; Nesvik, I.; Bru, T.; Furnes, B.; Hjelmeland, B.; Iversen, K. B.; Eide, G. E. Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age. International Journal of Colorectal Disease. 2011;26(10):1299-307.
27. Van der Pas MHGM, Meijer S, Hoekstra OS, Riphagen II, De Vet HCW, Knol DL, et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology. 2011;12(6):540-50.
28. Van Der Zaag ES, Bouma WH, Tanis PJ, Ubbink DT, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review of sentinel lymph node mapping procedure in colorectal cancer. Annals of Surgical Oncology. 2012;19(11):3449-59.
29. Watanabe J, Ota M, Fujii S, Suwa H, Ishibe A, Endo I. Randomized clinical trial of single-incision versus multiport laparoscopic colectomy. British Journal of Surgery. 2016;103(10):1276-81.
30. Wu Z, Zhang S, Aung LHH, Ouyang J, Wei L. Lymph node harvested in laparoscopic versus open colorectal cancer approaches: a meta-analysis.
31. Zhang Y, Shi J, Shi B, Song CY, Xie WF, Chen YX. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. Surgical Endoscopy. 2011:1-10.
32. Gill MD, Rutter MD, Holtham SJ. Management and short term outcomes of malignant colorectal polyps in the North of England. Gut. 2012;61:A334.
33. Currie AB, A.; Blencowe, N. S.; Potter, S.; Faiz, O. D.; Kennedy, R. H.; Blazeby, J. M. Systematic review of surgical innovation reporting in laparoendoscopic colonic polyp resection. The British journal of surgery. 2015;102(2):e108-e16.
34. Wu ZJ, Lin Y, Xiao J, Wu LC, Liu JG. Clinical significance of colonoscopy in patients with upper gastrointestinal polyps and neoplasms: A meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9(3).

No evalúa la población de interés

1. Allaix MEG, G.; Mistrangelo, M.; Arezzo, A.; Morino, M. Laparoscopic versus open resection for colon cancer: 10-year outcomes of a prospective clinical trial. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2015;29(4):916-24.
2. Biondi AG, G.; Mistretta, A.; Marventano, S.; Toscano, C.; Gruttadauria, S.; Basile, F. Laparoscopic-assisted versus open surgery for colorectal cancer: Short- and long-term outcomes comparison. Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. 2013;23(1):1-7.
3. Gunka ID, J.; Martinek, L.; Gunkova, P.; Mazur, M.; Vavra, P. Long-term results of laparoscopic versus open surgery for nonmetastatic colorectal cancer. Acta Chirurgica Belgica. 2012;112(2):139-47.
4. Hallam S, Messenger DE, Thomas MG. A Systematic Review of Local Excision after Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit? Diseases of the Colon and Rectum. 2016;59(10):984-97.
5. Hülagü SŞ, O.; Korkmaz, U.; Şirin, G.; Duman, A. E.; Dindar, G.; Çelebi, A.; Öğütmen Koç, D.; Bozkurt, N.; Yilmaz, H.; Gürbüz, Y.; Duman, D.; Tarçin, O. Endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors. Turkish Journal of Gastroenterology. 2013;24(6):532-40.
6. Ivanov PV, K.; Kotashev, G.; Grigorov, G.; Kiossev, V.; Hristova, V. Laparoscopic vs open resection for rectal carcinoma--a prospective analysis. Khirurgiia. 2013(1):23-9.
7. Kanso FM, L.; Debove, C.; Chau, A.; Ferron, M.; Panis, Y. Perineal or abdominal approach first during intersphincteric resection for low rectal cancer: Which is the best strategy? Diseases of the Colon and Rectum. 2015;58(7):637-44.
8. Marks JHH, R.; McKeever, D.; Greenfield, M. Outcomes in 132 patients following laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer with greater than 5-year follow-up. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2016;30(1):307-14.
9. Mirza MS, Longman RJ, Farrokhyar F, Sheffield JP, Kennedy RH. Long-term outcomes for laparoscopic versus open resection of nonmetastatic colorectal cancer.
10. Repici A, Hassan C, Vitetta E, Ferrara E, Manes G, Gullotti G, et al. Safety of cold polypectomy for <10mm polyps at colonoscopy: a prospective multicenter study. Endoscopy. 2012;44(1):27-31.
11. Shaikh I, Askari A, Ourû S, Warusavitarne J, Athanasiou T, Faiz O. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Colorectal Disease. 2014.
12. Tan KKC, C. S.; Tsang, C. B.; Koh, D. C. Outcomes following surgery for distal rectal cancers: A comparison between laparoscopic and open abdomino-perineal resection. Medical Journal of Malaysia. 2013;68(4):348-52.
13. Vettoretto N, Cirocchi R, Randolph J, Parisi A, Farinella E, Romano G. Single incision laparoscopic right colectomy: a systematic review and meta-analysis.
14. Zhao LYC, P.; Ding, W. X.; Huang, S. R.; Zhang, S. F.; Pan, K.; Hu, Y. F.; Liu, H.; Li, G. X. Laparoscopic vs open extended right hemicolectomy for colon cancer. World Journal of Gastroenterology. 2014;20(24):7926-32.

No evalúa los desenlaces de interés

1. Marks JH, Montenegro GA, Salem JF, Shields MV, Marks GJ. Transanal TATA/TME: a case-matched study of taTME versus laparoscopic TME surgery for rectal cancer. Techniques in Coloproctology. 2016;20(7):467-73.
2. Akintoye E, Kumar N, Thompson CC. Colorectal endoscopic submucosal dissection: A meta-analysis. Gastrointestinal Endoscopy. 2015;81(5):AB370-AB1.
3. Albert MRA, S. B.; DeBeche-Adams, T. C.; Izfar, S.; Larach, S. W. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) for local excision of benign neoplasms and early-stage rectal cancer: Efficacy and outcomes in the first 50 patients. Diseases of the Colon and Rectum. 2013;56(3):301-7.
4. Eyvazzadeh DJL, J. T.; Madoff, R. D.; Mellgren, A. F.; Finne, C. O. Outcomes after transanal endoscopic microsurgery with intraperitoneal anastomosis. Diseases of the Colon and Rectum. 2014;57(4):438-41.
5. Gouvas N, Agalianos C, Papaparaskeva K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. International Journal of Colorectal Disease. 2016;31(9):1577-94.
6. McKay GDM, M. J.; Wong, S. K. C.; Gatenby, A. H.; Fulham, S. B.; Ahmed, K. W.; Toh, J. W. T.; Hanna, M.; Hitos, K. Improved short-term outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: A multicenter study. Diseases of the Colon and Rectum. 2012;55(1):42-50.
7. Moreira Gonçalves BF, V.; Caetano, A. C.; Ferreira, A.; Gonçalves, R.; Bastos, P.; Rolanda, C. Oncological outcomes after endoscopic removal of malignant colorectal polyps. Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. 2013;105(8):454-61.
8. Pachler J, WilleJorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(12).
9. Ung L, Chua TC, Engel AF. A systematic review of local excision combined with chemoradiotherapy for early rectal cancer. Colorectal Disease. 2014;16(7):502-15.

Estudio primario que evalúa intervenciones evaluadas por un estudio incluido con mayor nivel de evidencia

1. Allaix MEA, A.; Giraudo, G.; Morino, M. Transanal Endoscopic Microsurgery vs Laparoscopic Total Mesorectal Excision for T2N0 Rectal Cancer. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2012;16(12):2280-7.

Resumen, poster o carta al editor

1. Gietelink L, Wouters MWJM, Tollenaar RAEM, Tanis PJ. The effect of minimal invasive surgery on postoperative mortality in colorectal cancer surgery. European Journal of Surgical Oncology. 2014;40(11):S46.
2. Messenger DE, Hallam S, Thomas MG. A systematic review of local excision following neoadjuvant therapy for rectal cancer: Are ypT0 tumours the limit? Gut. 2015;64:A346.
3. Saito Y, Yamada M, So E, Abe S, Sakamoto T, Nakajima T, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection

and minimally invasive surgery. Digestive Endoscopy. 2014;26 Suppl 1:52-61.
4. Sato H, Fujiya M, Ueno N, Iwama T, Utsumi T, Sakatani A, et al. Usefulness of cold polypectomy in comparison to hot polypectomy for the treatment of colon neoplasms: A meta-analysis of randomized controlled studies. Gastrointestinal endoscopy.83(5 SUPPL. 1):AB407.
5. Sumitani D, Nakahara M, Kuranishi F, Noriyuki T, Fukuda T, Yamaki M, et al. Laparoscopy-assisted colectomy for rectal cancer. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2013;27:S110.
6. Volk NR, Dulai PS, Pohl H. Endoscopic resection for large adenomatous polyps-a systematic review of adverse events, colectomy rate and colorectal cancer after resection. Gastrointestinal Endoscopy. 2013;77(5):AB540.

No está publicado en inglés o español

1. Chen PY, Y.; Zhao, J.; Li, M.; Peng, Y.; Zhan, T.; Du, C.; Wang, L.; Chen, N.; Gu, J. Retrospective analysis of 856 cases with stage 0 to III rectal cancer underwent curative surgery combined modality therapy. Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]. 2015;53(7):496-501.
2. Gao ZDY, Y. J.; Wang, S.; Yang, X. D.; Yin, M. J.; Liang, B.; Jiang, K. W.; Xie, Q. W.; Guo, P. [Complete mesocolic excision versus traditional radical resection in colon cancer]. Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery. 2012;15(1):19-23.
3. Schiedeck TH, Schwandner O, Baca I, Baehrlehner E, Konradt J, Köckerling F, et al. Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer: results of a German five-center study.
4. Xie Y, Wang J, Hu L, Li H. [A meta-analysis of feasibility and safety in complete mesocolic excision for colon cancer].
5. Xu XL, X.; Fu, C.; Zhang, W.; Yu, E.; Wang, H.; Hao, L.; Qiu, Q. [Comparison of oncologic clearance and long-term outcomes of laparoscopic surgery versus open surgery in radical resection of rectal cancer]. Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery. 2014;17(8):772-5.
6. Zhu MD, Yin HZ, Su Q. Meta-analysis of application of lateral lymph node dissection for low rectal cancer in China. World Chinese Journal of Digestology. 2016;24(21):3270-80.

No pudo ser recuperado luego de utilizar todos los recursos disponibles

1. Brzezinska M, Camilleri-Brennan J. A critical analysis of the diagnostic and treatment strategies for early rectal cancer. Colorectal Disease. 2014;16:79.
2. Sgourakis G, Lanitis S, Gockel I, Kontovounisios C, Karaliotas C, Tsiftsi K, et al. Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: A meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. American Surgeon. 2011;77(6):761-72.
3. Siani LMP, C. Stage I-IIIC right colonic cancer treated with complete mesocolic excision and central vascular ligation: quality of surgical specimen and long term oncologic outcome according to the plane of surgery. Minerva chirurgica. 2014;69(4):199-208.
4. Sloothaak DAM, Van Der Linde R, Reimers MS, Van De Velde CJ, Bemelman WA, Lips D, et al. Micrometastases in the sentinel node of patients with stage I and II colon cancer. United European Gastroenterology Journal. 2014;2(1):A236.

5. Tsai HLC, M. J.; Yeh, Y. S.; Chen, C. W.; Sun, L. C.; Lu, C. Y.; Yang, I. P.; Wang, J. Y. Comparison of mini laparotomy with conventional laparotomy as the surgical approach in stage I-III CRC patients: Appealing outcomes. Hepato-Gastroenterology. 2012;59(119):2132-6.
6. Ying XL, Z.; Shen, Y.; Ye, P.; Pan, W.; Chen, H.; Zhang, L. Total mesorectal excision for rectal cancer: Laparoscopic versus open approach. Tumori. 2013;99(2):154-8.
7. Arezzo A, Passera R, Marchese N, Galloro G, Manta R, Cirocchi R. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. United European Gastroenterol J. 2016;4(1):18-29.
8. Patel N, Patel K, Ashrafian H, Athanasiou T, Darzi A, Teare J. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Systematic review of mid-term clinical outcomes. Dig Endosc. 2016;28(4):405-16.
9. Akintoye E, Kumar N, Aihara H, Nas H, Thompson CC. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2016;4(10):E1030-e44.
10. Kim HS, Jung HY, Park HJ, Kim HM, Lee KJ, Seong JH, et al. Hot snare versus endoscopic mucosal resection polypectomy for the complete resection of 5-9 mm sized flat or sessile colorectal polyps. Gastrointestinal Endoscopy. 2016;83(5):AB233-AB4.
11. Wang J, Zhang XH, Ge J, Yang CM, Liu JY, Zhao SL. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(25):8282-7.

Pregunta 3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

No es una revisión sistemática, un ECA o un estudio observacional analítico

1. B. D. Badgwell, M. A. Blum, P. Das, E. Elimova, P. F. Mansfield and J. A. Ajani A phase II study of laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for gastric carcinomatosis or positive cytology 2016 Journal of Clinical Oncology 34 4
2. C. H. F. Chan, J. C. Cusack and D. P. Ryan A critical look at local-regional management of peritoneal metastasis 2015 Hematology/Oncology Clinics of North America 29 1
3. D. Baratti, S. Kusamura, F. Pietrantonio, M. Guaglio, R. Berenato, M. Niger, M. Caporale, E. Leo, M. Deraco and F. De Braud Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colorectal cancer at high risk for the development of peritoneal metastases. A matched case-control study 2015 Annals of Oncology 26
4. R. L. Dico, E. Gayat, O. Glehen, D. Goéré, C. Eveno, F. Quenet, M. Pocard and T. André Curative treatment for patients with synchronous liver metastases and peritoneal carcinomatosis of advanced colorectal cancer (aCRC): A multicenter study of the French Association of Surgery 2016 Journal of Clinical Oncology 34
5. J. Mielko, M. Skórzewska, B. Cisel, J. Romanek, M. Lewicka, R. Sitarz, W. Budny, A. Kurylcio and W. P. Polkowski Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal surface malignancies: Analysis of the causes of disqualification 2014 European Journal of Surgical Oncology 40 11
6. R. Fish, R. Deshpande, O. Aziz, P. Fulford, A. Renehan, M. Wilson and S. O'Dwyer

Cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy with synchronous liver resection for metastases of colorectal origin 2015 Gut 64
7. E. Z. Cordeiro, R. Baretta, C. S. Silva and R. W. Bordinhao Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastasis by colon and appendix carcinoma 2015 European Journal of Surgical Oncology 41
8. P. H. Sugarbaker Colorectal Cancer Metastases. A Surgical Perspective 2013 Surgical Oncology Clinics of North America 22 2
9. P. H. Sugarbaker Colorectal cancer - management of metastatic disease 2013 European Oncology and Haematology 9 2
10. A. U. Blackham, G. B. Russell, J. H. Stewart, K. I. Votanopoulos, E. A. Levine and P. Shen Long-term survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compared with hepatic resection for metastatic colorectal cancer 2012 Journal of Clinical Oncology 30 4
11. F. Bergamo, S. Lonardi, F. Battaglin, V. A. Marsico, I. Paladina, G. Crivellari, A. Galiano, L. Rumano, L. Bellu, E. Carcea, G. Bortoletto, P. Fiduccia, R. Bertorelle, E. Mammano, M. Rugge, U. Cillo, D. Nitti and V. Zagonel Metastatic colorectal cancer (mCRC) treatment: A high-volume, single-center, real-life experience 2016 Journal of Clinical Oncology 34 4
12. S. F. Wong, K. M. Field, S. Kosmider, J. Tie, H. L. Wong, B. Tran, M. Tacey, J. D. Shapiro, J. J. McKendrick and P. Gibbs Metastatic colorectal cancer (mCRC) with primary in situ: An Australian registry 2013 Journal of Clinical Oncology 31 4
13. R. L. Dico, G. Passot, D. Elias, G. Lorimier, F. Quenet and M. Pocard. Multimodality treatment combining chemotherapy, liver surgery, peritoneal resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with synchronous liver metastases (LM) and peritoneal carcinomatosis (PC): A multicenter study of the French Association of Surgery 2013 Journal of Clinical Oncology 31 15
14. P. Piso, M. Koller, D. Arnold, H. J. Schlitt and G. Glockzin Multimodality treatment of colorectal peritoneal metastasis with perioperative systemic chemotherapy, cytoreductive surgery (CRS), and HIPEC: First safety results of the COMBATAC trial 2014 Journal of Clinical Oncology 32 3
15. P. H. Sugarbaker Colorectal cancer: Prevention and management of metastatic disease 2014 BioMed Research International 2014
16. B. Rau, M. Loeffler, H. G. Rau, U. Sulkowski, J. Kuhlmann, A. Weimann, T. Keck, M. Angele, S. A. Topp, A. Koenigsrainer, E. Kuhnt, A. Kretzschmar, W. Trudo Knoefel and P. C. Thuss-Patience Perioperative chemotherapy and cytoreductive surgery with versus without HIPEC in gastric cancer with limited peritoneal metastases: A randomized phase III study (GASTRIPEC) 2015 Journal of Clinical Oncology 33 15
17. L. Ung, T. C. Chua and D. L. Morris Cure for peritoneal metastases? An evidence-based review 2013 ANZ Journal of Surgery 83 11
18. C. Verhoe, J. H. De Wilt, J. W. A. Burger, H. M. W. Verheu and M. Koopman Surgery of the primary in stage IV colorectal cancer with unresectable metastases 2011 European Journal of Cancer 47 SUPPL. 3
19. Y. Zhu, N. Hanna, C. Boutros and H. R. Alexander Jr Assessment of clinical benefit and quality of life in patients undergoing cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for management of peritoneal metastases 2013 Journal of Gastrointestinal Oncology 4 1
20. B. George, Y. You, C. Viswanathan, S. Wen, V. Baladandayuthapani, M. J. Overman, B. K. Kee, S. Kopetz, C. Eng and C. R. Garrett Survival advantage associated with palliative oophorectomy in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) to the ovaries

(mCRC-O): A single institution retrospective analysis 2011 Journal of Clinical Oncology 29 4

No evalúa las intervenciones de interés

1. J. Mulsow, S. Merkel, A. Agaimy and W. Hohenberger Outcomes following surgery for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases 2012 Colorectal Disease 14
2. I. Y. Kim, B. R. Kim, H. S. Kim and Y. W. Kim Differences in clinical features between laparoscopy and open resection for primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer 2015 OncoTargets and Therapy 8
3. M. R. Porembka, T. P. Kingham, P. J. Allen, R. P. DeMatteo, W. R. Jarnagin, N. Kemeny and M. I. D'Angelica Addition of hepatic arterial infusional floxuridine to adjuvant chemotherapy after colorectal liver metastasis resection is associated with altered patterns of disease progression, cause of death and prolonged survival 2015 Annals of Surgical Oncology 22 1

No evalúa la población de interés

1. C. Klaver and P. Tanis Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC Dutch randomized multicentre trial 2015 Colorectal Disease 17
2. A. M. Kuijpers, M. Hauptmann, A. G. Aalbers, S. W. Nienhuijs, I. H. De Hingh, M. J. Wiezer, B. Van Ramshorst, R. J. Van Ginkel, K. Havenga and V. J. Verwaal Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: The learning curve reassessed 2016 European Journal of Surgical Oncology 42 2

No evalúa los desenlaces de interés

1. G. A. Simkens, T. R. Van Oudheusden, H. J. Braam, M. J. Wiezer, S. W. Nienhuijs, H. J. Rutten, B. Van Ramshorst and I. H. De Hingh Cytoreductive surgery and HIPEC offers similar outcomes in patients with rectal peritoneal metastases compared to colon cancer patients: A matched case control study 2016 Journal of Surgical Oncology 113 5

RS que evalúa las mismas intervenciones que otra RS de mejor calidad y no aporta información adicional

1. E. M. V. de Cuba, R. Kwakman, D. L. Knol, H. J. Bonjer, G. A. Meijer and E. A. te Velde Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases. Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies 2013 Cancer Treatment Reviews 39 4

2. G. Glockzin, J. Rochon, D. Arnold, S. A. Lang, F. Klebl, F. Zeman, M. Koller, H. J. Schlitt and P. Piso A prospective multicenter phase II study evaluating multimodality treatment of patients with peritoneal carcinomatosis arising from appendiceal and colorectal cancer: The COMBATAC trial2013 BMC Cancer 13
3. R. Mirnezami, B. J. Moran, K. Harvey, T. Cecil, K. Chandrakumaran, N. Carr, F. Mohamed and A. H. Mirnezami Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases 2014 World Journal of Gastroenterology 20 38

Estudio primario con fecha de publicación anterior a la búsqueda de una RS incluida, y que evalúa las intervenciones incluidas en la RS

1. C. Q. Huang, X. J. Yang, Y. Yu, H. T. Wu, Y. Liu, Y. Yonemura and Y. Li Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A phase II study from a Chinese Center 2014 PLoS ONE 9 9

Pregunta 4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

No es una revisión sistemática o un ECA

1. Ilic, I., S. Jankovic, and M. Ilic, Bevacizumab combined with chemotherapy improves survival for patients with metastatic colorectal cancer: Evidence from meta analysis. PLoS ONE, 2016. 11(8).
2. Cremolini, C., et al., FOLFOXIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a propensity score-adjusted analysis from two randomized clinical trials. Annals of Oncology, 2016. 27(5): p. 843-9.
3. Petrelli, F., et al., Mitomycin-C+ fluoropyrimidines in heavily pretreated metastatic colorectal cancer: A systematic review and evidence synthesis. Anti-Cancer Drugs, 2016. 27(6): p. 488-495.
4. Stein, A., et al., Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature. BMC cancer, 2012. 12(356).

No evalúa las intervenciones de interés

1. Modest, D., et al., 2nd-line therapies after 1st-line therapy with folfiri in combination with cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC)-analysis of the aio KRK 0306 (fire 3)-trial. Annals of Oncology, 2014. 25: p. ii112.
2. Guo, Y., et al., Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/leucovorin plus irinotecan in the treatment of colorectal cancer: a meta-analysis. Clinical Colorectal Cancer, 2014. 13(2): p. 110-8.
3. Cunningham, D., et al., Cediranib with mFOLFOX6 vs bevacizumab with mFOLFOX6 in

previously treated metastatic colorectal cancer. British Journal of Cancer, 2013. 108(3): p. 493-502.
4. Hebbar, M., et al., FOLFOX4 versus sequential dose-dense FOLFOX7 followed by FOLFIRI in patients with resectable metastatic colorectal cancer (MIROX): A pragmatic approach to chemotherapy timing with perioperative or postoperative chemotherapy from an open-label, randomized phase III trial. Annals of Oncology, 2015. 26(2): p. 340-347.
5. Simkens, L.H.J., et al., Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): A phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. The Lancet, 2015. 385(9980): p. 1843-1852.
6. Zhao, L., et al., Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Disease, 2016. 18(8): p. 763-772.
7. Jian, X., et al., Perioperative FOLFIRI versus adjuvant FOLFIRI in resectable advanced colorectal cancer: Midterm outcomes of a phase III, randomized controlled trial. European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca, 2015. 47: p. S65-S66.
8. Stojanovic, S., et al., Preoperative radiotherapy with capecitabine and mitomycin C in locally advanced rectal carcinoma. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2011. 68(3): p. 787-793.
9. Xie, S., et al., Safety and efficacy of second-line treatment with folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan (FOLFIRI) in combination of panitumumab and bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer. Medical oncology (Northwood, London, England), 2014. 31(7): p. 35.
10. Luo, H.Y., et al., Single-agent capecitabine as maintenance therapy afterinduction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatmentof metastatic colorectal cancer: Randomized clinical trialof efficacy and safety. Annals of oncology, 2016. 27(6): p. 1074-81.
11. Xu, W., et al., Survival benefit and safety of the combinations of FOLFOXIRI +/- bevacizumab versus the combinations of FOLFIRI +/- bevacizumab as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. OncoTargets and therapy, 2016. 9: p. 4833-42.
12. Hamidou, Z., et al., Time to definitive health-related quality of life score deterioration in patients with resectable metastatic colorectal cancer treated with folfox4 versus sequential dose-dense folfox7 followed by folfiri: The mirox randomized phase III trial. PloS one, 2016. 11(6).

No evalúa la población de interés

1. Saha, A., et al., A randomized controlled pilot study to compare capecitabine-oxaliplatin with 5-FU-leucovorin as neoadjuvant concurrent chemoradiation in locally advanced adenocarcinoma of rectum. Journal of Cancer Research & Therapeutics, 2015. 11(1): p. 88-93.
2. André, T., et al., Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(35): p. 4176-4187.
3. de Gramont, A., et al., Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. The Lancet, 2012. Oncology. 13(12): p. 1225-33.
4. Schmoll, H.J., et al., Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid

as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final Results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(32): p. 3733-3740.
5. Taieb, J., et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): An open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2014. 15(8): p. 862-873.
6. Pectasides, D., et al., Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. BMC Cancer, 2015. 15(1).

No evalúa los desenlaces de interés

1. Nixon, A.B., et al., Blood-based biomarkers in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (Bev), cetuximab (Cetux), or Bev plus Cetux: Results from CALGB 80405 (Alliance). Journal of Clinical Oncology, 2016. 34.
2. Van Cutsem, E., et al., Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015. 33(7): p. 692-700.
3. Wang, J., et al., Q-TWiST analysis of panitumumab plus FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone in patients with previously untreated wild-type RAS metastatic colorectal cancer. Current Medical Research & Opinion, 2016. 32(3): p. 459-65.
4. Carter, H.E., et al., The cost effectiveness of bevacizumab when added to capecitabine, with or without mitomycin-C, in first line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the Australasian phase III MAX study. European journal of cancer (Oxford, England:, 2014. 1990) 50(3): p. 535-43.

RS que evalúa las mismas intervenciones que otra RS de mejor calidad y no aporta información adicional

1. Montagnani, F., et al., A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. Colorectal Disease, 2011. 13(8): p. 846-52.
2. Ubago, R., et al., Bevacizumab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Value in Health, 2011. 14(7): p. A435.
3. Chen, Y.X., et al., Efficacy of adding bevacizumab in the first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: evidence from seven randomized clinical trials. Gastroenterology research & practice, 2014. 2014: p. 594930.
4. Galfrascoli, E., et al., Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Digestive & Liver Disease, 2011. 43(4): p. 286-94.
5. Dai, F., et al., Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. Clinical Drug Investigation, 2013. 33(11): p. 779-788.
6. Hoyle, M., et al., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal

cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. Health Technology Assessment (Winchester, England), 2013. 17(14): p. 1-237.

Estudio primario con fecha de publicación anterior a la búsqueda de una RS incluida, y que evalúa las intervenciones incluidas en la RS

1. Voest, E.E., et al., A randomized two-arm phase III study to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) versus CAPOX alone in post radical resection of patients with liver metastases of colorectal cancer. Journal of clinical oncology. 29(15 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2011 Jun 3 CONFERENCE END: 2011 Jun 7.
2. Van Cutsem, E., et al., Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2012. 30(28): p. 3499-506.
3. Stintzing, S., et al., Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. European journal of cancer, 2013. 49(27).
4. Peeters, M., et al., Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 2015. 21(24): p. 5469-79.
5. Douillard, J.Y., et al., Benefit of adding panitumumab to folfox 4 in patients with KRAS/NRAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (MCRC): A number-needed-to-treat (NNT) analysis. Value in health. 16(7): p. A395.
6. Cunningham, D., et al., Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet, 2013. Oncology. 14(11): p. 1077-85.
7. Ciardiello, F., et al., Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): A randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. Annals of oncology, 2016. 27(6): p. 1055-61.
8. Alberts, S.R., et al., Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: A randomized trial. JAMA - Journal of the American Medical Association, 2012. 307(13): p. 1383-1393.
9. Bokemeyer, C., et al., Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2011. 22(7): p. 1535-46.
10. Guan, Z.Z., et al., Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. Chinese journal of cancer, 2011. 30(10): p. 682-9.
11. Price, T., et al., Efficacy of panitumumab plus FOLFIRI versus FOLFIRI alone in patients with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with prior oxaliplatin or bevacizumab regimens: Results from 20050181. European journal of cancer, 2011. 47(23).
12. Peeters, M., et al., Evaluation of panitumumab (PMAB) plus FOLFIRI versus FOLFIRI

alone as second-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) receiving prior bevacizumab (BEV) in study 20050181. Annals of oncology, 2011. 103(22).
13. Douillard, J.Y., et al., Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2014. 25(7): p. 1346-55.
14. Heinemann, V., et al., FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet, 2014. Oncology. 15(10): p. 1065-75.
15. Bokemeyer, C., et al., FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. European journal of cancer (Oxford, England:, 2015. 1990) 51(10): p. 1243-52.
16. Hong, Y.S., et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 2014.
17. Peeters, M., et al., Panitumumab in combination with cytotoxic chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal carcinoma. Clinical Colorectal Cancer, 2012. 11(1): p. 14-23.
18. Schwartzberg, L.S., et al., PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2014. 32(21): p. 2240-7.
19. Tveit, K.M., et al., Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2012. 30(15): p. 1755-62.
20. Tveit, K., et al., Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. Journal of clinical oncology, 2011. 29(4 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2011 Jan 20 CONFERENCE END: 2011 Jan 22.
21. Siena, S., et al., Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Results by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). Journal of clinical oncology. 29(15 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2011 Jun 3 CONFERENCE END: 2011 Jun 7.
22. Burkes, R., et al., Randomized, open-label, phase 3 study of panitumumab (Pmab) with folfox4 vs folfox4 alone as 1st-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) ? The role of hypomagnesemia (Hypomag) on efficacy. European journal of cancer, 2011. 47(23).
23. Saunders, M., et al., Results according to age in avex, a randomized phase 3 trial of bevacizumab with capecitabine for elderly patients with MCRC. Annals of oncology, 2013. 24(3).
24. Hecht, J.R., et al., SPIRITT: A randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. Clinical colorectal cancer, 2015. 14(2): p. 72-80.
25. Mitchell, E.P., et al., The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly

with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status. Clinical colorectal cancer, 2011. 10(4): p. 333-9.
26. Schouten, S., et al., The hepatica study: A randomized, multicenter, two arm, phase III study in patients post radical resection of liver metastases of colorectal cancer to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) vs CAPOX alone as adju. Hpb, 2012. 14(27): p. ancreato-Biliary.
27. Ciardiello, F., et al., Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. Journal of clinical oncology, 2014. 32(15 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2014 May 30 CONFERENCE END: 2014 Jun 3.
28. Bokemeyer, C., et al., Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. Journal of clinical oncology, 2014. 32(15 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2014 May 30 CONFERENCE END: 2014 Jun 3.

Estudio primario que evalúa intervenciones evaluadas por un estudio incluido con mayor nivel de evidencia

1. Kubicka Prof, S., et al., Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients withmetastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. Annals of Oncology, 2013. 24(9): p. 2342-2349.

Resumen, poster o carta al editor

1. Huang, J., et al., Adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup phase III trial N0147. Journal of clinical oncology, 2011. 29(4 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2011 Jan 20 CONFERENCE END: 2011 Jan 22.
2. De Gramont, A., et al., AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. Journal of clinical oncology, 2011. 29(4 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2011 Jan 20 CONFERENCE END: 2011 Jan 22.
3. Bendell, J.C., et al., Axitinib or bevacizumab (bev) plus FOLFOX or FOLFIRI as second-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Journal of clinical oncology, 2011. 29(4 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2011 Jan 20 CONFERENCE END: 2011 Jan 22.
4. Cunningham, D., et al., Bevacizumab (bev) in combination with capecitabine (cape) for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a randomized international phase III trial (AVEX). Journal of clinical oncology, 2013. 31(4 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2013 Jan 24 CONFERENCE END: 2013 Jan 26.
5. Yalcin, S., et al., Bevacizumab (BEV) plus capecitabine as maintenance therapy after initial treatment with BEV plus XELOX in previously untreated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Mature data from STOP and GO, a phase III, randomized, multicenter study. Journal of clinical oncology, 2012. 30(15 SUPPL. 1): p. CONFERENCE

START: 2012 Jun 1 CONFERENCE END: 2012 Jun 5.
6. Yalcin, S., et al., Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: Phase iii 'stop and go' study results - A turkish oncology group trial. Oncology (Switzerland), 2013. 85(6): p. 328-335.
7. Venook, A., et al., Calgb/swog 80405: Phase III trial of irinotecan/ 5-fu/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-fu/ leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (Pts) with KRAS wild-type (WT) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon. Annals of Oncology, 2014. 25: p. ii112-ii113.
8. Rivera, F., et al., First-line treatment with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in wild-type (WT) RAS metastatic colorectal carcinoma (mCRC): Tumor response outcomes beyond RECIST. Journal of clinical oncology, 2015. 33(3 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2015 Jan 15 CONFERENCE END: 2015 Jan 17.
9. Zhang, J., et al., FOLFOXIRI versus FOLFOX/FOLFIRI plus Bevacizumab as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and network Meta-analysis of phase III study. European Journal of Cancer, 2015. 51: p. S362-S363.
10. Deng, Y., et al., FOLFOXIRI with or without bevacizumab as first-line treatment for unresectable liveronly metastatic colorectal cancer patients with RAS mutationtype. Journal of clinical oncology, 2015. 33(15 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2015 May 29 CONFERENCE END: 2015 Jun 2.
11. Deng, Y., et al., Folfoxiri with or without cetuximab as first-line treatment of patients with non-resectable liver, only metastatic colorectal cancer and KRAS/NRAS wild type (FOCULM study). Journal of clinical oncology, 2015. 33(3 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2015 Jan 15 CONFERENCE END: 2015 Jan 17.
12. Stintzing, S., et al., Influence of adjuvant pretreatment on outcome of FIRE-3 (AIO KRK-0306): A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. Journal of clinical oncology, 2015. 33(3 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2015 Jan 15 CONFERENCE END: 2015 Jan 17.
13. Siena, S., et al., Quality of life (QoL) during first-line treatment with FOLFOX4 with or without panitumumab (pmab) in RAS wild-type (WT) metastatic colorectal carcinoma (mCRC). Journal of clinical oncology, 2015. 33(3 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2015 Jan 15 CONFERENCE END: 2015 Jan 17.
14. Wang, J., et al., Quality-adjusted survival in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line therapy with panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX alone in the PRIME trial. Journal of clinical oncology, 2015. 33(3 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2015 Jan 15 CONFERENCE END: 2015 Jan 17.
15. Casagrande, M., et al., Safety and efficacy of FOLFOXIRI with or without targeted agents as first-line treatment of selected elderly metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of GONO studies. Journal of Clinical Oncology, 2016. 34.
16. Hecht, J.R., et al., SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second -line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). Journal of clinical oncology, 2013. 31(4 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2013 Jan 24 CONFERENCE END: 2013 Jan 26.
17. Cohn, A.L., et al., SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). Journal of clinical oncology, 2013. 31(15 SUPPL. 1): p. CONFERENCE START: 2013 May 31

CONFERENCE END: 2013 Jun 4.

Otro motivo

1. Barni, S., et al., Cetuximab/irinotecan-chemotherapy in KRAS wild-type pretreated metastatic colorectal cancer: a pooled analysis and review of literature. Reviews on Recent Clinical Trials, 2013. 8(2): p. 101-9.
2. Beretta, G.D., et al., FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. Medical Oncology, 2013. 30(1): p. 486.
3. Petrelli, F., et al., FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. Clinical Colorectal Cancer, 2013. 12(3): p. 145-51.
4. Hompes, D. and T. Ruers, Review: incidence and clinical significance of Bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. European Journal of Surgical Oncology, 2011. 37(9): p. 737-46.

Pregunta 5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?

Estudio primario con fecha de publicación anterior a la búsqueda de una RS ya incluida, que evalúa las mismas intervenciones:

1. H. H. Yoon KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance) 2014 6
2. K. Ohrling, A combined analysis of mismatch repair status and thymidylate synthase expression in stage II and III colon cancer 2013 6
3. A. I. Phipps, Associations between cigarette smoking status and colon cancer prognosis among participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147 2013 6
4. E. Dotan, A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab with or without bevacizumab as frontline therapy for metastatic colorectal cancer. A Fox Chase extramural research study 2012 6
5. N. S. Wong, A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab and cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer 2011 6
6. T. S. Maughan, Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial 2011 6
7. M. J. Lamas, Anti-EGFR therapy in first-line colorectal cancer 2011 6
8. N. Moosmann, Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with

metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104 - A randomized trial of the German AIO CRC study group 2011 6
9. E. Van Cutsem Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status 2011 6
10. A. Cubillo, Phase II trial of target-guided personalized chemotherapy in first-line metastatic colorectal cancer 2016 6
11. K. M. Tveit, Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study 2012 6
12. C. S. Karapetis, PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.172014 6
13. S. Ogino, Predictive and prognostic analysis of PIK3CA mutation in stage II colon cancer intergroup trial 2013 6
14. S. Ogino, Predictive and prognostic analysis of PIK3CA mutation in stage III colon cancer intergroup trial 2013 6
15. S. Ogino, Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803 2012 6
16. F. A. Sinicrope Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy 2013 6
17. K. M. Galal, Role of cetuximab and sorafenib in treatment of metastatic colorectal cancer 2011 6
18. J. Tabernero, ar, Sorafenib in combination with oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil (modified FOLFOX6) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the RESPECT trial 2013 6
19. E. P. Mitchell, The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status 2011 6
20. D. P. Modest, The influence of KRAS and BRAF mutations on the efficacy of cetuximab-based first-line therapy of metastatic colorectal cancer: an analysis of the AIO KRK-0104-trial 2012 6
21. G. Hutchins, Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer.Erratum appears in J Clin Oncol. 2011 Jul 20;29(21):2949 2011 6

Las comparaciones incluidas en el estudio cuentan con estudios de mayor calidad

1. A. Romiti Exploring the Prognostic Role of Microsatellite Instability in Patients With Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis 2016 7
2. M. Peeters Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer 2013 7
3. Y. L. Zhu A meta analysis of cetuximab plus oxaliplatin based chemotherapy regimen for metastatic colorectal cancer 2014 7
4. D. Cui, Effect of BRAF V600E mutation on tumor response of anti-EGFR monoclonal antibodies for first-line metastatic colorectal cancer treatment: a meta-analysis of randomized studies 2014 7

5. Y. Xu, A Meta-analysis of microsatellite instability as a factor of prognosis and response to chemotherapy for colorectal cancer 2013 7
6. B. A. Carneiro, Phase II study of irinotecan and cetuximab given every 2 weeks as second-line therapy for advanced colorectal cancer 2012 7
7. Q. Xu, Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a meta-analysis 2013 7
8. C. Lo Nigro, Prognostic and predictive biomarkers in metastatic colorectal cancer anti-EGFR therapy 2016 7
9. L. Zhu, Prognostic Role of BRAF Mutation in Stage II/III Colorectal Cancer Receiving Curative Resection and Adjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis Based on Randomized Clinical Trials 2016 7
10. Z. Y. Yang, Promising biomarkers for predicting the outcomes of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a systematic review with meta-analysis 2013 7
11. Z. X. Yuan, The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis 2013 7

No es una Revisión Sistemática o un Ensayo Clínico Aleatorizado:

1. J. C. McAuliffe Hepatic resection, hepatic arterial infusion pump therapy, and genetic biomarkers in the management of hepatic metastases from colorectal cancer 2015 2
2. V. Barresi Histological grading in colorectal cancer: new insights and perspectives 2015 2
3. C. J. Kahi How does the serrated polyp pathway alter CRC screening and surveillance? 2015 2
4. S. Stintzing Management of colorectal cancer 2014 2
5. S. Tejpar Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle 2011 2
6. R. Giampieri Molecular biomarkers of resistance to anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer, from classical to innovation 2013 2
7. Q. Y. Feng, Anti-EGFR and anti-VEGF agents: important targeted therapies of colorectal liver metastases 2014 2
8. A. De Stefano Beyond KRAS: Predictive factors of the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer 2014 2
9. E. Kassouf, Anti-EGFR Therapy for Metastatic Colorectal Cancer in the Era of Extended RAS Gene Mutational Analysis 2016 2
10. J. Liu, Biomarkers predicting resistance to epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS 2016 2
11. H. Kocoglu, Clinical efficacy and drug resistance of anti-epidermal growth factor receptor therapy in colorectal cancer 2016 2
12. R. Nemecek, Current Possibilities for Predicting Responses to EGFR Blockade in Metastatic Colorectal Cancer 2016 2
13. C. Chung and M. Christianson Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation 2014 2
14. T. Bekaii-Saab and C. Wu Seeing the forest through the trees: a systematic review of

the safety and efficacy of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer 2014 2
15. R. M. Rodríguez-Alonso, Selection IV colorectal cancer patients treated with panitumumab 2014 2
16. C. Jones, M. A. Taylor and B. McWilliams The role of cetuximab as first-line treatment of colorectal liver metastases 2013 2
17. J. Huiskens, Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases: The randomized phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group 2015 2
18. A. Papa, Emerging role of cetuximab in the treatment of colorectal cancer 2012 2

No evalúa la población de interés:

1. A. Reinacher-Schick Effect of KRAS codon13 mutations in patients with advanced colorectal cancer (advanced CRC) under oxaliplatin containing chemotherapy. Results from a translational study of the AIO colorectal study group 2012 3
2. A. Y. Lin Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: a systematic review and meta-analysis 2011 3
3. S. R. Alberts, Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial 2012 3
4. M. Zhou Effect of RAS on anti-EGFR monoclonal antibodies plus 5-FU infusion-based chemotherapy in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis 2014 3
5. M. J. Sorich, Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials 2015 3
6. E. Van Cutsem Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer 2015 3
7. K. K. Shiu FOCUS4: A prospective molecularly stratified, adaptive multicenter program of randomized controlled trials for patients with colorectal cancer (CRC) 2013 3
8. N. Personeni FOLFIRI and Cetuximab Every Second Week for First-Line Treatment of KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer According to Phosphatase and Tensin Homolog Expression: A Phase II Study 2015 3
9. K. Kaczirek FOLFOX4 Plus Cetuximab for Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer According to Tumor RAS and BRAF Mutation Status: Updated Analysis of the CECOG/CORE 1.2.002 Study 2015 3
10. C. Bokemeyer FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer 2015 3
11. C. Cremolini FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study 2015 3
12. D. Odom Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab 2011 3
13. D. Chan Impact of chemotherapy partner on efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer (MCRC): Systematic review and meta-analysis 2014 3

14. T. J. Price Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer 2011 3
15. M. Karthaus Impact of tumour RAS/BRAF status in a first-line study of panitumumab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer 2016 3
16. P. Erben KRAS and BRAF mutations and PTEN expression do not predict efficacy of cetuximab-based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer 2011 3
17. F. Petrelli, KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a pooled analysis of 12 published trials 2013 3
18. H. Soda Multicenter Phase II study of FOLFOX or biweekly XELOX and Erbitux (cetuximab) as first-line therapy in patients with wild-type KRAS/BRAF metastatic colorectal cancer: The FLEET study 2015 3
19. A. Dewdney Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C) 2012 3
20. J. Y. Douillard Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer 2013 3
21. Q. B. Song, Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis 2015 3
22. D. L. Nielsen, A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy 2014 3
23. J. Chen, Association between KRAS codon 13 mutations and clinical response to anti-EGFR treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results from a meta-analysis 2013 3
24. Y. Y. Rui Can K-ras gene mutation be utilized as prognostic biomarker for colorectal cancer patients receiving chemotherapy? A meta-analysis and systematic review 2013 3
25. C. L. Vale, Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis 2012 3
26. L. Wang, Antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody improves survival outcomes in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer 2012 3
27. F. Loupakis, Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies 2012 3
28. B. A. Adelstein, A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer 2011 3
29. Z. Zhou, Anti-VEGF and anti-EGFR monoclonal antibodies in the first-line therapy for metastatic colorectal cancer - a meta-analysis 2011 3
30. T. W. Kim A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer 2016 3
31. N. H. Segal, A Phase II Efficacy and Safety, Open-Label, Multicenter Study of Imprime PGG Injection in Combination With Cetuximab in Patients With Stage IV KRAS-Mutant Colorectal Cancer 2016 3
32. H. Hagman, A randomized study of KRAS-guided maintenance therapy with bevacizumab, erlotinib or metronomic capecitabine after first-line induction treatment of metastatic colorectal cancer: The Nordic ACT2 trial 2016 3
33. F. Ciardiello., Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal

cancer (CAPRI-GOIM): A randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX 2016 3
34. T. Andre. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study 2015 3
35. M. Peeters, Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer 2015 3
36. T. J. Price, Correlation of extended RAS and PIK3CA gene mutation status with outcomes from the phase III AGITG MAX STUDY involving capecitabine alone or in combination with bevacizumab plus or minus mitomycin C in advanced colorectal cancer 2015 3
37. F. Ciardiello, Clinical activity of FOLFIRI plus cetuximab according to extended gene mutation status by next-generation sequencing: Findings from the CAPRI-GOIM trial 2014 3
38. J. Huang, Comparison of FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer; NCCTG (Alliance) intergroup trial N0147 2014 3
39. M. Poulin-Costello, An analysis of the treatment effect of panitumumab on overall survival from a phase 3, randomized, controlled, multicenter trial (20020408) in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer 2013 3
40. S. Kubicka Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients withmetastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings 2013 3
41. S. Tejpar, Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab 2012 3
42. L. J. M. Mekenkamp, Beyond KRAS mutation status: influence of KRAS copy number status and microRNAs on clinical outcome to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients 2012 3
43. M. T. De Bruijn, Combined KRAS and TP53 mutation status is not predictive in CAPOX-treated metastatic colorectal cancer 2011 3
44. Y. Liu Arandomized phase II clinical study of combining panitumumab and bevacizumab, plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer and KRAS mutation 1061 3
45. F. Sclafani, RAS mutations and cetuximab in locally advanced rectal cancer: results of the EXPERT-C trial 2014 3
46. Y. Sasaki, Value of KRAS, BRAF and PIK3CA mutations and benefits from systemic chemotherapy in colorectal peritoneal carcinomatosis 2014 3

No evalúa las intervenciones de interés

1. S. Shiovitz, Evaluation of the CpG island methylator phenotype as a predictive biomarker for adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy in colorectal cancer 2015 5
2. J. Douillard, Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first line metastatic colorectal cancer (mCRC) 5
3. C. H. Köhne First-line panitumumab plus irinotecan/5-Xuorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer 2012 5

4. S. Stintzing, FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial 2016 5
5. S. M. Cushman Gene expression markers of efficacy and resistance to cetuximab treatment in metastatic colorectal cancer: Results from CALGB 80203 (Alliance) 2015 5
6. L. E. Salnikova and D. S. Kolobkov Germline and somatic genetic predictors of pathological response in neoadjuvant settings of rectal and esophageal cancers: systematic review and meta-analysis 2016 5
7. E. Segelov ICECREAM: Randomised phase II study of cetuximab alone or in combination with irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer with either KRAS, NRAS, BRAF and PI3KCA wild type, or G13D mutated tumours 2016 5
8. D. Yang Identifying SNPs associated with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with KRAS wildtype and mutant metastatic colorectal cancer (mCRC) using Random Survival Forests (RSF) 2016 5
9. Y. Sunakawa Immune-related genes to predict clinical outcome of cetuximab (cet) treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Immuno-Oncology assay research 2016 5
10. D. P. Modest Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer 2015 5
11. J. Ren Is K-ras gene mutation a prognostic factor for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis 2012 5
12. M. Westwood KRAS mutation testing of tumours in adults with metastatic colorectal cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis 2014 5
13. P. Mroczkowsk KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases 2015 5
14. J. C. Smith, KRAS mutations are associated with inferior clinical outcome in patients with metastatic colorectal cancer, but are not predictive for benefit with cediranib 2013 5
15. C. B. Han, KRAS mutations in primary and metastatic colorectal cancer 2013 5
16. C. Mao, Y. KRAS p.G13D mutation and codon 12 mutations are not created equal in predicting clinical outcomes of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis 2013 5
17. W. Li KRAS status and resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis 2014 5
18. C. TournigandMaintenance therapy with bevacizumab with or without erlotinib in metastatic colorectal cancer (mCRC) according to KRAS: Results of the GERCOR DREAM phase III trial 2013 5
19. A. Rowland Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours 2016 5
20. A. Tikidzhieva Microsatellite instability and Beta2-Microglobulin mutations as prognostic markers in colon cancer: results of the FOGT-4 trial 2012 5
21. M. M. Bertagnolli Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803 2011 5
22. M. Peeters Mutant (MT) KRAS codon 12 and 13 alleles in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab (pmab) 2012 5
23. F. A. Sinicrope Mutation-specific antibody detects mutant BRAFV600E protein

expression in human colon carcinomas 2013 5
24. L. Cheng On-treatment markers as predictors to guide anti-EGFR MoAb treatment in colorectalcancer: A meta-analysis 2015 5
25. L. Zhang, L. Ma and Q. Zhou Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis 2011 5
26. E. G. Chiorean Phase I/II study of everolimus (E) with irinotecan (Iri) and cetuximab (C) in 2nd line metastatic colorectal cancer (mCRC): Hoosier Cancer Research Network GI05102 2015 5
27. F. Passiglia, Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis 2016 5
28. A. Kumachev, A comparison of biologics in first-line advanced colorectal cancer: A Bayesian network meta-analysis of EGFR inhibitors and bevacizumab 2014 5
29. S. Siena, Phase II open-label study to assess efficacy and safety of lenalidomide in combination with cetuximab in KRAS-mutant metastatic colorectal cancer 2013 5
30. H. S. Hochster, Phase II study of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) plus irinotecan as second-line therapy in patients with K-RAS mutated colorectal cancer 2015 5
31. K. L. Spindler, Phase II trial of temsirolimus alone and in combination with irinotecan for KRAS mutant metastatic colorectal cancer: Outcome and results of KRAS mutational analysis in plasma 2013 5
32. L. Saltz, Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer 2012 5
33. C. Mao, PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis 2012 5
34. S. Wu, PIK3CA mutation is associated with poor survival among patients with metastatic colorectal cancer following anti-EGFR monoclonal antibody therapy: a meta-analysis 2013 5
35. J. Huang, Pilot experience with adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup N0147 5
36. F. Petrelli, Prognostic factors for survival with bevacizumab-based therapy in colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of 11,585 patients 2015 5
37. T. J. Price, Prognostic impact and the relevance of PTEN copy number alterations in patients with advanced colorectal cancer (CRC) receiving bevacizumab 2013 5
38. F. Sclafani, Prognostic role of the LCS6 KRAS variant in locally advanced rectal cancer: results of the EXPERT-C trial 2015 5
39. S. Stintzing, Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group 2013 5
40. Y. Y. Juo, Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis 2014 5
41. J. Taieb, Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: Post-HOC analyses of the PETACC8 phase III trial 2014 5
42. S. Nopel-Dunnebacke, Prognostic value of microsatellite instability and p53 expression in metastatic colorectal cancer treated with oxaliplatin and fluoropyrimidine-based chemotherapy 2014 5
43. J. Sastre, Prognostic value of the combination of circulating tumor cells plus KRAS in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy plus bevacizumab

2013 5
44. R. Giampieri, Prospective study of a molecular selection profile for RAS wild type colorectal cancer patients receiving irinotecan-cetuximab 2015 5
45. J. Tabernero, Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study 2015 5
46. C. R. Garrett, Randomized phase 2 study of pegylated SN-38 (EZN-2208) or irinotecan plus cetuximab in patients with advanced colorectal cancer 2013 5
47. D. Pectasides, Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer 2015 5
48. R. Yaeger, RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer 2015 5
49. E. Segelov, Response to cetuximab with or without irinotecan in patients with refractory metastatic colorectal cancer harboring the KRAS G13D mutation: Australasian gastro-intestinal trials group ICECREAM study 2016 5
50. N. P. Tang, Risk/benefit profile of panitumumab-based therapy in patients with metastatic colorectal cancer: evidence from five randomized controlled trials 2014 5
51. M. A. Khattak, Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials 2015 5
52. E. Diaz-Rubio, Role of Kras status in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: a TTD group cooperative study 2012 5
53. J. R. Hecht, SPIRITT: A randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer 2015 5
54. X. X. Li, L. Liang, L. Y. Huang and S. J. Cai Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer 2015 5
55. M. Ishiguro, H. Mochizuki, N. Tomita, Y. Shimada, K. Takahashi, K. Kotake, M. Watanabe, Y. Kanemitsu, H. Ueno, T. Ishikawa, H. Uetake, S. Matsui, S. Teramukai and K. Sugihara Study protocol of the SACURA trial: a randomized phase III trial of efficacy and safety of UFT as adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer 2012 5
56. G. Folprecht, Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study) 2014 5
57. I. J. Dahabreh, Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer 2011 5
58. J. Primrose, Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial 2014 5
59. A. F. Di Narzo, S. Test of four colon cancer risk-scores in formalin fixed paraffin embedded microarray gene expression data 2014 5
60. M. Hoyle, L. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model

2013 5
61. M. Kataoka, The COMET Open-label Phase II Study of Neoadjuvant FOLFOX or XELOX Treatment Combined with Molecular Targeting Monoclonal Antibodies in Patients with Resectable Liver Metastasis of Colorectal Cancer 2016 5
62. R. F. Liang and L. L. Zheng The efficacy and safety of panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from five randomized controlled trials 2015 5
63. H. Q. Ying, The involvement of Kras gene 3′-UTR polymorphisms in risk of cancer and influence on patient response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis 2014 5
64. J. W. Toh, The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy 2016 5
65. J. Zabaleta, The Presence of Mutations in the K-RAS Gene Does Not Affect Survival after Resection of Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer 2014 5
66. G. Bruera, The prevalent KRAS exon 2 c.35 G>A mutation in metastatic colorectal cancer patients: A biomarker of worse prognosis and potential benefit of bevacizumab-containing intensive regimens? 2015 5
67. G. Safaee Ardekani, The Prognostic Value of BRAF Mutation in Colorectal Cancer and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis 2012 5
68. D. W. Sommeijer, The relationship between rash, tumour KRAS mutation status and clinical and quality of life outcomes in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab in the NCIC CTG/AGITG CO.17 2014 5
69. F. V. Negri, Thymidylate synthase, topoisomerase-1 and microsatellite instability: Relationship with outcome in mucinous colorectal cancer treated with fluorouracil 2013 5
70. K. L. G. Spindler, I. J. Christensen, H. J. Nielsen, A. Jakobsen and N. Brünner TIMP-1 and CEA as biomarkers in third-line treatment with irinotecan and cetuximab for metastatic colorectal cancer 2015 5
71. L. S. Tarpgaard, TIMP-1 is under regulation of the EGF signaling axis and promotes an aggressive phenotype in KRAS-mutated colorectal cancer cells: A potential novel approach to the treatment of metastatic colorectal cancer 2016 5
72. L. Zong, Tracking the Correlation Between CpG Island Methylator Phenotype and Other Molecular Features and Clinicopathological Features in Human Colorectal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis 2016 5
73. M. Karthaus, L. Schwartzberg, F. Rivera, G. Fasola, J. L. Canon, H. Yu, K. S. Oliner and W. Y. Go Updated overall survival (OS) analysis of novel predictive KRAS/NRAS mutations beyond KRAS exon 2 in PEAK: A 1st-line phase 2 study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC) 2013 5
74. H. Piessevaux, M. Buyse, M. Schlichting, E. Van Cutsem, C. Bokemeyer, S. Heeger and S. Tejpar Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab 2013 5
75. C. T. Harbison, Validation of companion diagnostic for detection of mutations in codons 12 and 13 of the KRAS gene in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of the NCIC CTG CO.17 trial 2013 5
76. F. Wen, Which is false: oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 2013 5
77. G. Bruera, Worse prognosis of KRAS c.35 G > A mutant metastatic colorectal cancer (MCRC) patients treated with intensive triplet chemotherapy plus bevacizumab (FIr-B/FOx)

2013 5
78. W. D. Shen, H. L. Chen and P. F. Liu EGFR gene copy number as a predictive biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer treatment: a meta-analysis 2014 5
79. Z. Y. Yang, EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies: A meta-analysis 2012 5
80. Z. Jiang, C. Li, F. Li and X. Wang EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis 2013 5
81. D. Lambrechts, Evaluation of efficacy and safety markers in a phase II study of metastatic colorectal cancer treated with aflibercept in the first-line setting 2015 5

No evalúa los desenlaces de interés

1. C. Clancy, BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis 2013 4
2. M. J. Magnetta Connecting cancer biology and clinical outcomes to imaging in KRAS mutant and wild-type colorectal cancer liver tumors following selective internal radiation therapy with yttrium-90 2016 4
3. T. S. Maughan, A feasibility study testing four hypotheses with phase II outcomes in advanced colorectal cancer (MRC FOCUS3): a model for randomised controlled trials in the era of personalised medicine? 2014 4
4. V. Velenik, Cetuximab in preoperative treatment of rectal cancer-term outcome of the XERT trial 2012 4
5. K. Ng, Phase II study of everolimus in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma previously treated with bevacizumab-, fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based regimens 2013 4
6. M. Peeters, Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials 2015 4
7. V. Morris, Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer 2014 4
8. C. Rosty, Should the grading of colorectal adenocarcinoma include microsatellite instability status? 2014 4

Resumen, poster o carta al editor

1. J. F. Seligmann, Exploring outcomes of RAS-mutant (RAS mut) advanced colorectal cancer (aCRC) treated with chemotherapy: Analysis from 2254 patients (pts) in randomised clinical trials (RCTs) 2016 1
2. F. Rivera, Final analysis of the PEAK trial: Overall survival (OS) and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 + either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (mCRC) 2015 1
3. T. W. Kim Final results from a phase III trial evaluating panitumumab (pmab) + best supportive care (BSC) vs BSC in chemorefractory wild-type (WT) ERAS exon 2 and WT

RAS metastatic colorectal cancer (mCRC) 2016 1
4. T. Aparicio, Final results of PRODIGE 9, a randomized phase III comparing no treatment to bevacizumab maintenance during chemotherapy-free intervals in metastatic colorectal cancer 2016 1
5. A. Falcone FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): Updated survival results and final molecular subgroups analyses 2015 1
6. Y. Deng Folfoxiri with or without cetuximab as first-line treatment of patients with non-resectable liver, only metastatic colorectal cancer and KRAS/NRAS wild type (FOCULM study) 2015 1
7. D. P. Modest Influence of KRAS exon 2 mutation variants as well as NRASand BRAF-mutations on outcome of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving combination chemotherapy with or without bevacizumab 2016 1
8. M. Peeters, KRAS/NRAS and BRAF mutations in the 20050181 study of panitumumab + FOLFIRI for the 2nd-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated analysis 2014 1
9. F. A. Sinicrope Molecular markers and survival after recurrence in stage III colon cancers from NCCTG N0147 and NSABP C-08 adjuvant chemotherapy trials 2016 1
10. E. Van Cutsem Outcome according to tumor RAS mutation status in crystal study patients with metastatic colorectal cancer randomized to FOLFIRI with or without cetuximab as first-line treatment 2014 1
11. C. BokemeyerOutcome according to tumor RAS mutation status in opus study patients with metastatic colorectal cancer randomized to FOLFOX4 with or without cetuximab as first-line treatment 2014 1
12. J. A. Palshof Outcome of cetuximab plus irinotecan in relation to RAS and BRAF mutational status in patients with colorectal cancer prior treated with a fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan 2016 1
13. A. L. Martin Overall survival in metastatic colorectal cancer (MCRC) patients receiving 2nd-line therapy: A systematic review 2012 1
14. F. A. Sinicrope Overall survival result and outcomes by KRAS, BRAF, andDNA mismatch repair in relation to primary tumor site in colon cancers from a randomized trial of adjuvant chemotherapy: NCCTG (Alliance) N0147 2014 1
15. M. T. Seymour Panitumumab in combination with irinotecan for chemoresistant advanced colorectal cancer: Results of PICCOLO, a large randomised trial with prospective molecular stratification 2011 1
16. J. Tabernero Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFm CRC) 2016 1
17. M. Sorich, BRAF V600E and survival benefit of antiEGFR monoclonal antibody (mAb) therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis 2015 1
18. O. Lock, Angiogenic markers of response to neoadjuvant therapy and long-term prognosis in locally advance rectal cancers-a critical analysis of available data 2014 1
19. N. Yarom Anti-EGFR monoclonal antibodies (MAb) combined with chemotherapy in metastatic colon cancer (mCRC) patients (pts): Meta-analysis of randomized trials 2014 1
20. A. Dasari A phase II and co-clinical study of an AKT inhibitor in patients (pts) with biomarker-enriched, previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) 2016 1
21. S. Qin, A prospective, multicenter, observational study of bevacizumab in combined with chemotherapy as first-line or second-line treatment in Chinese metastatic colorectal cancer 2016 1

22. D. Kim, Y. S. Association of right-sided colon cancer with poor efficacy of cetuximab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer 2016 1
23. F. A. Sinicrope Association of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) with molecular subtype and prognosis in stage III colon cancers (CC) from a FOLFOX-based adjuvant chemotherapy trial 2016 1
24. F. Innocenti, A genome-wide association study (GWAS) of overall survival (OS) in 609 metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with chemotherapy and biologics in CALGB 80405 2015 1
25. R. D. Huhn, A phase 3 open-label, randomized, multicenter study of Imprime PGG in combination with cetuximab in patients with KRAS wild type metastatic colorectal cancer 2015 1
26. S. Cascinu, A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (cetuximab/irinotecan followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by cetuximab/irinotecan) in metastatic K-RAS wt colorectal cancer (mCC) patients, refractory to FOLFIRI/Bevacizumab) 2015 1
27. S. Cascinu, A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab 2015 1
28. Development of a phase Ib/IIa proof-of-concept study of imalumab (BAX69), a first-in-class anti-macrophage migration inhibitory factor (MIF) antibody, as the 3rd or 4th line treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) 2015 1
29. K. Yamazaki, A randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: West Japan Oncology Group study 4407G (WJOG4407G) 2014 1
30. S. Kubicka, Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first disease progression (PD) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV-based therapy: Outcomes according to KRAS status and first-line CT backbone in the ML18147 study 2014 1
31. S. Stintzing, Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients 2013 1
32. B. Samson, Bevacizumab (Bev) with or without erlotinib as maintenance therapy, in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Exploratory analysis according to KRAS status in the gercor DREAM phase III trial 2013 1
33. J. D. Shapiro, Analysis of plasma biomarkers potentially associated with antiangiogenic resistance in NCIC CTG/AGITG CO.20: A phase III randomized trial of cetuximab (CET) plus either brivanib alaninate (BRIV) or placebo in patients (pts) with chemotherapy refractory, k-RAS wild-type (WT), metastatic colorectal carcinoma (mCRC) 2012 1
34. T. Cartwright, Clinical outcomes of bevacizumab used in community oncology metastatic colorectal cancer (MCRC) patients with confirmed KRAS-status 2012 1
35. S. Venderbosch, T. Deficient mismatch repair (dMMR) and BRAF mutation (MT) status in patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (MCRC): A meta-analysis of the CAIRO, CAIRO2, coin and focus studies 2012 1
36. A. J. Weickhardt, Dual targeting of the epidermal growth factor receptor using the combination of cetuximab and erlotinib: preclinical evaluation and results of the phase II DUX study in chemotherapy-refractory, advanced colorectal cancer 2012 1
37. J. Tabernero, A phase 2b, double-blind, randomized study evaluating the efficacy and safety of sorafenib (SOR) compared with placebo (PBO) when administered in combination with chemotherapy (Modified FOLFOX6) for first-line treatment (tx) of patients

(Pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). The RESPECT trial 2011 1
38. J. Huang, Adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup phase III trial N0147 2011 1
39. S. Stintzing, Amphiregulin and epiregulin expression predicts for treatment efficacy in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with cetuximab plus capiri or capox. Analysis of the German aio crc group trial: KRK-0204 2011 1
40. E. G. Chiorean, Phase I/II study of everolimus (E) with irinotecan (Iri) and cetuximab (C) in 2nd line metastatic colorectal cancer (mCRC): Hoosier Cancer Research Network GI05-102 2015 1
41. R. M. Goldberg, Phase II study of EZN-2208 (PEG-SN38) with or without cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) 2012 1
42. 1 Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC) 2012 1
43. A. Mohamed, PIK3CA/BRAF mutations negatively affect outcome of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with front line anti-EGFR monoclonal antibodies: Meta-analysis results 2015 1
44. H. Tamagawa, Prespecified subgroup analyses in WJOG4407G trial, a randomized phase III trial of MFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab in first-line treatment for metastatic colorectal cancer 2014 1
45. E. C. Smyth, Prognostic and predictive effect of microsatellite instability (MSI) in MAGIC 2015 1
46. N. Personeni, Prognostic factors in KRAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) treated with biweekly cetuximab (C) plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI): A phase II study 2013 1
47. R. Dienstmann, Prognostication using molecular (mol) markers and clinicopathological (clpath) features in high-risk stage II/III colon cancer (CC) 2016 1
48. J. Tabernero, RAISE: A randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (CRC) progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab (bev), oxaliplatin (ox), and a fluoropyrimidine (fp) 2015 1
49. A. T. C. Chan, Randomized phase II study of erlotinib (ERL) in two different schedules with concomitant modified XELOX in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Correlation with serial serum levels of amphiregulin (AMR) and transforming growth factor receptor-alpha (TGFa) 2013 1
50. M. D. Vincent, Randomized phase II trial of capecitabine (X) versus X plus erlotinib (E) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Differential impact of KRAS 1
51. K. Tveit, Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group 2011 1
52. S. Siena, Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Results by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 1
53. D. G. Pectasides, Randomized phase III trial of FOLFOX versus XELOX as adjuvant chemotherapy in patients with early-stage colorectal adenocarcinoma 2014 1
54. R. Burkes, Randomized, open-label, phase 3 study of panitumumab (Pmab) with folfox4 vs folfox4 alone as 1st-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) ?

The role of hypomagnesemia (Hypomag) on efficacy 2011 1
55. F. Sclafani, RAS mutations in EXPERT-C, a randomized phase II trial of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) and chemoradiotherapy (CRT) with or without cetuximab (C) in MRI-defined, high-risk rectal cancer (RC) 2014 1
56. F. Ciardiello, Regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from 683 Italian patients treated in the open-label phase IIIB CONSIGN study 2015 1
57. M. Peeters, Resection rates and survival in patients with wild-type KRAS/NRAS metastatic colorectal cancer and liver metastases: Data from the PRIME study 2013 1
58. T. Yoshino, Results of a multicenter, randomized, double-blind, phase iii study of TAS-102 vs Placebo, with best supportive care (BSC), in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) refractory to standard therapies (recourse) 2014 1
59. J. C. Bendell, Results of the X-PECT study: A phase III randomized double-blind, placebo-controlled study of perifosine plus capecitabine (P-CAP) versus placebo plus capecitabine (CAP) in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) 2012 1
60. A. Sobrero, Review of RAISE, a randomized, double-blind, multicenter phase iii study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (PTS)with metastatic colorectal carcinoma (MCRC) progressive during or following first-line combination therapywith bevacizumab (BEV), oxaliplatin (OX), and a fluoropyrimidine (FP): Primary results and subgroup analysis by KRAS status 2015 1
61. S. Kopetz, S1406: Randomized phase II study of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC) 2015 1
62. N. Nagata, Safety and efficacy of mFOLFOX6 + panitumumab combination therapy and 5-FU/LV + panitumumab combination therapy in patients with chemotherapy-naive metastatic colorectal cancer (SAPPHIRE) 2015 1
63. A. F. Sobrero, Safety and tolerability of regorafenib (REG) in Italian patients: Subgroup analysis of the phase III CORRECT study in metastatic colorectal cancer (mCRC) 2014 1
64. I. B. Tan, Somatic K-RAS mutation is predictive in colorectal cancer, but is it prognostic? a systematic review and meta-analysis 2012 1
65. E. Samalin, Sorafenib (Soraf) and irinotecan (Iri) combination for pretreated RAS-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: A multicentre randomized phase II trial (NEXIRI 2- PRODIGE 27) 2016 1
66. J. R. Hecht, SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second -line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC) 2013 1
67. C. Cremolini, Subgroup analyses in RAS mutant, BRAF mutant and “allwt” metastatic colorectal cancer patients treated with folfoxiri plus bevacizumab (BEV) or folfiri plus BEV in the tribe study 2014 1
68. J. Taieb, Subgroup analyses results of the PETACC8 phase III trial comparing adjuvant FOLFOX4 with or without cetuximab (CTX) in resected stage III colon cancer (CC) 2013 1
69. E. Van Cutsem, Subgroup analysis by KRAS status in RAISE: A randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression during or following first-line combination therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine 2015 1
70. G. P. Kim, Subgroup analysis of patients enrolled in the United States in the CORRECT phase 3 trial of the multikinase inhibitor regorafenib (REG) in metastatic colorectal cancer (mCRC) 2015 1

71. D. J. Jonker, The NCIC CTG and AGITG CO.23 trial: A phase III randomized study of BBI608 plus best supportive care (BSC) versus placebo (PBO) plus BSC in patients (Pts) with pretreated advanced colorectal carcinoma (CRC) 2014 1
72. J. Y. Douillard, The prime study: Survival outcomes in patients with KRAS/NRAS wild-type metastatic colorectal cancer and non-liver-limited disease 2014 1
73. C. W. L. Chua, The prognostic impact of KRAS mutation in colorectal cancer patients: A meta-analysis of phase III clinical trials 2014 1
74. J. S. Verhulst and W. P. Ceelen The prognostic significance of mucinous differentiation in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis 2011 1
75. M. Siddiqui, The role of cell-free circulating tumor DNA (ctDNA) defined by kras and tP53 mutations in the assessment of colorectal cancer recurrence: A meta-analysis 2016 1
76. F. Sclafani, TP53 mutational status and cetuximab benefit in rectal cancer: 5-year results of the EXPERT-C trial 2014 1
77. C. Bokemeyer, Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab 2014 1
78. L. Ye, D. Zhu, Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following cetuximab with chemotherapy: A randomized, controlled study 2012 1
79. I. Jawed, Twenty years of chemotherapy for colorectal cancer (CRC): Progress made, insights gleaned 2012 1
80. F. Sclafani, D. Cunningham, J. Tabernero, B. Glimelius, A. Cervantes, C. Peckitt, D. Tait, G. Brown, D. Gonzalez De Castro and I. Chau Updated survival analysis of EXPERT-C, a randomized phase II trial of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) and chemoradiotherapy (CRT) with or without cetuximab in MRI-defined high risk rectal cancer patients 2013 1
81. H. S. Hochster Use of anti-EGFR antibodies in first-line therapy of metastatic CRC 2013 1
82. K. Oliner, Evaluation of gene mutations beyond KRAS as predictive biomarkers of response to panitumumab in a randomized, phase III monotherapy study of metastatic colorectal cancer (mCRC) 1
83. M. Peeters, Evaluation of individual codon 12 and 13 mutant (MT) KRAS alleles as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab (pmab) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) 2011 1
84. P. Laurent-Puig, Evaluation of miR 31 3p as a biomarker of prognosis and panitumumab benefit in RAS-wt advanced colorectal cancer (aCRC): Analysis of patients (pts) from the PICCOLO trial 2015 1
85. M. Peeters, Evaluation of panitumumab (PMAB) plus FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) receiving prior bevacizumab (BEV) in study 20050181 2011 1
86. M. Luckerath, Evaluation of prognostic markers in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with a bevacizumab (BEV) based chemotherapy (CTX) at the West German Cancer Center 2016 1

Anexo 9. Evaluación de calidad de los estudios incluidos

Pregunta 1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

Revisiones sistemáticas – Herramienta AMSTAR

Criterio / Estudio	Tinmouth, 2014 (703)
1. ¿Fue un diseño “a priori”?	Si
2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	No
3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	Si
4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?	No
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	Si
6. ¿Se entregan las características de los estudios?	Si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	No Aplica
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	No
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?	Si
Puntaje total	**7/10**

Pregunta 2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

Revisiones sistemáticas – Herramienta AMSTAR

Criterio / Estudio	Theophilus, 2014 (2006)	Sajid 2014 (1731)	Wang 2016 (Manual)	Fujiya 2015 (Manual)
1. ¿Fue un diseño “a priori”?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	No	No	Sí	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	Sí	Sí	Sí	No
4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?	No responde	No responde	Sí	Sí
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	No	No	No	No
6. ¿Se entregan las características de los estudios?	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	Sí	Sí	No	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	Sí	Sí	No	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	Sí	Sí	Sí	Sí

Criterio / Estudio	Theophilus, 2014 (2006)	Sajid 2014 (1731)	Wang 2016 (Manual)	Fujiya 2015 (Manual)
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	Sí	No	No	Sí
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?	Sí	Sí	Sí	Sí
Puntaje total	**8/10**	**7/10**	**7/11**	**9/11**

Ensayos clínicos – Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane

Dominio	Deijen 2016 (419)	Horuichi 2016 (777)
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo	Bajo
Ocultación de la asignación	No es claro	Alto
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	No es claro	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	No es claro	No es claro
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores (DO)	Bajo	Bajo
Cegamiento de los evaluadores (DS)	Bajo	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	Bajo	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	Bajo	No es claro
Sesgo de desgaste		

Dominio	Deijen 2016 (419)	Horuichi 2016 (777)
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	No es claro	Bajo
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	No es claro	Bajo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de resultados	Bajo	Bajo
Otros sesgos		
Ninguno identificado	Bajo	Bajo

DO: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

Cohortes - Herramienta SIGN

Dominio	(171) Bertelsen 2015	(1172) Storli 2014	Patel 2014 (1554)	Mohamed 2014 (1364)	La Torre 2014 (2040)	Park 2013 (1541)	Li 2011 (1172)	Kiriyama 2012 (1017)
1.1. El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada	Bien abarcado	Bien abarcado	No aplicable	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.2. Los dos grupos bajo estudio son seleccionados de poblaciones fuente que son comparables en todos los aspectos distintos al factor bajo investigación	Bien abarcado	Pobremente tratado	No tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado	Adecuadamente tratado

Dominio	(171) Bertelsen 2015	(1172) Storli 2014	Patel 2014 (1554)	Mohamed 2014 (1364)	La Torre 2014 (2040)	Park 2013 (1541)	Li 2011 (1172)	Kiriyama 2012 (1017)
1.3. El estudio indica cuántas de las personas convocadas a participar en cada uno de los grupos en estudio, aceptaron participar	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.4. La probabilidad de que algunos sujetos elegibles podrían tener el desenlace en el momento del enrolamiento es evaluada y tenida en cuenta en el análisis	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No applicable
1.5. ¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo del estudio abandonaron el estudio antes de la finalización del mismo?	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No se reporta	No aplicable	No aplicable	5% en grupo laparoscopia y 6% en grupo cirugía abierta	No aplicable
1.6. Se hace una comparación entre todos los participantes completos y aquellos que se perdieron durante el seguimiento, por categoría de exposición.	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No tratado	No aplicable
1.7. Los desenlaces están claramente definidos	Bien abarcado	Bien abarcado	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.8. La evaluación de los resultados se hace ciego a la condición de exposición.	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Pobremente tratado	No aplicable
1.9. Cuando el cegamiento no fue posible, hay cierto reconocimiento de que el conocimiento del estado de exposición podría haber influido en la evaluación del desenlace	No tratado	Pobremente tratado	No tratado	No tratado	No tratado	No tratado	No tratado	No tratado

Dominio	(171) Bertelsen 2015	(1172) Storli 2014	Patel 2014 (1554)	Mohamed 2014 (1364)	La Torre 2014 (2040)	Park 2013 (1541)	Li 2011 (1172)	Kiriyama 2012 (1017)
1.10. La medida de evaluación de la exposición es confiable	Bien abarcado	Bien abarcado	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado	Adecuadamente tratado
1.11. La evidencia de otras fuentes es utilizada para demostrar que el método de la evaluación del desenlace es válido y confiable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.12. El nivel de exposición o el factor pronóstico es evaluado más de una vez	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.13. Los principales confusores potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis	Bien abarcado	Pobremente tratado	Pobremente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado	Bien abarcado	Adecuadamente tratado	Pobremente tratado
1.14. ¿Han sido provistos los intervalos de confianza?	Sí	No	No	No	No	No	No	No
2.1. ¿Qué tan bien se llevó a cabo el estudio para minimizar el sesgo o la confusión, y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique ++, +, o -	++	+	+	+	+	++	+	+
2.2. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación sobre la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está usted seguro que el efecto global es debido a la intervención en estudio?	Sí	No	No	No	No	No	No	No

Dominio	(171) Bertelsen 2015	(1172) Storli 2014	Patel 2014 (1554)	Mohamed 2014 (1364)	La Torre 2014 (2040)	Park 2013 (1541)	Li 2011 (1172)	Kiriyama 2012 (1017)
2.3. ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí
2.4. Resuma las conclusiones de los autores. Adicione cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio, y la medida en que responde la pregunta.	Excisión mesocólica completa se asoció con mejor supervivencia libre de enfermedad, comparado con resección convencional.	La escisión mesocólica completa mejoró la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer de colon estadío I y II, comparado con escisión estándar	No se observan diferencias en supervivencia global o recurrencia local significativa en 10 años de seguimiento entre las estrategias evaluadas	Laparoscopia es segura comparada con resección abierta, y superior en desenlaces a corto y largo plazo	Resección segmentada abierta/laparoscópica puede ser segura y efectiva, comparada con resección estándar	Escisión rectal laparoscópica en cáncer rectal es segura con aceptables desenlaces oncológicos, comparada con cirugía abierta	Ambas estrategias son similares para desenlaces a largo plazo.	La DSE tiene menos complicaciones que LAP con una tasa favorable de resección en bloque y curativa; es una opción viable sólo en pacientes con cáncer colorectal con riesgo nulo de metástasis linfáticas

Pregunta 3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Revisiones sistemáticas – Herramienta AMSTAR

Criterio / Estudio	Baratti, 2016 (47)	Chua, 2013 (132)
1. ¿Fue un diseño “a priori”?	No	No
2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	No	No
3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	Si	Si
4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?	Si	Si
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	Si	Si
6. ¿Se entregan las características de los estudios?	Si	Si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	Si	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	Si	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	No Aplica	No Aplica
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	No	No
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?	Si	No
Puntaje total	**7/10**	**6/10**

Ensayos clínicos – Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane

Dominio	Cashin, 2016 (105)
Sesgo de selección	
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Bajo riesgo
Sesgo de realización	

Dominio	Cashin, 2016 (105)
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	Alto riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	Alto riesgo
Sesgo de detección	
Cegamiento de los evaluadores (DO)	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores (DS)	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	Alto riesgo
Sesgo de desgaste	
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	Riesgo no claro
Sesgo de notificación	
Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo
Otros sesgos	
Ninguno identificado	Bajo riesgo

DO: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

Pregunta 4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Revisiones sistemáticas – Herramienta AMSTAR

Criterio / Estudio	Kumachev 2015 (729)	Chan 2015 (221)	(1041) Pietrantonio 2015	(Manual) Khattak 2015	Zhao 2016 (1539)
1. ¿Fue un diseño “a priori”?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	Sí	No	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	No	Sí	Sí	Sí	No
6. ¿Se entregan las características de los estudios?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	Sí	Sí	Sí	No	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	Sí	Sí	Sí	No	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	Sí	No	Sí	Sí	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	Sí	Sí	No	No	Sí
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Criterio / Estudio	Kumachev 2015 (729)	Chan 2015 (221)	(1041) Pietrantonio 2015	(Manual) Khattak 2015	Zhao 2016 (1539)
Puntaje total	10/11	9/11	10/11	8/11	10/11

Ensayos clínicos – Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane

Dominio	(854) Masi 2016	(987) Passardi 2015	(1010) Peeters 2014	(364) Douillard 2014	(122) Bennouna 2013	(1071) Primrose 2014	(Manual) Seymour 2013
Sesgo de selección							
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ocultación de la asignación	No es claro	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro	No es claro
Sesgo de realización							
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	No es claro	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	No es claro	Alto	No es claro	No es claro	No es claro	No es claro	No es claro
Sesgo de detección							
Cegamiento de los evaluadores (DO)	No es claro	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cegamiento de los evaluadores (DS)	No es claro	No es claro	Bajo	Bajo	No es claro	No es claro	No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	No es claro	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	No es claro	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro	No es claro
Sesgo de desgaste							
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	No es claro	Bajo	No es claro	No es claro	Bajo	No es claro	No es claro

Dominio	(854) Masi 2016	(987) Passardi 2015	(1010) Peeters 2014	(364) Douillard 2014	(122) Bennouna 2013	(1071) Primrose 2014	(Manual) Seymour 2013
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	No es claro	Bajo	No es claro	No es claro	Bajo	No es claro	No es claro
Sesgo de notificación							
Notificación 593ellow593nt de resultados	Bajo	No es claro	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro	No es claro
Otros sesgos							
Ninguno identificado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	No es claro	No es claro

DO: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

Ensayos clínicos (continuación)

Dominio	(365) Douillard 2013	(1065) Price 2014					
Sesgo de selección							
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo	Bajo					
Ocultación de la asignación	Bajo	No es claro					
Sesgo de realización							
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	Bajo	Bajo					
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	Bajo	No es claro					
Sesgo de detección							
Cegamiento de los evaluadores (DO)	Bajo	Bajo					

Dominio	(365) Douillard 2013	(1065) Price 2014					
Cegamiento de los evaluadores (DS)	Bajo	No es claro					
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	Bajo	Bajo					
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	Bajo	Bajo					
Sesgo de desgaste							
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	No es claro	Bajo					
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	No es claro	Bajo					
Sesgo de notificación							
Notificación 594ellow594nt de resultados	Bajo	Bajo					
Otros sesgos							
Ninguno identificado	Bajo	Bajo					

DO: Para desenlaces objetivos; **DS**: Para desenlaces subjetivos

Pregunta 5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?

Revisiones sistemáticas – Herramienta AMSTAR

Criterio / Estudio	Webber, 2015 (id 929)	Therkildsen, 2015 (id 858)	Rowland, 2015 (id 689)
1. ¿Fue un diseño “a priori”?	Sí	Sí	Sí
2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	Sí	Sí	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?	No	Si	No
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	Sí	Si	No
6. ¿Se entregan las características de los estudios?	Sí	Si	Sí
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	Sí	No	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	Sí	No	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	Sí	Sí	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	No	Si	Sí
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?	Sí	Sí	Si
Puntaje total	**9 / 11**	**9 / 11**	**9/11**

Estudios Observacionales – Herramienta SIGN

Dominio	Yang y col. 2015 (ECR)	Klingbiel y col. 2014 (ECP)	Modest y col. 2016
Sección 1: validez interna			
1.1. El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Adecuadamente tratado
1.2. Los dos grupos bajo estudio son seleccionados de poblaciones fuente que son comparables en todos los aspectos distintos al factor bajo investigación	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Pobremente tratado
1.3. El estudio indica cuántas de las personas convocadas a participar en cada uno de los grupos en estudio, aceptaron participar	No reportado	No reportado	No reportado
1.4. La probabilidad de que algunos sujetos elegibles podrían tener el desenlace en el momento del enrolamiento es evaluada y tenida en cuenta en el análisis	No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.5. ¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo del estudio abandonaron el estudio antes de la finalización del mismo?	No reportado	No reportado	No reportado
1.6. Se hace una comparación entre todos los participantes completos y aquellos que se perdieron durante el seguimiento, por categoría de exposición.	No aplicable	No aplicable	No aplicable
1.7. Los desenlaces están claramente definidos	Adecuadamente tratado	Bien abarcado	Bien abarcado
1.8. La evaluación de los resultados se hace ciego a la condición de exposición.	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado
1.9. Cuando el cegamiento no fue posible, hay cierto reconocimiento de que el conocimiento del estado de exposición podría haber influido en la evaluación del desenlace	No aplicable	No aplicable	No aplicable

Dominio	Yang y col. 2015 (ECR)	Klingbiel y col. 2014 (ECP)	Modest y col. 2016
1.10. La medida de evaluación de la exposición es confiable	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Pobremente tratado
1.11. La evidencia de otras fuentes es utilizada para demostrar que el método de la evaluación del desenlace es válido y confiable	No reportado	No tratado	No tratado
1.12. El nivel de exposición o el factor pronóstico es evaluado más de una vez	No tratado	No reportado	No tratado
1.13. Los principales confusores potenciales son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis	Adecuadamente tratado	Adecuadamente tratado	Pobremente tratado
1.14. ¿Han sido provistos los intervalos de confianza?	Sí	Sí	Sí
Sección 2: Evaluación global del estudio			
2.1. ¿Qué tan bien se llevó a cabo el estudio para minimizar el sesgo o la confusión, y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique ++, +, o -	+	++	+
2.2. Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación sobre la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está usted seguro que el efecto global es debido a la intervención en estudio?	Sí	Sí	Sí
2.3. ¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Sí	Sí	Sí

Dominio	Yang y col. 2015 (ECR)	Klingbiel y col. 2014 (ECP)	Modest y col. 2016
2.4. Resuma las conclusiones de los autores. Adicione cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio, y la medida en que responde la pregunta.	Pacientes con microsatélite estable o con inestabilidad de bajo grado (MSS/MSI-L) con quimioterapia adyuvante con 5 FU tienen mejor SLE que aquellos sin quimioterapia adyuvante (HR 5,16; IC 95 % 2,90 a 9,18; p < 0.001), no siendo así para el grupo MSI-H (p = 0.696).	El estatus de inestabilidad es un factor predictivo de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer colorrectal estadio II en tratamiento con 5-FU. Aquellos con inestabilidad de alto grado (MSI-H) mantienen su ventaja de supervivencia en comparación con los pacientes con MSS. Asimismo, la adición de irinotecán no tiene ningún beneficio añadido.	No se encontró diferencias entre NRAS mutado y NRAS nativo en los desenlaces evaluados. Sin embargo la presencia de NRAS (3.1%) mutado fue menos frecuente en esta cohorte que en reportes previos. El análisis fue basado en información proveniente de 5 estudios, en dos de los cuales no hubo medición de este marcador lo que afecto la identificación de pacientes.

Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE

Pregunta 1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

Pregunta: Entrenamiento con 150 procedimientos vs procedimientos con más de 250 procedimientos para diagnóstico de cáncer

Bibliografía: Tinmouth J, Kennedy EB, Baron D, Burke M, Feinberg S, Gould M, et al. Colonoscopy quality assurance in Ontario: Systematic review and clinical practice guideline. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2014;28(5):251-74.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Entrenamiento con 250 procedimientos	Entrenamiento con 150 procedimientos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de intubación cecal (Seguimiento a dos año; evaluado con % de Intubación cecal) | 1 estudio												
1	Estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3888/4227 (92%)	3529/4227 (83.5%)	RR 1.1 (1.08 a 1.12)	83 más por 1000 (de 67 mas a 100 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	

Se encontró un gradiente dosis respuesta

Se sugiere que en promedio 275 procedimientos son necesarios para alcanzar la competencia

Autor(es): Juan Alzate

Pregunta: ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

Bilbiografía: Tinmouth J, Kennedy EB, Baron D, Burke M, Feinberg S, Gould M, et al. Colonoscopy quality assurance in Ontario: Systematic review and clinical practice guideline. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2014;28(5):251-74.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Colonoscopia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de detección de adenomas (evaluado con: Número de adenomas detectados)												
13	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Las tasas de detección de adenomas, las cuales fueron significativamente variables, (dese 12% hasta 62%), hicieron que los autores determinaran que no es posible especificar un objetivo auditable o alcanzable para este indicador.				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Tasa de detección de pólipos (evaluado con: Número de 600ellow600 detectados)												
13	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	40/100 (40.0%)		no estimable		⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Tasa de detección de 600ellow600 (4.2 mins de retiro vs 5.7 mins) (evaluado con: Tiempo de retiro del colonoscopio en minutos)												
13	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La presente revisión sistemática encontró varios estudios que evaluaron la relación entre tasa de detección de adenomas y tasa de detección de pólipos. Un estudio encontró una correlación entre los dos indicadores de r = 0,88 (IC 95% 0,78% a 0,94%) en una población asintomática de riesgo promedio con resultados positivos de la prueba de sangre oculta en heces.				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Colonoscopia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Calidad de preparación del intestino (evaluado con: % de colonoscopias con inadecuada preparación del intestino)												
13	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La preparación del intestino es reportada como un indicador esencial de la calidad de la colonoscopia porque una inadecuada preparación está asociada a una baja tasa de detección de pólipos, y los documentos identificados proponen un máximo de 10 % de colonoscopias con inadecuada preparación del intestino				⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Sangrado posterior a la colonosopia (evaluado con: Tasa de sangrados)												
9	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Dos estudios informaron una tasa de sangrado después de la polipectomía menor al 1%. El estudio con la tasa más alta incluyó pacientes que se sometieron a colonoscopia por razones diferentes a la detección, incluyendo signos y síntomas, antecedentes familiares y control de pólipos (0,94% de sangrado). Se informó una tasa de sangrado posterior a la polipectomía de 0,50 % en escenario de tamización. Un metaanálisis que incluyó 12 estudios, reportó sangrado mayor en 12 de cada 10.000 procedimientos en pacientes asintomáticos, sin reportar datos independientes para polipectomía. La frecuencia de sangrado para pacientes con polipectomía varió entre 0,40% y 0,48%.				⊕⊕◯◯ BAJA	
Tasa de perforaciones												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Colonoscopia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
9	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Los mismos estudios reportaron tasas de perforación generalmente menores de 1 por cada 1000 pacientes sometidos a colonoscopia. Un metaanálisis que incluyó 13 estudios, reportó una tasa de perforación de 0,56 por cada 1.000 procedimientos en personas asintomáticas				⊕⊕◯◯ BAJA	

CI: Intervalo de confianza

Pregunta 2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

Escisión mesocólica completa vs no escisión mesocólica completa

Pregunta: Escisión mesocólica completa comparado con no escisión mesocólica completa en cáncer de cólon estadío I

Bilbiografía: (171) Bertelsen, C. A. N., A. U.; Jansen, J. E.; Wilhelmsen, M.; Kirkegaard-Klitbo, A.; Tenma, J. R.; Bols, B.; Ingeholm, P.; Rasmussen, L. A.; Jepsen, L. V.; Iversen, E. R.; Kristensen, B.; Gögenur, I. (2015). "Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: A retrospective, population-based study." The Lancet Oncology 16(2): 161-168.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	escisión mesocólica completa	no escisión mesocólica completa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	55/55 (100.0%)	150/167 (89.8%)	RR 1.113 (1.058 a 1.172 [b]	**101 más por 1.000** (de 52 más a 154 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad, luego de hacer pareamiento con propensity score (seguimiento: 4 años)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [c]	no es serio	ninguno [d]	312/364 (85.7%) [e]	267/364 (73.4%) [f]	**RR 1.169** (1.084 a 1.259) [g]	**124 más por 1.000** (de 62 más a 190 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (5 años)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	escisión mesocólica completa	no escisión mesocólica completa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [c]	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	-/364	-/1031	no estimable [h]		⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

a. estudio retrospectivo

b. log-rank test = 0.046, a favor de escisión mesocólica completa

c. estadío I, II, III; autores dicen que el efecto fue independiente de estadío

d. análisis ajustado con propensity score sobre riesgo de ser llevado a una de las intervenciones comparadas; propensity score ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, score ASA, lado del tumor, tumores sincrónicos y estadio. Matching 1:1 sin remplazo.

e. 85.8% 95%CI 81.4-90.1

f. 73.4% 95%CI 66.2-80.6

g. log-rank test = 0.0014; a favor de escisión mesocólica completa

h. log-rank test = 0.12

Pregunta: Escisión mesentérica completa comparado con estándar en pacientes con cáncer de colon estadío I

Bilbiografía: (1923) Storli, K. E., K. Søndenaa, et al. (2014). "Short term results of complete (D3) vs standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II." Techniques in Coloproctology 18(6): 557-564.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	escisión mesentérica completa (D3)	estándar (D2)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: mediana 50 meses)												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	serio [b]	serio [c]	ninguno	74/84 (88.1%)	83/105 (79.0%)	HR 2.80 (1.38 a 5.72) [d,e]	**197 más por 1.000** (de 94 más a 209 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: mediana 50 meses)												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	serio [b]	serio [c]	ninguno	69/84 (82.1%)	78/105 (74.3%)	HR 1.95 (1.06 a 3.59) [e,f, g]	**186 más por 1.000** (de 20 más a 250 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	serio [b]	serio [c]	ninguno [h]	6/84 (7.1%)	16/105 (15.2%)	RR 0.4687 (0.1919 a 1.1450)	**81 menos por 1.000** (de 22 más a 123 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

a. cohorte prospectiva, los pacientes expuestos a escisión completa fueron incluidos en un hospital, pacientes expuestos a escisión estándar fueron incluidos en otros dos hospitales diferentes

b. pacientes en estadío I y II

c. intervalo de confianza amplio

d. log-rank test = 0.003, a favor de escisión completa

e. escisión completa es la categoría de referencia

f. log-rank test = 0.026, a favor de escisión completa

g. Tres pacientes en el grupo EMC vs 14 en el grupo de resección estándar (2.8% vs 8.8%) murieron en el postoperatorio (p-value = 0.072)

h. Los autores no encuentran diferencias significativas en las características de base de los participantes del estudio, pero los grupos en comparación provenían de instituciones diferentes; el análisis no es ajustado y se asume que los grupos son comparables entre sí

Resección oncológica (radical) vs no oncológica (segmentada)

Pregunta: Colectomía segmentada comparado con colectomía radical estándar en pacientes con cáncer de colon T1 de alto riesgo [a]

Bilbiografía: (2040) Torre, M. L. N., G.; Mazzuca, F.; Ferri, M.; Botticelli, A.; Lorenzon, L.; Pilozzi, E.; Ziparo, V. (2014). "Standard versus limited colon resection for high risk T1 colon cancer. A matched case-control study." Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 23(3): 285-290.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	colectomía segmentada	colectomía radical estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: mediana 57 meses)												
1	estudios observacionales [b]	serio [c]	no es serio	no es serio	muy serio [d]	ninguno	49/51 (96.1%)	50/51 (98.0%)	HR 1.15 (0.68 a 12.15)	**9 más por 1.000** (de 20 más a 49 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: mediana 57 meses)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	colectomía segmentada	colectomía radical estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales [b]	serio [c]	no es serio	no es serio	muy serio [d]	ninguno	44/51 (86.3%)	45/51 (88.2%)	HR 1.21 (0.60 a 5.34)	**43 más por 1.000** (de 118 más a 159 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Desenlaces postoperatorios (fuga anastomótica) (seguimiento: mediana 57 meses)												
1	estudios observacionales [b]	serio [c]	no es serio	no es serio	muy serio [d,e]	ninguno	4/51 (7.8%)	3/51 (5.9%)	RR 1.3330 (0.3141 a 5.6600) [f]	**20 más por 1.000** (de 40 menos a 274 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de morbilidad (seguimiento: mediana 57 meses)												
1	estudios observacionales [b]	serio [c]	no es serio	no es serio	muy serio [d,e]	ninguno	12/51 (23.5%)	13/51 (25.5%)	RR 0.9231 (0.4668 a 1.8250) [g]	**20 menos por 1.000** (de 136 menos a 210 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

a. resección ileo-cólica, sigmoidectomía, resección segmentada de colon transverso

b. pareamiento de expuestos y no expuestos considerando sexo, edad, estatus ASA, comorbilidades, localización del tumor, grado, tipo de cirugía (abierta o laparoscópica)

c. estudio retrospectivo

d. intervalo de confianza amplio

e. intervalo de confianza calculado con los datos aportados por los autores

f. p-value = 0.47

g. p-value = 0.39

Laparoscopia vs colectomía abierta

Pregunta: Colectomía laparoscópica comparado con abierta en pacientes con cáncer de colon estadío I

Bilbiografía: (2006) Theophilus, M., C. Platell, et al. (2014). "Long-term survival following laparoscopic and open colectomy for colon cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials." Colorectal Disease 16(3): O75-O81.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	colectomía laparoscópica	abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia (seguimiento: mediana 54-95 meses)												
5	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/1642	-/1510	HR 1.04 (0.69 a 1.57)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

1. Revisión sistemática con moderada calidad en la selección de la evidencia (no se reporta selección/extracción por duplicado. Todos los ensayos clínicos incluidos sin enmascaramiento.

Pregunta: Colectomía laparoscópica comparado con colectomía abierta en pacientes con cáncer de colon estadío I

Bilbiografía: (419) Deijen, C. L., J. E. Vasmel, et al. (2016). "Ten-year outcomes of a 609ellow609nte trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer." Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques: 1-9.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	colectomía laparoscópica	colectomía abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: 10 años)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	-/31	-/30	diferencia 8.9 (-16.2 a 34.0) [c,d]	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia (seguimiento: 10 años)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	-/31	-/30	diferencia -2.7 (-25.2 a 19.8) [d,e]	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: 10 años)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	-/31	-/30	diferencia 5.4 (-19.7 a 30.5) [d]	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. no enmascaramiento de la asignación. Reporte de resultados en un centro, a partir de estudio multicéntrico. Se reporta para subgrupo, ensayo no estratificó inicialmente de acuerdo a estadío del cáncer

b. intervalo de confianza amplio

c. log-rank test = 0.52

d. diferencia en %

e. log-rank test = 0.80

Cáncer rectal

Microcirugía endoscópica transanal vs resección radical (resección mesorectal total)

Pregunta: Microcirugía endoscópica transanal comparado con resección radical en pacientes con cáncer rectal T1/T2

Bibliografía: (1731) Sajid, M. S., S. Farag, et al. (2014). "Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer." Colorectal Disease 16(1): 2-14.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	microcirugía endoscópica transanal	resección radical	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recurrencia local (seguimiento: mediana 14-82 meses)												
10	ensayos aleatorios [a]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno [d]	48/445 (10.8%)	13/438 (3.0%)	OR 2.78 (1.42 a 5.44)	**49 más por 1.000** (de 12 más a 113 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia distal (seguimiento: mediana 14-82 meses)												
10	ensayos aleatorios [a]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno [d]	14/504 (2.8%)	16/438 (3.7%)	OR 0.87 (0.41 a 1.83)	**5 menos por 1.000** (de 21 menos a 28 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia global (seguimiento: mediana 14-82 meses)[e]												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	microcirugía endoscópica transanal	resección radical	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
10	ensayos aleatorios [a]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno [d]	62/445 (13.9%)	31/438 (7.1%)	OR 2.01 (1.18 a 3.42)	**62 más por 1.000** (de 12 más a 136 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: mediana 14-82 meses)[f]												
10	ensayos aleatorios [a]	muy serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno [d]	450/504 (89.3%)	395/438 (90.2%)	OR 0.90 (0.49 a 1.66)	**10 menos por 1.000** (de 37 más a 84 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Complicaciones postoperatorias (seguimiento: mediana 14-82 meses)												
10	ensayos aleatorios [a]	muy serio [b]	muy serio [g]	no es serio	serio [c]	ninguno [d]	49/504 (9.7%)	175/438 (40.0%)	OR 0.19 (0.08 a 0.44)	**287 menos por 1.000** (de 173 menos a 349 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **OR:** Razón de momios

a. combinado con estudios observacionales

b. calidad moderada para ECA y moderada a baja para estudios observacionales. Aunque en los meta-análisis no se evidenció heterogeneidad, los estudios difirieron en relación con el estadío y grado del cáncer (se incluyeron estadío 1 y 2), así como en el uso de quimioradioterapia neo-adyuvante.

c. intervalo de confianza amplio

d. no evaluado

e. meta-análisis sólo con 5 ECA mostró OR=2.21 (95%CI 1.10-4.41), I2 = 4%

f. meta-análisis sólo con 5 ECA mostró OR = 0.8 (95%CI 0.43-1.47), I2 = 4%

g. I2 = 78%

Escisión local vs resección baja anterior (resección radical total)

Pregunta: Escisión local comparado con resección baja anterior en pacientes con cáncer rectal temprano

Bilbiografía: (1554) Patel, S. A. C., Y. H.; Hornick, J. L.; Catalano, P.; Nowak, J. A.; Zukerberg, L. R.; Bleday, R.; Shellito, P. C.; Hong, T. S.; Mamon, H. J. (2014). "Early-stage rectal cancer: Clinical and pathologic prognostic markers of time to local recurrence and overall survival after resection." Diseases of the Colon and Rectum 57(4): 449-459.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	escisión local	resección baja anterior	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recurrencia local en pacientes con tumor T1												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado [g]	6/34 (17.6%)	6/46 (13.0%)	HR 0.71 [no significativo] [c]	**36 menos por 1.000** (de – a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes con tumor T1 (seguimiento: mediana 12 años)												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado [g]	5/37 (13.5%)	8/58 (13.8%)	HR 0.95 [no significativo] [d]	**6 menos por 1.000** (de – a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia local en pacientes con tumor T2												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	escisión local	resección baja anterior	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado [g]	10/37 (27.0%)	1/8 (12.5%)	HR 2.34 [no significativo] [e]	**143 más por 1.000** (de – a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global en pacientes con tumor T2 (seguimiento: mediana 12 años)												
1	estudios observacionales	muy serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado [g]	13/45 (28.9%)	4/10 (40.0%)	HR 0.65 [no significativo] [f]	**117 menos por 1.000** (de – a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

a. cohorte retrospectiva, el estudio no fue diseñado para evaluar las comparaciones, pero se incluye para documentar la comparación; no es posible establecer si los grupos eran comparables entre sí

b. no se indican intervalos de confianza

c. p-value = 0.35

d. p-value = 0.29

e. p-value = 0.07

f. p-value = 0.65

g. No es claro si el análisis que compara las estrategias de interés fue ajustado por características de base

Resección laparoscópica vs abierta

Pregunta: Resección laparoscópica comparado con resección abierta en pacientes con cáncer rectal medio o bajo (hasta 10cm del borde anal)

Bilbiografía: (1172) Li, S. C., P.; Lin, H.; Lu, X.; Huang, Y. (2011). "Long-term outcomes of laparoscopic surgery versus open resection for middle and lower rectal cancer: An NTCLES study." Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques 25(10): 3175-3182.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	resección laparoscópica	resección abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de recurrencia local (seguimiento: 60 meses)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno	10/113 (8.8%)	8/123 (6.5%)	RR 1.3610 (0.5566 a 3.3260) [c]	**23 más por 1.000** (de 29 menos a 151 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de recurrencia distal (seguimiento: 60 meses)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno	22/113 (19.5%)	19/123 (15.4%)	RR 1.2600 (0.7213 a 2.2020) [d]	**40 más por 1.000** (de 43 menos a 186 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: 60 meses)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno	103/113 (91.2%)	113/123 (91.9%)	RR 0.9922 (0.9178 a 1.0730) [e,f]	**7 menos por 1.000** (de 67 más a 76 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	resección laparoscópica	resección abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos (seguimiento: 60 meses)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno	Se llevó a cabo escisión mesocólica total en 98.8% (lap) y 92.7% (abierta). No se observaron diferencias significativas en los desenlaces evaluados, que incluyeron: morbilidad (18.6 vs 19.5%), fuga anastomótica (8.1 vs 10.2%, excluidos pacientes llevados a resección abdominoperineal [12.4 vs 20.3%]), infección en la herida (1.8 vs 3.3%), mortalidad perioperatoria (0.9 vs 0.8%).				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. cohorte prospectiva de moderada calidad, seguimiento no enmascarado

b. el 20% de los pacientes incluidos era estadio I, no se presentan resultados estratificados por estadio

c. log-rank test = 0.511

d. log-rank test = 0.477

e. log-rank test = 0.913

f. en el análisis estratificado, la supervivencia global de los pacientes con cáncer estadío I es superior al 90%, pero no se observan diferencias en las curvas de supervivencia entre los grupos en comparación (p=0.950)

Pregunta: Resección laparoscópica comparado con abierta en cáncer rectal

Bilbiografía: (1541) Park, J. S. C., G. S.; Jun, S. H.; Park, S. Y.; Kim, H. J. (2013). "Long-term outcomes after laparoscopic surgery versus open surgery for rectal cancer: A propensity score analysis." Annals of Surgical Oncology 20(8): 2633-2640.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	resección laparoscópica	abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recurrencia local (seguimiento: 5 años)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno [c]	24/406 (5.9%) [d]	35/406 (8.6%) [e]	RR 0.6840 (0.4145 a 1.1290) [f,g]	**27 menos por 1.000** (de 11 más a 50 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: 5 años)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno [c]	315/406 (77.6%) [h]	321/406 (79.1%) [i]	RR 0.9810 (0.9125 a 1.0550) [g,j]	**15 menos por 1.000** (de 43 más a 69 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: 5 años)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	resección laparoscópica	abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno [c]	333/406 (82.0%) [k]	330/406 (81.3%) [l]	RR 1.0090 (0.9455 a 1.0770) [g,m]	**7 más por 1.000** (de 44 menos a 63 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Complicaciones (morbilidad) (seguimiento: 5 años; evaluado con: Dindo I-II)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno	46/406 (11.3%)	52/406 (12.8%)	RR 0.8846 (0.6098 a 1.2830) [g]	**15 menos por 1.000** (de 36 más a 50 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Complicaciones (morbilidad) (seguimiento: 5 años; evaluado con: Dindo III-IV)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno	36/406 (8.9%)	43/406 (10.6%)	RR 0.8393 (0.5513 a 1.2780) [g]	**17 menos por 1.000** (de 29 más a 48 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Morbilidad post-operatoria												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	resección laparoscópica	abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	ninguno	84/406 (20.7%)	93/406 (22.9%)	RR 0.9093 (0.6982 a 1.1840) [g,n]	**21 menos por 1.000** (de 42 más a 69 menos)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

a. cohorte retrospectiva

b. incluye pacientes con estadío II y III

c. se usó propensity score para ajustar la probabilidad de intervención

d. recurrencia a 3 años = 3.8% (95%CI = 3.5-8.1); a 5 años = 5.8% (95% CI = 3.5-8.1)

e. recurrencia a 3 años = 5.9% (95%CI = 3.9-8.3); a 5 años = 8.6% (95% CI = 5.9-10.9)

f. log-rank = 0.089;; log-rank test en pacientes con cáncer estadío I = 0.260

g. calculado con frecuencias del artículo

h. Supervivencia libre de enfermedad a 3 años = 80.5% (95% CI = 76.6-84.4); a 5 años 77.5% (95% CI = 73.4 vs 81.6%)

i. Supervivencia libre de enfermedad a 3 años = 82.9% (95% CI = 79.2-86.6); a 5 años 79.1% (95% CI = 75.1-83.1%)

j. log-rank test = 0.516; log-rank test en pacientes con 618ellow estadío I = 0.206

k. Supervivencia global a 3 años = 89.2% (95%CI = 86.2-92.2%), a 5 años 82.1% (95% CI = 78.4-85.8%)

l. Supervivencia global a 3 años = 87.2% (95% CI = 84.0-90.4%); a 5 años 81.3% (95% CI 77.5-85.1)

m. log-rank test = 0.444; log-rank test en pacientes con 618ellow estadío I = 0.442

n. Incluye fuga anastomótica (9.1 vs 7.4%), infección de la herida (2.2 vs 4.2%), 618ellow618nte anastomótica (1.7 vs 1.5%), ileo (1.5 vs 2.2%), transfusión por anemia [más de 3U postooeratorio] (2.2 vs 3.2%) y retención urinaria aguda (3.2 vs 3.2%).

Pregunta: Escisión mesorectal laparoscópica comparado con abierta en cáncer rectal

Bilbiografía: (1364) Mohamed, Z. K. L., W. L. (2014). "Outcome of tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer: the impact of laparoscopic resection." World journal of surgery 38(8): 2168-2174.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	escisión mesorectal laparoscópica	abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de recurrencia local (evaluado con: Seguimiento cada 2-3 meses durante 2 años y 4-6 meses de año 3 a 5)												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio [c]	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	-/593	-/470	no estimable [d]		⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global, mediana seguimiento = 60meses												
1	estudios observacionales	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	161/593 (27.2%)	174/470 (37.0%)	RR=0.7334 (0.6145 a 0.8753) [e,f]	99 menos por 1.000 (de 46 menos a 143 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Complicaciones, mediana seguimiento = 60meses												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	escisión mesorectal laparoscópica	abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	estudios observacionaes	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	Se observaron diferencias significativas en la ocurrencia de íleo (9.3 (abierta) vs 3.6%(lap), p<0.0001), infección de la herida (6.1 vs 3.19% p=0.031), complicaciones pulmonares (4.9 vs 0.42% p<0.0001). Se reportaron fugas anastomóticas (3.9 vs 2.97%), obstrucción intestinal (1.7-1.0%), dehiscencia de la herida (0.2 vs 0%), complicaciones urológicas (6.9 vs 7.2%), cardiacas (4.9 vs 3.2%), trombosis venosa profunda (.3 vs.6%), falla renal (.5 vs.6%) y re-operación (4.7 vs 3.8%)				⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. análisis retrospective basado en un registro institucional

b. 16% y 25.1% de pacientes tenían estadío histológico 0 o 1 en grupo abierto o laparoscópico. Más del 60% fueron estadío 2 o 3

c. no se evaluó

d. recurrencia local fue menor al 10% a 120 meses del seguimiento. Log-rank test = 0.278

e. Supervivencia global fue de menor al 60% a 120 meses de seguimiento en grupo de cirugía abierta y aproximadamente de 60% en grupo de laparoscopia, log-rank test = <0.001.

f. En análisis estratificado de acuerdo a estadío del cáncer, se reporta que no se encontraron diferencias en supervivencia en pacientes con cáncer estadío I

Pólipos colorrectales

Resección mucosa endoscópica vs resección con asa de polipectomía

Pregunta: Resección mucosa endoscópica comparado con asa de polipectomía en pólipos colorrectalesgrandes (10-25mm) no pedunculados

Bilbiografía: (777) Horiuchi, A., T. Makino, et al. (2016). "Comparison between endoscopic mucosal resection and hot snare resection of large nonpedunculated colorrectal polyps: A randomized trial." Endoscopy 48(7): 646-651.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	resección mucosa endoscópica	asa de polipectomía	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tiempo del procedimiento												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	serio [b]	serio [c]	ninguno	52 pacientes en cada grupo, el tiempo en RME fue de 17.2minutos (SD+-4.6), en hot snare el tiempo fue de 14.7 (SD+-3.3), p-value < 0.001				⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de resección completa												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	serio [b]	serio [c]	ninguno	56/63 (88.9%) [d]	45/62 (72.6%)	RR 1.225 (1.027 a 1.461) [e,f]	**163 más por 1.000** (de 20 más a 335 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (sangrado post polipectomía, perforación)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/52 (0.0%) [g]	0/52 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

a. ensayo clínico no enmascarado

b. desenlace no considerado en pregunta PICO

c. no evaluado

d. unidad de análisis son pólipos

e. p-value = 0.02

f. pólipos mayores a 15mm incrementaron la tasa de resección incompleta (OR=4.0, 95%CI 1.3-1.4)

g. unidad de análisis son pacientes

Pregunta 3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Pregunta: CRS/HIPEC para cáncer colónico metastásico
Bibliografía: Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, Guaglio M, Niger M, Deraco M. Progress in treatments for 623ellow623nter 623ellow peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016;100:209-22

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CRS/HIPEC	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia a 5 años (Tiempo de seguimiento promedio 5 años; medido en meses) | 1 estudio												
19	Estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1099/2812 (39.1%)	-	-	-	⊕⊕◯◯ Bajo	Critico
Supervivencia global promedio (tiempo de seguimiento 30.1 meses; medido en meses; mejor indicado por valores bajos)												
19	Estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2812	-	-	Promedio 33.46 meses (26.27 a 40.65)	⊕⊕◯◯ Bajo	Critico

Pregunta: CRS/HIPEC vs sCT para cáncer colónico metastásico

Bibliografía: Chua TC, Esquivel J, Pelz JOW, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. Journal of Surgical Oncology. 2013;107(6):566-73.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CRS/HIPEC	sCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia a 5 años (Tiempo de seguimiento promedio 5 años; medido en meses) | 1 estudio												
13	Estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	411/748 (54.9%)	41/316 (13%)	HR 4.22 (0 to 0)[2]	314 more per 1000 (from 130 fewer to 130 fewer)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
Supervivencia global (tiempo de seguimiento 5 años; medido en meses; mejor indicado por valores altos)												
13	Estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	748	316	-	MD 27.5 higher (0 to 0 higher)[2]	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
Supervivencia a 3 años (Tiempo de seguimiento promedio 3 años; medido en tasas de supervivencia) | 1 estudio												
2	Estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/34 (0%)	0/35 (0%)	HR 0.76 (0.43 to 1.34)	-	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

Estudios Comparativos

[2] p-value < 0.001

Pregunta: CRS/HIPEC vs sCT para cáncer colónico metastásico

Bibliografía: Cashin PH, Mahteme H, Spång N, Syk I, Frödin JE, Torkzad M, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A 625ellow625nte trial. European Journal of Cancer. 2016;53:155-62.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CRS/HIPEC	sCT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia a 5 años (Tiempo de seguimiento promedio 5 años; medido en meses) | 1 estudio												
1	Ensayo clínico	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/24 (33.3%)	1/24 (4.2%)	RR 8.25 (0 to 0)[2]	302 more per 1000 (from 42 fewer to 42 fewer)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	CRITICAL
Supervivencia libre de progresión (Tiempo de seguimiento promedio 78 meses; PFS a 5 años) | 1 estudio												
1	Ensayo clínico	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	12 meses 0/24 (0%)	11 meses 4/24 (16.7%)	-[3]	167 fewer per 1000 (from 167 fewer to 167 fewer)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	CRITICAL
Supervivencia a 2 años (Tiempo de seguimiento promedio 2 años; medido en meses) | 1 estudio												
1	Ensayo clínico	Serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	13/24 (54.2%)	9/24 (37.5%)	RR 1.42 (0 to 0)[2]	157 more per 1000 (from 375 fewer to 375 fewer)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	CRITICAL

[1] Ensayo clínico o abierto

[2] p< 0.05

[3] p-value > 0.05

Pregunta 4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Bevacizumab

- ### Quimioterapia de primera o segunda línea + bevacizumab

Pregunta: Quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX y Capecitabina) + bevacizumab comparado con quimioterapia sola en pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables

Bibliografía: (729) Kumachev, A., et al. (2015). "A systematic review and network meta-analysis of biologic agents in the first line setting for advanced colorectal cancer." PloS ONE 10(10).

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX y Capecitabina) + bevacizumab	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión (seguimiento: mediana 4.2-10 meses)												
8	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio [a]	serio [b]	no es serio	ninguno	-/1807	-/1852	HR 0.62 (0.51 a 0.75)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: mediana 12-22 meses)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	serio [c]	serio [b]	no es serio	ninguno	-/1771	-/1817	HR 0.83 (0.72 a 0.95)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

a. I2 = 72%

b. Quimioterapia backbone incluye múltiples intervenciones

c. I2 = 56%

Pregunta: FOLFOX/XELOX + Bev comparado con FOLFOX/XELOX en pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables

Bibliografía: (221) Chan, D. L., et al. (2015). "Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature." PloS ONE 10(8).

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX/XELOX + Bev	FOLFOX/XELOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad grado ¾												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	no es serio	serio [b]	ninguno	771/981 (78.6%)	679/960 (70.7%)	OR 1.52 (1.24 a 1.87)	**79 más por 1.000** (de 42 más a 112 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **OR:** Razón de momios

a. I2=63%
b. b. OR pooled estimado con efectos fijos

Pregunta: IFL/mIFL/Irinotecan+Bevacizumab comparado con IFL/mIFL/Irinotecan en pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables

Bibliografía: (221) Chan, D. L., et al. (2015). "Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature." PloS ONE 10(8).

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IFL/mIFL/Irinotecan+Bevacizumab	IFL/mIFL/Irinotecan	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad grado ¾												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	no es serio	serio [b]	no es serio	941/1145 (82.2%)	715/1072 (66.7%)	OR 2.43 (1.98 a 2.97)	**163 más por 1.000** (de 132 más a 189 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **OR:** Razón de momios

a. I2 = 72%

b. OR pooled estimado con efectos fijos

- **Quimioterapia de primera línea + bevacizumab**

Pregunta: Quimioterapia basada en fluoropirimidina + bevacizumab comparado con quimioterapia sola en pacientes con cáncer de colon metastásico

Configuración: Quimioterapia: capecitabina, FUFA (folinic acid and fluorouracil)

Bilbiografía: (221) Chan, D. L., et al. (2015). "Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature." PloS ONE 10(8).

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia basada en fluoropirimidina + bevacizumab	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno			HR 0.81 (0.69 a 0.95) [b]	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno			HR 0.55 (0.48 a 0.64) [b]	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia basada en fluoropirimidina + bevacizumab	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad grado 3-4												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	191/301 (63.5%)	123/275 (44.7%)	OR 2.49 (1.70 a 3.66) [b]	**221 más por 1.000** (de 132 más a 300 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **OR:** Razón de momios

a. Meta-análisis estimado con modelo de efectos fijos

b. I2 = 0%

Pregunta: FOLFOX4 ó FOLFIRI + Bevacizumab (Primera línea) comparado con FOLFOX4 ó FOLFIRI en pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables

Bibliografía: (987) Passardi, A., et al. (2015). "Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: Final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial." Annals of oncology 26(6): 1201-1207.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX4 ó FOLFIRI + Bevacizumab (Primera línea)	FOLFOX4 ó FOLFIRI	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (seguimiento: mediana 36 meses; evaluado con: RECIST)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	163/176 (92.6%) [b]	180/194 (92.8%) [c]	HR 0.86 (0.70 a 1.07)	**32 menos por 1.000** (de – a 12 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: mediana 36 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	161/176 (91.5%) [e]	144/194 (74.2%) [f]	HR 1.13 (0.89 a 1.43)	**42 más por 1.000** (de 41 menos a 114 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Toxicidad (cualquiera relacionada con bevacizumab): Hemorragia (seguimiento: mediana 36 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	30/176 (17.0%)	9/194 (4.6%)	RR 3.7 (1.8 a 7.5) [g]	**125 más por 1.000** (de 37 más a 302 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Toxicidad (cualquiera relacionada con bevacizumab): Hipertensión (seguimiento: mediana 36 meses)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX4 ó FOLFIRI + Bevacizumab (Primera línea)	FOLFOX4 ó FOLFIRI	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	49/176 (27.8%)	21/194 (10.8%)	RR 2.6 (1.6 a 4.1) [h]	**173 más por 1.000** (de 65 más a 336 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Toxicidad (cualquiera relacionada con bevacizumab): Proteinuria (seguimiento: mediana 36 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	39/176 (22.2%)	26/194 (13.4%)	RR 1.7 (1.1 a 2.6) [i]	**94 más por 1.000** (de 13 más a 214 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Toxicidad (cualquiera relacionada con bevacizumab): Trombosis (seguimiento: mediana 36 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	37/176 (21.0%)	25/194 (12.9%)	RR 1.6 (1.0 a 2.6) [j]	**77 más por 1.000** (de 0 menos a 206 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Toxicidad hematológica grado >=3 (seguimiento: mediana 36 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Se describe ocurrencia de anemia (1.1 vs 2.6%), neutropenia (39.6 vs 42.3%), trombocitopenia (2.3 vs 1%) y neutropenia febril (0.6 vs 2.1%). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas.				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX4 ó FOLFIRI + Bevacizumab (Primera línea)	FOLFOX4 ó FOLFIRI	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad no hematológica grado >=3 (seguimiento: mediana 36 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Se encuentra diferencia significativa para fatiga (10.3 vs 3.1%; p<0.031). Se describe ocurrencia de nausea (2.3 vs 2.1%), vómito (2.9 vs 1.6%), diarrea (8 vs 5.7%), estomatitis (4.6 vs 1.6%), sistema nervioso central (6.2 vs 5.2%); no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

a. ECA III de moderada calidad, con aleatorización por minimización sin enmascaramiento de la intervención ni evaluación independiente de los desenlaces de interés

b. Mediana de seguimiento: 9.6 meses (95% CI 8.2-10.3)

c. Mediana de seguimiento: 8.4 meses (95% CI 7.2-9.0)

d. Intervalo de confianza es amplio

e. Mediana de seguimiento: 20.8 meses (95% CI 15.9-23.2)

f. Mediana de seguimiento: 21.3 meses (95% CI 19.9-24.1)

g. p=0.00001

h. p<0.0001

i. p=0.027

j. p=0.037

- **Quimioterapia de segunda línea + bevacizumab**

Pregunta: Quimioterapia + bevacizumab comparado con qumioterapia sola para pacientes con cáncer 634ellow634nter metastásico

Bilbiografía: Bennouna, J., et al. (2013). "Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a 634ellow634nte phase 3 trial." The Lancet Oncology. 14(1): 29-37.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + bevacizumab	qumioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: 9.6-11.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/410	-/409	HR 0.81 (0.69 a 0.94) [a]	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Progresión libre de enfermedad (seguimiento: 9.6-11.1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/410	-/409	HR 0.68 (0.59 a 0.78) [b]	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta completa (seguimiento: 9.6-11.1 meses) [c]												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + bevacizumab	qumioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio[d]	ninguno	1/404 (0.2%)	2/406 (0.5%)	RR 1.9950 (0.1816 a 21.9100)	**5 más por 1.000** (de 4 menos a 103 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta parcial (seguimiento: 9.6-11.1 meses)[c]												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	21/404 (5.2%)	14/406 (3.4%)	RR 1.5070 (0.7775 a 2.9230)	**17 más por 1.000** (de 8 menos a 66 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Enfermedad estable (seguimiento: 9.6-11.1 meses)[c]												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	253/404 (62.6%)	204/406 (50.2%)	RR 1.246 (1.102 a 1.409)	**124 más por 1.000** (de 51 más a 206 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Enfermedad progresiva (seguimiento: 9.6-11.1 meses)[c]												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + bevacizumab	qumioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	87/404 (21.5%)	142/35 (405.7%)	RR 0.6157 (0.4899 a 0.7738)	**1.000 menos por 1.000** (de 918 menos a 1.000 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-5 (seguimiento: 9.6-11.1 meses; evaluado con: Neutropenia)												
1	ensayos aleatorios	serio [e]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	65/401 (16.2%)	52/409 (12.7%)	RR 1.2750 (0.9096 a 1.7800)	**35 más por 1.000** (de 11 menos a 99 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-5 (seguimiento: 9.6-11.1 meses; evaluado con: Diarrea)												
1	ensayos aleatorios	serio [e]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	40/401 (10.0%)	34/409 (8.3%)	RR 1.200 (0.776 a 1.856)	**17 más por 1.000** (de 19 menos a 71 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-5 (seguimiento: 9.6-11.1 meses)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + bevacizumab	qumioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [e]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Otros eventos adversos con incidencia inferior al 10 % fueron: leucopenia (4% vs 3%), astenia (6% vs 4%), fatiga (3% vs 2%), vómito (3% vs 3%), nausea (3% vs 3%), disminución del apetito (1% vs 2%), dolor abdominal (4% vs 3%), polineuropatía (3% vs 1%), neuropatía periférica (1% vs 2%), hipocalemia (2% vs 2%), disnea (1% vs 3%), embolismo pulmonar (2% vs 2%), hipertensión (2% vs 1%), sangrado o hemorragia (2% vs <1%), eventos tromboembólico venoso (5% vs 3%), perforación gastrointestinal (2% vs <1%) y sub-íleo 2% vs <1%).				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

a. HR estratificado = 0.83, 95% CI = 0.71-0.97

b. HR estratificado = 0.67, 95% CI = 0.58-0.78

c. Análisis con pacientes con al menos una lesión medible en línea de base

d. Intervalo de confianza amplio

e. Safety population analysis

Pregunta: mFOLFOX6 ó FOLFIRI + Bevacizumab (Segunda línea) comparado con mFOLFOX6 ó FOLFIRI sólo en pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables

Bibliografía: (854) Masi, G., et al. (2015). "Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: Final results of the randomized BEBYP trial." Annals of Oncology 26(4): 724-730.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	mFOLFOX6 ó FOLFIRI + Bevacizumab (Segunda línea)	mFOLFOX6 ó FOLFIRI sólo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad (seguimiento: mediana 45.3 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/92 [c]	-/92 [d]	HR 0.70 (0.52 a 0.95)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta tumoral												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	21/92 (22.8%)	17/92 (18.5%)	RR 0.81 (0.46 a 1.43)	**35 menos por 1.000** (de 79 más a 100 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	81/92 (88.0%) [e]	82/92 (89.1%) [f]	HR 0.77 (0.56 a 1.06)	**72 menos por 1.000** (de 14 más a 180 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado ¾												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	mFOLFOX6 ó FOLFIRI + Bevacizumab (Segunda línea)	mFOLFOX6 ó FOLFIRI sólo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	40/91 (44.0%) [g]	40/92 (43.5%)	RR 0.99 (0.71 a 1.37)	**4 menos por 1.000** (de 126 menos a 161 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

a. El riesgo de sesgo del estudio es moderado/bajo por falta de detalles en relación con la medición de los desenlaces, ocultamiento y manejo de las pérdidas de pacientes/datos

b. Intervalo de confianza amplio

c. Mediana de seguimiento = 6.8 meses

d. Mediana de seguimiento = 5 meses

e. Mediana de seguimiento: 14.1 meses

f. Mediana de seguimiento = 15.5 meses

g. Una muerte por isquemia SNC. Hipertensión, sangrado, y proteinuria fueron más frecuentes, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Cetuximab/panitumumab

- Quimioterapia de primera o segunda línea + cetuximab/panitumumab

Pregunta: EGFRi (cet/pan) + quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX) comparado con quimioterapia sola para pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables

Configuración: Quimioterapia backbone: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX

Bibliografía: (729) Kumachev, A., et al. (2015). "A systematic review and network meta-analysis of biologic agents in the first line setting for advanced colorectal cancer." PloS ONE 10(10).

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	EGFRi (cet/pan) + quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX)	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión (seguimiento: mediana 7.2-10.2 meses)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio [a]	no es serio	no es serio	ninguno			HR 0.79 (0.66 a 0.94)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: mediana 18-31 meses)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	-/1252	-/1310	HR 0.86 (0.74 a 1.01)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

a. I^2 = 68%, p=0.04

b. I^2 = 56%, p=0.009

Pregunta: EGFRi (cet/pan) + quimioterapia (oxaliplatin backbone) comparado con quimioterapia sola en pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables

Bibliografía: (221) Chan, D. L., et al. (2015). "Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature." PloS ONE 10(8).

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	EGFRi (cet/pan) + quimioterapia (oxaliplatin bacbone)	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad grado ¾												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	no es serio	serio [b]	ninguno	398/492 (80.9%)	344/495 (69.5%)	OR 1.89 (1.40 a 2.54)	**117 más por 1.000** (de 66 más a 158 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **OR:** Razón de momios

a. I2 = 63%

b. Intervalo de confianza amplio, estimado con modelo de efectos fijos

Pregunta: EGFRi (cet/pan) + quimioterapia (irinitecan backbone) comparado con quimioterapia sola en pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables

Bibliografía: (221) Chan, D. L., et al. (2015). "Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature." PloS ONE 10(8).

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	EGFRi (cet/pan) + quimioterapia (Irinotecan backbone)	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad grado ¾												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	608/838 (72.6%)	450/862 (52.2%)	OR 2.53 (2.06 a 3.11)[b]	**212 más por 1.000** (de 170 más a 251 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **OR:** Razón de momios

a. Intervalo de confianza amplio
b. I2 = 0%

- Quimioterapia de primera línea + panitumumab/cetuximab vs quimioterapia

Pregunta: Quimioterapia + anti-EGFRi comparado con quimioterapia sola en pacientes con mCCR con RAS nativo

Bilbiografía: (1041) Pietrantonio, F., et al. (2015). "First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis." Critical Reviews in Oncology-Hematology 96(1): 156-166.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + anti-EGFRi	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	-/764	-/783	HR 0.83 (0.69 a 1.02)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/475	-/491	HR 0.65 (0.55 a 0.77)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tasa de respuesta global												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio [c]	no es serio	no es serio	ninguno	118/475 (24.8%)	201/491 (40.9%)	HR 1.55 (1.20 a 2.02)	**149 más por 1.000** (de 59 más a 245 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

a. Ensayos de calidad moderada (no enmascarados)

b. I2 = 59%

c. I2 = 68%

Pregunta: FOLFOX4 + Panitumumab comparado con FOLFOX solo en pacientes con mCCR

Configuración:

Bilbiografía: (365) Douillard, J. Y., et al. (2013). "Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer." The New England journal of medicine 369(11): 1023-1034.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX4 + Panitumumab	FOLFOX solo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión (No mutación RAS o BRAF) (seguimiento: 24 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/228 [b]	-/218 [c]	HR 0.68 (0.54 a 0.87)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global (no mutación RAS o BRAF) (seguimiento: 24 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/228 [d]	-/218 [e]	HR 0.74 (0.57 a 0.96)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresón (no mutación RAS; mutación BRAF)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	serio [f]	no es serio	no es serio	ninguno	-/24 [g]	-/29 [h]	HR 0.58 (0.29 a 1.15)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (no mutación RAS; mutación BRAF)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	serio [f]	no es serio	no es serio	ninguno	-/24 [i]	-/29 [j]	HR 0.90 (0.46 a 1.76)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (mutación RAS o BRAF)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/296 [k]	-/305 [l]	HR 1.24 (1.02 a 1.49)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global (mutación RAS o BRAF)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX4 + Panitumumab	FOLFOX solo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/296 [m]	-/305 [n]	HR 1.21 (0.99 a 1.47)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (no mutación KRAS en 645ell 2, otra mutación RAS o BRAF) (seguimiento: 24 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/75 [o]	-/86 [p]	HR 1.05 (0.73 a 1.52)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global (no mutación KRAS en 645ell 2, otra mutación RAS o BRAF) (seguimiento: 24 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/75 [q]	-/86 [r]	HR 1.14 (0.78 a 1.66)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Peor evento adverso 3 a 5 (RAS no mutado)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	231/256 (90.2%)	191/250 (76.4%)	RR 1.181 (1.090 a 1.279)	**138 más por 1.000** (de 69 más a 213 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Peor evento adverso 3 a 5 (RAS mutado)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	235/268 (87.7%)	211/275 (76.7%)	RR 1.143 (1.056 a 1.237)	**110 más por 1.000** (de 43 más a 182 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

a. ECA no enmascarado

b. Mediana = 10.8 meses; 9.4-112.4

c. Mediana = 9.2 meses; 7.4-9.6

d. Mediana = 28.3 meses; 23.7; NE

e. Mediana = 20.9 meses; 18.4-23.8

f. Intervalo de confianza amplio

g. Mediana = 6.1 meses; 3.7-10.7

h. Mediana = 5.4 meses; 3.3-6.2

i. Mediana = 10.5 meses; 6.4-18.9

j. Mediana = 9.2 meses; 8.0-15.7

k. Mediana = 7.3 meses; 6.3-7.7

l. Mediana = 8.0 meses; 7.5-9.0

m. Mediana = 15.3 meses; 12.7-17.6

n. Mediana = 18.0 meses; 15.9-20.8

o. Mediana = 6.7 meses; 5.3-8.2

p. Mediana = 7.3 meses; 5.7-8.0

q. Mediana = 14.5 meses; 10.4-18.5

r. Mediana = 15.8 meses; 11.9-18.8

Pregunta: FOLFOX4 + panitumumab comparado con FOLFOX4 en en pacientes con 647ellow647nte irresecables, potencialmente resecables o resecables

Bibliografía: (364) Douillard, J. Y., et al. (2014). "Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer." Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 25(7): 1346-1355.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX4 + panitumumab	FOLFOX4	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión (pacientes con kRAS nativo) (evaluado con: RECIST) mediana de seguimiento entre 74-89 semanas												
1	ensayos aleatorios	serio [l]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	270/325 (83.1%) [b]	280/331 (84.6%) [c]	HR 0.80 (0.67 a 0.95)	**70 menos por 1.000** (de 15 menos a 132 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (pacientes con kRAS mutado) (evaluado con: RECIST) mediana de seguimiento entre 61-70 semanas												
1	ensayos aleatorios	serio [l]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	204/221 (92.3%) [d]	196/219 (89.5%) [e]	HR 1.27 (1.04 a 1.55)	**48 más por 1.000** (de 9 más a 75 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (pacientes con kRAS nativo) mediana de seguimiento entre 74-89 semanas												
1	ensayos aleatorios	serio [l]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	214/325 (65.8%) [f]	231/331 (69.8%) [g]	HR 0.88 (0.73 a 1.06)	**47 menos por 1.000** (de 21 más a 115 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global (pacientes con kRAS mutado) mediana de seguimiento entre 61-70 semanas												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX4 + panitumumab	FOLFOX4	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [l]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	179/221 (81.0%) [h]	177/217 (81.6%) [i]	HR 1.17 (0.95 a 1.45)	**46 más por 1.000** (de 16 menos a 98 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva (pacientes con kRAS nativo) mediana de seguimiento entre 74-89 semanas												
1	ensayos aleatorios	serio [j,l]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	181/317 (57.1%)	154/324 (47.5%)	RR 1.20 (1.03 a 1.39)	**95 más por 1.000** (de 14 más a 185 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva (pacientes con kRAS mutado) mediana de seguimiento entre 61-70 semanas												
1	ensayos aleatorios	serio [j,l]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	86/215 (40.0%)	86/211 (40.8%)	RR 0.98 (0.78 a 1.24)	**8 menos por 1.000** (de 90 menos a 98 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 (pacientes con kRAS nativo): Neutropenia mediana de seguimiento entre 74-89 semanas												
1	ensayos aleatorios	muy serio [k,l]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	137/322 (42.5%)	136/327 (41.6%)	RR 1.02 (0.85 a 1.23)	**8 más por 1.000** (de 62 menos a 96 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX4 + panitumumab	FOLFOX4	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos grado 3-4 (pacientes con kRAS mutado): Neutropenia mediana de seguimiento entre 61-70 semanas												
1	ensayos aleatorios	muy serio [k,l]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	81/217 (37.3%)	104/218 (47.7%)	RR 0.75 (0.61 a 0.94)	**119 menos por 1.000** (de 29 menos a 186 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 (pacientes con kRAS nativo): Toxicidad cutánea mediana de seguimiento entre 74-89 semanas												
1	ensayos aleatorios	muy serio [k,l]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	120/322 (37.3%)	7/327 (2.1%)	RR 17.40 (8.25 a 36.70)	**351 más por 1.000** (de 155 más a 764 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 (pacientes con kRAS mutado): Toxicidad cutánea mediana de seguimiento entre 61-70 semanas												
1	ensayos aleatorios	muy serio [k,l]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	68/217 (31.3%)	3/218 (1.4%)	RR 22.04 (7.04 a 68.96)	**290 más por 1.000** (de 83 más a 935 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 (pacientes kRAS nativo) mediana de seguimiento entre 74-89 semanas												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFOX4 + panitumumab	FOLFOX4	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	muy serio [k,l]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Se describen otros eventos adversos como: diarrea (18 vs 9%), toxicidad neurológica (16 vs 16%), hipocalemia (10 vs 5%), fatiga (10 vs 3%), mucositis [no grado 4] (9 vs <1%), hipomagnesemia (7 vs <1%), paroniquia [no grado 4] (3 vs 0%), embolismo pulmonar (3 vs 2%), neutropenia febril (2 vs 2%), reacción a la infusión de panitumumab (reportada por el investigador [no grado 4]) <1%.				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 (pacientes kRAS mutado) mediana de seguimiento entre 61-70 semanas												
1	ensayos aleatorios	muy serio [k,l]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Se describen otros eventos adversos como: diarrea (20 vs 10%), toxicidad neurológica (17 vs 18%), hipocalemia (9 vs 4%), fatiga (7 vs 5%), mucositis [no grado 4] (6 vs 3%), hipomagnesemia (6 vs <1%), paroniquia [no grado 4] (2 vs 0%), embolismo pulmonar (3 vs 4%), neutropenia febril (3 vs 3%), no se reportaron reacciones a la infusión de panitumumab.				⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

a. Intervalo de confianza es amplio

b. Mediana de seguimiento = 10.0 (95% CI 9.3-11.4)

c. Mediana de seguimiento = 8.6 (95% CI 7.5-9.5)

d. Mediana de seguimiento = 7.4 (95% CI 6.9-8.1)

e. Mediana de seguimiento = 9.2 (95% CI 8.1-9.9)

f. Mediana de seguimiento = 23.9 (95% CI 20.3-37.7)

g. Mediana de seguimiento = 19.7 (95% CI 17.6-22.7)

h. Mediana de seguimiento = 15.5 (95% CI 13.1-17.6)

i. Mediana de seguimiento = 19.2 (95% CI 16.5-21.7)

j. Reporte es sólo con pacientes con enfermedad medible en línea de base de acuerdo a revisión central

k. Reporte sólo con pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento

l. Análisis retrospectivo de ECA no enmascarado

Pregunta: Quimioterapia + cetuximab comparado con quimioterapia sola en cáncer 651ellow651nter metastásico (hígado)

Bilbiografía: (1071) Primrose, J., et al. (2014). "Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC 651ellow651nte controlled trial.[Erratum appears in Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):e253]." Lancet oncology 15(6): 601-611.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + cetuximab	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión (seguimiento: 60 meses; evaluado con: (recurrencia, progresión o muerte))												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	67/119 (56.3%)	56/117 (47.9%)	HR 1.48 (1.04 a 2.12)	**140 más por 1.000** (de 13 más a 270 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global (seguimiento: 60 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/127[b]	-/127[c]	HR 1.49 (0.86 a 2.60)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + cetuximab	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos grado 3-4 – Neutropenia (Preoperatorio)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6/137 (4.4%)	15/134 (11.2%)	RR 0.3912 (0.1565 a 0.9781)	**68 menos por 1.000** (de 2 menos a 94 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 – Neutropenia (Postoperatorio)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	8/105 (7.6%)	4/104 (3.8%)	RR 1.9810 (0.6154 a 6.3770)	**38 más por 1.000** (de 15 menos a 207 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 – Eventos embólicos (Preoperatorio)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + cetuximab	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/137 (5.8%)	6/134 (4.5%)	RR 1.304 (0.465 a 3.658)	**14 más por 1.000** (de 24 menos a 119 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 – Eventos embólicos (Postoperatorio)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	3/105 (2.9%)	2/104 (1.9%)	RR 1.4860 (0.2535 a 8.7090)	**9 más por 1.000** (de 14 menos a 148 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 – Neuropatía periférica (Preoperatorio)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1/137 (0.7%)	6/134 (4.5%)	RR 0.16300 (0.01989 a 1.33600)	**37 menos por 1.000** (de 15 más a 44 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 – Neuropatía periférica (Postoperatorio)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + cetuximab	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [e]	ninguno	4/105 (3.8%)	2/104 (1.9%)	RR 1.9810 (0.3709 a 10.5800)	**19 más por 1.000** (de 12 menos a 184 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 – Náusea o v'ómito (Preoperatorio)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6/137 (4.4%)	4/134 (3.0%)	RR 1.4670 (0.4235 a 5.0820)	**14 más por 1.000** (de 17 menos a 122 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 – Náusea o v'ómito (Postoperatorio)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2/105 (1.9%)	4/104 (3.8%)	RR 0.49520 (0.09272 a 2.64500)	**19 menos por 1.000** (de 35 menos a 63 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 – Rash cutáneo (Preoperatorio)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + cetuximab	quimioterapia sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [e]	ninguno	21/137 (15.3%)	2/134 (1.5%)	RR 10.270 (2.456 a 42.940)	**138 más por 1.000** (de 22 más a 626 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4 – Rash cutáneo (Postoperatorio)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/105 (7.6%)	0/104 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

a. ECA no enmascarado

b. 3 muertes probablemente relacionadas con el tratamiento por enfermedad intersticial pulmonar y embolismo pulmonar (n=1), bronconeumonía (n=1), embolismo pulmonar (n=1); no es claro el número total de muertes

c. 1 muerte probablemente relacionada con el tratamiento por falla cardíaca; no es claro el número total de muertes

d. No se proporcionó ninguna explicación

e. intervalo de confianza amplio

- **Quimioterapia de segunda línea + cetuximab/panitumumab**

Pregunta: FOLFIRI+panitumumab comparado con FOLFIRI para pacientes con metástais irresecables, potencialmente resecables o resecables

Bibliografía: (1010) Peeters, M., et al. (2014). "Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer." Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 25(1): 107-116.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFIRI+panitumumab	FOLFIRI	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (pacientes kRAS nativo) mediana de seguimiento entre 45.5 y 59 meses												
1 [a]	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	283/303 (93.4%) [c]	274/294 (93.2%) [d]	HR 0.82 (0.69 a 0.97)	**42 menos por 1.000** (de 6 menos a 88 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (pacientes con tumor kRAS mutado) mediana de seguimiento entre 41 y 45.5 meses												
1 [a]	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	229/238 (96.2%) [e]	237/248 (95.6%) [f]	HR 0.94 (0.78 a 1.14)	**9 menos por 1.000** (de 16 más a 44 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global (pacientes kRAS nativo) mediana de seguimiento entre 45.5 y 59 meses												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	267/303 (88.1%) [g]	256/294 (87.1%) [h]	HR 0.92 (0.78 a 1.10)	**23 menos por 1.000** (de 24 más a 73 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFIRI+panitumumab	FOLFIRI	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (paciente con tumor kRAS mutado) mediana de seguimiento entre 41 y 45.5 meses												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	221/238 (92.9%) [i]	225/248 (90.7%) [j]	HR 0.93 (0.77 a 1.13)	**17 menos por 1.000** (de 25 más a 68 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Tasa de respuesta tumoral (kRAS nativo) (evaluado con: RECIST) mediana de seguimiento entre 45.5 y 59 meses												
1	ensayos aleatorios	serio [k]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	106/297 (35.7%)	28/286 (9.8%)	OR 5.50 (3.32 a 8.87) [l]	**276 más por 1.000** (de 167 más a 393 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta tumoral (tumor kRAS mutado) (evaluado con: RECIST) mediana de seguimiento entre 41 y 45.5 meses												
1	ensayos aleatorios	serio [l]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	216/232 (93.1%)	35/237 (14.8%)	OR 0.93 (0.53 a 1.63) [l]	**9 menos por 1.000** (de 64 menos a 73 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FOLFIRI+panitumumab	FOLFIRI	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [m]	ninguno	Se descontinuó panitumumab en 16% de los casos (independientemente de kRAS) por eventos adversos. Se encontró diferencia mayor a 5% en frecuencia de eventos adversos grago ¾, debido a mayor frecuencia en grupo panitumumab, así como toxicidad cutánea e hipocalemia en grupo kRAS nativo, y estomatitis/mucositis oral en grupo kRAS mutado. 3 pacientes kRAS nativo y uno kRAS mutado hicieron reacción durante la infusión de panitumumab.				⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **OR:** Razón de momios

a. Análisis estratificado planeado

b. Intervalo de confianza amplio

c. Mediana de seguimiento = 6.7 meses (95% CI 5.8-7.4)

d. Mediana de seguimiento = 4.9 meses(95% CI 3.8-5.5)

e. Mediana de seguimiento = 5.3 meses (95% CI 4.2-5.7)

f. Mediana de seguimiento = 5.4 meses (95% CI 4.0-5.6)

g. Mediana de seguimiento = 14.5 meses (95% CI 13.0-16.1)

h. Mediana de seguimiento = 12.5 meses (95% CI 11.2-14.2)

i. Mediana de seguimiento = 11.8 meses (95% CI 10.4-13.3)

j. Mediana de seguimiento = 11.1 (95% CI 10.3-12.4)

k. Reporte sólo en pacientes con una o más lesiones medibles de acuerdo a RECIST modificado

l. Ajustado, esgún ECOG, bevacizumab previo y exposición a oxaliplatino

m. Sólo se describen algunos

Pregunta: Irinotecan + panitumumab comparado con irinotecan para pacientes con cáncer 659ellow659nter metastásico

Configuración: Segunda línea

Bilbiografía: Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified 659ellow659nte trial. Lancet Oncol. 2013;14(8):749-59.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	irinotecan + panitumumab	irinotecan	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: 36 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	211/230 (91.7%) [b]	208/230 (90.4%) [c]	HR 1.01 (0.83 a 1.23)	**2 más por 1.000** (de 40 más a 47 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	193/230 (83.9%)	206/230 (89.6%)	HR 0.78 (0.64 a 0.95)	**67 menos por 1.000** (de 12 menos a 131 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta completa												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3/230 (1.3%)	0/230 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	irinotecan + panitumumab	irinotecan	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta parcial												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	76/230 (33.0%)	27/230 (11.7%)	RR 2.815 (1.888 a 4.196)	**213 más por 1.000** (de 104 más a 375 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta estable (seguimiento: 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	56/230 (24.3%)	91/230 (39.6%)	RR 0.6154 (0.4659 a 0.8120)	**152 menos por 1.000** (de 74 menos a 211 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3 o peor – Diarrea												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	irinotecan + panitumumab	irinotecan	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	64/219 (29.2%)	39/218 (17.9%)	RR 1.634 (1.150 a 2.321)	**113 más por 1.000** (de 27 más a 236 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3 o peor – Toxicidad cutánea												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	41/219 (18.7%)	0/218 (0.0%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3 o peor – Letargia												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45/219 (20.5%)	24/218 (11.0%)	RR 1.866 (1.180 a 2.952)	**95 más por 1.000** (de 20 más a 215 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3 o peor – Infección												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	irinotecan + panitumumab	irinotecan	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	42/219 (19.2%)	22/218 (10.1%)	RR 1.900 (1.175 a 3.073)	**91 más por 1.000** (de 18 más a 209 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3 o peor – Toxicidad hematológica												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	48/219 (21.9%)	27/218 (12.4%)	RR 1.770 (1.148 a 2.727)	**95 más por 1.000** (de 18 más a 214 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global (Pacientes sin mutaciones)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	141/160 (88.1%)	145/163 (89.0%)	RR 0.9906 (0.9159 a 1.0720)	**8 menos por 1.000** (de 64 más a 75 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (Pacientes sin mutaciones)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	irinotecan + panitumumab	irinotecan	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	131/160 (81.9%)	145/163 (89.0%)	RR 0.9204 (0.8405 a 1.0080)	**71 menos por 1.000** (de 7 más a 142 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global (Pacientes con cualquier mutación)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	70/70 (100.0%)	63/67 (94.0%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (Pacientes con cualquier mutación)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	62/70 (88.6%)	61/67 (91.0%)	RR 1.0280 (0.9183 a 1.1510)	**25 más por 1.000** (de 74 menos a 137 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Calidad de vida (seguimiento: 24 semanas; evaluado con: EORTOC)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	irinotecan + panitumumab	irinotecan	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	111	125	-	MD **7 puntos más alto.** (0.6 más alto. A 13.4 más alto.)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

a. Ensayo clínico aleatorizado, múltiples enmiendas, no enmascarado

b. 2 muertes relacionadas con el tratamiento

c. 3 muertes relacionadas con el tratamiento

- Quimioterapia + panitumumab/cetuximab vs quimioterapia + bevacizumab

Pregunta: Quimioterapia + anti-EGFRi comparado con quimioterapia + bevacizumab en pacientes con mCCR con RAS nativo

Bilbiografía: (1041) Pietrantonio, F., et al. (2015). "First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis." Critical Reviews in Oncology-Hematology 96(1): 156-166.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + anti-EGFRi	quimioterapia + bevacizumab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	-/596	-/575	HR 0.80 (0.69 a 0.92)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio [c]	no es serio	no es serio	ninguno	-/596	-/575	HR 0.94 (0.74 a 1.19)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Tasa de respuesta global												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	186/279 (66.7%)	167/277 (60.3%)	HR 1.10 (0.97 a 1.25)	**35 más por 1.000** (de 11 menos a 82 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

b. I2 = 40%

c. I2 = 67%

Pregunta: Quimioterapia + bevacizumab comparado con quimioterapia + panitumumab/cetuximab en mCCR

Bilbiografía: Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer. 2015;14(2):81-90. Epub 2015/02/11.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	quimioterapia + bevacizumab	quimioterapia + panitumumab/cetuximab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de respuesta objetiva (pacientes con KRAS nativo)												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/1017	-/997	OR 1.31 (1.09 a 1.58)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (pacientes con KRAS nativo)												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/1017	-/997	HR 1.03 (0.93 a 1.13)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global (pacientes con KRAS nativo)												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/1017	-/997	HR 0.79 (0.65 a 0.97)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva (pacientes con RAS nativo)												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/563	-/540	HR 1.46 (1.13 a 1.90)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (pacientes con RAS nativo)												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/563	-/540	HR 0.92 (0.71 a 1.18)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia global												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/563	-/540	HR 0.77 (0.63 a 0.95)	**-- por 1.000** (de – a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **OR:** Razón de momios; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

2. Revisión sistemática de moderada calidad, estudios de moderada calidad (ECAII y 2ECAIII) no enmascarados

Cetuximab vs panitumumab

Pregunta: Cetuximab comparado con panitumumab en mCCR KRAS 667ell 2 nativo quimio-refractario
Bilbiografía: (1065) Price, T. J., M. Peeters, et al. (2014). "Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a 667ellow667nte, 667ellow667nter, open-label, non-inferiority phase 3 study." The Lancet Oncology. 15(6): 569-579.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	cetuximab	panitumumab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia global (seguimiento: 36 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	392/500 (78.4%) [b]	383/499 (76.8%) [c]	HR 0.97 (0.84 a 1.11)	**10 menos por 1.000** (de 34 más a 61 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Supervivencia libre de progresión (seguimiento: 32 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	477/500 (95.4%) [d]	477/499 (95.6%) [e]	HR 1.00 (0.88 a 1.14)	**0 menos por 1.000** (de 16 más a 20 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta completa												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/500 (0.0%)	2/499 (0.4%)	no estimable		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta parcial												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	96/500 (19.2%)	105/499 (21.0%)	RR 0.93 (0.76 a 1.13)	**15 menos por 1.000** (de 27 más a 51 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Enfermedad estable												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	236/500 (47.2%)	226/499 (45.3%)	RR 1.0420 (0.9117 a 1.1910)	**19 más por 1.000** (de 40 menos a 87 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	cetuximab	panitumumab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidad cutánea grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	48/500 (9.6%)	62/499 (12.4%)	RR 0.7726 (0.5413 a 1.1030)	**28 menos por 1.000** (de 13 más a 57 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Reacción infusional grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	muy serio [f]	ninguno	9/500 (1.8%)	1/499 (0.2%)	RR 8.982 (1.142 a 70.620)	**16 más por 1.000** (de 0 menos a 140 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Hipomagnesemia grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	13/500 (2.6%)	35/499 (7.0%)	RR 0.3707 (0.1985 a 0.6921)	**44 menos por 1.000** (de 22 menos a 56 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO

- **CI:** Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo
- a. ECA fase 3 de no inferioridad, no enmascarado
- b. Mediana = 10 meses; 9.3-11.0
- c. Mediana = 10.4 meses; 9.4-11.6
- d. Mediana = 4.4 meses; 3.2-4.8
- e. Mediana = 4.1 meses; 3.2-4.8
- f. Intervalo de confianza amplio

TOMOX vs FOLFOX

Pregunta: TOMOX comparado con FOLFOX en pacientes con metástasis irresecables, potencialmente resecables o resecables?

Bibliografía: (1539) Zhao, C., et al. (2016). "Meta-analysis of TOMOX versus FOLFOX regimens for the treatment of advanced colorectal cancer." International Journal of Clinical and Experimental Medicine 9(3): 5616-5629.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta completa (seguimiento: rango 7 meses a 11 meses; evaluado con: (RECIST/WHO/No claro))												
18	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	serio [c]	ninguno	17/597 (2.8%)	11/593 (1.9%)	RR 1.44 (0.74 a 2.82)	**8 más por 1.000** (de 5 menos a 34 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial (seguimiento: rango 7 meses a 11 meses; evaluado con: RECIST/WHO/No claro)												
18	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	ninguno	215/597 (36.0%)	126/593 (21.2%)	RR 1.71 (1.42 a 2.06)	**151 más por 1.000** (de 89 más a 225 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta tumoral estable (evaluado con: RECIST/WHO/no claro)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
18	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	ninguno	222/597 (37.2%)	234/593 (39.5%)	RR 0.94 (0.81 a 1.08)	**24 menos por 1.000** (de 32 más a 75 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta tumoral progresiva (seguimiento: rango 7 meses a 11 meses; evaluado con: RECIST/WHO/no claro)												
18	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	ninguno	115/597 (19.3%)	195/593 (32.9%)	RR 0.59 (0.48 a 0.72)	**135 menos por 1.000** (de 92 menos a 171 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta global (seguimiento: rango 7.7 meses a 11 meses; evaluado con: RECIST/WHO/no claro)												
19	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	ninguno	237/612 (38.7%)	140/608 (23.0%)	RR 1.69 (1.42 a 2.02)	**159 más por 1.000** (de 97 más a 235 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de control de la enfermedad (seguimiento: rango 7.7 meses a 11 meses; evaluado con: RECIST/WHO/no claro)												
18	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	ninguno	454/597 (76.0%)	384/593 (64.8%)	RR 1.17 (1.09 a 1.26)	**110 más por 1.000** (de 58 más a 168 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Toxicidad grado 1-2 (evaluado con: Neutropenia)												
13	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	serio [c]	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	157/398 (39.4%)	145/396 (36.6%)	RR 1.08 (0.90 a 1.29)	**29 más por 1.000** (de 37 menos a 106 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Toxicidad grado 1-2 (evaluado con: Nausea/vómito)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
13	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	141/398 (35.4%)	203/396 (51.3%)	RR 0.69 (0.58 a 0.81)	**159 menos por 1.000** (de 97 menos a 215 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Toxicidad grado 1-2 (evaluado con: Desórdenes hepáticos)												
13	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	141/398 (35.4%)	96/396 (24.2%)	RR 1.44 (1.16 a 1.78)	**107 más por 1.000** (de 39 más a 189 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Toxicidad grado 3-4 (evaluado con: Neutropenia)												
14	ensayos aleatorios	serio [a]	muy serio [e]	muy serio [b]	muy serio [c]	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	57/490 (11.6%)	54/487 (11.1%)	RR 1.23 (0.50 a 3.01)	**26 más por 1.000** (de 55 menos a 223 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Toxicidad grado 3-4 (evaluado con: Nausea/vómito)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
14	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	serio [c]	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	11/490 (2.2%)	37/487 (7.6%)	RR 0.34 (0.19 a 0.63)	**50 menos por 1.000** (de 28 menos a 62 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Toxicidad grado -34 (evaluado con: Desórdenes hepáticos)												
14	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	30/490 (6.1%)	21/487 (4.3%)	RR 1.43 (0.86 a 2.38)	**19 más por 1.000** (de 6 menos a 60 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Diarrea (grado 1-2)												
11	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	80/359 (22.3%)	107/357 (30.0%)	RR 0.75 (0.59 a 0.96)	**75 menos por 1.000** (de 12 menos a 123 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Anemia (grado 1-2)												
8	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	78/271 (28.8%)	63/258 (24.4%)	RR 1.17 (0.88 a 1.56)	**42 más por 1.000** (de 29 menos a 137 más)	-⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Trombocitopenia (grado 1-2)												
9	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	87/304 (28.6%)	77/300 (25.7%)	RR 1.12 (0.87 a 1.44)	**31 más por 1.000** (de 33 menos a 113 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Neurotoxicidad (grado 1-2)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
12	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	111/378 (29.4%)	133/376 (35.4%)	RR 0.83 (0.68 a 1.02)	**60 menos por 1.000** (de 7 más a 113 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Astenia (grado 1-2)												
7	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	90/272 (33.1%)	95/268 (35.4%)	RR 0.92 (0.73 a 1.16)	**28 menos por 1.000** (de 57 más a 96 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mucositis (grado 1-2)												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	4/61 (6.6%)	13/60 (21.7%)	RR 0.30 (0.11 a 0.87)	**152 menos por 1.000** (de 28 menos a 193 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Alopecia (grado 1-2)												
7	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	19/263 (7.2%)	37/263 (14.1%)	RR 0.55 (0.36 a 0.84)	**63 menos por 1.000** (de 23 menos a 90 menos)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Flebitis (grado 1-2)												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	0/36 (0.0%)	16/35 (45.7%)	RR 0.06 (0.01 a 0.41)	**430 menos por 1.000** (de 270 menos a 453 menos)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Diarrea (grado 3-4)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
12	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	13/451 (2.9%)	12/448 (2.7%)	RR 1.09 (0.54 a 2.20)	**2 más por 1.000** (de 12 menos a 32 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Anemia (grado 3-4)												
8	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	11/271 (4.1%)	12/258 (4.7%)	RR 0.87 (0.40 a 1.88)	**6 menos por 1.000** (de 28 menos a 41 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Trombocitopenia (grado 3-4)												
10	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	26/396 (6.6%)	30/391 (7.7%)	RR 0.86 (0.52 a 1.42)	**11 menos por 1.000** (de 32 más a 37 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Neurotoxicidad (grado 3-4)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
13	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	10/470 (2.1%)	22/467 (4.7%)	RR 0.50 (0.25 a 1.01)	**24 menos por 1.000** (de 0 menos a 35 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Astenia (grado 3-4)												
8	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	28/364 (7.7%)	22/359 (6.1%)	RR 1.32 (0.78 a 2.22)	**20 más por 1.000** (de 13 menos a 75 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Mucositis (grado 3-4)												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	0/61 (0.0%)	0/60 (0.0%)	no estimable		⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Alopecia (grado 3-4)												

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TOMOX	FOLFOX	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
7	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	0/263 (0.0%)	0/263 (0.0%)	no estimable		⨁◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Flebitis (grado 3-4)												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	muy serio [b]	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [d]	0/36 (0.0%)	0/35 (0.0%)	no estimable		⨁◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

a. Mayoría de estudios con Jadad 2-3

b. Intervención es TOMOX, control es FOLFOX

c. Intervalo de confianza amplio

d. No se describe sistemáticamente en todos los artículos incluidos

e. I2 = 70%

Pregunta 5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?

MSI-H vs MSS

Pregunta: Pacientes con cáncer colorrectal avanzado + quimioterapia con o sin Flurouracil

Subgrupo: MSI-H vs MSS

Bibliografía: Weber, 2015

Valoración de la calidad							№ of pacientes		Efecto	Calidad
№ de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratados 5FU	No tratados 5FU	Relativo (95 % IC)	
Supervivencia libre de enfermedad- Weber 2015[1,2]										
6	Observacionales MSI-H	Serio[3]	No serio	Serio[4]	Serio[5]	ninguna	34/368	23/273	HR 0.84 (0.53-1.32)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
6	Observacionales MSS	Serio[3]	No serio	Serio[4]	No serio	ninguna	775/2641	628/1793	HR 0.62 (0.54-0.71)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
Supervivencia global – Weber 2015[1,2]										
13	Observacionales MSI-H	Serio[3]	No serio	Serio[4]	Serio[5]	ninguna	145/574	173/513	HR 0.66 (0.43 – 1.03))	⊕◯◯◯ MUY BAJA

Valoración de la calidad							№ of pacientes		Efecto	Calidad
№ de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratados 5FU	No tratados 5FU	Relativo (95 % IC)	
13	Observacionales MSS	Serio[3]	No serio	Serio[4]	No serio	ninguna	1037/3636	1382/3049	HR 0.65 (0.54-0.79	⊕◯◯◯ MUY BAJA

1 Los datos fueron extraídos de ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo la información no forma parte del objetivo original y su análisis corresponde de manera más apropiada a un estudio observacional.

2 No se reportó la comparación de MSI-H versus MSS de manera directa, en su lugar por subgrupos en base a la respuesta al tratamiento con 5-FU

3 La revisión sistemática considero los estudios en su mayoría como "de manera global algunos estudios tienen riesgo de sesgo o características que afectan su aplicabilidad"

4 No hubo comparación directa

5 Los intervalos de confianza por estudio fueron amplios

RAS WT/ BRAF MUT vs RAS WT/ BRAF W

Pregunta: Pacientes con cáncer colorrectal avanzado + Anticuerpo monoclonal Anti-EGFR

Subgrupo: RAS WT/ BRAF MUT vs RAS WT/ BRAF WT

Bibliografía: Rowland, 2015

Valoración de la calidad							№ of pacientes		Efecto	Calidad
№ de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-EGFR mAb (Cmab/Pmab)	No Anti-EGFR mAb	Relativo (95 % IC)	
Supervivencia global – Rowland 2015[1,2]										
7	Ensayos Clínicos RAS WT/ BRAF MUT	No serio	Serio[3]	No Serio	Serio[4]	ninguna	NR/164	NR/184	HR 0.97 (0.67-1.41)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
7	Ensayos Clínicos RAS WT/ BRAF WT	No serio	No serio	No Serio	No serio	ninguna	NR/1364	NR/1384	HR 0.81 (0.70-0.95)	⊕⊕◯◯ BAJA
Supervivencia libre de enfermedad– Rowland 2015[1,2]										
8	ECA BRAF MUT/ RAS WT	No serio	Serio[3]	No serio[4]	Serio[4]	ninguna	NR/168	NR/183	HR 0.86 (0.61-1.21)	⊕◯◯◯ MUY BAJA

Valoración de la calidad							№ of pacientes		Efecto	Calidad
№ de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-EGFR mAb (Cmab/Pmab)	No Anti-EGFR mAb	Relativo (95 % IC)	
8	ECA BRAF WT/ RAS WT	No serio	No serio	No serio[4]	No serio	ninguna	NR/1402	NR/1415	HR 0.62 (0.50-0.77)	⊕⊕◯◯ BAJA

1 Los datos fueron extraídos de ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo la información farmacogenómica no forma parte del objetivo original y su análisis corresponde de manera más apropiada a un estudio observacional. La calidad fue evaluada considerando este tipo de estudio.

2 No se reportó la comparación de RAS WT/ BRAF MUT versus RAS WT/ BRAF WT de manera directa, en su lugar por subgrupos en base a la respuesta al tratamiento con Anti-EGFR mAb (Cmab/Pmab)

3 La dirección de efecto de cada estudio es heterogénea y los intervalos de confianza no se sobreponen.

4 Los intervalos de confianza por estudio fueron amplios por tamaño de muestra pequeño.

WT= wild type / nativo; MUT= mutado; Cmab= cetuximab; Pmab= panitumumab; NR= No reporta

Pregunta: Asociación BRAF mutado de pacientes con KRAS nativo con cáncer colorrectal metastásico + Tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR

Bibliografía: Therkildsen et al. 2015

Valoración de la calidad							№ of pacientes		Efecto	Calidad
№ de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-EGFR mAb con BRAF MUT	Anti-EGFR mAb con BRAF WT	Relativo (95 % IC)	
Tasa de respuesta global – Therkildsen et al. 2015[1,2]										
12	Ensayos Clínicos y estudios observacionales	Serio[3]	No Serio	No Serio	Serio[5]	ninguna	21/123 (17%)	512/1144 (45%)	OR 0,29 (0,16-0,54)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
Supervivencia libre de progresión– Therkildsen et al. 2015[1,2]										
8	Ensayos Clínicos y estudios observacionales	Serio[3]	Serio[4]	No serio	No Serio	ninguna	NR	NR	HR 2,95 (1,89-4,61)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
Supervivencia global– Therkildsen et al. 2015[1,2]										
7	Ensayos Clínicos y estudios observacionales	Serio[3]	Serio[4]	No serio	No Serio	ninguna	NR	NR	HR 2,52 (1,39-4,56)	⊕◯◯◯ MUY BAJA

Valoración de la calidad							№ of pacientes		Efecto	Calidad
№ de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-EGFR mAb con BRAF MUT	Anti-EGFR mAb con BRAF WT	Relativo (95 % IC)	

1 Los datos fueron extraídos de ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo la información farmacogenómica no forma parte del objetivo original y su análisis corresponde de manera más apropiada a un estudio observacional. La calidad fue evaluada considerando este tipo de estudio.

2 Se reportó la comparación de BRAF WT/ BRAF MUT de manera directa en base a la respuesta al tratamiento con Anti-EGFR mAb

3 Se menciona que la Calidad de los estudios ha sido evaluado con la Herramienta NOS, sin embargo no se evidencian los resultados

4 I^2 encima de 89%.

5 Hay estudios con muestra muy pequeña por lo que el intervalo de confianza es amplio.

WT= wild type / 685ellow; MUT= mutado; NR= No reportado

NRAS mutado en pacientes KRAS nativo (NRAF MUT/NRAS WT)

Pregunta: Asociación NRAS mutado en Pacientes con KRAS nativo con cáncer colorrectal metastásico + Tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR

Bibliografía: Therkildsen et al. 2015

Valoración de la calidad							№ of pacientes		Efecto	Calidad
№ de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-EGFR mAb con NRAS MUT	Anti-EGFR mAb con NRAS WT	Relativo (95 % IC)	
Tasa de respuesta global – Therkildsen et al. 2015[1,]										
2	Ensayos Clínicos y estudios observacionales	No serio	No Serio	No Serio	Muy Serio[2]	ninguna	1/17	129/365	OR 0,23 (0.04 a 1,25)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
Supervivencia libre de progresión– Therkildsen et al. 2015[1,]										
2	Ensayos Clínicos y estudios observacionales	No serio	No serio	No serio	Serio[2]	ninguna	NR	NR	HR 2,30 (1,30-4,07)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
Supervivencia global– Therkildsen et al. 2015[1,2]										

Valoración de la calidad							№ of pacientes		Efecto	Calidad
№ de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-EGFR mAb con NRAS MUT	Anti-EGFR mAb con NRAS WT	Relativo (95 % IC)	
2	Ensayos Clínicos y estudios observacionales	No serio	No serio	No serio	Serio[2]	ninguna	NR	NR	HR 1,85 (1,23-2,78)	⊕◯◯◯ MUY BAJA

1 Los datos fueron extraídos de ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo la información farmacogenómica no forma parte del objetivo original y su análisis corresponde de manera más apropiada a un estudio observacional. La calidad fue evaluada considerando este tipo de estudio.

2 Hay estudios con muestra muy pequeña por lo que el intervalo de confianza es amplio.

WT= wild type / 687ellow; MUT= mutado / NR= no reporta

Anexo 11. Incorporación de la perspectiva de los pacientes

Graduación de desenlaces clínicos

Desenlace	Mediana	Prioridad
Tasa de detección de adenomas en la colonoscopia	9	Crítico
Perforación en la colonoscopia	9	Crítico
Sangrado post polipectomía en la colonoscopia	7	Crítico
Disconfort del paciente en la colonoscopia	7	Crítico
Supervivencia global (5 años)	8	Crítico
Supervivencia libre de enfermedad (5 años)	9	Crítico
Recurrencia local o a distancia	9	Crítico
Control local	8	Crítico
Supervivencia libre de progresión	9	Crítico
Respuesta tumoral	9	Crítico
Toxicidad o complicaciones quirúrgicas grado 1 – 2	6	Importante
Toxicidad o complicaciones quirúrgicas grado 3 – 4	8	Crítico
Toxicidad o complicaciones quirúrgicas grado 5 (muerte)	9	Crítico
Calidad de vida	9	Crítico

Graduación de desenlaces relacionados con la calidad de vida

Desenlace	Mediana	Prioridad
Calidad de vida	9	Crítico
Poder hace las actividades diarias	9	Crítico

Graduación de aspectos relacionados con la atención

Desenlace	Mediana	Prioridad
Poder tener accesos al tratamiento	7	Crítico
No asumir costos del tratamiento de mi bolsillo	6	Importante
Sentirme bien atendido cada vez que recibo atención de mi enfermedad	8,5	Crítico

Entrevista grupal semiestructurada

Los representantes de pacientes y cuidadores reportaron una alta valoración de un diagnóstico preciso y oportuno, acompañado de oportunidad y continuidad en el tratamiento, mayor tiempo en la consulta y atención por el especialista y no por el estudiante.

Se manifestó repetidamente la importancia de una mejor comunicación del médico con el paciente, en la cual se trate de una manera más considerada y amable al paciente, se preste mayor atención a lo que el paciente tiene que decir y se brinde información correcta, completa y clara respecto a los tratamientos.

Se reportó una alta valoración de la efectividad del tratamiento y de la pronta identificación y control de los eventos adversos para mejorar la calidad de vida.

Anexo 12. Resultados del consenso de expertos

A continuación se presentan los resultados del consenso de expertos para la generación de recomendaciones nuevas o actualizadas. Para cada una de las preguntas de la actualización se presentan las recomendaciones preliminares, los puntos centrales de discusión del panel de expertos, los resultados de la votación final y las recomendaciones ajustadas. Los resultados de la votación son presentados en gráficos que muestran el porcentaje de expertos que votó cada una de las opciones en la escala utilizada para registrar el grado de acuerdo con la recomendación ajustada:

1. Muy en desacuerdo
2. En desacuerdo
3. Ni en acuerdo ni en desacuerdo
4. De acuerdo
5. Muy de acuerdo

Pregunta 1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

1. Recomendación preliminar

Se recomienda ofrecer sedación a todos los pacientes, a menos que el endoscopista juzgue que está contraindicada. Los pacientes deben ser conscientes de que tienen el derecho de rechazar la sedación si así lo desean.

Recomendación fuerte a favor

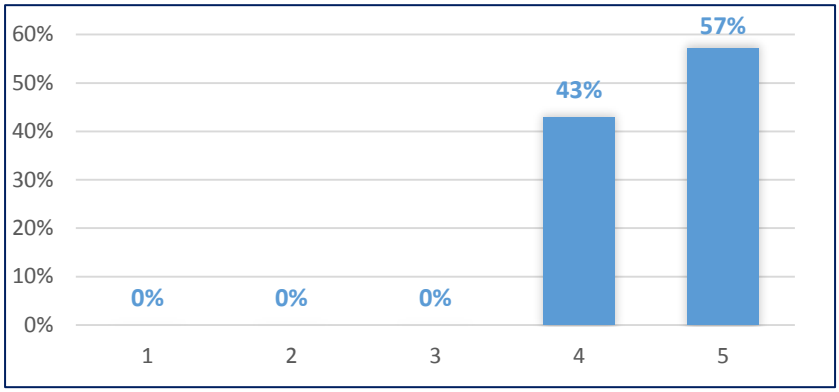
Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

Los miembros del panel consideraron que la decisión respecto a la contraindicación de la sedación no debe ser determinada por el juicio del endoscopista, sino al del profesional de la salud, que en cada caso particular sea el responsable de administrar la sedación.

Los expertos del panel estuvieron de acuerdo en la pertinencia de incluir un punto de buena práctica que especifique los casos en los cuales la sedación debe ser administrada por un anestesiólogo.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se recomienda ofrecer sedación a todos los pacientes, a menos que esté contraindicada. Los pacientes deben ser conscientes de que tienen el derecho de rechazar la sedación si así lo desean.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia muy baja

2. Recomendación preliminar

Los pacientes sometidos a procedimientos con sedación consciente o profunda deben tener una monitorización continua antes, durante y después de la administración de la sedación.

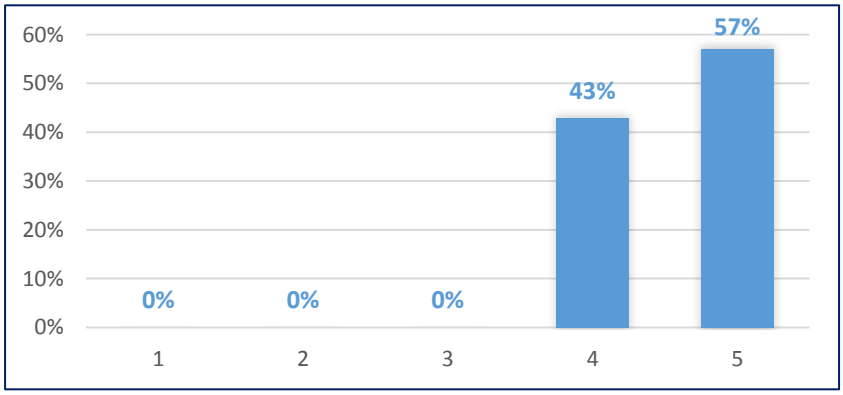
Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

No se presentaron consideraciones de contenido respecto a la recomendación. Se realizaron ajustes de redacción.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se recomienda que los pacientes sometidos a procedimientos con sedación consciente o profunda tengan una monitorización continua antes, durante y después de la administración de la sedación.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia muy baja

3. Recomendación preliminar

Se recomienda la monitorización de todos los pacientes, incluida la presión arterial, pulso, respiración, nivel de conciencia y grado de incomodidad al inicio, durante y al final del procedimiento. Dependiendo de la respuesta del paciente, la evaluación puede necesitar ser más

frecuente. Estos datos deben registrarse en el nivel de la unidad de endoscopia, utilizando un sistema elegido por la unidad.

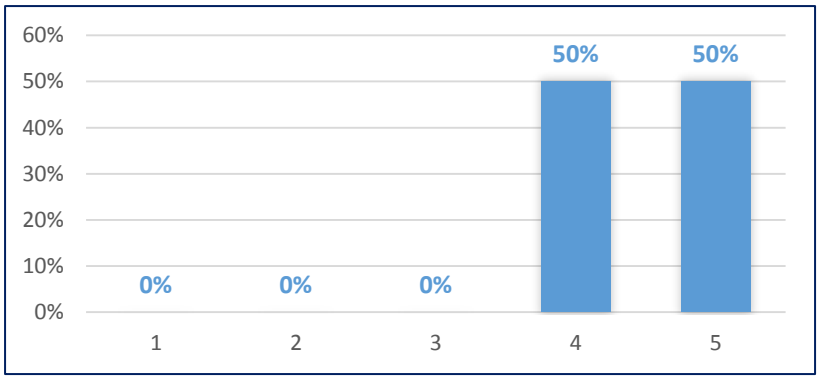
Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se recomienda la monitorización de todos los pacientes, incluida la presión arterial, pulso, respiración, nivel de conciencia y grado de incomodidad al inicio, durante y al final del procedimiento. Dependiendo de la respuesta del paciente, la evaluación puede necesitar ser más frecuente. Estos datos deben registrarse en el nivel del servicio de endoscopia digestiva, utilizando un sistema elegido por el servicio.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia muy baja

4. Recomendación preliminar

Se sugiere monitorización continua con electrocardiograma en pacientes de alto riesgo. Este subgrupo incluye aquellos que tienen antecedentes de enfermedad cardiaca o pulmonar, adultos mayores y pacientes para los que se espera un procedimiento prolongado.

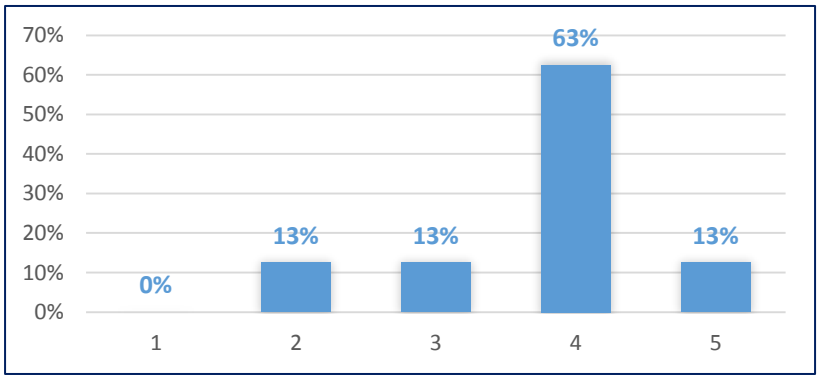
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

Los miembros del panel reiteraron la pertinencia de incluir un punto de buena práctica que especifique los casos en los cuales la sedación debe ser administrada por un anestesiólogo.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere monitorización continua con electrocardiograma en pacientes de alto riesgo. Este subgrupo incluye aquellos que tienen antecedentes de enfermedad cardiaca o pulmonar, adultos mayores y pacientes para los que se espera un procedimiento prolongado.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

5. Recomendación preliminar

No se especifica una tasa ideal de detección de adenomas; sin embargo, se sugiere monitorizar este indicador para los siguientes pacientes:

- Pacientes sometidos a exámenes primarios con colonoscopia;
- Pacientes que tienen una prueba de sangre oculta en heces o un test inmunoquímico fecal positivo; y
- Pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal.

Los endoscopistas deben monitorizar sus tasas individuales de detección de adenomas

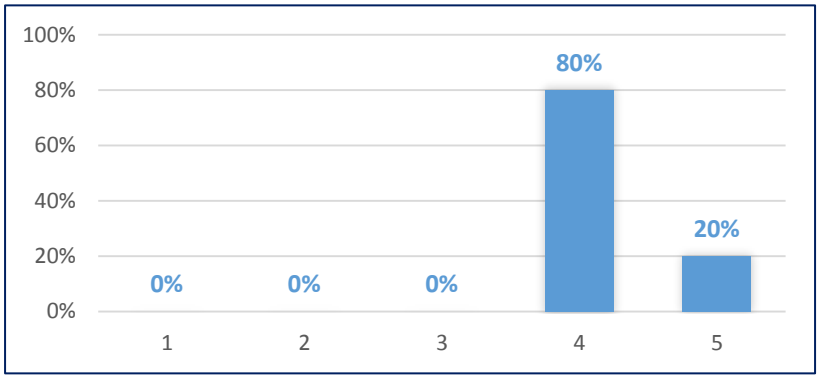
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

Los expertos del panel manifestaron que se debe aclarar que este indicador aplica solamente para colonoscopias de tamización y que en el contexto nacional no es adecuada su restricción a un grupo específico de pacientes. Se planteó la posibilidad de establecer un valor de referencia pero se decidió obviar este elemento dado que no se conoce en el país la frecuencia de adenomas en población general, ni es posible establecer una cifra ideal de detección de adenomas como indicador de calidad de la colonoscopia.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere que los especialistas que realizan la endoscopia monitoricen sus tasas individuales de detección de adenomas, en pacientes sometidos a colonoscopia de tamización.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

6. Recomendación preliminar

Se sugiere, cuando sea posible, la preparación intestinal con dosificación dividida para mejorar la efectividad de la preparación intestinal.

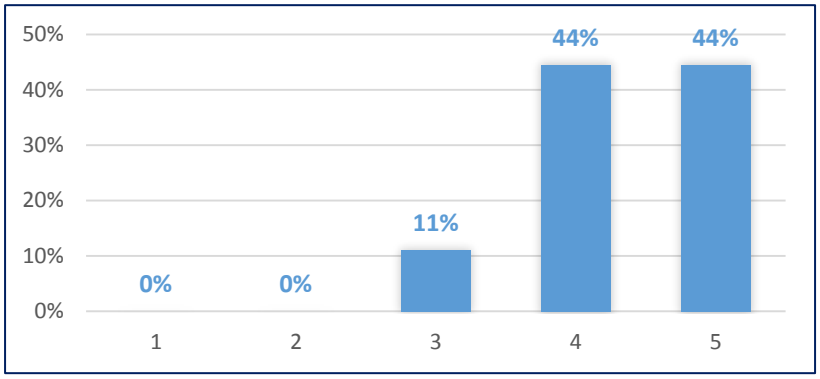
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere, cuando sea posible, la preparación intestinal con dosificación dividida para mejorar la efectividad de la preparación intestinal.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

7. Recomendación preliminar

No se sugiere un objetivo específico en tiempo de retiro, ni auditar este indicador para fines de garantía de la calidad.

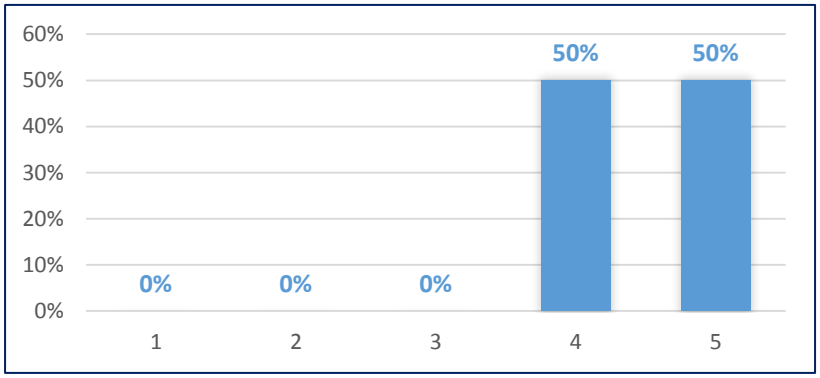
Recomendación débil en contra

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

El panel consideró que si bien, un tiempo específico de retiro del colonoscopio no es en todos los casos apropiado en una colonoscopia de buena calidad, si es necesario establecer un estándar auditable de este indicador, teniendo como base la evidencia del tiempo estimado que requiere una colonoscopia para detección de cáncer colorrectal.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere un tiempo de retiro mínimo de 6 minutos, como indicador de calidad auditable, para colonoscopias de detección de cáncer colorrectal.

Recomendación débil en contra

Calidad de la evidencia muy baja

8. Recomendación preliminar

Se sugiere como indicador de calidad, una frecuencia de hemorragia clínicamente significativa luego de la polipectomía (que conduce a la admisión hospitalaria) menor o igual a un caso por cada 100 colonoscopias.

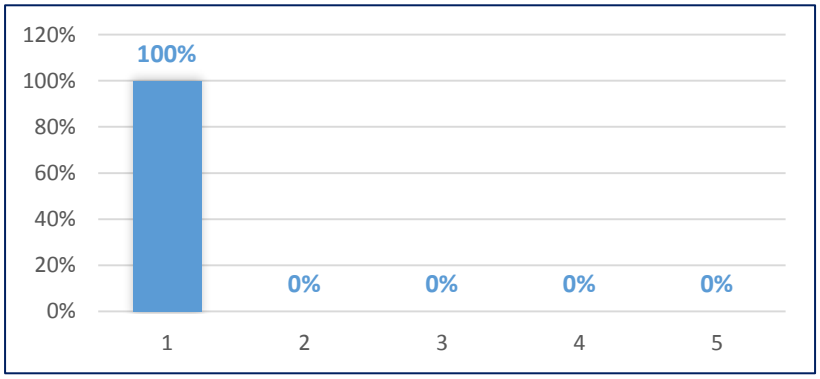
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

Los expertos del panel consideraron que este indicador está relacionado con la calidad de la polipectomía y no de la colonoscopia diagnóstica en cáncer colorrectal, que es la intervención de interés de la pregunta, por lo cual estuvieron de acuerdo en la pertinencia de no incluir la recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a en contra.

Recomendación final

La recomendación no fue incluida.

9. Recomendación preliminar

Se sugiere como indicador de calidad, una frecuencia de perforación en las colonoscopias menor o igual a un caso por cada 1000 colonoscopias*.

Recomendación débil a favor

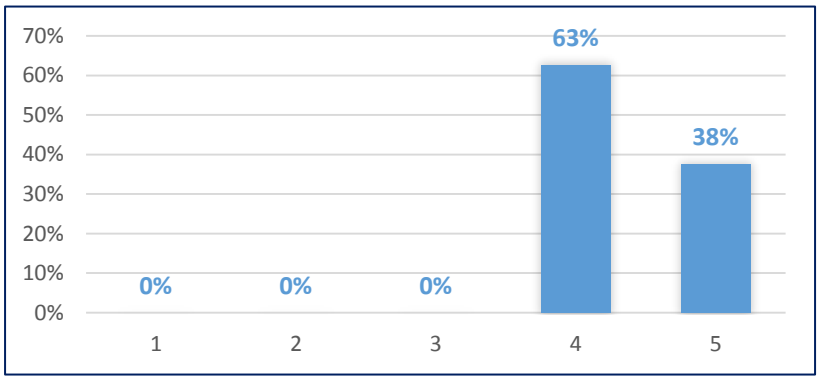
Calidad de la evidencia muy baja

* Se debe tener en cuenta que las afecciones colónicas que se sabe afectan el riesgo de perforación incluyen pseudo-obstrucción, isquemia, colitis grave, cambios inducidos por radiación, estenosis, las formas más severas de enfermedad diverticular y uso crónico de corticosteroides.

Consideraciones del panel

Durante la discusión de esta recomendación el grupo de expertos consideró que se debe aclarar que el indicador está orientado a colonoscopias de tamización.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere como indicador de calidad, una frecuencia de perforación en las colonoscopias no mayor de un caso por cada 1000 colonoscopias*.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

* Se debe tener en cuenta que las afecciones colónicas que se sabe afectan el riesgo de perforación incluyen pseudo-obstrucción, isquemia, colitis grave, cambios inducidos por radiación, estenosis, las formas más severas de enfermedad diverticular y uso crónico de corticosteroides.

Pregunta 2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

1. **Recomendación preliminar**

Se sugiere realizar escisión local en pacientes con cáncer de colon que tengan las siguientes características:

1. Tumores bien o moderadamente diferenciados
2. Tumores no ulcerados
3. Tumores menores de 3 centímetros
4. Con viabilidad técnica para su realización
5. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina.

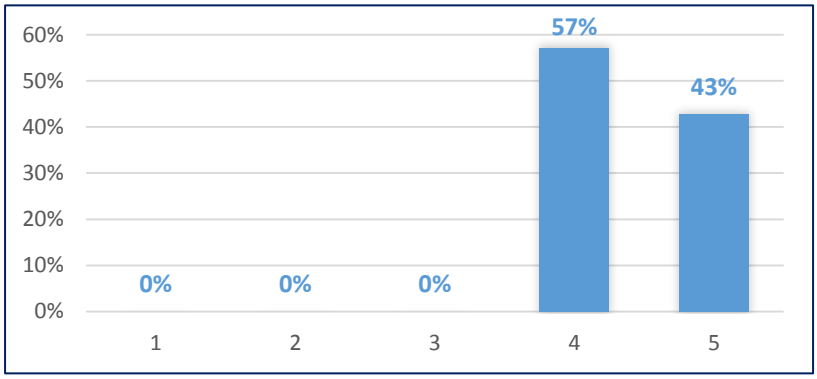
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

Los expertos participantes discutieron respecto a la necesidad de aclarar en la recomendación que intervenciones deben ser consideradas, para este efecto, una escisión local y la pertinencia de cambiar el término “escisión” por “resección”. Se aclaró que las indicaciones para este tipo de procedimientos no deben incluir características del tumor que solo se pueden conocer luego de obtener los resultados de patología, dado que la decisión respecto a la alternativa terapéutica contemplada en la recomendación debe ser tomada en un momento en que no se cuenta con esa información.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere realizar resección local (polipectomía, mucosectomía o disección endoscopia submucosa) en pacientes con cáncer de colon que tengan las siguientes características:

1. Tumores bien o moderadamente diferenciados
2. Tumores no ulcerados
3. Tumores menores de 3 centímetros
4. Con viabilidad técnica para su realización
5. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

2. Recomendación preliminar

En pacientes con estadio 0 (tumores in situ) de cáncer colorrectal se sugiere hacer resección endoscópica o local asegurando sus márgenes laterales y profundos negativos.

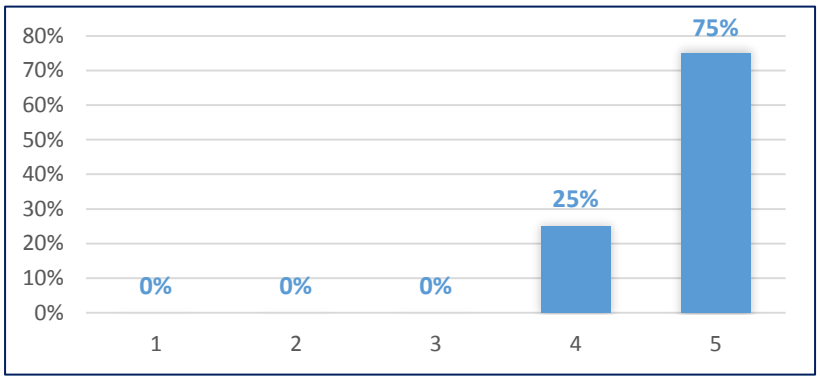
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con estadio 0 (tumores in situ) de cáncer colorrectal se sugiere hacer resección endoscópica o local asegurando sus márgenes laterales y profundos negativos.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

3. Recomendación preliminar

En pacientes llevados a escisión local con hallazgos patológicos de alto riesgo (márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submocusa (T1/sm3) o más profundo (T2), se sugiere resección radical.

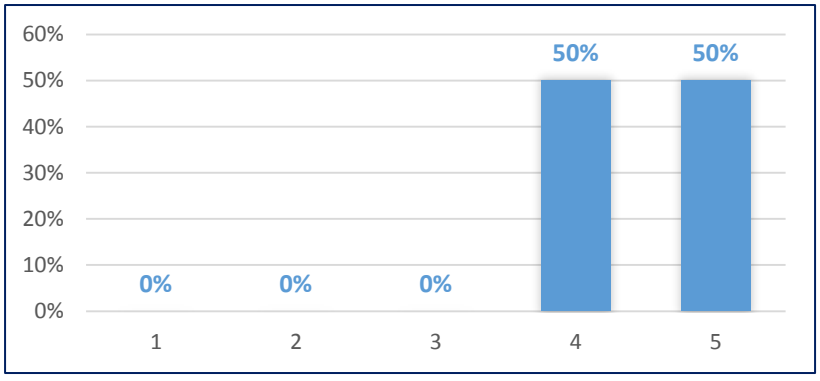
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes llevados a resección local con hallazgos patológicos de alto riesgo (márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submocusa (T1/sm3) o más profundo (T2), se sugiere realizar resección radical.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

4. Recomendación preliminar

En pacientes con lesiones estadio 0 (tumor in situ) más grandes (2 a 3 centímetros) que no sean susceptibles de polipectomía o escisión local, se recomienda resección segmentada.

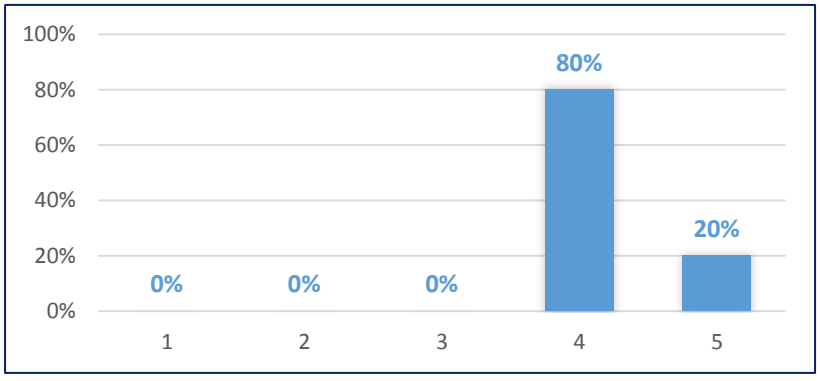
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

Los expertos del panel discutieron respecto a los beneficios de realizar resección segmentada o radical en este grupo de pacientes teniendo en cuenta la probabilidad de invasión del tumor, particularmente porque no es posible determinar con certeza el estadio de la enfermedad de manera preoperatoria, lo que puede representar un mayor riesgo de progresión en pacientes tratados con cirugía segmentada, y un riesgo de sobre tratamiento en pacientes a quienes se realice cirugía radical. Se acordó especificar que la indicación de cirugía segmentada debe ser establecida de acuerdo con la probabilidad preoperatoria de que el tumor sea estadio 0.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer de colon, con lesiones más grandes (2 a 3 centímetros), altamente sospechosas de ser estadio 0 (tumor in situ) y que no sean susceptibles de polipectomía o resección local, se sugiere realizar resección segmentada.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

5. Recomendación preliminar

En pacientes con lesiones de tamaño superior a 3 centímetros, que ocupen más del 30% de la circunferencia del intestino, pobremente diferenciada o con invasión linfovascular, se sugiere resección radical.

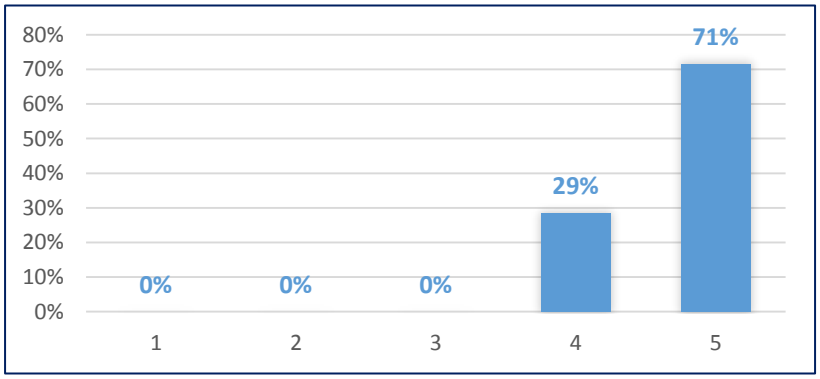
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

No se presentaron consideraciones de contenido respecto a la recomendación. Se realizaron ajustes de redacción.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer de colon, con lesiones de tamaño superior a 3 centímetros, que ocupen más del 30% de la circunferencia del intestino, pobremente diferenciada o con invasión linfovascular, se sugiere realizar resección radical.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

6. Recomendación preliminar

En pacientes con indicación de cirugía radical y con baja expectativa de vida o alto riesgo quirúrgico, se sugiere la escisión no oncológica (resección mesocólica no completa o segmentada).

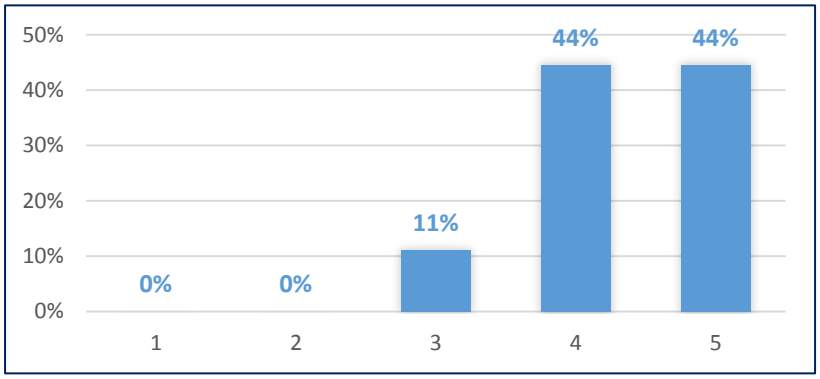
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

Los miembros del panel expusieron la necesidad de aclarar en la redacción de la recomendación el estadio de la enfermedad al cual es aplicable la conducta recomendada. Fue discutido el beneficio de la intervención recomendada en comparación con la cirugía radical con la conclusión de que no es una alternativa terapéutica que beneficie a la generalidad de los pacientes con las características descritas, y que su beneficio es variable dependiendo de características particulares que deben ser tenidas en cuenta en cada caso, por lo cual se acordó plantear la intervención como una opción de tratamiento.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer de colon estadio 0 – I, con indicación de cirugía radical y con baja expectativa de vida o alto riesgo quirúrgico, se sugiere como una opción de tratamiento la resección no oncológica (resección mesocólica no completa o segmentada).

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

7. Recomendación preliminar

En pacientes con cáncer de colon se sugiere considerar la cirugía abierta o laparoscópica como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

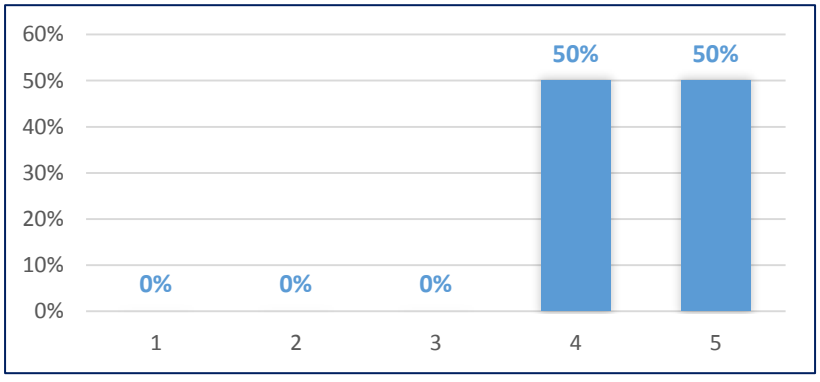
Los miembros del panel discutieron la pertinencia de recomendar un tipo de abordaje sobre otro, teniendo en cuenta lo potenciales beneficios de la cirugía laparoscópica convencional o la cirugía asistida por robot sobre la cirugía abierta, y las implicaciones en la implementación de cada una de las opciones en términos de uso de recursos, viabilidad de implementación y equidad.

Se tuvo en cuenta que los beneficios de las técnicas mínimamente invasivas no incluyen desenlaces oncológicos pero pueden afectar desenlaces importantes para los pacientes. No obstante, el costo de su implementación puede ser inadecuadamente elevado en comparación con los potenciales beneficios, pocos los profesionales adecuadamente entrenados en el país y limitada la disponibilidad de la tecnología requerida.

Se consideró que tanto la cirugía laparoscópica convencional como la asistida por robot, pueden ser las mejores alternativas de tratamiento cuando se cuenta con los recursos técnicos, humanos y financieros para su provisión.

En conclusión, cualquiera de las alternativas contempladas es adecuada. En cada situación particular la mejor opción está determinada por los factores previamente mencionados.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer de colon se sugiere considerar la cirugía abierta o mínimamente invasiva como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica oncológica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

8. Recomendación preliminar

Se sugiere realizar escisión local abierta o con técnicas endoscópicas, en pacientes con cáncer de recto que tengan las siguientes características:

1. Tumores que comprometan hasta T1 sm2
2. Tumores bien o moderadamente diferenciados
3. Tumores no ulcerados
4. Tumores menores de 3 centímetros
5. Con viabilidad técnica para su realización
6. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina.

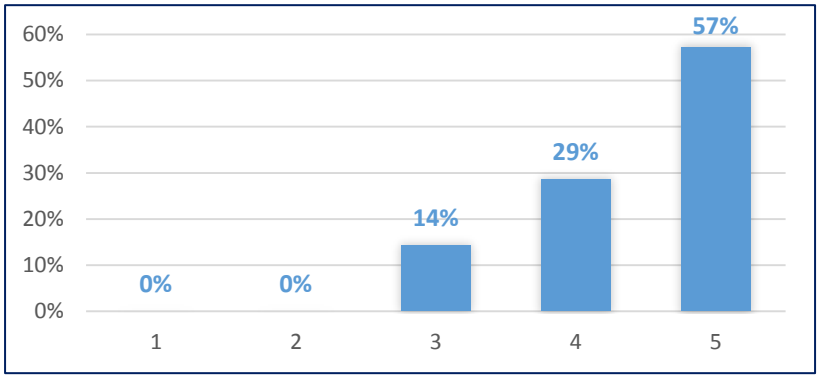
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

Las consideraciones de los expertos respecto a esta recomendación fueron similares a las presentadas para la recomendación 1, correspondiente a cáncer de colon. Se discutió la necesidad de aclarar en la recomendación que intervenciones deben ser consideradas, para este efecto, una escisión local y la pertinencia de cambiar el término “escisión” por “resección”. Se aclaró que las indicaciones para este tipo de procedimientos no deben incluir características del tumor que solo se pueden conocer luego de obtener los resultados de patología, dado que la decisión respecto a la alternativa terapéutica contemplada en la recomendación debe ser tomada en un momento en que no se cuenta con esa información.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere realizar resección local (polipectomía, mucosectomía o disección endoscopia submucosa) abierta o con técnicas endoscópicas, en pacientes con cáncer de recto que tengan las siguientes características:

1. Tumores que comprometan hasta T1 sm2
2. Tumores bien o moderadamente diferenciados
3. Tumores no ulcerados
4. Tumores menores de 3 centímetros
5. Con viabilidad técnica para su realización
6. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

9. Recomendación preliminar

En pacientes con estadio 0 (tumor in situ) o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) se sugiere la escisión local endoscópica, asegurando márgenes laterales y profundos negativos.

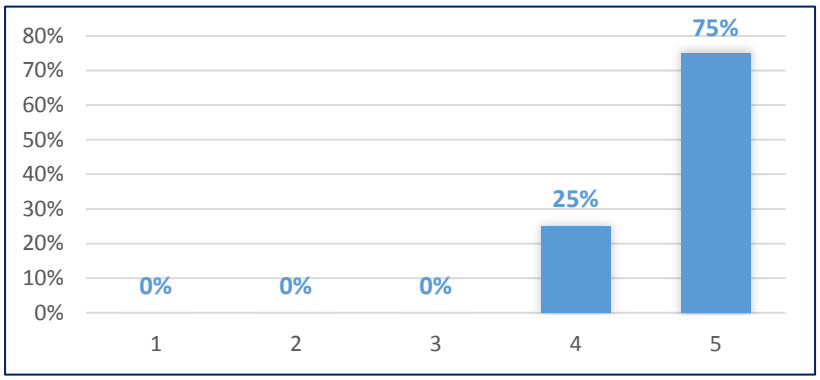
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer de recto, estadio 0 (tumor in situ) o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) se sugiere realizar resección local endoscópica, asegurando márgenes laterales y profundos negativos.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

10. Recomendación preliminar

En pacientes con lesión estadio 0 o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) no susceptibles de escisión local endoscópica, se sugiere resección local transanal si la lesión es cercana al ano.

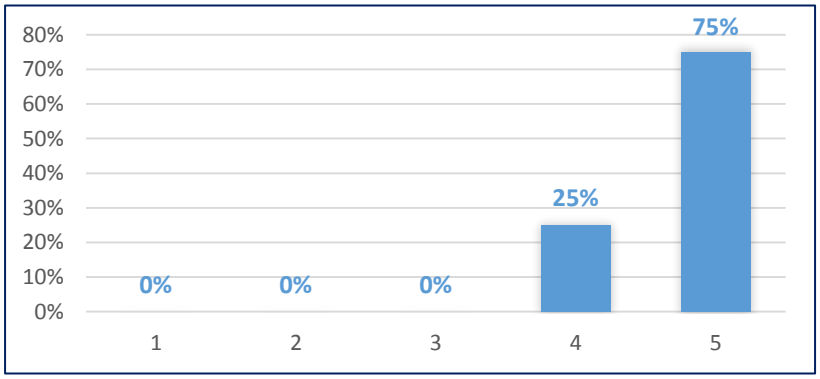
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

No se presentaron consideraciones de contenido respecto a la recomendación. Se realizaron ajustes de redacción.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer de recto, con lesión estadio 0 o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) no susceptibles de resección local endoscópica, se sugiere realizar resección local transanal si la lesión es cercana al ano.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

11. Recomendación preliminar

Se sugiere resección radical en pacientes cáncer de recto y alguna de las siguientes características:

• Lesiones estadio T1 sm2 (tercio medio de la submucosa) o más avanzadas

• Tumor mal diferenciado

• Tumor con invasión linfovascular o perineural.

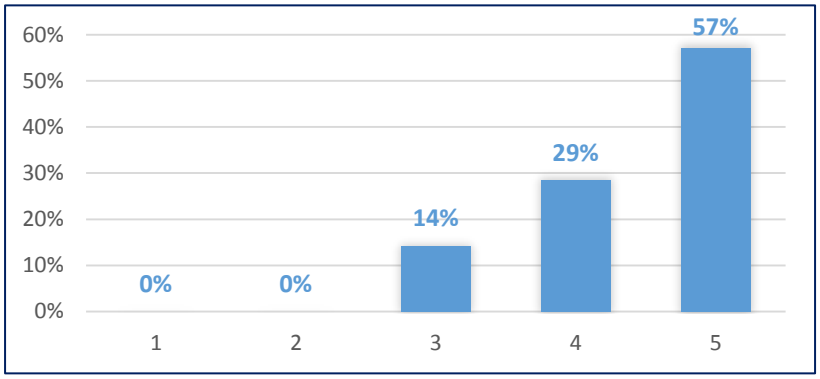
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

Los miembros del panel discutieron la pertinencia de incluir como indicación de resección radical lesiones en estadio T1, acordando que esta alternativa de tratamiento debe indicarse en lesiones T2. Se acordó que un tumor ulcerado no debe representar una indicación absoluta de cirugía radical.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere realizar resección radical en pacientes con cáncer de recto y alguna de las siguientes características:

• Lesiones T2

• Tumor mal diferenciado

• Tumor ulcerado

• Invasión perineural – linfovascular

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

12. Recomendación preliminar

En pacientes llevados a escisión local con hallazgos patológicos como márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submocusa (T1/sm3) o más profundo (T2), mala diferenciación, o invasión linfovascular o perineural, se sugiere resección radical, radioterapia o ambas.

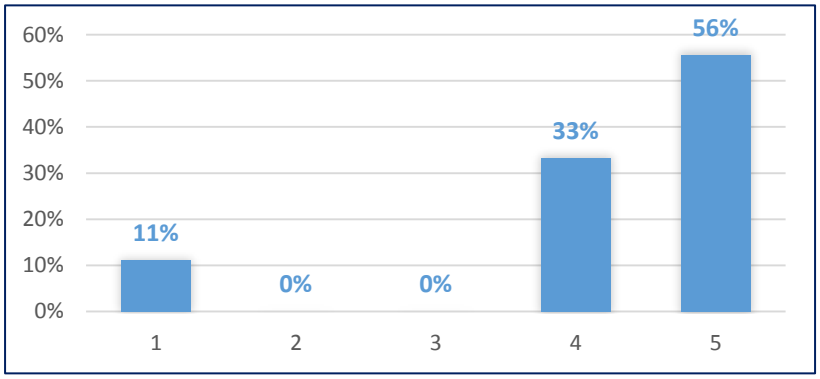
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

Los miembros del panel aclararon que la opción terapéutica indicada no es radioterapia sino quimiorradioterapia. Se sugirieron ajustes a la redacción de la recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer de recto que fueron llevados a resección local, con hallazgos patológicos como márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submucosa (T1/sm3) o más profundo (T2), mala diferenciación, o invasión linfovascular o perineural, se sugiere realizar resección radical, quimiorradioterapia o ambas.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

13. Recomendación preliminar

En pacientes con cáncer de recto se sugiere considerar la cirugía abierta o laparoscópica como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

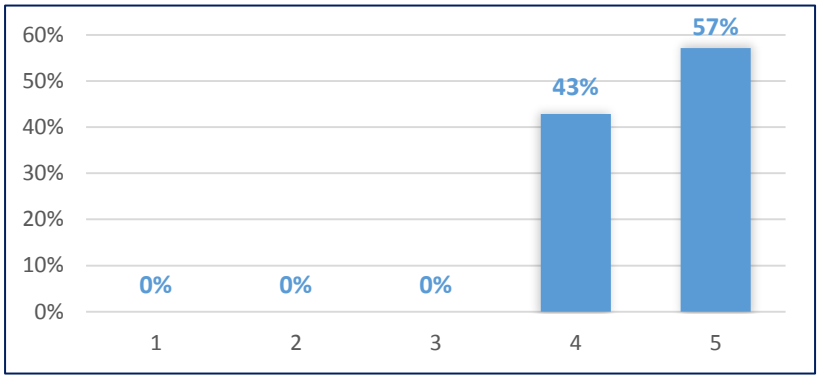
La discusión del panel respecto a esta recomendación fue similar a la presentada en la recomendación 7. Se discutió la pertinencia de recomendar un tipo de abordaje sobre otro, teniendo en cuenta lo potenciales beneficios de la cirugía laparoscópica convencional o la cirugía asistida por robot sobre la cirugía abierta, y las implicaciones en la implementación de cada una de las opciones en términos de uso de recursos, viabilidad de implementación y equidad.

Se tuvo en cuenta que los beneficios de las técnicas mínimamente invasivas no incluyen desenlaces oncológicos pero pueden afectar desenlaces importantes para los pacientes. No obstante, el costo de su implementación puede ser inadecuadamente elevado en comparación con los potenciales beneficios, pocos los profesionales adecuadamente entrenados en el país y limitada la disponibilidad de la tecnología requerida.

Se consideró que tanto la cirugía laparoscópica convencional como la asistida por robot, pueden ser las mejores alternativas de tratamiento cuando se cuenta con los recursos técnicos, humanos y financieros para su provisión.

En conclusión, cualquiera de las alternativas contempladas es adecuada. En cada situación particular la mejor opción está determinada por los factores previamente mencionados.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer de recto se sugiere considerar la cirugía abierta o mínimamente invasiva como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica oncológica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia baja

Pregunta 3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

1. **Recomendación preliminar**

Se recomienda la citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), como tratamiento en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, en quienes esté indicada.

Recomendación fuerte

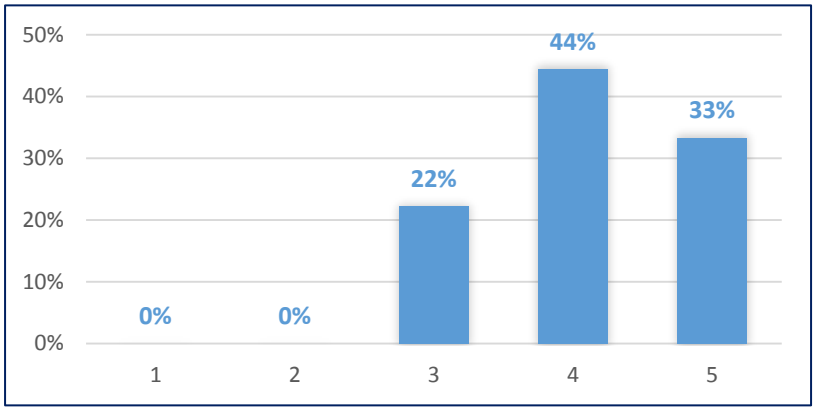
Calidad de la evidencia moderada

Consideraciones del panel

Los miembros del panel discutieron acerca de la calidad de la evidencia presentando consideraciones respecto a los comparadores utilizados en la evaluación de la intervención recomendada (HIPEC), particularmente los esquemas de quimioterapia sistémica utilizados en los estudios, los cuales no son equivalentes a los esquemas que actualmente son el estándar de tratamiento en este grupo de pacientes, por lo cual la evidencia debe ser considerada como indirecta. Se discutió respecto a la dificultad para estimar el efecto del HIPEC teniendo en cuenta que consta de diversas intervenciones que no se han evaluado de forma independiente y que puede incluir la adición del comparador (quimioterapia sistémica).

Adicionalmente, se discutió respecto al alto costo de la intervención en relación con el efecto absoluto mostrado. Se acordó que la intervención debe ser contemplada como una opción de tratamiento en los pacientes con las características que han mostrado predecir un beneficio.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere la citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), como una opción de tratamiento en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, en quienes tenga indicación.

Recomendación débil

Calidad de la evidencia baja

2. Recomendación preliminar

Se sugiere como indicación de citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, el cumplimiento de todos los siguientes criterios:

• Pacientes entre 18 y 70 años.

• Sin carcinoma de células en anillo de sello

• Sin comorbilidad de alto riesgo (Renal, hepática o cardiaca)

• Con índice de carcinomatosis ≤ 17 en la presentación inicial, luego de la neoadyuvancia y en caso de una recidiva tardía.

• Enfermedad confinada en el abdomen.

• Menos de tres metástasis hepáticas fácilmente resecables.

• Sin enfermedad retroperitoneal extensa.

• ECOG (definir) menor de dos.

• Sin oclusión intestinal.

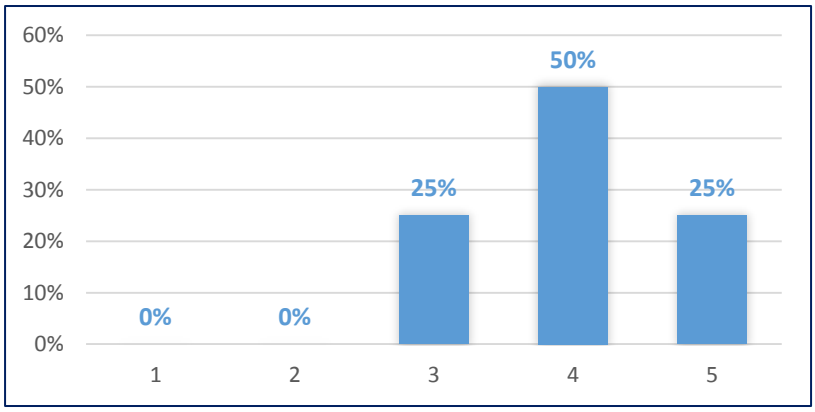
Recomendación débil

Calidad de la evidencia baja

Consideraciones del panel

Los expertos del panel acordaron que la presencia de células en anillo de sello no son una contraindicación absoluta para llevar a cabo HIPEC y que la comorbilidad de alto riesgo que se debe tener en cuenta para contraindicar la intervención no debe ser limitada a enfermedad renal, hepática o cardiaca.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Se sugiere como indicación de citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, el cumplimiento de todos los siguientes criterios:

• Pacientes entre 18 y 70 años.

• Sin comorbilidad de alto riesgo.

• Con índice de carcinomatosis ≤ 17 en la presentación inicial, luego de la neoadyuvancia y en caso de una recidiva tardía.

• Enfermedad confinada en el abdomen.

• Menos de tres metástasis hepáticas fácilmente resecables.

• Sin enfermedad retroperitoneal extensa.

• ECOG menor de dos.

• Sin oclusión intestinal.

Recomendación débil

Calidad de la evidencia baja

Nota: dado que las recomendaciones 1 y 2 de esta pregunta son complementarias y tuvieron la misma fuerza y calidad de la evidencia, se presentan en una sola recomendación.

3. Recomendación preliminar

En pacientes con cáncer de colon estadio IV por carcinomatosis peritoneal que requieren cirugía de urgencia, se sugiere realizar cirugía conservadora, estadificar la enfermedad (calcular ICP), y tomar biopsia del peritoneo y de la lesión.

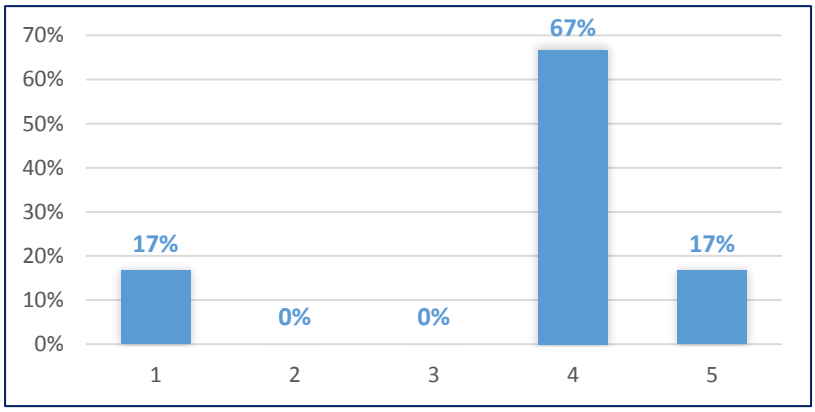
Recomendación débil

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

Los miembros del panel consideraron que la estadificación del compromiso peritoneal no es viable de llevar a cabo en el paciente que es llevado a cirugía por un evento de urgencia, y que esta recomendación debe aplicar únicamente para pacientes que son candidatos a recibir HIPEC.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer de colon estadio IV por carcinomatosis peritoneal que requieren cirugía de urgencia, y que son candidatos a citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), se sugiere realizar cirugía conservadora, y tomar biopsia del peritoneo y de la lesión.

Recomendación débil

Calidad de la evidencia muy baja

Pregunta 4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Las recomendaciones 1 – 4 corresponden a conductas clínicas vigentes de la primera edición de la guía, que fueron ajustadas en su redacción y no fueron sometidas a consenso.

1. **Recomendación preliminar**

Un anticuerpo anti-EGFR como cetuximab o panitumumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo, oxaliplatino o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos, en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad.

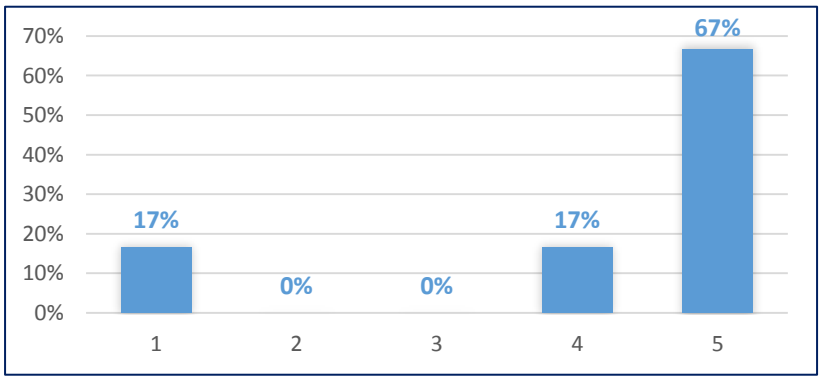
Recomendación fuerte

Calidad de la evidencia moderada

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

Un anticuerpo anti-EGFR como cetuximab o panitumumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo, oxaliplatino o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos, en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad.

Recomendación fuerte

Calidad de la evidencia moderada

2. Recomendación preliminar

La monoterapia con cetuximab o panitumumab se recomienda como una opción de tratamiento en segunda o tercera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos que han fallado a otros tratamientos previos.

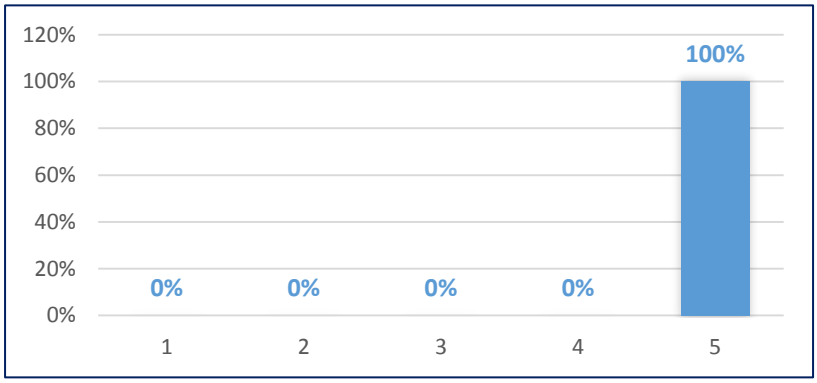
Recomendación fuerte

Calidad de la evidencia moderada

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

La monoterapia con cetuximab o panitumumab se recomienda como una opción de tratamiento en segunda o tercera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos que han fallado a otros tratamientos previos.

Recomendación fuerte

Calidad de la evidencia moderada

3. Recomendación preliminar

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico o irresecable, se sugiere la terapia de mantenimiento con una monoterapia: fluoropirimidina y/o un anticuerpo monoclonal después de haber sido utilizados como parte de quimioterapia de combinación en primera línea de tratamiento.

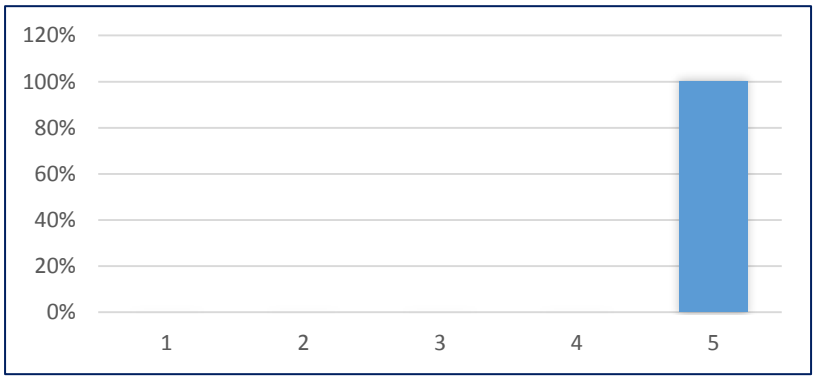
Recomendación débil

Calidad de la evidencia moderada

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico o irresecable, se recomienda la terapia de mantenimiento con una monoterapia: fluoropirimidina y/o un anticuerpo monoclonal después de haber sido utilizados como parte de quimioterapia de combinación en primera línea de tratamiento.

Recomendación fuerte

Calidad de la evidencia moderada

4. Recomendación preliminar

En pacientes llevados a cirugía de resección de metástasis y que posterior a ésta no tienen evidencia de enfermedad residual macroscópica, se recomienda tratamiento complementario postoperatorio con 3 a 6 meses de quimioterapia basada en fluoropirimidina +/- oxaliplatino (según régimen previo). En estos pacientes no se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales como parte de la quimioterapia postoperatoria.

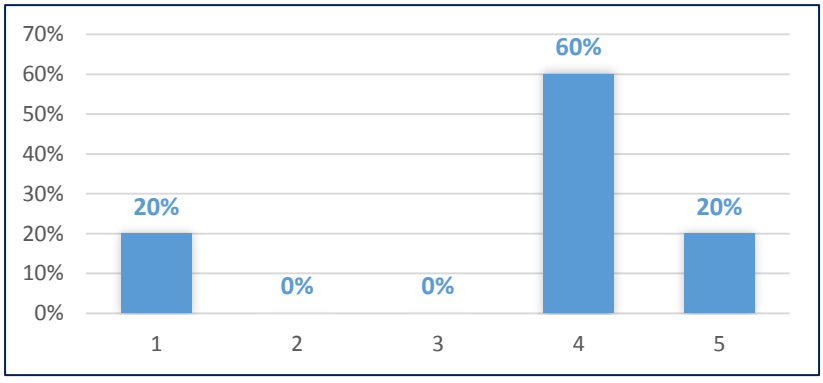
Recomendación fuerte

Calidad de la evidencia moderada

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes llevados a cirugía de resección de metástasis y que posterior a ésta no tienen evidencia de enfermedad residual macroscópica, se recomienda tratamiento complementario postoperatorio con 3 a 6 meses de quimioterapia basada en fluoropirimidina +/- oxaliplatino (según régimen previo). En estos pacientes no se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales como parte de la quimioterapia postoperatoria.

Recomendación fuerte

Calidad de la evidencia moderada

Pregunta 5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?

1. Recomendación preliminar

En cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) se sugiere realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS, y en aquellos pacientes con resultado de KRAS mutado, determinar mutación de NRAS.

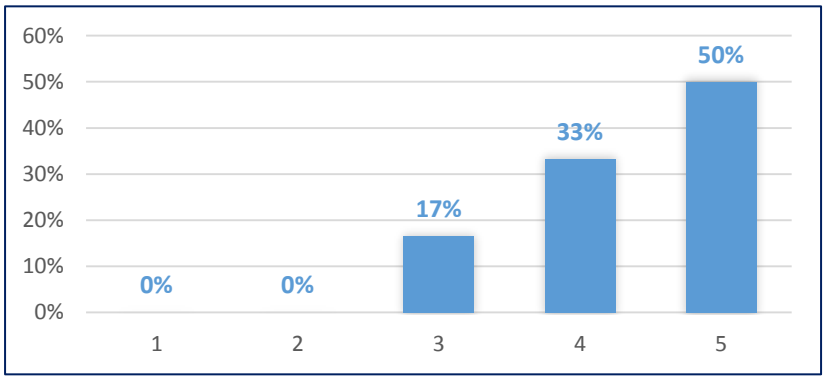
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

Los expertos del panel aclararon que la indicación para la determinación de la mutación de NRAS, es el resultado de KRAS mutado.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) se sugiere realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS, y en aquellos pacientes con resultado de KRAS nativo, determinar mutación de NRAS.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

2. Recomendación preliminar

En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable), se sugiere considerar como factor predictivo favorable de la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR, la presencia de KRAS y NRAS nativos o no mutados.

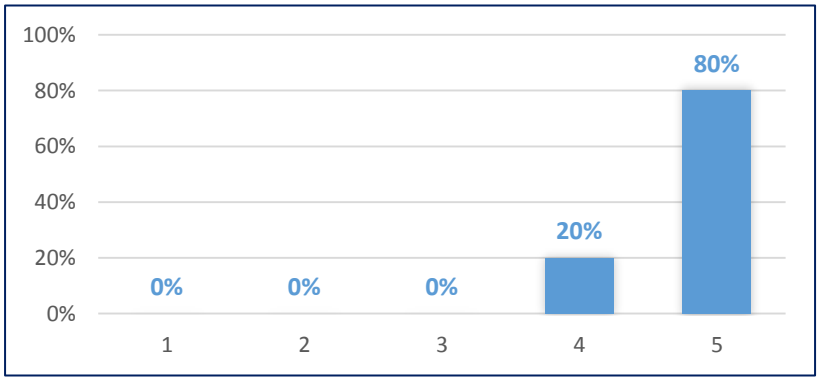
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable), se sugiere considerar como factor predictivo favorable de la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR, la presencia de KRAS y NRAS nativos o no mutados.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

3. Recomendación preliminar

En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) con KRAS y NRAS nativos o no mutados, se sugiere la realización de estudio mutacional de BRAF para determinar terapia anti-EGFR, teniendo en cuenta su disponibilidad y de acuerdo con la decisión de una junta médica.

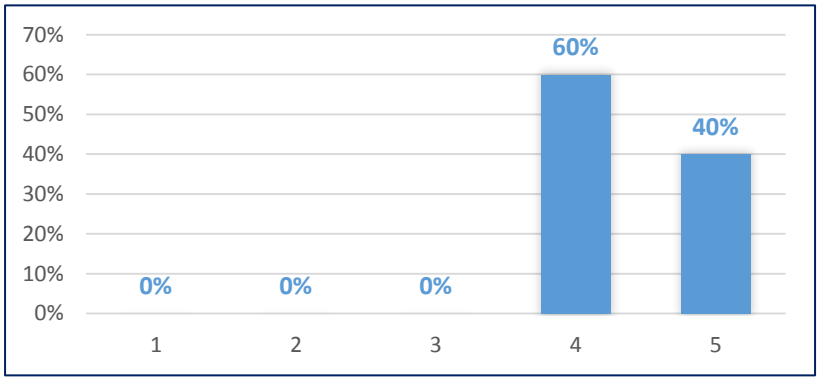
Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) con KRAS y NRAS nativos o no mutados, se sugiere la realización de estudio mutacional de BRAF para determinar terapia anti-EGFR, teniendo en cuenta su disponibilidad y de acuerdo con la decisión de una junta médica.

Recomendación débil a favor

Calidad de la evidencia muy baja

4. Recomendación preliminar

No se sugiere la determinación rutinaria de la inestabilidad microsatelital como estudio molecular predictor de respuesta en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable).

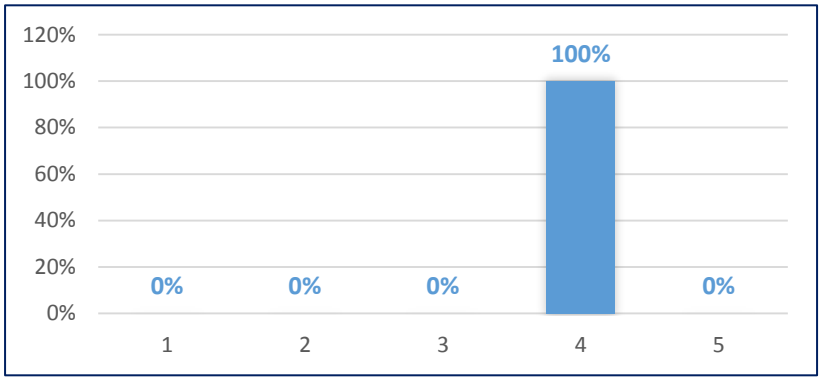
Recomendación débil en contra

Calidad de la evidencia muy baja

Consideraciones del panel

El panel no tuvo consideraciones respecto al contenido, fuerza o dirección de esta recomendación.

Resultados de la votación final



Se alcanzó consenso a favor.

Recomendación final

No se sugiere la determinación rutinaria de la inestabilidad microsatelital como estudio molecular predictor de respuesta en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable).

Recomendación débil en contra

Calidad de la evidencia muy baja

Anexo 13. Informe de procesos participativos

En el curso de la actualización de la guía de práctica clínica (GPC), se llevaron a cabo diferentes procesos participativos, orientados a los actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) interesados, de acuerdo con las directrices de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (15).

Los espacios de participación durante las diferentes fases del proceso fueron:

1. Comunicación del inicio del proceso y socialización por vía electrónica del informe de priorización de preguntas
2. Socialización presencial del alcance, objetivos y preguntas
3. Solicitud de evidencia relevante a los actores del SGSSS interesados
4. Identificación de valores y preferencias de los pacientes y cuidadores; y graduación de desenlaces
5. Consenso de expertos para generación de recomendaciones
6. Socialización del borrador del documento de actualización

3. Comunicación del inicio del proceso y socialización por vía electrónica del informe de priorización de preguntas

En conjunto con la oficina de calidad del Ministerio de Salud y Protección Social se realizó la identificación de actores del SGSS interesados teniendo en cuenta:

- Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB)
- Instituciones Prestadoras de Salud (IPS)
- Academia
- Sociedades científicas
- Agremiaciones de pacientes
- Industria farmacéutica

Se publicó en la página web del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y del Ministerio de Salud y Protección Social, el informe del proceso de priorización de preguntas para la actualización de la GPC, con un formulario adjunto para el registro de comentarios. El contenido del documento incluyó el alcance y objetivos de la GPC, metodología y resultados de la priorización de preguntas.

Se remitió una comunicación mediante correo electrónico a los actores del SGSSS interesados que fueron identificados, con el propósito de informar el inicio del proceso de actualización de la

GPC, la publicación del informe de priorización de preguntas y la invitación a remitir comentarios mediante la cumplimentación del formulario.

Se dio respuesta individual a los comentarios recibidos y se realizaron los ajustes pertinentes al documento.

4. Socialización presencial del alcance, objetivos y preguntas

El Ministerio de Salud y Protección Social habilitó en su página web un formulario de inscripción al evento de socialización del alcance, objetivos y preguntas, de la actualización de la GPC. Se remitió una comunicación mediante correo electrónico a los actores del SGSSS interesados que fueron identificados, al que se adjuntaron la invitación al evento de socialización mencionado y la programación del mismo.

Posteriormente se llevó a cabo un seguimiento telefónico a la convocatoria de las personas inscritas mediante el formulario habilitado para ese fin.

La socialización tuvo 61 asistentes, y se realizó en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, Auditorio Reinaldo Cabrera Polanía ubicado en la calle 163ª N° 13B – 60 Torre H Piso 4.

En esta reunión se presentaron los antecedentes del proyecto, la metodología general para la actualización, el alcance, objetivos y preguntas priorizadas para actualizar. Se registraron los comentarios de los participantes.

5. Solicitud de evidencia relevante a los actores del SGSSS interesados

Se publicó en la página web del IETS y del MSYPS un formulario para la remisión de evidencia pertinente por parte de los atores del SGSSS interesados, con información respecto a las preguntas, tipos de estudios relevantes, procedimientos y plazos de envío.

Se dio respuesta individual a los actores que remitieron evidencia, comunicando el resultado de selección de los estudios remitidos.

6. Identificación de valores y preferencias de pacientes y cuidadores

Con el objetivo de identificar los valores y preferencias de los pacientes y cuidadores, y realizar la graduación de desenlaces por su parte, se llevó a cabo una reunión presencial en las instalaciones del IETS. Para la convocatoria a esta reunión se enviaron invitaciones dirigidas a entidades que agremian o reúnen pacientes con la condición de salud de interés, y se solicitó la delegación de uno o varios pacientes o cuidadores con capacidad e interés de compartir información respecto a su experiencia con la enfermedad.

Se enviaron invitaciones a las siguientes entidades:

- Liga Colombiana contra el cáncer
- Asociación de usuarios y familiares del Instituto Nacional de Cancerología
- SIMMON cáncer

Se hizo seguimiento telefónico de recepción de invitaciones a las entidades, recibiendo respuesta de la Asociación de usuarios y familiares del Instituto Nacional de Cancerología y SIMMON cáncer.

Posterior a la repuesta de estas entidades se contactó telefónicamente a los pacientes para invitarlos a la reunión y confirmar su asistencia a la misma. Los asistentes a esta reunión son presentados a continuación.

Nombre	Entidad	Rol
Edith Atenais Aldana Cabezas	SIMMON Cáncer	Paciente
Inilida Sanchez Nuñez	SIMMON Cáncer	Paciente
Jose Reynel Cubillos Rendón	SIMMON Cáncer	Paciente
Maria Isabel Parra	SIMMON Cáncer	Cuidador
Aura Angélica Domínguez Valenzuela	SIMMON Cáncer	Paciente
Sandra Patricia Rivera Rodriguez	SIMMON Cáncer	Paciente
Judith Caballero	Asociación de usuarios y familiares del INC	Paciente
Angela Usaquén	Asociación de usuarios y familiares del INC	Cuidador
Simón Torres Rodriguez	Asociación de usuarios y familiares del INC	Paciente
Gódula Marín	Asociación de usuarios y familiares del INC	Paciente
Nelson Moreno Mosquera	Asociación de usuarios y familiares del INC	Paciente
Jose Rivera	Asociación de usuarios y familiares del INC	Paciente

7. Consenso de expertos para generación de recomendaciones

Se llevó a cabo un consenso de expertos mediante la metodología Delphi modificado con un componente virtual y un componente presencial. La convocatoria y participación en este proceso se presenta a continuación.

Identificación de expertos

La Dirección de Promoción y Prevención del Ministerio de Salud y Protección Social y las subdirecciones de producción de guías de práctica clínica y participación, deliberación y comunicaciones del IETS, realizaron la identificación de los actores indicados para aportar en el consenso de está GPC dada su experiencia, formación y conocimiento del tema. Se invitaron especialistas y representantes de las sociedades científicas que agremian las siguientes disciplinas: Gastroenterología, Coloproctología, Proctología, Oncología clínica, Oncología radioterápica (Radioterapia), Cirugía General, Radiología, Medicina física y rehabilitación, Medicina interna, Cuidado paliativo, Enfermería oncológica.

Convocatoria

Los actores convocados para participar en el consenso de expertos fueron invitados a cada una de las rondas, mediante una carta enviada vía correo electrónico, por medio de la herramienta VerticalResponse. Posteriormente se llevó a cabo un seguimiento telefónico a la convocatoria de todos los invitados, con el fin de validar la recepción de la invitación, confirmar la participación y solicitar la declaración de intereses y hoja de vida actualizada, de acuerdo a la política de transparencia del IETS.

Los expertos convocados son presentados a continuación.

Actor	Entidad	Nombre
Sociedad Científica	Asociación Colombiana de Cirugía	Jesús Vásquez
Sociedad Científica	Asociación Colombiana de Coloproctología	Javier Alejandro Carrera Siachoque
Sociedad Científica	Asociación Colombiana de Gastroenterología	Antonio Cañadas
Sociedad Científica	Asociación Colombiana de Gastroenterología	Luis Fernando Pineda
Sociedad Científica	Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica	Aurelio Angulo Mosquera
Sociedad Científica	Asociación de Enfermería Oncológica Colombiana	Rosa Victoria Castañeda Mora
Sociedad Científica	Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia	Johann Masmela Murcia
IPS	Centro Nacional de Oncología	José Luis Mayorca
IPS	Clínica Colombia	Germán Jiménez Sánchez
IPS	Fundación Santa Fe de Bogotá – Instituto de Oncología	Jorge Miguel Otero
IPS	Fundación Santa Fe de Bogotá – Departamento de Cirugía	Eduardo Londoño Schimmer
IPS	Fundación Santa Fe de Bogotá – Departamento de Cirugía	Fernando Arias Amézquita

Actor	Entidad	Nombre
IPS	Fundación Santa Fe de Bogotá – Instituto de Oncología	Andrés Felipe Cardona
IPS	Hospital Universitario Méderi	Carlos Edgar Figueroa Avendaño
IPS	Hospital Universitario San Ignacio	Albis Cecilia Hani
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Alejandro González Motta
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Alex Álvarez Martínez
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Carlos Eduardo Bonilla González
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Fernando Contreras Mejía
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Juliana Rendón Hernández
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Luis Felipe Torres
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Mario Abadía
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Mario Rey Ferro
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Martha Isabel Cotes
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Mauricio García Mora
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Nadim Abisambra
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Oscar Guevara
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Raúl Pinilla
INC	Instituto Nacional de Cancerología	Ricardo Oliveros
INC	Instituto Nacional de Cancerología – Radioterapia	Clara Ines Serrano Falla
Sociedad Científica	Sociedad Colombiana de Gastroenterología	Luis Carlos Sabbagh
Sociedad Científica	Sociedad de Endoscopia	Fabián Emura
IPS	Centro de Atención Integral de Heridas Crónicas Complejas – CAIHCRON	Olga Lucía Estrada Zuluaga

Actor	Entidad	Nombre
IPS	Hospital Universitario Mayor Méderi	Cristina Martínez
IPS	Hospital Universitario Mayor Méderi	Paola Carranza B.
Pendiente	Pendiente	Andrés Monroy
Pendiente	Pendiente	Armando Gaitán Gaitán
Pendiente	Pendiente	Carlos Martínez Jaramillo
Pendiente	Pendiente	Carlos Vargas
Pendiente	Pendiente	Ernesto Corredor
Pendiente	Pendiente	Fabio Leonel Gil Parada
Pendiente	Pendiente	Héctor Guillermo López Moncayo
Pendiente	Pendiente	Heinz Ibañez
Pendiente	Pendiente	Jorge Luis Lombana
Pendiente	Pendiente	Jorge Mario Castro
Pendiente	Pendiente	Jorge Padrón Mercado
Pendiente	Pendiente	José Antonio Hormaza León
Pendiente	Pendiente	Juan Carlos Arbeláez
Pendiente	Pendiente	Juan Darío Puerta
Pendiente	Pendiente	Juan Manuel Troncoso
Pendiente	Pendiente	Lina Mateus Barbosa
Pendiente	Pendiente	Luis Linares
Pendiente	Pendiente	Nairo Senejoa
Pendiente	Pendiente	Rafael García Duperli
Pendiente	Pendiente	Ricardo Brugés
Pendiente	Pendiente	Rómulo Vargas
Pendiente	Pendiente	Víctor Nieto

Participación en el componente virtual

Los expertos participantes en el componente virtual del consenso se presentan a continuación.

Nombre	Especialidad
Fabio Leonel Gil Parada	Gastroenterólogo
Javier Carrera	Cirujano de colon y recto
Alex Álvarez	Radioterapeuta
Alejandro González Motta	Radioterapeuta
Carlos Edgar Figueroa Avendaño	Cirujano de colon y recto
Carlos Eduardo Bonilla González	Oncólogo clínico
Fernando Contreras Mejía	Oncólogo clínico
Juliana Rendón Hernández	Cirujano gastrointestinal
Mario Abadía	Cirujano gastrointestinal
Heinz Ibáñez	Cirujano de colon y recto
Rafael García Duperly	Cirujano de colon y recto
Ricardo Oliveros Wilches	Cirujano gastrointestinal
Cristina Martínez	Coloproctología
Paola Carranza	Cirugía general

Participación en el componente presencial

Los expertos participantes en el componente presencial del consenso se presentan a continuación.

Entidad	Nombre	Perfil
Hospital Universitario Méderi	Carlos Edgar Figueroa Avendaño	Médico cirujano, cirujano general, 743ellow de coloproctología
Instituto Nacional de Cancerología	Carlos Eduardo Bonilla González	Oncología Clínica, Medicina Interna
Instituto Nacional de Cancerología	Fernando Contreras Mejía	Oncólogo Clínico
	Heinz Ibáñez	Coloproctólogo

Entidad	Nombre	Perfil
Asociación Colombiana de Coloproctología	Javier Alejandro Carrera Siachoque	Cirujano General, Proctología, Cirugía de Colon y Recto
Instituto Nacional de Cancerología	Juliana Rendón Hernández	Cirugía gastrointestinal y endoscopia digestiva
Instituto Nacional de Cancerología	Mario Abadía	Cirujano gastrointestinal y Endoscopista
Hospital Universitario Mayor Méderi	Cristina Martínez	Coloproctóloga
Hospital Universitario Mayor Méderi	Paola Carranza B.	Pendiente

Anexo 14. Comparación de recomendaciones 2013 – 2017

A continuación se presentan las diferencias entre las recomendaciones de la primera edición de la guía y las recomendaciones de la actualización, correspondientes a las preguntas actualizadas. Las recomendaciones correspondientes a las preguntas no priorizadas para actualización son presentadas sin modificación en el resumen de recomendaciones y son identificadas como: 2013.

Pregunta 1. ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
No aplica	Nueva	Todos los pacientes deben recibir una evaluación previa al procedimiento y cualquier pregunta que el paciente pueda tener debe ser respondida en ese momento. El paciente debe tener una comprensión suficiente del proceso de preparación intestinal. Punto de buena práctica
No aplica	Nueva	Debe establecerse un programa completo de aseguramiento de la calidad y seguridad, así como procedimientos para monitorear el cumplimiento del programa, incluyendo procedimientos operativos estándar para la preparación de endoscopias y procedimientos de aseguramiento de calidad para el reprocesamiento de endoscopios y accesorios. Punto de buena práctica

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
No aplica	Nueva	Deben realizarse capacitaciones y reentrenamientos del personal involucrado en el cuidado del endoscopio, así mismo debe mantenerse una cadena clara de rendición de cuentas para los procedimientos de procesamiento endoscópico Punto de buena práctica
Debido a que no hay un claro beneficio a partir de un enfoque particular, y por razones prácticas, se considera que es adecuado adoptar políticas sobre el uso de sedación de acuerdo con los protocolos institucionales; dichas políticas deberían tener en cuenta el contexto histórico, el impacto sobre la experiencia del paciente y los costos. Recomendación fuerte a favor	Modificada	Se recomienda ofrecer sedación a todos los pacientes, a menos que esté contraindicada. Los pacientes deben ser conscientes de que tienen el derecho de rechazar la sedación si así lo desean. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja
No aplica	Nueva	Se recomienda que los pacientes sometidos a procedimientos con sedación consciente o profunda tengan una monitorización continua antes, durante y después de la administración de la sedación. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja
No aplica	Nueva	Se recomienda la monitorización de todos los pacientes, incluida la presión arterial, pulso, respiración, nivel de conciencia y grado de

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
		incomodidad al inicio, durante y al final del procedimiento. Dependiendo de la respuesta del paciente, la evaluación puede necesitar ser más frecuente. Estos datos deben registrarse en el nivel del servicio de endoscopia digestiva, utilizando un sistema elegido por el servicio. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja
No aplica	Nueva	Se sugiere monitorización continua con electrocardiograma en pacientes de alto riesgo. Este subgrupo incluye aquellos que tienen antecedentes de enfermedad cardiaca o pulmonar, adultos mayores y pacientes para los que se espera un procedimiento prolongado. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
No aplica	Nueva	El servicio de endoscopia digestiva debe tener un proceso formal para documentar la sedación y el confort del paciente usando el sistema de elección del servicio. El servicio debe auditar el uso de la sedación por parte de sus médicos. Punto de buena práctica
Desempeño de los endoscopistas y mejora de la calidad	No modificada*	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Considere incluir en el informe de la colonoscopia la utilización o no de la sedación, el tipo de ésta y la existencia o no de complicaciones inmediatas.	* Se realizó un ajuste de redacción	Considere incluir en el informe de la colonoscopia la utilización o no de la sedación, el tipo de ésta y la existencia o no de complicaciones inmediatas Punto de buena práctica
No aplica	Nueva	Se debe utilizar una lista de criterios como la puntuación de Aldrete (respiración, saturación de oxígeno, conciencia, circulación y niveles de actividad) para determinar la posibilidad de dar de alta al paciente. Punto de buena práctica
No aplica	Nueva	Antes de la aprobación del alta, debe informarse al paciente respecto a su capacidad de realizar tareas que requieran atención y la toma de decisiones que requieran juicio. La información impartida debe ser escrita y dada al paciente antes del alta. Punto de buena práctica
No aplica	Nueva	Debido a que el período de amnesia que sigue a la administración de sedación es variable, se deben dar instrucciones por escrito al paciente, incluyendo los procedimientos a seguir si surge una emergencia. Punto de buena práctica

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
No aplica	Nueva	Todas las colonoscopias deben realizarse utilizando un colonoscopio con capacidad de video, que pueda mantenerse dentro de las especificaciones de los fabricantes. Punto de buena práctica
No aplica	Nueva	El equipo debe tener la capacidad de crear registros fotográficos, ya sean de papel o digitales. Punto de buena práctica
No aplica	Nueva	Se sugiere que los especialistas que realizan la endoscopia monitoricen sus tasas individuales de detección de adenomas, en pacientes sometidos a colonoscopia de tamización. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
No aplica	Nueva	Los especialistas que realizan la endoscopia deben esforzarse por una preparación intestinal adecuada, y la calidad de la preparación intestinal debe ser registrada y monitorizada usando una escala estandarizada a elección del servicio de endoscopia digestiva. Punto de buena práctica
No aplica	Nueva	Se sugiere, cuando sea posible, la preparación intestinal con

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
		dosificación dividida para mejorar la efectividad de la preparación intestinal. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
No aplica	Nueva	Se sugiere un tiempo de retiro mínimo de 6 minutos, como indicador de calidad auditable, para colonoscopias de detección de cáncer colorrectal. Recomendación débil en contra Calidad de la evidencia muy baja
No aplica	Nueva	Se sugiere como indicador de calidad, una frecuencia de perforación en las colonoscopias no mayor de un caso por cada 1000 colonoscopias*. * Se debe tener en cuenta que las afecciones colónicas que se sabe afectan el riesgo de perforación incluyen pseudo-obstrucción, isquemia, colitis grave, cambios inducidos por radiación, estenosis, las formas más severas de enfermedad diverticular y uso crónico de corticosteroides. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
No aplica	Nueva	Debido a que la perforación es un evento raro, las tasas de perforación deben vigilarse a nivel de la

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
		institución o del sistema. Es probable que las mediciones a nivel individual del especialista que realiza la endoscopia sean muy variables. Punto de buena práctica
Desempeño de los endoscopistas y mejora de la calidad Considere la tasa de intubación cecal sin ajustar como un indicador primario de la calidad de la colonoscopia. El estándar aceptable es mayor al 90%; el deseable es mayor al 95%. Punto de buena práctica	No modificada* * Se realizó un ajuste de redacción	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Considere la tasa de intubación cecal sin ajustar como un indicador primario de la calidad de la colonoscopia. El estándar aceptable es mayor al 90%; el deseable es mayor al 95%. Punto de buena práctica
Desempeño de los endoscopistas y mejora de la calidad Considere conservar documentación y revisión de las razones para una colonoscopia incompleta Punto de buena práctica	No modificada* * Se realizó un ajuste de redacción	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Considere conservar documentación y revisión de las razones para una colonoscopia incompleta Punto de buena práctica
Desempeño de los endoscopistas y mejora de la calidad Los servicios de endoscopia deben tener procesos para identificar y registrar desenlaces adversos que	No modificada*	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Los servicios de endoscopia deben tener procesos para identificar y registrar desenlaces adversos que

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
se producen después de que el paciente deja la unidad de endoscopia Punto de buena práctica	* Se realizó un ajuste de redacción	se producen después de que el paciente deja el servicio de endoscopia. Punto de buena práctica
Desempeño de los endoscopistas y mejora de la calidad Es deseable que cada centro o profesional, audite la tasa de detección de pólipos y la tasa de resección de pólipos en la población de tamizaje. Punto de buena práctica	No modificada* * Se realizó un ajuste de redacción	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Es deseable que cada centro o profesional, audite la tasa de detección de pólipos y la tasa de resección de pólipos en la población de tamizaje. Punto de buena práctica
Técnica endoscópica Para lograr un examen colonoscópico de alta calidad, se recomienda realizar una intubación completa del colon hasta el ciego e inspeccionar cuidadosamente la mucosa durante la retirada. Recomendación fuerte a favor	No modificada	Técnica endoscópica Para lograr un examen colonoscópico de alta calidad, se recomienda realizar una intubación completa del colon hasta el ciego e inspeccionar cuidadosamente la mucosa durante la retirada. Recomendación fuerte a favor
Técnica endoscópica Si el endoscopista duda de su capacidad para remover una lesión de alto riesgo, se sugiere documentar apropiadamente la lesión, si es necesario, marcar su posición con un tatuaje y remitir al	No modificada*	Técnica endoscópica Si el especialista que realiza la endoscopia duda de su capacidad para remover una lesión de alto riesgo, se sugiere documentar apropiadamente la lesión, si es necesario, marcar su posición con

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
paciente a otra institución o profesional para que la lesión sea removida endoscópica o quirúrgicamente. Recomendación débil a favor	* Se realizó un ajuste de redacción	un tatuaje y remitir al paciente a otra institución o profesional para que la lesión sea removida endoscópica o quirúrgicamente. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
Desempeño de los endoscopistas y mejora de la calidad Se sugiere conservar documentación fotográfica auditable de que la colonoscopia fue completa: fotodocumentación de la válvula ileo –cecal y el ciego, o un videoclip con su respectiva foto instantánea. Recomendación débil a favor	No modificada* * Se realizó un ajuste de redacción	Desempeño de los especialistas que realizan la endoscopia y mejora de la calidad Se sugiere conservar documentación fotográfica auditable de que la colonoscopia fue completa: fotodocumentación de la válvula ileo –cecal y el ciego, o un videoclip con su respectiva foto instantánea. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
Calidad de la colonoscopia y remoción de lesiones colorrectales Se sugiere que los exámenes se realicen solamente después de una adecuada preparación del intestino, es decir, sin ningún residuo fecal o líquido en el lumen que pudiera enmascarar cualquier área sospechosa. Recomendación débil a favor	No modificada	Calidad de la colonoscopia y remoción de lesiones colorrectales Se sugiere que los exámenes se realicen solamente después de una adecuada preparación del intestino, es decir, sin ningún residuo fecal o líquido en el lumen que pudiera enmascarar cualquier área sospechosa. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja

Pregunta 2. ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
No aplica	Nueva	Se sugiere realizar resección local (754ucosectomía, 754ucosectomía o disección endoscopia submucosa) en pacientes con cáncer de colon que tengan las siguientes características: 1. Tumores bien o moderadamente diferenciados 2. Tumores no ulcerados 3. Tumores menores de 3 centímetros 4. Con viabilidad técnica para su realización 5. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
En pacientes con estadio 0 (tumores In situ) de cáncer colorrectal se sugiere hacer resección endoscópica o local asegurando sus márgenes laterales y profundos negativos. Recomendación débil a favor	No modificada	En pacientes con estadio 0 (tumores In situ) de cáncer colorrectal se sugiere hacer resección endoscópica o local asegurando sus márgenes laterales y profundos negativos. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Si hay sospecha clínica de un cáncer colorrectal pT1, se sugiere que el sitio de la escisión sea marcado con tinta china en la submucosa Recomendación débil	No modificada	Si hay sospecha clínica de un cáncer colorrectal pT1, se sugiere que el sitio de la escisión sea marcado con tinta china en la submucosa Recomendación débil Calidad de la evidencia muy baja
Se sugiere que el cirujano tratante con experiencia en cáncer colorrectal considere tratamiento adicional (cirugía radical o radioterapia) en pacientes con cáncer colorrectal estadio I localmente resecado, si existen hallazgos desfavorables en las características patológicas de la lesión, en los resultados de las imágenes o en los tratamientos anteriores Recomendación débil a favor	Modificada	En pacientes con cáncer de colon que fueron llevados a resección local, con hallazgos patológicos de alto riesgo (márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submucosa (T1/sm3) o más profundo (T2)), se sugiere realizar resección radical. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
No aplica	Nueva	En pacientes con cáncer de colon, con lesiones más grandes (2 a 3 centímetros), altamente sospechosas de ser estadio 0 (tumor in situ) y que no sean susceptibles de polipectomía o resección local, se sugiere realizar resección segmentada. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
No aplica	Nueva	En pacientes con cáncer de colon, con lesiones de tamaño superior a 3 centímetros, que ocupen más del 30% de la circunferencia del intestino, pobremente diferenciada o con invasión linfovascular, se sugiere realizar resección radical. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
No aplica	Nueva	En pacientes con cáncer de colon estadio 0 – I, con indicación de cirugía radical y con baja expectativa de vida o alto riesgo quirúrgico, se sugiere como una opción de tratamiento la escisión no oncológica (resección mesocólica no completa o segmentada). Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
No aplica	Nueva	En pacientes con cáncer de colon se sugiere considerar la cirugía abierta o mínimamente invasiva como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica oncológica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
Se sugiere realizar escisión local sola únicamente en los cánceres rectales T1 Sm1 (Definido como:	Modificada	Se sugiere realizar resección local (756ucosectomía, 756ucosectomía o disección endoscopia submucosa)

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
infiltración tumoral limitada a mucosa y submucosa en tercio superior) y si el paciente no es apto para cirugía radical. Recomendación débil a favor		abierta o con técnicas endoscópicas, en pacientes con cáncer de recto que tengan las siguientes características: 1. Tumores que comprometan hasta T1 sm2 2. Tumores bien o moderadamente diferenciados 3. Tumores no ulcerados 4. Tumores menores de 3 centímetros 5. Con viabilidad técnica para su realización 6. Que levanten a la inyección de lidocaína o solución salina Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
No aplica	Nueva	En pacientes con cáncer de recto, estadio 0 (tumor in situ) o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) se sugiere realizar resección local endoscópica, asegurando márgenes laterales y profundos negativos. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
En pacientes con cáncer rectal pT1 y con alto riesgo quirúrgico se sugiere considerar la realización de resección transanal con o sin radioterapia Recomendación débil a favor	Modificada	En pacientes con cáncer de recto, con lesión estadio 0 o T1 sm1 (hasta tercio superficial de la submucosa) no susceptibles de resección local endoscópica, se sugiere realizar resección local transanal si la lesión es cercana al ano. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
No aplica	Nueva	Se sugiere realizar resección radical en pacientes con cáncer de recto y alguna de las siguientes características: • Lesiones T2 • Tumor mal diferenciado • Tumor ulcerado • Invasión perineural – linfovascular Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
Se sugiere que el cirujano tratante con experiencia en cáncer colorrectal considere tratamiento adicional (cirugía radical o radioterapia) en pacientes con cáncer colorrectal estadio I localmente resecado, si existen hallazgos desfavorables en las características patológicas de la lesión, en los resultados de las imágenes o en los tratamientos anteriores.	Modificada	En pacientes con cáncer de recto que fueron llevados a resección local, con hallazgos patológicos como márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submucosa (T1/sm3) o más profundo (T2), mala diferenciación, o invasión linfovascular o perineural, se sugiere realizar resección radical, quimiorradioterapia o ambas. Recomendación débil a favor

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Recomendación débil a favor		Calidad de la evidencia baja
Se sugiere ofrecer tratamiento adicional (cirugía radical o radioterapia) a pacientes con cáncer rectal cuyo tumor haya comprometido los márgenes de resección radial (menos de 1 mm). Recomendación débil a favor	Modificada	En pacientes con cáncer de recto que fueron llevados a resección local, con hallazgos patológicos como márgenes no claros e invasión del tercio profundo de la submucosa (T1/sm3) o más profundo (T2), mala diferenciación, o invasión linfovascular o perineural, se sugiere realizar resección radical, quimiorradioterapia o ambas. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
No aplica	Nueva	En pacientes con cáncer de recto se sugiere considerar la cirugía abierta o mínimamente invasiva como opciones para llevar a cabo la resección quirúrgica oncológica, dependiendo de la disponibilidad del recurso tecnológico y el entrenamiento del personal médico. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
No aplica	Nueva	Se debe utilizar la ultrasonografía endoscópica rectal durante la evaluación de las lesiones tempranas del recto, antes de la resección quirúrgica, con el fin de definir la invasión de la lesión y

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
		determinar la estrategia terapéutica indicada. Punto de buena práctica
Después de la extirpación de un cáncer colorrectal pT1, se debería establecer un régimen de seguimiento estandarizado. La política de vigilancia empleada para los adenomas de riesgo alto es apropiada para el seguimiento después de la extirpación de un cáncer colorrectal pT1 de riesgo bajo. Punto de buena práctica clínica	No modificada	Después de la extirpación de un cáncer colorrectal pT1, se debería establecer un régimen de seguimiento estandarizado. La política de vigilancia empleada para los adenomas de riesgo alto es apropiada para el seguimiento después de la extirpación de un cáncer colorrectal pT1 de riesgo bajo. Punto de buena práctica clínica
Para que el paciente pueda tomar una decisión informada, el médico tratante debería explicarle la posibilidad de hacer una escisión local como tratamiento para el cáncer de recto, incluyendo los riesgos referentes a la morbilidad operatoria y la recurrencia. Punto de buena práctica	No modificada	Para que el paciente pueda tomar una decisión informada, el médico tratante debería explicarle la posibilidad de hacer una escisión local como tratamiento para el cáncer de recto, incluyendo los riesgos referentes a la morbilidad operatoria y la recurrencia. Punto de buena práctica
Todos los pacientes sometidos a cirugía radical para cáncer rectal deberían ser sometidos a escisión del mesorrecto por un cirujano con experiencia en cirugía colorrectal. Punto de buna práctica	No modificada	Todos los pacientes sometidos a cirugía radical para cáncer rectal deberían ser sometidos a escisión del mesorrecto por un cirujano con experiencia en cirugía colorrectal. Punto de buna práctica

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
En el manejo del cáncer de recto temprano, un equipo multidisciplinario debería discutir el esquema de tratamiento a ofrecer a los pacientes con cáncer de recto estadio I. Punto de buena práctica	No modificada	En el manejo del cáncer de recto temprano, un equipo multidisciplinario debería discutir el esquema de tratamiento a ofrecer a los pacientes con cáncer de recto estadio I. Punto de buena práctica
En pacientes en los que se prevé una escisión local para el cáncer rectal (T1 Sm2 o mayores), se sugiere considerar quimiorradioterapia preoperatoria. Si se lleva a cabo una escisión local, y el estadio pT es T1 Sm3 o peor, entonces se sugiere realizar una escisión radical si el paciente es apto para este tipo de cirugía. Recomendación débil a favor	Eliminada	No aplica
Cuando un cáncer pT1 sea clasificado como de riesgo alto para enfermedad residual, se debería considerar hacer una colectomía con linfadenectomía radical, para el cáncer de recto Recomendación fuerte a favor	Eliminada	No aplica
Cuando un cáncer pT1 sea clasificado como de riesgo alto para enfermedad residual, se debería considerar hacer una colectomía con linfadenectomía radical, para el cáncer de colon.	Eliminada	No aplica

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Recomendación débil a favor		
Se sugiere realizar cirugía radical adicional si un pólipo pediculado maligno ha sido resecado endoscópicamente y: -Hay evidencia histológica de tumor en el margen de resección (o a menos de 1 mm.). - Hay invasión linfovascular. - El tumor es pobremente diferenciado. Recomendación débil a favor	Eliminada	No aplica
En el paciente en el que hay duda acerca de si es apto para la cirugía radical, se sugiere considerar la extirpación local del cáncer rectal cuando se encuentre más avanzado. Recomendación débil a favor	Eliminada	No aplica

Pregunta 3. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Si tanto el tumor primario como el metastásico son resecables, se sugiere que el equipo multidisciplinario considere tratamiento sistémico inicial seguido de cirugía, después de una discusión exhaustiva con el paciente. La decisión sobre si las cirugías se realizan al mismo tiempo o de manera separada, debería ser evaluada por el equipo multidisciplinario, en conjunto con el paciente. Recomendación débil a favor	No modificada	Si tanto el tumor primario como el metastásico son resecables, se sugiere que el equipo multidisciplinario considere tratamiento sistémico inicial seguido de cirugía, después de una discusión exhaustiva con el paciente. La decisión sobre si las cirugías se realizan al mismo tiempo o de manera separada, debería ser evaluada por el equipo multidisciplinario, en conjunto con el paciente. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
No aplica	Nueva	Se sugiere la citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), como una opción de tratamiento en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, quienes cumplan todos los siguientes criterios: • Pacientes entre 18 y 70 años. • Sin comorbilidad de alto riesgo. • Con índice de carcinomatosis ≤ 17 en la presentación inicial, luego de la neoadyuvancia y en caso de una recidiva tardía. • Enfermedad confinada en el abdomen.

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
		• Menos de tres metástasis hepáticas fácilmente resecables. • Sin enfermedad retroperitoneal extensa. • ECOG (definir) menor de dos. • Sin oclusión intestinal. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
No aplica	Nueva	En pacientes con cáncer de colon estadio IV por carcinomatosis peritoneal que requieren cirugía de urgencia, y que son candidatos a citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), se sugiere realizar cirugía conservadora, tomar biopsia del peritoneo y de la lesión. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
Considere dar prioridad al tratamiento para controlar los síntomas si en algún momento el paciente con cáncer colorrectal presenta síntomas del tumor primario.	No modificada	Considere dar prioridad al tratamiento para controlar los síntomas si en algún momento el paciente con cáncer colorrectal presenta síntomas del tumor primario. Punto de buena práctica

Pregunta 4. ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Al ofrecer múltiples drogas quimioterapéuticas a pacientes con cáncer colorrectal avanzado y metastásico, se recomienda considerar una de las siguientes secuencias de quimioterapia a menos que estén contraindicadas: FOLFOX (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de monoterapia con irinotecan como tratamiento de segunda línea ó FOLFOX como tratamiento de primera línea seguido de FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como tratamiento de segunda línea ó XELOX (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de FOLFIRI como tratamiento de segunda línea Se debería decidir la combinación y secuencia de quimioterapia a emplear después de una discusión completa de los efectos secundarios y las preferencias del paciente. SEGUNDA OPCIÓN: FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como tratamiento de primera línea, seguido de XELOX (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de segunda línea. Recomendación fuerte a favor	Modificada*	Al ofrecer múltiples drogas quimioterapéuticas a pacientes con cáncer colorrectal avanzado, irresecable o metastásico, se recomienda considerar una de las siguientes secuencias de quimioterapia, a menos que estén contraindicadas: - FOLFOX (folinato de calcio más fluorouracilo más oxaliplatino) o XELOX (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de un régimen basado en irinotecán (irinotecán o FOLFIRI) como tratamiento de segunda línea. - FOLFIRI (folinato de calcio más fluorouracilo más irinotecán) como tratamiento de primera línea, seguido de un régimen basado en oxaliplatino (FOLFOX o XELOX) como tratamiento de segunda línea. Se debería decidir la combinación y secuencia de quimioterapia a emplear después de una evaluación y discusión completa de los posibles efectos secundarios y las preferencias del paciente. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia moderada

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
En relación con el uso de FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como primera línea de quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal avanzado irresecable o metastásico, es posible considerar las siguientes secuencias: - PRIMERA OPCIÓN: FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como tratamiento de primera línea, seguido de FOLFOX (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) como tratamiento de segunda línea. - SEGUNDA OPCIÓN: FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como tratamiento de primera línea, seguido de XELOX (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de segunda línea Recomendación débil a favor	Modificada*	Al ofrecer múltiples drogas quimioterapéuticas a pacientes con cáncer colorrectal avanzado, irresecable o metastásico, se recomienda considerar una de las siguientes secuencias de quimioterapia, a menos que estén contraindicadas: - FOLFOX (folinato de calcio más fluorouracilo más oxaliplatino) o XELOX (capecitabina más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de un régimen basado en irinotecán (irinotecán o FOLFIRI) como tratamiento de segunda línea. - FOLFIRI (folinato de calcio más fluorouracilo más irinotecán) como tratamiento de primera línea, seguido de un régimen basado en oxaliplatino (FOLFOX o XELOX) como tratamiento de segunda línea. Se debería decidir la combinación y secuencia de quimioterapia a emplear después de una evaluación y discusión completa de los posibles efectos secundarios y las preferencias del paciente. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia moderada

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Se sugiere considerar la terapia oral con capecitabina como una opción para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico Recomendación débil a favor	No modificada	Se sugiere considerar la terapia oral con capecitabina como una opción para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia baja
El uso de FOLFOXIRI (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecan) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico se recomienda como una alternativa al uso de FOLFOX (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) o FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan). Recomendación fuerte a favor	Modificada*	El FOLFOXIRI (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecan) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico se recomienda como alternativa al uso de FOLFOX (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) o FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) en pacientes seleccionados con excelente estado funcional, después de discutir con el paciente los posibles efectos secundarios y los beneficios del tratamiento. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia moderada
El uso de FOLFOXIRI (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecan) no se recomienda como una opción quimioterapéutica en segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Recomendación fuerte en contra	No modificada	El uso de FOLFOXIRI (ácido folínico más fluoracilo más oxaliplatino más irinotecan) no se recomienda como una opción quimioterapéutica en segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Recomendación fuerte en contra Calidad de la evidencia moderada

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Se recomienda considerar la posibilidad de raltitrexed sólo en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que no toleran 5-fluouracilo y ácido folínico (leucovorina), o en quienes estos fármacos no son adecuados (por ejemplo, pacientes que desarrollan cardiotoxicidad). Se deberían discutir todos los riesgos y beneficios del raltitrexed con el paciente. Recomendación fuerte a favor	Modificada**	Se sugiere considerar la posibilidad de raltitrexed sólo en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que no toleran 5 –fluouracilo y ácido folínico (leucovorina), o en quienes estos fármacos no son adecuados (por ejemplo, pacientes que desarrollan cardiotoxicidad) y en quienes no hay alternativas de tratamiento eficaces. Se deberían discutir todos los riesgos y beneficios del raltitrexed con el paciente. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
Bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo o irinotecan para primera y segunda línea, es recomendado como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Recomendación fuerte a favor	Modificada**	Bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidina, oxaliplatino y/o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, es recomendado como opción de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal avanzado en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia moderada
Se sugiere adicionar bevacizumab a regímenes de quimioterapia basados en oxaliplatino para primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico e irresecable de acuerdo con la evaluación de riesgo-beneficio individual.	Modificada**	Bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidina, oxaliplatino y/o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, es recomendado como opción de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal avanzado en

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Recomendación débil a favor		quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia moderada
Se sugiere adicionar cetuximab a regímenes de quimioterapia basados en oxaliplatino para primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico e irresecable con KRAS nativo de acuerdo con la evaluación de riesgo-beneficio individual. Recomendación débil a favor	Modificada	Un anticuerpo anti-EGFR como cetuximab o panitumumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo, oxaliplatino o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos, en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia moderada
Cetuximab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo o irinotecan para primera y segunda línea, es recomendado como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS nativo en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Recomendación fuerte a favor	Modificada	Un anticuerpo anti-EGFR como cetuximab o panitumumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo, oxaliplatino o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos, en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia moderada

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
La monoterapia con cetuximab o panitumumab es recomendada como una opción de tratamiento en segunda o tercera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS nativo. Recomendación fuerte a favor	Modificada	La monoterapia con cetuximab o panitumumab se recomienda como una opción de tratamiento en segunda o tercera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos que han fallado a otros tratamientos previos. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia moderada
En pacientes con cáncer colorrectal metastásico e irresecable, se sugiere la terapia de mantenimiento con anticuerpos monoclonales posterior a haber sido utilizada en combinación con quimioterapia de primera línea para bevacizumab. Recomendación fuerte a favor	Modificada	En pacientes con cáncer colorrectal metastásico o irresecable, se recomienda la terapia de mantenimiento con una monoterapia: fluoropirimidina y/o un anticuerpo monoclonal después de haber sido utilizados como parte de quimioterapia de combinación en primera línea de tratamiento. Recomendación fuerte a favor Calidad de la evidencia moderada
No aplica	Nueva	En pacientes llevados a cirugía de resección de metástasis y que posterior a ésta no tienen evidencia de enfermedad residual macroscópica, se recomienda tratamiento complementario postoperatorio con 3 a 6 meses de quimioterapia basada en fluoropirimidina +/- oxaliplatino (según régimen previo). En estos pacientes no se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales como parte de la quimioterapia postoperatoria. Recomendación fuerte a favor

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
		Calidad de la evidencia moderada
No se sugiere el uso de cetuximab en combinación con irinotecan para la segunda línea o para tratamiento subsecuente de cáncer colorrectal metastásico posterior a la falla de un régimen de quimioterapia que contenga irinotecan. Recomendación débil en contra	Eliminada	No aplica

* La recomendación corresponde a una conducta vigente de la primera edición de la guía. No fueron modificadas la conducta, la dirección ni la fuerza de la recomendación. La recomendación fue modificada en su redacción.

** La recomendación corresponde a una conducta vigente de la primera edición de la guía. La fuerza de la recomendación fue modificada de acuerdo con la calidad de la evidencia.

Pregunta 5. ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en qué estadio están indicados?

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
Se recomienda en cáncer colorrectal metastásico realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS. Recomendación débil a favor	Modificada	En cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) se sugiere realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS, y en aquellos pacientes con resultado de KRAS nativo, determinar mutación de NRAS. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
Se recomienda considerar como factor predictivo favorable a la respuesta al tratamiento con cetuximab o panitumumab, la presencia de KRAS nativo o no mutado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Recomendación débil a favor	Modificada	En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable), se sugiere considerar como factor predictivo favorable de la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR, la presencia de KRAS y NRAS nativos o no mutados. Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se sugiere la realización de estudio mutacional de BRAF para determinar terapia anti-EGFR de acuerdo con la decisión de una junta multidisciplinaria. Recomendación débil a favor	Modificada	En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) con KRAS y NRAS nativos o no mutados, se sugiere la realización de estudio mutacional de BRAF para determinar terapia anti-EGFR, teniendo en cuenta su disponibilidad y de acuerdo con la decisión de una junta médica.

Recomendaciones 2013	Estado de la recomendación	Recomendaciones 2017
		Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja
No se sugiere la determinación de inestabilidad microsatelital en cáncer colorrectal metastásico como estudio de biología molecular. Recomendación débil en contra	Modificada	No se sugiere la determinación rutinaria de la inestabilidad microsatelital como estudio molecular predictor de respuesta en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable). Recomendación débil en contra Calidad de la evidencia muy baja

Anexo 15. Herramienta 13. Priorización de recomendaciones para implementación

Dimensión de priorización	Número de la recomendación																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Impacto potencial																				
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación																				
La intervención no hace parte de la atención estándar	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Implica cambios en la oferta de servicios	Sí	No	No	No	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Implica un cambio en la práctica	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Otras consideraciones:	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Priorizada?	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No

Dimensión de priorización	Número de la recomendación																			
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Impacto potencial																				
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	No	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No
Promueve la equidad y elección de los pacientes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación																				
La intervención no hace parte de la atención estándar	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	Sí
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica un cambio en la práctica	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Otras consideraciones:	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Priorizada?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Dimensión de priorización	Número de la recomendación																			
	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Impacto potencial																				
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	No	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Promueve la equidad y elección de los pacientes	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación																				
La intervención no hace parte de la atención estándar	No	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
Implica un cambio en la práctica	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	No	Sí
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	No	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
Otras consideraciones:	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Priorizada?	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No

Dimensión de priorización	Número de la recomendación																			
	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Impacto potencial																				
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación																				
La intervención no hace parte de la atención estándar	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Implica un cambio en la práctica	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Otras consideraciones:	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Priorizada?	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No

Dimensión de priorización	Número de la recomendación																			
	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Impacto potencial																				
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	No	No
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación																				
La intervención no hace parte de la atención estándar	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica un cambio en la práctica	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Otras consideraciones:	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Priorizada?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Dimensión de priorización	Número de la recomendación																			
	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
Impacto potencial																				
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Promueve la equidad y elección de los pacientes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación																				
La intervención no hace parte de la atención estándar	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Implica un cambio en la práctica	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Otras consideraciones:	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Priorizada?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Dimensión de priorización	Número de la recomendación															
	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136
Impacto potencial																
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación																
La intervención no hace parte de la atención estándar	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Implica un cambio en la práctica	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Otras consideraciones:	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Priorizada?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Anexo 16. Herramienta 14. Resumen de barreras de implementación

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
1	Se sugiere que la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal en la población colombiana a riesgo promedio sea sangre oculta en materia fecal inmunoquímica cada dos años o colonoscopia cada diez años, cuando ésta se encuentre disponible.	• Ausencia de un sistema de información que permita la identificación, vigilancia y seguimiento periódico de los individuos con riesgo de cáncer de colon que requieren tamización acorde a la recomendación. • Restricciones para la prescripción de colonoscopia por medico general, que requiere atención de médico especialista en gastroenterología, afectando la continuidad y oportunidad de la tamización para el usuario con riesgo potencial de cáncer de colon. •Insuficiente oferta de servicio de consulta especializada de gastroenterología, limitada capacidad instalada para endoscopia y concentración de oferta en ciudades principales, con dificultades de acceso para usuarios de regiones aisladas. • Falta de diseño e implementación la Ruta Integral de Atención en Salud -RIAS- específica para cáncer de colon, con persistencia de atención fragmentada que afecta la continuidad y oportunidad en la atención de los individuos con riesgo de cáncer. • Arraigo idiosincrático y falta de cultura de la prevención en la población colombiana que impide la tamización.	• La Colonoscopia es un procedimiento cubierto en el plan de beneficios con cargo a la unidad de pago por capitación. (CUPS 4523) • El Desarrollo y uso de la historia clínica electrónica permite la parametrización de alertas para el tamizaje y monitoreo usuarios en condiciones de salud específicas (Riesgo de cáncer de Ca de Colon) • La potencial costo efectividad de la tamización para la gestión de riesgo de cáncer. • La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guías de practica clínica para le manejo del cáncer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Política Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cáncer de colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de cáncer para la construcción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, aunque aun no se diseñado la ruta especifica de cáncer colorrectal.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
10	Se sugiere ofrecer una estrategia adecuada de vigilancia colonoscópica a las personas con adenomas en función de su riesgo de desarrollar cáncer colorrectal según se haya determinado en la extirpación del adenoma. • Riesgo bajo: colonoscopia cada 5 años:- Si la colonoscopia es negativa (es decir, no se encuentran adenomas) tamizar como en la población a riesgo promedio- Si hay riesgo bajo, considerar la siguiente colonoscopia a los 5 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo bajo)- Si hay riesgo moderado, ofrecer la próxima colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado)- Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Riesgo intermedio: colonoscopia cada 3 años:- Si la colonoscopia es negativa, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años. Si hay un nuevo resultado negativo, tamizar como en la población a riesgo promedio- Si el riesgo es bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años (con vigilanciade seguimiento como en el caso de riesgo moderado)- Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Alto riesgo: colonoscopia cada año- Si la colonoscopia es negativa, o de riesgo bajo o intermedio, ofrecer la siguiente colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado)- Si hay riesgo alto, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto).	• Ausencia de un sistema de información que permita la identificación, vigilancia y seguimiento periódico de los individuos con historia de adenomas y potencial riesgo de cáncer de colon que requieren seguimiento por colonoscopia. • Insuficiente Oferta de servicio de consulta especializada de gastroenterologia, limitada capacidad instalada para endoscopia y concentración de oferta en ciudades principales, con dificultades de acceso para usuarios de regiones aisladas. • Falta implementacion de la Ruta Integral de Atención en Salud -RIAS- especificapara cancer de Colon, con persistencia de atención fragmentada que afecta la continuidad y oportunidad en la atención de los individuos con riesgo de cancer. • Arraigo idiosincratico y falta de cultura de la prevención en la población colombiana que impide la tamización y seguimiento de individuos con potencial riesgo.	• La Colonoscopia es un procedimiento cubierto en el plan de benficios con cargo a la unidad de pago por capitación. (CUPS 4523) • La potencial razón de costo efectividad de la colonoscopia para el seguimiento de pacientes con historia de adenoma y de riesgo de cancer de colon. • El Desarrollo y uso de la historia clinica electronica permite la parametrización de alertas para el tamizaje y monitoreo usuarios en condiciones de salud especificas (Riesgo de cancer de Ca de Colon) • La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guias de practica clinica para le manejo del cancer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Politica Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cancer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de Cancer para la contrucción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, auque aun no se diseñado la ruta especifica de cancer colorrectal.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
17	Se recomienda ofrecer sedación a todos los pacientes, a menos que esté contraindicada. Los pacientes deben ser conscientes de que tienen el derecho de rechazar la sedación si así lo desean.	• Insuficiente recurso humano especializado en gastroenterologia y anestesia para procedimietos ambulatorios con sedación. • Falta de acceso al servicio de procedimientos con sedación en zonas aisladas y dispersas. • Prolongados tramites de autorización de servicios de salud por aseguradoras • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad, la referencia y contrareferencia del usuario que requiere procedimientos con sedción. • Desconocimiento de deberes y derechos de usuarios	• La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guias de practica clinica para le manejo del cancer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Politica Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cancer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de Cancer para la contrucción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, auque aun no se diseñado la ruta especifica de cancer colorrectal.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
45	Se sugiere que el tiempo ideal entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el inicio del tratamiento debería ser de cero a 30 días.	• Ausencia de un sistema de información que permita la identificación, vigilancia y seguimiento periódico de los individuos con diagnostico de cáncer. • Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por aseguradoras • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad, la referencia y contra referencia del usuario que requiere inicio de tratamiento de Cáncer Colorrectal. • Falta de diseño e implementación la Ruta Integral de Atención en Salud -RIAS- específica para cáncer de Colon, con persistencia de atención fragmentada que afecta la continuidad y oportunidad en la atención de los individuos con riesgo de cáncer. • Insuficiente Oferta de servicio de atención especializada de gastroenterología y oncología, con concentración en ciudades principales y dificultades de acceso para usuarios de regiones aisladas.	• La identificación de usuarios eventos catastróficos o enfermedades de alto costo en las Entidades Promotoras de Planes de Beneficios, que permitan priorizar la atención y acceso oportuno a los individuos con diagnostico de cáncer de colon. • La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional. • La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guías de práctica clínica para el manejo del cáncer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Política Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cáncer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de cáncer para la construcción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, aunque aun no se diseñado la ruta especifica de cáncer colorrectal.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
53	Si hay sospecha clínica de un cáncer colorrectal pT1, se sugiere que el sitio de la escisión sea marcado con tinta china en la submucosa	• Arraigo terapéutico del profesional de salud o desconocimiento del procedimiento descrito en la recomendación. • Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por aseguradoras • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad, la referencia y contra referencia del usuario que requiere inicio de tratamiento de cáncer Colorrectal.	• La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guías de practica clínica para el manejo del cáncer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Política Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cáncer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de Cáncer para la construcción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, aunque aun no se diseñado la ruta especifica de cáncer colorrectal. • La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
65	Se sugiere que el cáncer de colon sea tratado con cirugía radical con escisión mesocólica completa y ligadura alta de los vasos colónicos.	• Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por aseguradoras • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad, la referencia y contra referencia del usuario que requiere manejo quirúrgico del cáncer Colorrectal. • Falta de diseño e implementación la Ruta Integral de Atención en Salud -RIAS- específica para cáncer de Colon, con persistencia de atención fragmentada que afecta la continuidad y oportunidad en la atención de los individuos con riesgo de cáncer. • Insuficiente Oferta de servicio de atención especializada de gastroenterología y oncología, con concentración en ciudades principales y dificultades de acceso para usuarios de regiones aisladas. • Arraigo terapéutico del profesional de salud o desconocimiento del procedimiento descrito en la recomendación.	• La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guías de practica clínica para el manejo del cáncer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Política Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cáncer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de Cáncer para la construcción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, aunque aun no se diseñado la ruta especifica de cáncer colorrectal. • La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
66	En los pacientes candidatos para cirugía radical se sugiere escisión total del mesorrecto para los cánceres rectales. La escisión del mesorrecto debería ser total para los tumores de los tercios medio e inferior del recto, con cuidado de preservar los nervios autonómicos pélvicos siempre que ello sea posible sin comprometer la resección del tumor.	• Prolongados tramites de autorización de servicios de salud por aseguradoras que afectan la oportunidad, acceso y continuidad de la atención en salud. • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad, la referencia y contrareferencia del usuario que requiere manejo quirurgico de Cancer Colorrectal. • Falta de diseño e implementacion la Ruta Integral de Atención en Salud -RIAS- especificapara cancer de Colon, con persistencia de atención fragmentada que afecta la continuidad y oportunidad en la atención de los individuos con riesgo de cancer. • Insuficiente Oferta de servicio de atención especializada de gastroenterologia y oncologia, con concentración en ciudades principales y dificultades de acceso para usuarios de regiones aisladas. • Arraigo terapeutico del profesional de salud o desconocimiento del procedimiento descrito en la recomendación.	• La identificación de usuarios eventos catastroficos o enfermedades de alto costo en las Entidades Promotoras de Planes de Beneficios, que permitan priorizar la atención y acceso oportuno a los individuos con diagnostico de cáncer de colon. • La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la practica profesional. • La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guias de practica clinica para le manejo del cancer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Politica Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cancer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de Cancer para la contrucción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, auque aun no se diseñado la ruta especifica de cancer colorrectal.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
67	Cuando se requiere una escisión abdominoperineal del recto para cáncer de recto inferior que no pueda ser adecuadamente realizada con una escisión total del mesorrecto, se sugiere realizar la resección con la técnica extraelevadora.	• Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por aseguradoras que afectan la oportunidad, acceso y continuidad de la atención en salud. • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad, la referencia y contra referencia del usuario que requiere manejo quirúrgico de Cáncer Colorrectal. • Falta de diseño e implementación la Ruta Integral de Atención en Salud -RIAS- específica para cáncer de Colon, con persistencia de atención fragmentada que afecta la continuidad y oportunidad en la atención de los individuos con riesgo de cáncer. • Insuficiente Oferta de servicio de atención especializada de gastroenterología y oncología, con concentración en ciudades principales y dificultades de acceso para usuarios de regiones aisladas. • Arraigo terapéutico del profesional de salud o desconocimiento del procedimiento descrito en la recomendación.	• La identificación de usuarios eventos catastróficos o enfermedades de alto costo en las Entidades Promotoras de Planes de Beneficios, que permitan priorizar la atención y acceso oportuno a los individuos con diagnostico de cáncer de colon. • La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional. • La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guías de practica clínica para el manejo del cáncer de colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Política Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cáncer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de cáncer para la construcción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, aunque aun no se diseñado la ruta especifica de cáncer colorrectal.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
75	Si la inserción de un stent metálico autoexpandible está indicada, se sugiere intentar la inserción de manera urgente y no más allá de 24 horas después de que el paciente presente la obstrucción del colon.	• Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por aseguradoras que afectan la oportunidad, acceso y continuidad de la atención en salud. • Inserción de Stent metálico autoexpandible de Colon, procedimiento que no identifica como cubierto en el plan de beneficios con cargo a la unidad de pago por capitación. • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad, la referencia y contra referencia del usuario que requiere manejo quirúrgico de Cáncer Colorrectal.	• La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional. • La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guías de práctica clínica para el manejo del cáncer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Política Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cáncer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de cáncer para la construcción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, aunque aun no se diseñado la ruta especifica de cáncer colorrectal.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
76	Si tanto el tumor primario como el metastásico son resecables, se sugiere que el equipo multidisciplinario considere tratamiento sistémico inicial seguido de cirugía, después de una discusión exhaustiva con el paciente. La decisión sobre si las cirugías se realizan al mismo tiempo o de manera separada, debería ser evaluada por el equipo multidisciplinario, en conjunto con el paciente.	• Insuficiente Oferta de servicio de atención especializada de gastroenterología, oncología y demás miembros del equipo multidisciplinario, con concentración en ciudades principales y dificultades de acceso para usuarios de regiones aisladas. • Arraigo terapéutico del profesional de salud o desconocimiento del procedimiento descrito en la recomendación. • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad, la referencia y contrareferencia del usuario que requiere manejo quirúrgico de cáncer colorrectal.	• La identificación de usuarios eventos catastróficos o enfermedades de alto costo en las Entidades Promotoras de Planes de Beneficios, que permitan priorizar la atención y acceso oportuno a los individuos con diagnostico de cáncer de colon. • La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional. • La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guías de practica clínica para el manejo del cáncer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Política Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cáncer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de cáncer para la construcción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, aunque aun no se diseñado la ruta especifica de cáncer colorrectal.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
78	En pacientes con cáncer de colon estadio IV por carcinomatosis peritoneal que requieren cirugía de urgencia, y que son candidatos a citorreducción peritoneal más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), se sugiere realizar cirugía conservadora, tomar biopsia del peritoneo y de la lesión.	• Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por aseguradoras que afectan la oportunidad, acceso y continuidad de la atención en salud. • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad, la referencia y contra referencia del usuario que requiere manejo quirúrgico de cáncer colorrectal. • Falta de diseño e implementación la Ruta Integral de Atención en Salud -RIAS- específica para cáncer de Colon, con persistencia de atención fragmentada que afecta la continuidad y oportunidad en la atención de los individuos con riesgo de cáncer. • Insuficiente Oferta de servicio de atención especializada de gastroenterología y oncología, con concentración en ciudades principales y dificultades de acceso para usuarios de regiones aisladas. • Arraigo terapéutico del profesional de salud o desconocimiento del procedimiento descrito en la recomendación.	• La identificación de usuarios eventos catastróficos o enfermedades de alto costo en las Entidades Promotoras de Planes de Beneficios, que permitan priorizar la atención y acceso oportuno a los individuos con diagnostico de cáncer de colon. • La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional. • La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guías de práctica clínica para el manejo del cáncer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Política Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cáncer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de cáncer para la construcción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, aunque aun no se diseñado la ruta especifica de cáncer colorrectal.

No	Recomendaciones priorizadas	Barreras Potenciales	Facilitadores
111	En cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) se sugiere realizar estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS, y en aquellos pacientes con resultado de KRAS nativo, determinar mutación de NRAS.	• Aunque se identifica el código CUPS 898265: estudio de biología molecular en espécimen con mapeo. No se precisa si el Estudio de biología molecular para determinar mutación de KRAS incluido en procedimiento cubierto en el plan de beneficios con cargo a la unidad de pago por capitación. Factor que puede afectar la solicitud y autorización del servicio. • Arraigo terapéutico del profesional de salud o desconocimiento del procedimiento descrito en la recomendación. • Red de servicios de salud insuficiente, que afecta el acceso, la continuidad de usuario que requiere ayudas diagnosticas especializadas.	• La identificación de usuarios eventos catastróficos o enfermedades de alto costo en las Entidades Promotoras de Planes de Beneficios, que permitan priorizar la atención y acceso oportuno a los individuos con diagnostico de cáncer de colon. • La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional. • La vigente Resolución 1442 por la cual se adoptan para Colombia las Guías de practica clínica para le manejo del cáncer de Colon y recto, entre otros. • La proclamación de la Política Integral de Atención en Salud que establece el diseño del Modelo de atención Integral en salud con enfoque de gestión de riesgo. • El cáncer de Colon es uno de los eventos prioritarios incluido en el grupo de Riesgo de cáncer para la construcción de las Rutas Integrales de Atención en Salud, aunque aun no se diseñado la ruta especifica de cáncer colorrectal.

Anexo 17. Metodología de la revisión de literatura de estrategias de implementación

Estrategias de búsqueda para identificación de los estudios Búsqueda electrónica.

Para identificar los estudios a incluir en esta revisión se realizó una búsqueda en todas las bases de datos utilizando adaptaciones de una estrategia base. La búsqueda utilizó una combinación de palabras claves y los filtros recomendados en los clinical quieries de PubMed para una búsqueda estudios epidemiológicos. No hubo restricción por idioma. La estrategia de búsqueda fue desarrollada por el grupo desarrollador de la GPC.

MEDLINE (Ovid) [29-11-2013]
implement$.tw. (45863)
application.tw. (592885)
or/1-2 (635785)
exp Practice Guidelines as Topic/ (94298)
exp Guidelines as Topic/ (143078)
guideline$.tw. (185379)
or/4-6 (198911)
and 7 (9349)
limit 8 to "reviews (maximizes specificity)") (100)

Bases de datos
MEDLINE (1966-2016)
EMBASE
CINAHL (1982 - 2016)
SIGLE (1980-2016)
LILACS (1982-2016)
Scielo (2005-2016)
Cochrane Controlled Trials Register: Cochrane Library
Instituto Joanna Briggs (IJB)
Science Citation Index (1981 - 2016)
Center of Reviews and Dissemination of United Kingdom
Búsqueda manual.
Bases de datos de organismos elaboradores y compiladores de GPC
Guidelines International Network (GIN)
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
National Guideline Clearinghouse (NGC)
New Zealand Guidelines Group (NZGG)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) American College of Physicians (ACP)
National Health and Medical Research Council (NHMRC) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Canadian Medical Association (CMA)
GuíaSalud
Guideline Implementability Research and Application Network (GIRAnet)

Recolección de los datos y análisis. Selección de los estudios.

Los resúmenes de los artículos encontrados en la búsqueda se revisaron para identificar los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Los estudios fueron revisados por dos personas de forma independiente. Las diferencias fueron resueltas por consenso.

Extracción de los datos

Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron procesados para la extracción de datos. Los datos fueron extraídos independientemente por dos personas y los resultados fueron reevaluados para ver la consistencia basados en el formato de recolección de datos. Los datos que se incluyeron fueron: tipo estrategia de implementación, tipo de desenlace, tipos de indicador.

Evaluación de la calidad de los estudios.

La calidad metodológica de los estudios se evaluó por dos personas independientes. Se realizó cegamiento del autor y revista de dónde provenía el artículo. Se evaluó la calidad metodológica teniendo en cuenta el tipo de estudio, como es una revisión rápida de la literatura basada en revisiones sistemáticas publicadas previamente, se utilizó la herramienta AMSTAR para dicha evaluación de calidad.

Análisis de la evidencia

La evidencia se sintetizó de forma cualitativa y cuantitativa. Los datos cualitativos fueron analizados mediante meta síntesis de la información. Esta información se utilizó para proponer las diferentes estrategias de implementación propuestas para esta guía.

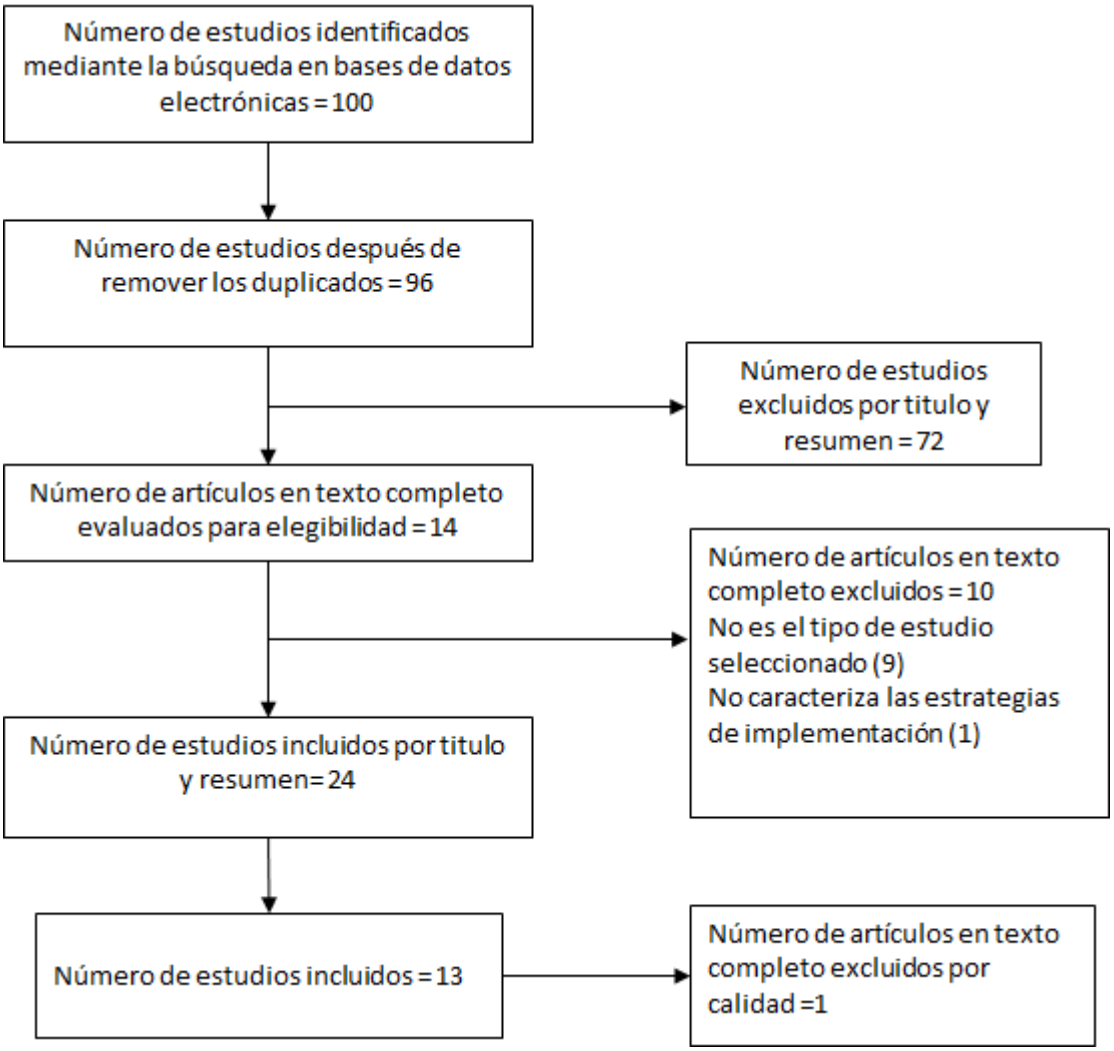
Los datos cuantitativos recolectados fueron heterogéneos y no fue posible desarrollar un metaanálisis de la información recolectada, pero se crearon tablas de resumen. Los resultados se presentan en forma narrativa.

Resultados de la revisión sistemática.

Se identificaron 100 estudios tipo revisión sistemática de la literatura y revisión narrativa de la literatura, después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se identificaron 13 estudios; 5 de ellos evaluaron estrategias de implementación de GPC para condiciones de salud especiales, como enfermedad cardiovascular, enfermedades neurológicas, 6 estudios evaluaban las estrategias de implementación en el sistema de salud y 2 evaluaban estrategias de implementación en profesiones de la salud especificas (enfermeras y especialistas médicos) La evaluación de la calidad, 11 estudios fueron de alta calidad y 2 estudios fueron de moderada calidad, ningún estudio fue calificado de baja calidad. Los criterios que determinaron la calidad fue la definición de los desenlaces.

Un aspecto en común de los estudios es la necesidad de contar con estrategias de implementación de guías de práctica clínica que tengan un enfoque educativo, reconocimiento de la práctica clínica actual e identificación de barreras y facilitadores.

Flujograma de selección de estudios.



Los estudios seleccionados fueron los siguientes.

Bero, L. A., Grilli, R., Grimshaw, J. M., Harvey, E., Oxman, A. & Thomson, M. A. (1998) Closing the gap between research and prac- tice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. British Medical Journal, 317 (7156), 465–468.

Grimshaw, J., Eccles, M., Thomas, R., MacLennan, G., Ramsay, C., Fraser, C. & Vale, L. (2006) Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966–1998. Journal of General Internal Medicine, 21 (suppl. 1), 14–20.

Beilby, J. J. & Silagy, C. A. (1997) Trials of providing costing infor- mation to general practitioners: a systematic review. Medical Journal of Australia, 167 (2), 89–92.

Davis, D. A., Thomson, M. A., Oxman, A. & Haynes, R. B. (1995) Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. The Journal of the American Medical Association, 274 (9), 700–705.

Grilli, R., Ramsay, C. & Minozzi, S. (2002) Mass media interventions: effects on health services utilisation. Cochrane Database of System- atic Reviews, 1, CD000389. DOI: 10.1002/14651858.CD000389.

Grimshaw, J. M., Thomas, R. E. & MacLennan, G. et al. (2004) Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and imple- mentation strategies. Health Technology Assessment, 8 (6), 1–349.

Hunt, D. L., Haynes, R. B., Hanna, S. E. & Smith, K. (1998) Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. The Journal of the American Medical Association, 280 (15), 1339–1346.

Jamtvedt, G., Young, J. M., Kristoffersen, D. T., O'Brien, M. A. & Oxman, A. D. (2006) Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2, CD000259. DOI:10.1002/14651858.CD000259.pub2.

Oxman, A. D., Thomson, M. A., Davis, D. A. & Haynes, R. B. (1995) No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. Canadian Medical Association Journal, 153 (10), 1423–1431.

Smith, W. R. (2000) Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behaviour. Chest, 118 (Suppl. 2), 8–17.

Sullivan, F. & Mitchell, E. (1995) Has general practitioner computing made a difference to patient care? A systematic review of published reports. British Medical Journal, 311 (7009), 848–852.

Thomas, L., Cullum, N., McColl, E., Rousseau, N., Soutter, J. & Steen, N. (1999) Guidelines in professions allied to medicine. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1, CD000349. DOI: 10.1002/14651858.CD000349.

Grimshaw, J., Freemantle, N., Wallace, S. & Russell, I. (1995) Developing and implementing clinical practice guidelines. Quality in Health care, 4 (1), 55–64.

La revisión de estos estudios permitió identificar las estrategias de mayor eficacia y extraer algunas conclusiones generales.

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

CRITERIO	• Bero, L. A 1998	• Grimshaw, J 2006	• Beilby, J. J. 1997	• Davis, D. A.,, 1995	• Grilli, R.,, 2002	• Grimshaw, J. M.,, 2994	• Hunt, D. L.,, 1998	• Jamtvedt, G 2006	• Oxman, A. D.,, 1995	• Smith, W. R. 2000	• Sullivan, F. 1995	• Thomas, L.,, 1999	• Grimshaw, J.,, 1995
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? Se establecieron antes de conducir la revisión:	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
• La pregunta de investigación.													
• Los criterios de inclusión.													
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?:	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
• Existieron por lo menos dos revisores independientes para la													
Extracción de datos.													
• Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos													
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?:	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
• La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas.													
• El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE).													
• Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados.													
• Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.													
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI
como criterio de inclusión?:													

CRITERIO	• Bero, L. A 1998	• Grimshaw, J 2006	• Beilby, J. J. 1997	• Davis, D. A., 1995	• Grilli, R., 2002	• Grimshaw, J. M., 2994	• Hunt, D. L., 1998	• Jamtvedt, G 2006	• Oxman, A. D., 1995	• Smith, W. R. 2000	• Sullivan, F. 1995	• Thomas, L., 1999	• Grimshaw, J., 1995
• Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación.													
• Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.													
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
• Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces.													
• Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad													
de la enfermedad o comorbilidades													
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
• Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión).													
• Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios													
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
• Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.													

CRITERIO	• Bero, L. A 1998	• Grimshaw, J 2006	• Beilby, J. J. 1997	• Davis, D. A., 1995	• Grilli, R., 2002	• Grimshaw, J. M., 2994	• Hunt, D. L., 1998	• Jamtvedt, G 2006	• Oxman, A. D., 1995	• Smith, W. R. 2000	• Sullivan, F. 1995	• Thomas, L., 1999	• Grimshaw, J., 1995
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?:	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
• Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I2).													
• Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).													
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?:	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO
• La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).													
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?:	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
• Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.													
Calificación global	9	6	9	8	10	10	9	10	9	8	10	10	7

Anexo 18. Participantes en el Consenso Nacional de Expertos en Cáncer Colorrectal (2013)

Grupo de votantes

NOMBRE	INSTITUCIÓN
Juliana Rendón Hernández	Asociación Colombiana de Cirugía
Heinz Ibáñez Varela	Asociación Colombiana de Coloproctología
Hernán Cortés Martínez	Asociación Colombiana de Coloproctología
Jaime Escobar Cardona	Asociación Colombiana de Coloproctología
Javier Carrera Siachoque	Asociación Colombiana de Coloproctología
José Ignacio Restrepo Restrepo	Asociación Colombiana de Coloproctología
Luis Eduardo Linares Martínez	Asociación Colombiana de Coloproctología
Luis Jorge Lombana Amaya	Asociación Colombiana de Coloproctología
Mariano Jesús Charfuelan Oliva	Asociación Colombiana de Coloproctología
Rafael García Duperly	Asociación Colombiana de Coloproctología
Jorge Padrón Mercado	Asociación Colombiana de Coloproctología Universidad del Rosario
Belen Elvira Mendoza de Molano	Asociación Colombiana de Gastroenterología
Edgar Germán Junca Burgos	Asociación Colombiana de Gastroenterología
Erix Emilio Bozón Martínez	Asociación Colombiana de Gastroenterología
Rosario Albis Féliz	Asociación Colombiana de Gastroenterología
Rubén Corrales Bussio	Asociación Colombiana de Gastroenterología
Ricardo Bruges Maya	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Carlos Eduardo Bonilla González	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Nelson William Usnayo Chiquimia	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Raimundo Manneh Amastah	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Gloria Antonieta Hurtado Grimaldo	Asociación Colombiana de Radiología
Bibiana Ponce delPortillo	Asociación Colombiana de Radioterapia
Clara Inés Serrano Falla	Asociación Colombiana de Radioterapia
Ilse Vásquez Aponte	Asociación Colombiana de Radioterapia
Alejandro Zuluaga Santamaría	Asociación Radiología e Imágenes Diagnósticas de Bogotá
Luis Heber Ulloa Guerrero	Asociación Radiología e Imágenes Diagnósticas de Bogotá
Herman Esguerra Villamizar	Clínica Marly
Sandra Huertas Pacheco	Colsanitas
Carlos Eduardo Castro Hoyos	Fundación para la investigación y el desarrollo de la salud y la seguridad –FEDESALUD

Rodrigo Dussan Florez	Fundación Santa Fe de Bogotá
Alvaro Guerrero Villota	Hemato-Oncologos S.A.
Jaison Augusto Rodríguez Monguí	Hospital de San José
Paola Deyanira Muñoz Cabezas	Hospital de San José
Nora E. Saldarriaga Cartagena	Hospital Pablo Tobon Uribe, Medellín
Fabián Hurtado Rojas	Hospital Universitario del Valle ESE Clínica Nuestra Señora de los Remedios
Carolina Wiesner Ceballos	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Jairo Ospina Gaitán	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Javier Cuello López	Instituto Nacional de Cancerología ESE
José Alejandro Esguerra Cantillo	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Juan AndrésRubiano Niño	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Juan Sebastián Castillo Londoño	Instituto Nacional de Cancerología ESE
María Cristina Martínez Becerra	Instituto Nacional de Cancerología ESE
María Eugenia Manrique Acevedo	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Mario Arturo Abadía Díaz	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Marion Piñeros Petersen	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Martha Patricia Rojas Hurtado	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Nadim Abisambra Lemus	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Oscar Alexander Guevara Cruz	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Raúl Pinilla Florales	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Rosalba Ospino Peña	Instituto Nacional de Cancerología ESE
David Salamanca Ortíz	Sanitas S.A.
Germán Osorio Sandoval	Sociedad Colombiana de Patología
Jorge Andrés Mesa López de Mesa	Sociedad Colombiana de Patología
Marco Alfonso Nieto García	Sociedad Colombiana de Patología
Rocío del Pilar López Panqueva	Sociedad Colombiana de Patología
Jinneth Acosta Forero	Universidad Nacional de Colombia
Martha Eugenia Cabarcas Santoya	Universidad Nacional de Colombia
Orlando Ricaurte Guerrero	Universidad Nacional de Colombia

Grupo de participantes

NOMBRE	INSTITUCIÓN
Claudia Patricia Agámez Insignares	Asociación Colombiana de Cuidado Paliativo
Dora Miriam Ramírez	Asociación Colombiana de Ostomizados
Julia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados
Liliana Santoyo Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados
Luz Magdalena Acero Gutiérrez	Asociación Colombiana de Ostomizados
Fabián Alexander Leal Arenas	Asociación Colombiana Medicina Física y Rehabilitación
Oscar Mauricio Álvarez Fernández	Asociación Colombiana Medicina Física y Rehabilitación
Cielo Almenares Campo	Asociación de Enfermería Oncológica de Colombia
Maritza Clarena Matta Javela	Asociación de Enfermería Oncológica de Colombia
Alicia Tafur Gualteros	Asociación de Usuarios y Familiares de pacientes del INC-ESE ASUFINC
Ana Carolina Estupiñán Galindo	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el mejoramiento Oncológico)
Camilo Herrera Jaramillo	Hospital Santa Clara
Ingrid Paola Ponce Pimienta	Hospital Santa Clara
Jennifer Viviana Vanegas	Hospital Santa Clara
Nelson Iván Gamba Pérez	Hospital Santa Clara
Ana Milena Antolínez Portillo	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Bárbara María León Micheli	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Claudia Ibáñez Antequera	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Diana Marcela Pareja Ramírez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Jennifer Monserratt Rodríguez Galeano	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Licet Villamizar Gómez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Magda Gamba Rincón	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Martha Cecilia Orozco Ospino	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Martín Ignacio Zapata	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Miguel MauricioMoreno	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Pablo Renato Aldauz Roldán	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Ricardo Sánchez Pedraza	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Rocío del Socorro Jaimes Villamizar	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Teresa Martínez Palomino	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Yurany Magreth Bermúdez Cortés	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Carlos Torres	Merck
Luis Enrique Rojas Valbuena	Paciente del grupo desarrollador de la GAI
María del Pilar García Padilla	Pontificia Universidad Javeriana
Dennys del Rocío García Padilla	Pontificia Universidad Javeriana

Anexo 19. Participantes en la socialización Guías de práctica clínica en cancer de mama, colon-recto y próstata (2013)

NOMBRE	INSTITUCIÓN
Inés Ordóñez	Asociación de Laboratorios Farmaceuticos de Investigación y Desarrollo, AFIDRO
Jorge Duarte	Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral, ACEMI
Mireya Rodriguez	Alían Salud EPS
Juvenny Organista	Alían Salud EPS
Alejandra Toro	Apoyo a Mujeres con Enfermedades del Seno, AMESE
Sofía Lozano	Apoyo a Mujeres con Enfermedades del Seno, AMESE
Mariela de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados
Liliana Santoyo	Asociación Colombiana de Ostomizados
Olga Lucia Cabra	Colmédica
David Velásquez	Colmédica
Maria Isabel Galindo	Compensar
Luz Mireya Rojas	Compensar EPS
Lucero Càrdenas	Coomeva, Salud medicina alto costo
Lizbeth Acuña	Cuenta de Alto Costo
Gina A. Vargas	Departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología e innovación, COLCIENCIAS
Félix Martínez	Fundación para la investigación y el desarrollo de la salud y la seguridad –FEDESALUD
Mauricio Rossi	Fundación para la investigación y el desarrollo de la salud y la seguridad –FEDESALUD
Adriana Pulido	Fundación Santa Fe de Bogotá
Katherine Herrera	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el mejoramiento Oncológico)
Patricia Tamayo	Fundación SIMMON, (Sinergias Integradas para el mejoramiento Oncológico)
Natalia García	GlaxoSmithKline
Javier García	GlaxoSmithKline
Omar Medina	Hospital Guatavita , Cundinamarca
Maria Fernanda Ariza	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Fabián Leal	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Claudia Ibañez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Magda Alba	Instituto Nacional de Cancerología ESE

Javier Angel	Instituto Nacional de Cancerología ESE
María Camila Medina	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Diana P. Cárdenas	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Carolina Sandoval	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Cristal Zambrano	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Carol Zarate	Instituto Nacional de Cancerología ESE
María Gamez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Jorge A. Mesa	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Julieta Castro	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Alejandro Marti	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Augusto Llamas	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Carlos Medina	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Ricardo Sánchez Pedraza	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Martha Patricia Rojas	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Natalia Arango	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Alexander Carreño	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Luis Guzmán	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Hernán López	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Fabio Sierra	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Fernando Perry	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Amelia de los Reyes	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Alvaro Calderón	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Andrés Leonardo González	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Oscar Gamboa	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Felipe Torres	Instituto Nacional de Cancerología ESE
David López	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Jairo Aguilar	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Yenifer Muleth	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Diego Efraín Moran	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Javier Cuello	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Adriana Guerra	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Carlos E. Bonilla	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Ricardo Bruges	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Sandra Urrego	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Milady Garcia	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Lilian Lorena Ruiz	Instituto Nacional de Cancerología ESE

Mario Leonardo	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Marion Piñeros	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Oswaldo Sánchez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Alicia Quiroga	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Luis Huertas	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Esperanza Peña	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Clara Inés Serrano	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Guillermo León	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Yariela Herrera Malo	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Norma Pacheco	MERCK
Omaira Roldan	Ministerio de Salud y Protección Social
Maria Antonia Gonzalez	Ministerio de Salud y Protección Social
Mario Arturo Gonzalez Mariño	Ministerio de Salud y Protección Social
Jesús Cortes Millán	Ministerio de Salud y Protección Social
Manuel Cortes	NOVARTIS
Luisa Vergara	NOVARTIS
Layla Tamer	Nueva EPS
Diana Cortes	Organización Sanitas
Andrea Duarte	Pontifica Universidad Javeriana
Rocio Garcia	Pontifica Universidad Javeriana
Milena Alarcón	Salud Total EPS
Milena Ahorca	Salud Total EPS
Luis Carlos R	Salud Total EPS
Leidy Tatiana Martinez	Salud Total EPS
Giovanny Santos	Salud Total EPS
Leidy Martinez	Salud Total EPS
Gerardo Valenzuela	Saludcoop
Pablo Barrera	Saludcoop
Juan Pablo	Saludcoop
Alvaro Rueda	Servicio Occidental de Salud EPS
Corina Rodríguez	Servicio Occidental de Salud EPS
Jose Miguel Abad	SURA
Alberto Rizo	Universidad EAN

Anexo 20. Participantes en la socialización proyecto guías de práctica clínica (GPC) en cáncer de adultos (2013)

NOMBRE	INSTITUCIÓN
Jorge Duarte	Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral, ACEMI
Inés Elvira Turriago	Apoyo a Mujeres con Enfermedades del Seno, AMESE
Alejandra Toro	Apoyo a Mujeres con Enfermedades del Seno, AMESE
Martha Lilia Papagayo	Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia, ANEC
Mariela de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados
Gloria Martínez	Asociación de Usuarios y Familiares de pacientes del INC-ESE ASUFINC
Maria Quintero Perez	CAJACOPI EPS
Mariana Villaveces	Centro de Investigación Colsubsidio
Ana Isabel Roselli	Colsubsidio
Alvaro Muriel	Comisión de Regulación en Salud, CRES
Juan Pablo Murillo	Comisión de Regulación en Salud, CRES
Gino Vargas	Departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología e innovación, COLCIENCIAS
Sonia Laverde	Departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología e innovación, COLCIENCIAS
Emy Andrea Salcedo	Ecoopsos EPS
Carlos Eduardo Castro Hoyos	Fundación para la investigación y el desarrollo de la salud y la seguridad –FEDESALUD
Francisco Rossi	Fundación para la investigación y el desarrollo de la salud y la seguridad –FEDESALUD
Carlos Sarmiento	Fundación para la investigación y el desarrollo de la salud y la seguridad –FEDESALUD
Ligia Charry	Fundación Santa Fe de Bogotá
Javier Correa	Fundación Santa Fe de Bogotá
Adriana Garzón	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el mejoramiento Oncológico)
Patricia Tamayo	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el mejoramiento Oncológico)
Paola Muñoz	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Diana Rivera	Fundación Universitaria Sanitas
Rodolfo Valera	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Marion Piñeros	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Magda Gamba	Instituto Nacional de Cancerología ESE
David Lopez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Milena Gil	Instituto Nacional de Cancerología ESE

Carlos E Pinzon	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Teófilo Lozano	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Esperanza Peña	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Fernando Perry	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Oscar Numpague G.	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Alvaro Muñoz	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Juan Sebastian Castillo	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Juan Camilo Fuentes	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Raúl Murillo	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Oscar Gamboa	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Alexander Carreño	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Carlos Gamboa	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Catalina Rivera	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Claudia Ibañez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Martha Patricia Rojas	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Andres Leonardo Gonzalez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Jorge A Mesa	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Luis E Cartagena	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Margaret Raba	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Aurelio Garrido	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Jesús A Acosta	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Edgar Salguero	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Jairo Agudelo	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Erika León	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Maria Fernanda Arra	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Claudia Gamez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Mauricio Gonzalez	Instituto Nacional de Cancerología ESE
Mauricio Morales	JANSSEN
Federman Núñez	Laboratorio ROCHE
Felipe Zamora Rangel	Laboratorio ROCHE
Alexandra Guarín	Laboratorio ROCHE
Johanna Castrillon	Ministerio de Protección Social
Omaira Roldan	Ministerio de Protección Social
Jose Fernando Bravo	Paciente
Marlene Cisneros	Paciente

Luz Esperanza Ayala	Pontifica Universidad Javeriana
Jackeline Mesa	Red REMOS , Red de mejoramiento y acceso a la salud del paciente con cancer gastrointestinal
Nayibe Cantor Baron	Saludcoop EPS
Laura Moreno	Salud Total
Ricardo Salazar	SANOFI
Juan Diego Misas	SANOFI
María Olivo	Secretaria Distrital de Salud -Salud Pública
Juan G. Cataño	Sociedad Colombiana de Urología SCU
Diana Rocío Chávez	SALUTIA
José Miguel Abad	SURA
Mónica Ortegón	Universidad del Rosario
Sandra Oviedo	Universidad Nacional
Nelly Moreno	Universidad Nacional
Beatriz Jiménez	Universidad Nacional - Evaluación Económica
Hoover Quitian Reyes	Universidad Nacional

ANEXOS 2013

Anexo 1. Declaración de conflictos de interés

Declaración de conflictos de interés del grupo desarrollador de la guía

Sin conflictos de interés:
Belén Elvira Mendoza de Molano
Juliana Rendón Hernández
Paola Muñoz Cabezas
JaisonAugusto Rodríguez Monguí
Gloria Antonieta Hurtado Grimaldo
Grupo de Medicina Nuclear
Carlos Eduardo Bonilla González
Ricardo Elías Bruges Maya
Juan Andrés Rubiano Niño
Clara Inés Serrano Falla
Jorge Andrés Rugeles Mindiola
Catalina Rivera Camacho
Fabián Alexander Leal Arenas
Claudia Patricia Agámez Insignares
Rocío del Socorro Jaimes Villamizar
Dennys del Rocío García Padilla
María del Pilar García Padilla
Luis Enrique Rojas Valbuena
Francy Licet Villamizar Gómez
Andrés Leonardo González Rangel
Magda RocíoGamba Rincón
Claudia Irene Ibáñez Antequera
Ricardo Sánchez Pedraza
Oscar Andrés Gamboa Garay
Mónica Ortegón Monroy
Teófilo Lozano Apache
Carlos Adolfo Gamboa Garay
Ana Milena Gil Quijano
Erika León Guzmán
Carlos Eduardo Castro Hoyos
Carolina Wiesner Ceballos
Astrid González Bonilla
MiladyGarcía Pérez

Conflictos de interés:

Javier Alejandro Carrera Siachoque: Económico no personal no específico: Beneficiario de *grant* a través de la Fundación Santafe de Bogotá, otorgado por Covidien. **CONDUCTA:**Se analizó el conflicto declarado y se consideró conveniente su participación en el desarrollo de la guía.

Rafael García Duperly: Económico personal no específico: conferencista ocasional para la industria farmacooncológica. **CONDUCTA:**Se analizó el conflicto declarado y se consideró conveniente su participación en el desarrollo de la guía.

Jorge Andrés Mesa López de Mesa: Económico no personal: miembro de la Sociedad Colombiana de Patología, parte del cómite organizadordel Congreso Colombiano de Patología que recibe patrocinio de laIndustria Médica. **CONDUCTA:**Se analizó el conflicto declarado y se consideró conveniente su participación en el desarrollo de la guía.

Alvaro Muñoz Escobar: Económico personal específico: acciones en Rapitest Ltda- Empresa que distribuye pruebas de diversos fabricantes. Una línea de los 1.400 productos del portafolio es una prueba rápida de detección de sangre oculta en heces. **CONDUCTA:** No podrá participar en la revisión de literatura, redacción de documentos o reuniones (consensos) relacionados con pruebas de sangre oculta en materia fecal.

Declaración de conflictos de interés de expertos clínicos votantes del Consenso Nacional

Sin conflictos de interés:
Alejandro Zuluaga Santamaría
Alvaro Guerrero Villota
Belen Elvira Mendoza de Molano
Bibiana Ponce del Portillo
Carlos Eduardo Bonilla González
Carlos Eduardo Castro Hoyos
Carolina Wiesner Ceballos
Clara Inés Serrano Falla
Edgar Germán Junca Burgos
Erix Emilio Bozón Martínez
Fabián Hurtado Rojas
Germán Osorio Sandoval
Gloria A. Hurtado Grimaldo
Heinz Ibáñez Varela
Herman Esguerra Villamizar
Hernán Cortés Martínez
Ilse Vásquez Aponte
Jaime Escobar Cardona
Jairo Ospina Gaitán
Jaison Augusto Rodríguez Monguí
Javier Carrera Siachoque
Javier Cuello López
Jinneth Acosta Forero
Jorge A. Mesa López de Mesa
Jorge Padrón Mercado
Jose Alejandro Esguerra Cantillo
José Ignacio Restrepo Restrepo
Juan AndrésRubiano Niño

Juan Sebastián Castillo Londoño
Juliana Rendón Hernández
Luis Eduardo Linares
Luis Heber Ulloa Guerrero
Luis Jorge Lombana
Marco Alfonso Nieto García
María Cristina Martínez Becerra
María Eugenia Manrique Acevedo
Mariano Jesús Charfuelan Oliva
Mario Abadía Díaz
Marion Piñeros Petersesn
Martha Cabarcas Santoya
Nadim Abisambra Lemus
Nelson William Usnayo
Nora E. Saldarriaga Cartagena
Orlando Ricaurte Guerrero
Oscar Guevara Cruz
Rafael García Duperly
Raimundo Manneh Amastha
Raúl Pinilla Florales
Ricardo Bruges Maya
Rocío del Pilar López Panqueva
Rodrigo Dussan Florez
Rosalba Ospino Peña
Rubén Corrales Bussio
Sandra Huertas Pacheco

Declaración de conflictos de interés de participantesdel Consenso Nacional

Sin conflictos de interés
Alicia Tafur Gualteros
Ana Carolina Estupiñán Galindo
Ana Milena Antolínez Portillo
Bárbara León Micheli
Bescile Palacios Mosquera
Camilo Herrera Jaramillo
Carlos Torres
Cielo Almenares Campo
Claudia Agámez Insignares
Claudia Ibáñez Antequera
David Salamanca Ortíz
Dennys del Rocío García Padilla
Diana Marcela Pareja Ramírez
Dora Miriam Ramírez
Fabiaán Alexander Leal Arenas
Ingrid Paola Ponce Pimienta
Jennifer Monserratt Rodríguez Galeano

Jennifer Viviana Vanegas
Julia Mariela Acero de Romero
Liliana Santoyo Romero
Licet Villamizar Gómez
Luis Enrique Rojas Valbuena
Luz Magdalena Acero Gutiérrez
Magda Rocío Gamba Rincón
Maira Lizeth Hurtado Zayton
María del Pilar García Padilla
Maritza Clarena Matta Javela
Martha Cecilia Orozo Ospino
Martha Patricia Rojas Hurtado
Martín Ignacio Zapata
Miguel Mauricio Moreno
Nelson Iván Gamba Pérez
Oscar Mauricio Álvarez Fernández
Pablo Renato Aldauz Roldán
Paola Deyanira Muñoz
Ricardo Sánchez Pedraza
Rocío del Socorro Jaimes Villamizar
Teresa Martínez Palomino
Yurany Magreth Bermúdez Cortés

Anexo 2. Formato declaración conflicto de interés

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS

Las actividades que pueden generar conflictos de interés son aquellas en las que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar afectado por otro interés secundario, como el beneficiofinanciero, de prestigio, promoción personal o profesional.

Yo, _____Identificadocon: _____

Declaro que he leído y comprendido el **código de conflictos de interés,** en el presente documento expreso los intereses con la industria de la salud (farmacéutica y no farmacéutica) y aquellas situaciones que podrían afectar mi juicio en el proceso en el que voy a participar.

INTERÉS ECONÓMICO PERSONAL (Si no tiene intereses en esta categoría, escriba NINGUNO) Describa:
INTERÉS ECONÓMICO PERSONAL DE UN FAMILIAR (Si no tiene intereses en esta categoría, escriba NINGUNO) Describa:
INTERÉS ECONÓMICO NO PERSONAL (Si no tiene intereses en esta categoría, escriba NINGUNO) Describa:
INTERÉS NO ECONÓMICO PERSONAL (Si no tiene intereses en esta categoría, escriba NINGUNO) Describa:
¿Existe alguna circunstancia que pudiera afectar su objetividad o independencia, la percepción de los demás de su objetividad o independencia para este proceso o reunión? NO___SI ___Describa:
¿Ha recibido usted algún tipo de apoyo financiero o en especie de una industria de la salud para este proceso o reunión? NO___SI ___Describa:
NOMBRE:
FIRMA:
CIUDAD: FECHA:

TOMADO Y ADAPTADO DE: Fundación Santa Fe de Bogotá, Ministerio de la Protección Social, Colciencias. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Practica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano; 2010. FUENTE ORIGINAL: National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2009. Traducción Klaus Mieth, MD, MSc.

Anexo 3. Formato de análisis de declaración conflicto de interés

Formato de análisis de conflictos de interés			
Nombre declarante:		Vinculación:	
Nombre evaluador:		Vinculación:	
Tipo de interés	**Sección**		**Conducta**
Económico personal específico	A		Declaración y exclusión
Económico personal no específico	A		Declaración y participación (En casos específicos de duda se debe discutir la conveniencia de la participación)
Interés económico no personal especifico	B		Declaración y participación, a menos que el individuo tenga conocimiento personal de la intervención o producto por su trabajo o por la supervisión del trabajo de otros. En estos casos no debe participar, podría contestar preguntas.
Interés económico no personal no específico	B		Declaración y participación (Es necesario revisar excepciones)
Interés no económico personal	C		Declaración y análisis
Interés económico personal específico de un familiar	D		Declaración y exclusión
Interés económico personal no específico de un familiar	D		Declaración y participación (En casos específicos de duda se debe discutir la conveniencia de la participación)
Conducta recomendada	Participación	____	
	Exclusión	____	
Evaluador 1:			
Evaluador 2:			
Evaluador 3:			
Ciudad y fecha:			

TOMADO Y ADAPTADO DE: Fundación Santa Fe de Bogotá, Ministerio de la Protección Social, Colciencias. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Practica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano; 2010. FUENTE ORIGINAL: National Institute for Clinical Excellence (NICE). 2009. Traducción Klaus Mieth, MD, MSc.

Anexo 4. Respuestas a actores externos relacionadas con las preguntas clínicas y económicas

DETECCIÓN TEMPRANA (Preguntas No. 1 a 10)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Jorge Darío Duarte Rueda	Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral (ACEMI)	Agregaría: ¿Cuál es la mejor estrategia de educación individual y/o colectiva para educación y sensibilización de cáncer colorrectal en individuos con o sin factores de riesgo?	Será analizada la sugerencia por parte de los desarrolladores y de los responsables de la propuesta de implementación de acuerdo con el alcance de la GAI y según el grado de avance de las tecnologías disponibles en el país para el caso.
2	Patricia Tamayo	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico)	Agregaría. ¿Cuál sería la estrategia de tamización para identificar factores de riesgogenéticos?	No en todos los individuos se realizan pruebas genéticas de tamización, solo en ciertos grupos a riesgo es necesario realizar dichas pruebas; estas serán descritas en la guía versión completa, resumen y pacientes.
3	Dilia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados	Agregar: Cuales la estrategia optima de tamizaciónpara identificar factores de riego genético.	No en todos los individuos se realizan pruebas genéticas de tamización, solo en ciertos grupos a riesgo es necesario realizar dichas pruebas; estas serán descritas en la guía versión completa, resumen y pacientes.
4	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cuáles son los factores protectores para prevenir la aparición de cáncer colorrectal?	El alcance de la guía no comprende el área de prevención del cáncer colorrectal.
4	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cuál es el comportamiento en nuestra población de esta patología?	La respuesta a esta preguntase presentará de manera informativa en la introducción de la Guía.
5	Rodolfo Gómez Wolff	Instituto de Cancerología S.A (Medellín)	¿Cree se debe hacer tamización para cáncer colorrectal en forma rutinaria?	En cada una de las preguntas de detección temprana se describirá la estrategia de tamización que incluye la edad de inicio e intervalo de tamización para cada uno de los grupos a riesgo y en individuos con riesgo promedio.
6	William Alejandro Cardoso Prada	Estudiante universidad Republicana	1. Ancianos, adultos mayores. 2. Al mismo instante en que alguno de los familiares presenta la enfermedad es necesario alertar a la persona sobre la enfermedad, no ser tan pasivos con el tema.	1. Los ancianos y adultos mayores se encuentran incluidos en el grupo de individuos con riesgo promedio y en los grupos en riesgo. 2. Primero. La guía de pacientes considerará estrategias de comunicación que beneficien a los grupos en riesgo con características hereditarias. Segundo. En la guía versión completa se describirá la estrategia de tamización en individuos con historia familiar de cáncer colorrectal.

DIAGNÓSTICO (Preguntas No. 11 a 19)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Jorge Darío Duarte Rueda	Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral (ACEMI)	Agregaría: 1. ¿Cuál es el mejor momento de informar al paciente sobre su diagnóstico cuando se sospecha o cuando se confirma este? 2. ¿Cuál es la mejor estrategia de información para el paciente y su familia sobre el diagnóstico de cáncer colorrectal?	No está dentro del alcance de la guía incluir este tipo de preguntas, pero dentro de las respuestas se podría realizar una breve reseña a este mejor momento.
2	Patricia Tamayo	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico)	Como garantizaría el estado que las personas tenganacceso al diagnóstico oportuno?	La pregunta sugerida está más allá del alcance de esta guía.
3	Dilia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados	Cómo garantizaría el Estado que los individuos accedan a un diagnóstico oportuno?	La pregunta sugerida está más allá del alcance de esta guía.
4	Esteban Martínez García	Sin información	Agregar pregunta: ¿Qué lugar ocuparía la llamada colonoscopia virtual (TAC) entre las pruebas de detección del Ca de colon? ¿Es costo efectiva esta opción, (TAC para colonoscopia virtual)?. Retirar pregunta 18.	La colonografía o colonoscopia virtual está incluida dentro de las pruebas de tamizaje.La pregunta 24 (antigua pregunta 18)es importante para tratar de evaluar el impacto de la demora en la prestación de los servicios de salud.
5	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cómo actúa el tiempo como factor de riesgo o protector en la atención del paciente con cáncer colorrectal?	Este tema se desea abordar en las preguntas 24 y 49, con la relevancia que creemos tiene.
6	Rodolfo Gómez Wolff	Instituto de Cancerología S.A (Medellín)	En pregunta 17: Ecoendoscopia Vs. Resonancia	Esta comparación se debe dar en la respuesta de la pregunta 23; comparando estos dos estudios.
7	Gilbert Francisco Mateus López	Hospital Federico Lleras Acosta	Cuáles son los estudios más ajustados para la estadificacióndel cáncer colorrectal?	Esta se abordara en la pregunta número 23
8	Luz Elena Flórez Rueda	Hospital General de Medellín	15. Los estudios no deberían ser de estadificación "inicial".Siempre que haya cáncer colorrectal creo que la estadificación debería ser completa. 17. La ecoendoscopia no sólo debería ser para estadios tempranos, debería ser para todos los cáncer de recto ya que es la mejor forma de evaluar el T.	Entendemos su observación; estamos de acuerdo que la estadificación siempre debe ser completa; inicial se refiere, igual que en el resto de la literatura, en que se hace al principio, al diagnóstico de la enfermedad para abordar y planear su tratamiento.Estamos de acuerdo en cambiar la pregunta 17 para evaluar la totalidad de las lesiones del recto.

9	Guillermo Arturo Rico González	Comisión de regulación en Salud(CRES)	Pregunta 17. La endoscopia no debe ser tamizaje para toda la población?	La ecoendoscopia no cumple con los criterios de prueba de tamización; es una prueba específica para la valoración de la extensión del T y del N, de los tumores de rectocon sus limitaciones.
10	Beatriz Rodríguez Doncel	Comisión de regulación en Salud (CRES)	18.Sería importante saber los tiempos de espera máximos en el diagnóstico sin perjuicio de la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, es decir sería posible establecer unos criterios de lista de espera?	Esta pregunta pretende abordar el tema desde el punto de vista del efecto deletéreo de la demora en la prestación del servicio; en ningún momento que estos tiempos sirvan para ayudara establecer listas de espera.El CÁNCER no da espera.
11	Jackeline Mesa Burgos	Red Remos	Al igual que en la fase anterior preguntaría por ¿cuánto es el tiempo óptimo para la realización de la prueba diagnóstica?¿ los tiempos serían menores para los grupos de alto riesgo?	Este tema se desea abordar en las preguntas 24 y 49, con la relevancia que creemos tiene.

TRATAMIENTO INTEGRAL CÁNCER DE COLON (Preguntas No. 20 a 44)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Esteban Martínez García	Sin información	Retirar pregunta 26.Se trata de un tema genérico que se aparta de la especificidad de la guía.Las transfusiones sanguíneas tienen indicaciones muy claras aplicables a muchos contextos del ejercicio médico.	Se intenta abordar el efecto inmunogénico de las transfusiones sobre el cáncer y su posible efecto sobre los desenlaces.
2	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cuál es la preparación psico-social que debe tener el paciente que va a ser sometido a cirugíapor cáncer colorrectal?	Este tema está fuera del alcance de la guía.
3	Rodolfo Gómez Wolff	Instituto de Cancerología S.A (Medellín)	En la pregunta 43: y en qué momento: al Dx. Inicial? A la progresión?, en todos los estadios?	Se definirá en pruebas como el K ras en qué momento y en qué estadio se deben solicitar con base en la evidencia que se encuentre.
4	Luz Esperanza Ayala de Calvo	Pontificia Universidad Javeriana	Modificar el enunciado de las preguntas 35, 36 y 37 eliminando: " en nuestro medio" aunque las respuestas que se dan en la guía son para nuestro medio, no se requiere incluir esta parte en su enunciado.	Es importante tener en cuenta, y quedara claro en la guía, que esta es para nuestro medio: de esta manera su recomendación puede ser viable.
5	Beatriz Rodriguez Doncel	Comisión de regulación en Salud(CRES)	Para todas las preguntas que tienen el complemento en nuestro medio... cómo se va a validar si tengo entendido que la evidencia local no toda está reportada en la literatura?	Es su aplicabilidad en nuestro medio, con base en la mejor evidencia disponible.
6	Jackeline Mesa Burgos	Red Remos	Añadiría ¿Cuál es el efecto de la demora en el inicio de tratamiento de cáncer colorrectal sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes?	Este tema se desea abordar en las preguntas 24 y 49, con la relevancia que creemos tiene, de una manera global, trataremos de incluir estas inquietudes.

7	Jackeline Mesa Burgos	Red Remos	¿Cuál es el efecto de la carencia de continuidad de tratamiento de cáncer colorrectal sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes?	Este tema se desea abordar en las preguntas 24 y 49 con la relevancia que creemos tiene, de una manera global, trataremos de incluir estas inquietudes.
8	Jackeline Mesa Burgos	Red Remos	¿Cuál es el tiempo óptimo de inicio de tratamiento después de tener el diagnóstico?"	Este tema se desea abordar en las preguntas 24 y 49, con la relevancia que creemos tiene, de una manera global, trataremos de incluir estas inquietudes.
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	De conformidad con la invitación a participar en las discusiones de las Guías de Práctica Clínica que hacen parte del proyecto liderado por Colciencias y el Ministerio de la Protección Social, y realizar aportes desde la experiencia, en el proceso de construcción de las GAI, AFIDRO quiere realizar las siguientes consideraciones y sugerencias, con relación al documento que contiene las preguntas formuladas para el desarrollo de la "Guía de práctica clínica del cáncer de Colon y recto Como observación general las preguntas no están formuladas en el esquema de preguntas generales y preguntas PICO, sin embargo la propuesta que hacemos a continuación, se presenta en este esquema que recomendó la metodología para el desarrollo de las guías.	
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	I. Uso de anti-angiogénicos en pacientes mCRC irresecables primera línea de tratamiento: 1. ¿Cuál es la eficacia y perfil de seguridad de la terapia anti-angiogénica, sola o en combinación con otras terapias biológicas, en adición a la quimioterapia estándar en pacientes con mCRC? P Pacientes con mCRC irresecables I Uso de terapias anti-angiogénicas en adición a la quimioterapia estándar C Terapias anti-angiogénicas sola o en combinación con otras terapias biológicas (anti-EGFRs) O Supervivencia global (OS), libre de progresión (PFS) y Perfil de seguridad	La pregunta: ¿Cuál es la eficacia y perfil de seguridad de la terapia anti-angiogénica, sola o en combinación con otras terapias biológicas, en adición a la quimioterapia estándar en pacientes con mCRC?, se encuentra incluida en: ¿Cuáles son las opciones detratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	2. ¿La eficacia clínica de los anti-angiogénicos en mCRC está condicionada por el estatus KRAS del tumor? P Pacientes con mCRC irresecables I Uso de terapias anti-angiogénicas en adición a la quimioterapia estándar	Este tópico queda incluido en la pregunta: ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado?

			C KRAS nativo (wt) o mutado (mt).	
			O Supervivencia global (OS), libre de progresión (PFS)	
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	II. Uso de anti-angiogénicos en pacientes mCRC irresecables segunda línea de tratamiento:	La pregunta se encuentra incluida en el capítulo de tratamiento sistémico del cáncer colorrectal avanzado: ¿Cuáles son las opciones detratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?
			1. ¿Cuál es la eficacia y perfil de seguridad de la terapia anti-angiogénica en adición a la quimioterapia estándar en pacientes con mCRC?	
			P Pacientes con mCRC irresecables	
			I Uso de terapias anti-angiogénicas en adición a la quimioterapia estándar	
			C	
			O Supervivencia global (OS), libre de progresión (PFS) y Perfil de seguridad.	
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	III. Uso de anti-angiogénicos en pacientes con mCRC potencialmente resecables:	La pregunta se encuentra incluida en el capítulo de tratamiento sistémico del cáncer colorrectal avanzado: ¿Cuáles son las opciones detratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?
			1. ¿Cuál es la eficacia y perfil de seguridad de la terapia anti-angiogénica en pacientes con mCRC potencialmente resecable?	
			P Pacientes con mCRC potencialmente resecable	
			I Uso de terapias anti-angiogénicas en adición a la quimioterapia estándar	
			C	
			O Probabilidad de conversión, Tasas de respuestas y Perfil de Seguridad	
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	IV. Uso de Fluoropirimidinas orales en pacientes con Cáncer de colon estadio II de alto riesgo y III (adyuvancia):	La pregunta se encuentra incluida en el capítulo de tratamiento de quimioterapia adyuvante del cáncer colorrectal: ¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II?
			1. ¿Cuál es la eficacia clínica de las Fluoropirimidinas orales en el tratamiento adyuvante de los pacientes con cáncer de colon estadio II (alto riesgo)?	
			P Pacientes con cáncer de colon estadio II (alto riesgo)	
			I Uso de Fluoropirimidinas	
			C Capecitabina vs. 5FU	
			O Supervivencia global (OS), DFS	
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	2. ¿Cuál es la eficacia clínica de las Fluoropirimidinas en el tratamiento adyuvante de los pacientes con cáncer de colon estadio III?	La pregunta se encuentra incluida en el capítulo de tratamiento de quimioterapia adyuvante del cáncer colorrectal: ¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en
			P Pacientes con cáncer de colon estadio III	
			I Uso de Fluoropirimidinas	

			C Capecitabina vs. 5FU	pacientes con cáncer colorrectal estadio III?
			O Supervivencia global (OS), DFS	
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	3. ¿Cuál es el perfil de seguridad de las Fluoropirimidinas en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon (estadios II y III)?	La pregunta se encuentra incluida en el capítulo de tratamiento de quimioterapia adyuvante del cáncer colorrectal: ¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II? ¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio III?
			P Pacientes con cáncer de colon que requieren tratamiento adyuvante	
			I Uso de Fluoropirimidinas	
			C Capecitabina vs. 5FU	
			O Eventos adversos, Eventos adversos serios (grado ¾), Mortalidad relacionada con el tratamiento, Hospitalización por evento adverso	
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	V. Uso de Fluoropirimidinas orales en el tratamiento del mCRC:	La pregunta se encuentra incluida en el capítulo de tratamiento sistémico del cáncer colorrectal avanzado: ¿Cuáles son las opciones detratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metassdajdyeuifkasdbfuiwefuiaebfqt,asv metastásico?
			1. ¿Cuál es la eficacia clínica de las Flouropirimidinas en el tratamiento de los pacientes con mCRC en primera línea de tratamiento?	
			P Pacientes con mCRC en primera línea de tratamiento	
			I Uso de Fluoropirimidinas	
			C Capecitabina vs 5FU	
			O Supervivencia global (OS), libre de progresión (PFS), Tasas de respuesta	
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	2. ¿Cuál es la eficacia clínica de las Fluoropirimidinas en el tratamiento de los pacientes con mCRC en segunda línea de tratamiento?	La pregunta se encuentra incluida en el capítulo de tratamiento sistémico del cáncer colorrectal avanzado: ¿Cuáles son las opciones detratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?
			P Pacientes con mCRC en segunda línea de tratamiento	
			I Uso de Fluoropirimidinas	
			C Capecitabina vs 5FU	
			O Supervivencia global (OS), libre de progresión (PFS), Tasas de respuesta	
9	Inés Elvira Ordoñez	AFIDRO	3. ¿Cuál es el perfil de seguridad de las Fluoropirimidinas en el tratamiento del mCRC?	La pregunta se encuentra incluida en el capítulo de tratamiento sistémico del cáncer colorrectal avanzado: ¿Cuáles son las opciones detratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?
			P Pacientes con mCRC	
			I Uso de Fluoropirimidinas	
			C Capecitabina vs 5FU	
			O Eventos adversos, Eventos adversos serios (grado ¾), Mortalidad relacionada con el tratamiento, Hospitalización por evento adverso.	

			Esperando que estas observaciones y sugerencias contribuyan a la construcción de una Guía que garantice el adecuado abordaje de los aspectos relacionados con el manejo de los pacientes con cáncer de colon y recto; y que sea una herramienta de consulta permanente para los médicos que se ven enfrentados en cualquier lugar a proporcionar la atención a estos pacientes.Así mismo, queremos agradecer la invitación a participar en este proceso que deberesponder a las necesidades de la atención en salud de la población colombiana, en el contexto de construcción de la política pública. Quedamos atentos a participar en las discusiones continuas que esta iniciativa conlleva.	

TRATAMIENTO INTEGRAL CÁNCER DE RECTO (Preguntas No. 45 a 58)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Heinz Ibáñez	Sociedad Colombiana de Coloproctología	¿Cuáles son los profesionales con estándares internacionales autorizados para realizar estos procedimiento?	Los perfiles de los profesionales se abordarán de manera informativa en la guía.
2	Esteban Martínez García	Sin información	Retirar la pregunta 58.Representa un sesgo que no es imputable a los servicios médicos exclusivamente y menos a los especializados, sino que es el resultado de la interacción de todos los actores del sistema de salud, las barreras de acceso a los servicios y aún la falta de educación en higiene y autocuidado de la población.	La pregunta 49 (antigua pregunta 58) iguales importante para tratar de evaluar el impacto de la demora en la prestación de los servicios de salud, tanto diagnósticos como tratamientos.
3	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cuál es el efecto del tiempo entre el diagnóstico y la intervención en el pronóstico del paciente con cáncer colorrectal?	Este tema se desea abordar en las preguntas 24 y 49, con la relevancia que creemos tiene.
4	Rodolfo Gómez Wolff	Instituto de Cancerología S.A (Medellín)	Hay indicación de tratamiento adyuvante después de que el paciente recibió tratamiento neoadyuvante?	Este tema está abordado específicamente en varias preguntas de la guía.
5	Luz Esperanza Ayala de Calvo	Pontificia Universidad Javeriana	Modificar el enunciado de las preguntas 46, 48 y 49 eliminando: " en nuestro medio" aunque se pretende dar respuesta en la guía para nuestro medio, no se requiere incluir esta parte en su enunciado.	Es importante tener en cuenta, y quedara claro en la guía, que esta es para nuestro medio: de esta manera su recomendación puede ser viable.
6	Mabel Franco H.	Fundación cuidados paliativos	Cubre 100% la eps los suplementos nutricionales requeridos por el paciente con cáncer colorrectal?	Este tema se abordará en la guía para pacientes; en la etapa de implementación posterior se espera abordar su inclusión en el POS.

7	Beatriz Rodríguez Doncel	Comisión de regulación en Salud(CRES)	58. La demora creo que es necesario calificarla específicamente en meses y etapas para poder hacer una gestión de calidad de la provisión de servicios en estos casos.	Esta pregunta pretende abordar el tema desde el punto de vista del efecto deletéreo de la demora en la prestación del servicio.
8	Juan Camilo Vásquez Sádder	ARP SURA	Agregaría: Cuál es la mejor estrategia para manejo de complicaciones cutáneas por radioterapia?	El manejo de las complicaciones cutáneas por radioterapia está fuera del alcance de la guía.

SEGUIMIENTO Y REHABILITACIÓN (Preguntas No. 59 a 61)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Patricia Tamayo	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico)	Consideramos que la rehabilitación debe incluir múltiples estrategias que incluyan lo psicológico, sexual, laboral, nutricional, entorno familiar	En las preguntas de la guía de pacientes se incluyen las esferas por usted descritas.
2	Dilia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados	Consideramos que el seguimiento y rehabilitación debe incluir múltiples estrategias de tipo sexual, laboral, nutricional, familiar en la rehabilitación integral del paciente.	En las preguntas de la guía de pacientes se incluyen las esferas por usted descritas
3	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cómo actúan los grupos de apoyo y ONGs, en el soporte al paciente y a la familia en el proceso de rehabilitación?	En las preguntas de la guía de pacientes se incluyen las esferas de soporte y rehabilitación por usted descritas, sin embargo, el papel que juegan los grupos de apoyo y las ONGs se encuentra fuera del alcance de esta guía.
4	Rodolfo Gómez Wolff	Instituto de Cancerología S.A (Medellín)	Mejor estrategia para ordenar y dispensar bolsas colostomía	Este tema está fuera del alcance de la guía.
5	Gilbert Francisco Mateus López	Hospital Federico Lleras Acosta	¿Cuál debe ser la estrategia de identificación de riesgo familiar y estudiosa la familia del paciente con cáncer colorrectal?	No en todos los individuos se realizan pruebas genéticas de tamización, solo en ciertos grupos en riesgo es necesario realizar dichas pruebas; estas serán descritas en la guía versión completa, resumen y pacientes.
6	Mabel Franco H.	Fundación cuidados paliativos	¿Cuáles profesionales hacen parte del equipo interdisciplinario que brinda el apoyo integralal paciente con cáncer colorrectal?	La pregunta que usted desarrolla se encuentra contenida en: ¿Cuáles son los perfiles de los miembros del grupo multidisciplinario encargado de la atención de los pacientes con cáncer colorrectal?
7	Johanna Ortíz Cardenas	Comisión de regulación en Salud(CRES)	Considero pertinente incluir las recomendaciones enfocadas a la red de apoyo	En las preguntas de la guía de pacientes se incluye este tema.
8	Juan Camilo Vásquez	ARP SURA	Agregaría: Cuál es la mejor evidencia en los cambios dietarios de los pacientes diagnosticados con cáncer de	En las preguntas de la guía de pacientes se incluye la esfera por usted descrita

	Sádder		colon?	

CALIDAD DE VIDA Y CUIDADO PALIATIVO(Pregunta No. 62 a 67)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Patricia Tamayo	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico)	Consideramos que las anteriores deben involucrar además del personal de enfermería , también al cuidador	Cada una de las preguntas de la guía de pacientes se relaciona con el cuidador. En relación con el personal de enfermería se describirá su papel en el cuidado de las heridas y la ostomía.
2	Dilia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados	La calidad de vida y cuidado paliativo no solo deben incluir al personal de enfermería, sino también al cuidador y familiar del paciente.	Cada una de las preguntas de la guía de pacientes se relaciona con el cuidador. En relación con el personal de enfermería se describirá su papel en el cuidado de las heridas y la ostomía.
3	Heinz Ibáñez	Sociedad Colombiana de Coloproctogía	Condiciones de calidad en las instituciones prestadoras de la atención de cuidados paliativos?	Este tema está fuera del alcance de la guía.
4	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cuáles son los programas de rehabilitación, como funcionan y que evaluación han tenido, para el paciente, la familia y el equipo de salud?	La pregunta sugerida está más allá del alcance de esta guía.
5	Diego Alejandro	cjo	64. Los tratamientos quirúrgicos y oncológicos, así como las ostomías generan en los pacientes síndromes secundarios. Uno de ellos es el de la desnutrición severa aguda, acompañado de malnutrición de macro y micronutrientes. El seguimiento y la indicación de suplementación nutricional ha permitido mejoras importantes en la sobrevida de estos pacientes y en una mejor calidad de vida.	El tema de nutrición será abordado en la guía de pacientes.
6	Mabel Franco H.	Fundación cuidados paliativos	¿Cuáles son las coberturas en los cuidados paliativos dentro de la atención integral del paciente con cáncer colorrectal?	Este tema está fuera del alcance de la guía.

MEDICINA COMPLEMENTARIA (Pregunta No. 68)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Heinz Ibáñez	Sociedad Colombiana de Coloproctogía	Utilización e indicaciones de stent colónicos y otras medidas paliativas alternativas	La pregunta que usted desarrolla se encuentra contenida en:¿Cuál es el mejor manejo quirúrgicopara el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción?
2	Nelly Muñoz	Sin información	Especificar a qué se refiere con medicina complementaria	Durante el proceso de priorización de preguntas a responder en la guía, se eliminó el tópico relacionado con medicinas

				alternativas y complementarias.
3	Alonso Rodríguez A.	Medicina Legal	Hace falta comunicación constante y solución dudas por internet. Gracias	Se tomó en cuenta su observación y de manera constante el grupo desarrolladora dispuesto los documentos desarrollados en el siguiente enlace: http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=480&conID=1192
4	WilsonPineda Cardona	utp	Medicinas complementarias y cáncer colorrectal.	Durante el proceso de priorización de preguntas a responder en la guía, se eliminó el tópico relacionado con medicinas alternativas y complementarias.
5	Johanna Ortíz Cárdenas	Comisión de regulación en Salud(CRES)	Considero pertinente incluir cuales serían las tecnologías en salud complementarias para el tratamiento de la patología.	Durante el proceso de priorización de preguntas a responder en la guía, se eliminó el tópico relacionado con medicinas alternativas y complementarias.
6	Beatriz Rodríguez Doncel	Comisión de regulación en Salud(CRES)	68. La medicina complementaria tiene varias ramas, entonces sería necesario especificar el tipo (homeopatía, acupuntura, etc.)	Durante el proceso de priorización de preguntas a responder en la guía, se eliminó el tópico relacionado con medicinas alternativas y complementarias.

EVALUACIÓN ECONÓMICA (Pregunta No. 69 a 74)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Esteban Martínez García	Sin información	Preguntas 73 y 74: Debe considerarse la "modulación" de las preguntas relativas a estudios de costo efectividad, que de por sí son escasos y más en nuestro país.	Para los estudios económicos se desarrollarán modelos de historia natural del cáncer colorrectal, y con base en estos modelos se construirán sub-modelos que incluyan las alternativas a evaluar.
2	Guillermo Arturo Rico González	Comisión de regulación en Salud (CRES)	¿Por qué solo se plantean preguntas frente a dos o tres medicamentos y no una familia entera u otros medicamentos?	Las preguntas que incluye la guía corresponde a un ejercicio inicial de priorización; esto no implica que otras preguntas económicas no puedan ser contestadas en este proceso.Es importante recordar que una vez generadas las recomendaciones de la guía, se realizará un nuevo ejercicio de priorización de preguntas económicas en el que pueden incluir nuevas tecnologías que no estén incluidas en la primera priorización.
3	Beatriz Rodríguez Doncel	Comisión de regulación en Salud(CRES)	69. Es necesario que se especifique más la tecnología de tamización, el esquema para lograr la mejor evaluación	Se evaluarán las estrategias de tamización para cáncer colorrectal que presenten efectividad en términos de reducción de la incidencia y mortalidad por este tipo de cáncer. No se incluirán estrategias que se encuentren en fase de investigación inicial.

PREGUNTAS PARA LA GUÍA DE PACIENTES

Desarrolladas por el paciente de la Asociación de pacientes y usuarios del Instituto Nacional de Cancerología (Pregunta No. 75 a 89)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Jorge Darío Duarte Rueda	Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral (ACEMI)	1. En la pregunta 75: Considerar también mencionar cuales son los riesgos y contraindicaciones de esta sedación.	Se tomará en cuenta su observación y se registrará en la guía de pacientes.
2	Patricia Tamayo	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico)	-Cómo garantizar mi acceso a los insumos para el manejo de la ostomía?	En la guía de pacientes se desarrollará un capítulo relacionado con el manejo de las ostomías, sin embargo, el tema de acceso a los insumos está fuera del alcance de esta guía.
2	Patricia Tamayo	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico)	-Cuál es la educación que debo recibir de mi médico previo a la cirugía?	En la guía de pacientes se desarrollará un capítulo relacionado con el manejo de las ostomías
2	Patricia Tamayo	Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico)	-Tengo la información y el apoyo multidisiplinario que me permita enfrentary adaptarme a esta situación de la ostomía ? -Que me representa una complicación de una ostomía? -Como identificar que presento una complicacion en mi ostomia?	En la guía de pacientes se desarrollará un capítulorelacionado con el manejo de las ostomías
3	Dilia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados	Cómo garantizo el acceso a todos los insumos para el manejo óptimo de la ostomía?	En la guía de pacientes se desarrollará un capítulo relacionado con el manejo de las ostomías, sin embargo, el tema de acceso a los insumos está fuera del alcance de esta guía.
3	Dilia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados	Cuál es la educación que debo recibir de mi médico, previo a la cirugía de mi ostomía?	En la guía de pacientes se desarrollará un capítulo relacionado con el manejo de las ostomías
3	Dilia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados	Tengo la información y el apoyo multidisciplinario que me permita enfrentar y adaptarme a mi ostomía?	En la guía de pacientes se desarrollará un capítulorelacionado con el manejo de las ostomías
3	Dilia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados	Cómo identificar que presento una complicación en mi ostomía?	En la guía de pacientes se desarrollará un capítulorelacionado con el manejo de las ostomías
3	Dilia Mariela Acero de Romero	Asociación Colombiana de Ostomizados	Qué representa una complicación en mi ostomía?	En la guía de pacientes se desarrollará un capítulo relacionado con el manejo de las ostomías
4	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cómo se financia las actividades de los grupos de apoyo y educativos en el proceso de rehabilitación del individuo, la familia	Este tema está fuera del alcance de la guía.

			y el equipo de salud?	
5	Diego Alejandro	Cjo	80- Las ostomías predisponen en muchas ocasionesa que los pacientes presenten altas pérdidas de líquidos y electrolitos. Muchas veces también se presenta desnutrición secundaria a una ostomía. El tratamiento nutricional requiere de una valoración profesional y en muchos casos puede requerir también de suplementación nutricional adicional.	El tema de nutrición será abordado en la guía de pacientes.
6	WilsonPineda Cardona	Utp	Cuál podrá ser mi futuro laboral	Este tema está fuera del alcance de la guía. Sin embargo, varias de las preguntas descritas en la guía de pacientes están relacionadas con esferas que apoyan una adecuada calidad de vida del paciente con cáncer colorrectal.

Expertos clínicos para la guía de pacientes (Pregunta No. 90 a 105)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Heinz Ibáñez	Sociedad Colombiana de Coloproctogía	Implementaciones de clínicas de cuidados de heridas y ostomía en instituciones prestadoras de la atención	En la guía de pacientes se desarrollará un capítulorelacionado con cuidado de la herida y el manejo de las ostomías. La implementación de clínicas de cuidado de heridas no hace parte del alcance de esta guía.
2	Diego Alejandro	Cjo	97. Existen diferentes consideraciones desde el punto de vista nutricional. El manejo nutricional de pacientes ostomizados de debe ser individualizado, requiere seguimiento en parámetros tanto antropométricos como bioquímicos a fin de prevenir la desnutrición y la presencia de complicaciones metabólicos en el tiempo de duración de la ostomía.	El tema de nutrición será abordado en la guía de pacientes.
3	Luz Esperanza Ayala de Calvo	Pontificia Universidad Javeriana	Modificar la pregunta 95: ¿Cuál es la preparación específica que debo tener antes de una colonoscopia?	La pregunta que usted desarrolla se encuentra contenida en:¿Qué pasos debo seguir antes de una colonoscopia?
4	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cuántos gastos adicionales me implica tener una ostomía?	

5	Luz Esperanza Ayala de Calvo	Pontificia Universidad Javeriana	Se pueden algunas de las preguntas de esta parte con las formuladas por la Asociación de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (75 a 89)	Su observación nos permitió reorganizar las preguntas de laguía de pacientes.
6	Guillermo Arturo Rico González	Comisión de regulación en Salud(CRES)	No sé, algunas de estas preguntas se repiten con las planteadas por los usuarios y los expertos.	Su observación nos permitió reorganizar las preguntas de laguía de pacientes.

PREGUNTAS SOBRE LA JUSTIFICACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (Pregunta No. 106a 113)

Sin observaciones

PREGUNTAS SOBRE LA IMPLEMENTACIÓN (Pregunta No. 114a 117)

NO	ACTOR	INSTITUCIÓN	OPINIÓN	RESPUESTA
1	Heinz Ibáñez	Sociedad Colombiana de Coloproctogía	Responsabilidad EPS en el retardo atención de pacientes	Se ha evidenciado en diferentes estudios (Superintendencia de Industria y Comercio, Corte Constitucional, Universidad Nacional) que por lo menos un grupo importante y significativo de EPS han realizado acuerdos para alterar los procesos de atención de pacientes, para su propio beneficio económico, lo cual retarda la atención, entre otros efectos. El proceso de implementación debe ser muy explícito al derivar recomendaciones sobre oportunidad, accesibilidad y tiempos de atención.
2	Esteban Martínez García	Sin información	Retirar preguntas 113, 114, 115, 116.Se salen del contexto específico de la GAI.Son preguntas que deben responder las entidades responsables (MSP -Colciencias) no el GDG	Las GAI se desarrollan para el MPS y en general para los diferentes actores del SGSSS, con el financiamiento de Colciencias. Se espera que haga recomendaciones en distintos asuntos, y tanto los desarrolladores como los responsables de proponer medidas de implementación pueden hacer sus propias consideraciones acerca de los distintos asuntos a tener en cuenta y de quienes han de asumirlos en las distintas etapas que se siguen al construir GAI. Se revisarán cada una de las preguntas para establecer muy específicamente la pertinencia del interrogante del participante.

3	Luisa Rubiano	Ministerio de la Protección Social	¿Cómo se puede evaluar el efecto de la aplicación de la guía sobre la población?	Algunos de los procedimientos de seguimiento normales son encuestas de percepción de la calidad, estudios evaluativos con tal propósito. Y si se desarrollan algunas de las propuestas estratégicas del taller de implementación, hasta con la operación del observatorio de las GAI.
4	Diego Alejandro	cjo	113. La aplicación de la guía va a depender de diferentes medidas 1. De las estrategias de difusión 2. De que las instituciones cuentes con la capacidad humana y técnica que permita su aplicación. 3. Que las eps conozcan la guía y por medio de la gestión administrativa garanticen su aplicación, esto hace referenciaa la gestión !oportuna! entiempos y respuestas positivas a autorizaciones, tiempos de oportunidad en consultas médicas especializadas, autorización de procedimientos e insumos, etc	Totalmente de acuerdo. Los responsables de la prestación de servicios son los primeros en implementar las GAI. Y los organismos de Dirección y de Control deben asimilarlas y aprehenderlas de tal manera que puedan hacer el seguimiento necesario para que se apliquen, siempre teniendo en cuenta el carácter y naturaleza de orientación y referencia que se les ha dado.
5	Nelly Muñoz	Sin información	Todos los pacientes con dolor abdominal recurrente desde la juventud que clínicamente es colon irritable y con estudios radiológicos normales y sin factores de riesgo quieren realizarse una colonoscopia, podría ser parte de la guía definir los casos en que NO está indicada	Sí es posible incluir en la GAI contraindicaciones de procedimientos y pautas negativas, según sea pertinente. Ello corresponde a los expertos clínicos, pues no es elemento de implementación propiamente dicho.
6	José Ivo Montaño Caicedo	Cuenta de Alto Costo	¿En las preguntas de implementación no valdría la pena analizar el ajuste de riesgos (risk adjustment) como estrategia para mejorar la equidad, la eficiencia y el acceso?	Es posible hacer un análisis de tal índole, para tener en cuenta a la hora de entregar las recomendaciones de implementación. Sin embargo, eso exige revisar el alcance de las GAI en su dimensión económica, pues dicho ajuste va dirigido particularmente hacia los mecanismos financiadores del SGSSS
6	José Ivo Montaño Caicedo	Cuenta de Alto Costo	¿En las preguntas de implementación no valdría la pena analizar la gestión de la enfermedad (disease managment) como estrategia para mejorar la calidad y la eficiencia?	Existen guías generales y particulares de Disease Managementpara ciertas enfermedades crónicas que podrían tomarse como referencia para considerar la propuesta del participante. Al igual que en el caso del Risk Adjustment, ello puede suponer revisar el alcance mismo de las GAI y hacer su inclusión. Pero también ha de tomarse en cuenta que no hay evidencia ni conclusiones claras o definitivas en los estudios hechos por otros países sobre el efecto de tal modelo sobre la mejora de la calidad y la eficiencia en la atención.
7	Johanna Ortíz Cárdenas	Comisión de regulación en Salud(CRES)	Estas preguntas considero que van al inicio para sensibilizar desde el inicio a los lectores y los responsables de la implementación de la guía	La ubicación de las preguntas definitivas responde a la estructura final de la GAI, que aún no ha sido concertada. Se tendrá en cuenta la sugerencia.

8	Guillermo Arturo Rico González	Comisión de regulación en Salud(CRES)	¿Cuando salgan las guías todos los médicos tendrán que ajustarse a estas guías?.¿Opodrán ejercer su autonomía?	El sentido de las GAI es de orientación, de referencia, no de obligación. Esa amenaza fue superada desde la llamada Emergencia Social. Pero la autonomía profesional debe ser entendida como una autonomía responsable e ilustrada, planteándose que las GAI, de adoptarse normativamente, puedan ser controvertidas y mejoradas por parte de los médicos, desde su conocimiento y con respaldo en la evidencia, siguiendo procedimientos protocolizados y aceptados por la comunidad académica, para beneficio de todos.
9	Beatriz Rodríguez Doncel	Comisión de regulación en Salud(CRES)	Agregaría una pregunta en relación a la mejor estrategia de información para la prevención y seguimiento del cancer colorectal en la población general y a riesgo.	El taller de implementación ha hecho sugerencias importantes sobre las estrategias que aplican a las GAI. Dentro de ellas se encuentra la necesidad de hacer ajustes de fondo al sistema de información, como condición sin la cual no es posible hacer seguimiento ni tomar decisiones en todas las etapas, fases y componentes, tanto de las GAI como de los procesos de atención en general, así como de las actividades que los conforman. Esto debe sumarse a otras estrategias necesarias para el tema propio de la promoción y prevención, como las de educación, comunicación y participación, incluyendo actores intra y extrasectoriales.

Anexo 5. Preguntas definitivas

GUÍA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

Capítulo 2. Epidemiología del cáncer colorrectal

¿Cuál es la incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal en la población colombiana según edad y sexo? (Pregunta informativa)
¿Cómo se distribuye geográficamentela población colombiana afectada o en riesgo de desarrollar cáncer colorrectal? (Pregunta informativa)
¿Cuál es la mortalidad del cáncer colorrectal en la población colombiana en los diferentes regímenes del Sistema General de Seguridad Social en Salud? (Pregunta informativa)
¿Cuáles son las tendencias a corto, mediano y largo plazo del cáncer colorrectal según las anteriores variables? (Pregunta informativa)
¿Cuál es la carga de la enfermedad en términos de Años de Vida Saludable Perdidos (AVISAS)? (Pregunta informativa)

Capítulo 5. Detección Temprana

5.1 ¿Cuáles son las poblaciones a riesgo de desarrollar cáncer colorrectal? (Pregunta informativa)
5.2 ¿Cuáles son las pruebas que existen para tamización de cáncer colorrectal? (Pregunta Informativa)
5.3 ¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con riesgo promedio para esta condición?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con riesgo promedio	Sangre oculta en materia fecal: Guayaco, Inmunoquímica		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR, Sensibilidad, Especificidad	115; 123; 181;
	Sigmoidoscopia			115; 181
	Sangre oculta en materia fecal + Sigmoidoscopia			115; 181
	Colonoscopia			115; 181
	DNA fecal y otros marcadores			115; 181
	Enema opaco de doble contraste			Novo
	Colonografía por Tomografía computarizada			115; 181
	Examen rectal digital			Novo
	Capsula endoscópica			115
	No tamización			115; 123; 181
	50 años	Mayor de 50 años	Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	115; 123; 181
	Intervalo de tamización depende de estrategia		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	115; 123; 181

5.4 ¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con	Colonoscopia		Incidencia, Mortalidad	123; 181

antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario	Sigmoidoscopia	global, Mortalidad CCR, Sensibilidad, Especificidad	181
	No tamización		123; 181
	Edad de inicio depende de la edad de presentación de CCR en caso índice	Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	123; 181
	Intervalo de seguimiento depende de estrategia	Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	123; 181

5.5 ¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado	Sigmoidoscopia		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR, Sensibilidad, Especificidad	123
	Colonoscopia			123
	Intervalo de seguimiento depende de estrategia		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	123
	Edad de inicio depende de tipo de PAF (PAF atenuada y PAF Clásica)		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	123

5.6 ¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario	Colonoscopia	No tamización	Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR, Sensibilidad, Especificidad	123
	Edad de inicio depende de la edad de diagnóstico del caso más joven diagnosticado en la familia		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	123
	Intervalo de seguimiento: Bienal	Intervalo de seguimiento: Anual	Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	123

5.7 ¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Colonoscopia con cromoendoscopia mas biopsia seriada		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR, Sensibilidad, Especificidad	148
	Colonoscopia masbiopsia seriada			123; 148
	Edad de inicio depende de la edad de diagnóstico de la EII y localización de EII		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	123; 148
	Intervalo de tamización depende de la edad de diagnóstico de EII		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	123; 148

5.8 ¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con antecedentes de	Colonoscopia		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR,	115; 123; 148
	Colonografía por Tomografía computarizada			148

pólipos adenomatosos del colon	Enema opaco de doble contraste	Sensibilidad, Especificidad	148
	No vigilancia		123; 148
	Intervalo de vigilanciadepende de factores de riesgo	Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	123; 148

5.9 ¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon	Colonoscopia	No vigilancia	Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR, Sensibilidad, Especificidad	115; 123
	Intervalo de vigilancia		Incidencia, Mortalidad global, Mortalidad CCR	115; 123

Capítulo 6. Diagnóstico

6.1 ¿Cuáles son los signos y síntomas de sospecha de cáncer colorrectal para realizar estudios diagnósticos? (Pregunta Informativa)
6.2 ¿Cuáles son las pruebas que existen para diagnosticar cáncer colorrectal? (Pregunta Informativa)
6.3 ¿Cuál es el mejor procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con sospecha de Cáncer de colon	Colonoscopia mas biopsia		Sensibilidad Especificidad	147
	Sigmoidoscopia flexible mas biopsia			Novo
	Sigmoidoscopia flexible más enema de bario			147
	Colonografía CT			147
Individuos con sospecha de Cáncer de recto	Pruebas descritas en cáncer de colon			
	Rectosigmoidoscopia flexible mas biopsia			Novo
	Examen digital rectal			Novo
	Ultrasonido endorrectal: ERUS (Endorectal ultrasound)	Ecoendoscopia		Novo
	Resonancia magnéticacon coil (antena) endorectal	Resonancia magnética de pelvis		Novo
	TAC abdomino pélvico condoble o con triple contraste			Novo

6.4 ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con sospecha de cáncer colorrectal o pacientes con diagnóstico, tratamiento o	Sedación		Calidad , Riesgo/seguridad,	115
	Intubación cecal			
	Tiempo de retirada			

seguimiento de CCR	Fotodocumentación del ciego			
	Tasa de detección de pólipos			
	Tasa de remoción de pólipos			Novo

6.5 En caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta, ¿cuál es el procedimiento diagnóstico recomendado para la detección del cáncer colorrectal?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos en los que no se pueda realizar la colonoscopia o sea incompleta	Colonografía por Tomografía computarizada	Enema opaco de doble contraste	Sensibilidad, Especificidad	115; 147; 148

6.6 ¿Cuáles son los estudios para estadificación (de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos recién diagnosticados con Cáncer de colon	Rayos X de tórax	TAC de tórax con contraste	Sensibilidad, Especificidad	76; 115; 147
	TAC abdomino pélvico con doble o triple contraste			76; 115; 147
	Resonancia Magnética abdomino pélvica con contraste			76; 147
	Ecografía abdominal			76
	PET – CT			65; 147
Individuos recién diagnosticados con Cáncer de recto	Todos los anteriores, MAS:			
	Resonancia magnéticade pelvis	Ultrasonografía endorrectal: ERUS Endorectal ultrasound (Ecoendoscopia (procedimiento endoscópico)		76; 115; 147

6.7 ¿Cuál es el efecto de la demora en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento de cáncer colorrectal sobre la supervivenciay la calidad de vida de los pacientes?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con sospecha de Cáncer colorrectal	Realización de pruebas diagnósticas	No realización de pruebas diagnósticas	Supervivencia,Calidad de vida	Novo
Individuos con diagnóstico de Cáncer colorrectal	Inicio de tratamiento < 30 días de diagnóstico	Inicio de tratamiento > 30 días de diagnóstico	Supervivencia,Calidad de vida	Novo

Capítulo 7 Tratamiento quirúrgico en cáncer colorrectal

7.1 ¿Cuáles son los perfiles de los miembros del grupo multidisciplinario encargado de la atención de los pacientes con cáncer colorrectal? (Pregunta Informativa)

7.2 ¿Cuál debe ser la preparación preoperatoria de los pacientes con cáncer colorrectal que van a cirugía electiva?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos diagnosticados con cáncer colorrectal programados para cirugía electiva	Preparación del colon	No preparación del colon	Morbilidad quirúrgica (goteo anastomótico)	Novo
	Profilaxis tromboembólica	No profilaxis tromboembólica	Incidencia de TVP y embolismo pulmonar	Novo

7.3 ¿Están indicadas las transfusiones sanguíneas perioperatorias en los pacientes con cáncer colorrectal?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal llevados a cirugía	Transfusiones sanguíneas perioperatorias	No transfusionessanguíneas perioperatoria	Recurrencia	Novo

7.4 ¿Cuál es la cirugía indicada según la localización del tumor rectal? (Pregunta Informativa)
7.5 ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer de colon estadio 0 (TisN0)	Polipectomia	Resección abierta	Supervivencia libre de enfermedad, Recurrencia local	Novo
	Resección mucosa endoscópica			Novo
Pacientes con cáncer de colon estadio I	Polipectomia	Colectomia	Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Recurrencia local	115
Pacientes con cáncer de recto estadio 0 (TisN0)	Polipectomia	Resección endoanal	Supervivencia global, Supervivencia CCR,Recurrencia,	Novo
Pacientes con cáncer de recto estadio I	Microcirugía endoscópica transanal TEM		Supervivencia,Recurrencia (local o a distancia), Calidad de vida, Control local	115
	Cirugía radical:Escisión mesorrectal total (EMT)			115

7.6 ¿Cuál es el manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer de recto estadio II	Resección anterior rectal	Resección abdominoperineal	Supervivencia, Recurrencia (local o a distancia), Calidad de vida, Control local	Novo
	Cirugía (RAR o RAP)	Cirugía mas quimioterapia adyuvante		Novo
	Cirugía (RAR o RAP)	Cirugía mas quimiorradioterapia adyuvante		Novo
Pacientes con cáncer de recto	Resección anterior rectal	Resección abdominoperineal		Novo

estadio III	Quimiorradioterapia neoadyuvante + Cirugía (RAR o RAP)	Cirugía (RAR o RAP)		Novo
	Cirugía (RAR o RAP)	Cirugía mas quimiorradioterapia adyuvante		Novo

7.7 ¿Cuál es el mejor manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción	Stent + Cirugía programada (colectomía)	Cirugía de emergencia más colostomía	Mortalidad global, Supervivencia global	147

7.8 ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal con metástasis sincrónicas hepáticas	Resección sincrónica	Resección por etapas	Duración de la estancia hospitalaria,Morbilidad, Mortalidad, Supervivencia global,	147
Pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas o pulmonaresresecables	Quimioterapia + cirugía + quimioterapia	Cirugía + Quimioterapia	Desenlaces relacionados con la cirugía (Mortalidad postoperatoria) Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Recurrencia	147
Pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas o pulmonares potencialmente resecable	Quimioterapia + cirugía + quimioterapia		Desenlaces relacionados con la cirugía (Mortalidad postoperatoria) Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Recurrencia	Novo
Pacientes con cáncer colorrectal con compromiso peritoneal con lesión primaria obstructiva	Cirugía	No cirugía	Desenlaces relacionados con la cirugía (Mortalidad postoperatoria) Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Recurrencia	Novo
Pacientes con cáncer colorrectal con compromiso peritoneal con lesión primaria no obstructiva	Cirugía	No cirugía	Desenlaces relacionados con la cirugía (Mortalidad postoperatoria) Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Recurrencia	Novo

7.9 ¿En qué casos está indicada la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer de colon	Cirugía abierta	Cirugía laparoscópica	Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Recurrencia, Calidad de vida	115; 147
Pacientes con cáncer rectal	Cirugía abierta	Cirugía laparoscópica	Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Recurrencia, Calidad de vida	115; 147

Capítulo 8. Tratamiento oncológico en cáncer colorrectal

8.1 ¿En qué casos está indicado el tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto? (Pregunta informativa)

8.2¿Cuáles son las opciones de tratamiento neoadyuvante para pacientes con cáncer de recto?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer rectal operable	Radioterapia pélvica externa (convecional o conformacional de fraccionamiento standard) + Quimioterapia	Radioterapia pélvica externa (convecional o conformacional de fraccionamiento standard)	Supervivencia, Morbilidad, Mortalidad específica, Recurrencias (local o a distancia) , Eventos adversos, Calidad de vida	Novo
	Radioterapia pélvica externa (convecional o conformacional de fraccionamiento standard) + Quimioterapia	No neoadyuvancia		Novo
	Radioterapia Hipofraccionada	No neoadyuvancia		Novo
	Radioterapia pélvica externa (convecional o conformacional de fraccionamiento standard)	No neoadyuvancia		Novo
	Quimioterapia para concomitancia			
	5 fluorouracilo + Leucovorina		Supervivencia, Morbilidad, Mortalidad específica, Recurrencias (local o a distancia) , Eventos adversos, Calidad de vida	Novo
	5 fluorouracilo infusional continuo			Novo
	Capecitabina			Novo

8.3 ¿En qué casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio I? (Pregunta informativa)
8.4 ¿En que casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal estadio II	Quimioterapia adyuvante	No quimioterapia adyuvante	Supervivencia global,toxicidad (Supervivencia libre de evento)	147

8.5 ¿En qué casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio III? (Pregunta informativa)
8.6¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal estadio II	Protocolo de 5 fluorouracilo+ Folinato	No quimioterapia	Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Toxicidad	Novo
	Capecitabina	No quimioterapia	Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Toxicidad	Novo
	Protocolo de 5 fluorouracilo/Folinato	Capecitabina	Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Toxicidad	Novo
Pacientes con cáncer colorrectal estadio II	Protocolo de 5 fluorouracilo 7 + Folinato	FOLFOX	Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Toxicidad	Novo
Pacientes con cáncer colorrectal estadio III	ADYUVANCIA : UNA SOLA LINEA		Supervivencia global,Supervivencia libre de progresión, Toxicidad, Calidad de vida	Novo
	FOLFOX			147
	XELOX			Novo
	CAPECITABINA			147
	5 FLUOROURACILO/LEUCOVORIN			Novo

8.7 ¿En que casos está indicada la realización de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer de recto	Radioterapia adyuvante	No radioterapia adyuvante	Supervivencia global,Supervivencia libre de progresión, Mortalidad	Novo

8.8 ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con metástasisirresecables/ potencialmente resecable / resecables	FOLFOX	FOLFOX + Cetuximab	Respuesta tumoral, Supervivencia global,Supervivencia libre de progresión, Toxicidad, Calidad de vida	147;150
		FOLFOX + Panitumumab		Novo
		FOLFOX + Bevacizumab RS		Novo
	FOLFIRI	FOLFIRI + Cetuximab		147;150
		FOLFIRI + Panitumumab		Novo
		FOLFIRI + Bevacizumab		Novo
	XELOX	XELOX + Cetuximab		147

		XELOX + Panitumumab		Novo
		XELOX + Bevacizumab		Novo
	5 FLUOROURACILO/LEUCOVORIN	5 FLUOROURACILO/LEUCOVORIN+ Cetuximab		Novo
		5 FLUOROURACILO/LEUCOVORIN + Panitumumab		Novo
		5 FLUOROURACILO/LEUCOVORIN+ Bevacizumab		Novo
	CAPECITABINA	CAPECITABINA+ Cetuximab		140
		CAPECITABINA+ Panitumumab		Novo
		CAPECITABINA+ Bevacizumab		Novo
		Regímenes 5 fluorouracilo/LV		Novo
	FOLFOXIRI			Novo
	MITOMICINA			Novo
	RALTITREXED			147

8.9 ¿Cuáles son las opciones de tratamiento inicial en pacientes con cáncer colorrectal irresecable no metastásico?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal irresecable no metastásico	Quimioterapia	Quimioterapia+ radioterapia	Resecabilidad, respuesta clínica (respuesta tumoral),Supervivencia global,Supervivencia libre de progresión, Toxicidad, Calidad de vida	Novo
	Radioterapia	Quimioterapia + radioterapia	Resecabilidad, respuesta clínica (respuesta tumoral),Supervivencia global,Supervivencia libre de progresión, Toxicidad, Calidad de vida	Novo

8.10 ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en que estadio están indicados?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal avanzado	KRAS nativo	KRAS mutado	Respuesta clínica (respuesta tumoral), Supervivencia global, Supervivencia libre de progresión	Novo
	BRAF nativo	BRAF mutado		
Pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía	K-RAS nativo	K-RAS mutado	Tasa de respuesta tumoral, Supervivencia libre de progresión, Supervivencia global	Novo
	Inestabilidad de microsatélites presente	Inestabilidad de microsatélitesno presente	Supervivencia libre de progresión, Supervivencia global	Novo
	B-RAF nativo	B-RAF mutado	Tasa de respuesta tumoral,	Novo

			Supervivencia libre de progresión, Supervivencia global	

Capítulo 9. Seguimiento

9.1 ¿Cuál es la mejor estrategia de seguimiento y con que periodicidad debe realizarse en pacientes con cáncer colorrectal tratado?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal tratado	Antígeno carcinoembrionario	No Antígeno carcinoembrionario	Supervivencia global,Supervivencia libre de progresión, Mortalidad	76;147
	Colonoscopia	No Colonoscopia		76;147
	TAC abdominal	No TAC abdominal		76;147
	Ecografía hepática	No Ecografía hepática		76
	Radiografía de Tórax	No Radiografía de Tórax		76
	PET - CT	No PET-CT		65
	TAC pelvis	RM pelvis		Novo
	Intervalo de seguimiento depende de estrategia			76;115; 147

Capítulo 10. Rehabilitación

10.1¿Cuál es la mejor estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer colorrectal?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal con disfunción esfinteriana	Rehabilitación en piso pélvico: Reeducación de la función esfinteriana, y terapia (definida como ejercicio terapéutico para fortalecimiento de piso pélvico)	No hacer	Función esfinteriana	Novo

Capítulo 11. Calidad de vida

11.1 ¿Cuál es la repercusión sobre la calidad de vida (función sexual y reproductiva, función excretora) después de una cirugía colorrectal, quimioterapia o radioterapia?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento	Cirugía		Función sexual y reproductiva, función excretora	Novo
	Quimioterapia			Novo
	Radioterapia			Novo

Capítulo 12. Cuidado Paliativo

12.1 ¿Cuál es el manejo paliativo de los síntomas más comunes (dolor, nauseas, vómito, estreñimiento, obstrucción intestinal maligna) del paciente con cáncer colorrectal?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento	Dolor, Nauseas, Vómito, Estreñimiento, Obstrucción intestinal maligna	No presencia de síntomas	Control de síntomas	Novo

Capítulo 13. Aspectos de Patología

13.1 ¿Cuáles deben ser los estándares de calidad del reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas (colon y recto) y otros especímenes (mucosectomía)?

Población	Exposición/ Intervención	Comparación	Desenlace	Guía(s) fuente
Individuos con sospecha o diagnóstico de Cáncer colorrectal	Reporte histopatológico		Calidad	115

Capítulo 14. Cuidado de la Ostomía

14.1¿Cuál es el cuidado de las ostomías en los pacientes con cáncer colorrectal, por parte del personal de enfermería? (Pregunta informativa)

Capítulo 15.Implementabilidad

En el marco del sistema general de seguridad social, ¿cuáles son las principales barreras y retos del proceso de implementación y difusión de la guía? (Pregunta informativa)
¿Cuál es la capacidad técnica existente en el sector frente a los requerimientos de la guía? (Pregunta informativa)
¿Qué medidas políticas, administrativas, jurídicas o económicas han de adoptarse en las instituciones responsables de su implementación para darle factibilidad, viabilidad y sostenibilidad a la guía? (Pregunta informativa)
¿Cómo garantizar la participación social en la implementación de la guía? (Pregunta informativa)

Capítulo 16.Evaluación económica

Primera pregunta

¿Cuál es la costo efectividad de la tamización para cáncer colorrectal en nuestro medio? **PECOT + R**	
P	Hombres y mujeres mayores de 50 años asintomáticos para cáncer colorrectal
E	Estrategias de tamización para cáncer colorrectal
C	No realizar tamización
O	Reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal
T	Expectativa de vida para Colombia
R	Capital Humano, costo del programa de tamización, costos de las pruebas de tamización, costos de las complicaciones por prueba de tamización, costo por manejo de la enfermedad.

Segunda pregunta

¿Cuál es la costo efectividad de un programa de prevención primaria con tamización para cáncer colorrectal en nuestro medio? **PECOT + R**	
P	Hombres y mujeres de 30 años en adelante asintomáticos para cáncer colorrectal
E	Programas de prevención primaria y tamización
C	Programa de tamización y/o no realizar ningún programa de prevención ni tamización

O	Reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal
T	Expectativa de vida para Colombia
R	Capital Humano, costo del programa de tamización, costo del programa de prevención primaria, costos de las estrategias de quimioprevención y/o hábitos de vida, costos de pruebas de tamización, costos de las complicaciones por quimioprevención y prueba de tamización, costo por manejo de la enfermedad.

Tercera pregunta

¿Cuál es la costo efectividad del PET-CT en la estadificación del cáncer colorrectal? **PECOT + R**	
P	Hombres y mujeres de 30 años con cáncer colorrectal
E	PET-CT
C	TAC de tórax y abdomen con contraste
O	Disminución en la mortalidad y morbilidad debida a procedimientos innecesarios, disminución en la frecuencia de realización de procedimientos innecesarios
T	Expectativa de vida para Colombia
R	Costos de procedimientos quirúrgicos, tratamientos médicos u otros procedimientos que no mejoran la expectativa de vida y la calidad de vida del paciente con cáncer colorrectal, costos de las complicaciones de estos procedimientos, costo tiempo de hospitalización en UCI y/o cama de piso.

Cuarta pregunta

¿Cuál es la costo efectividad de la cirugía laparoscópica vs, la cirugía convencional en el manejo quirúrgico en los pacientes con cáncer colorrectal resecable? **PECOT + R**	
P	Pacientes con cáncer colorrectal en estadios tempranos
E	Cirugía laparoscópica
C	Cirugía convencional
O	Reducción de la mortalidad por complicaciones quirúrgicas, reducción de complicaciones, reducción de tiempo hospitalario.
T	Hasta la muerte por la enfermedad u otra causa
R	Capital Humano, infraestructura, costos de capacitación a profesionales de la salud, costo por procedimiento quirúrgico, costos por complicaciones de los procedimientos en evaluación, costo tiempo de hospitalización en UCI y/o cama de piso.

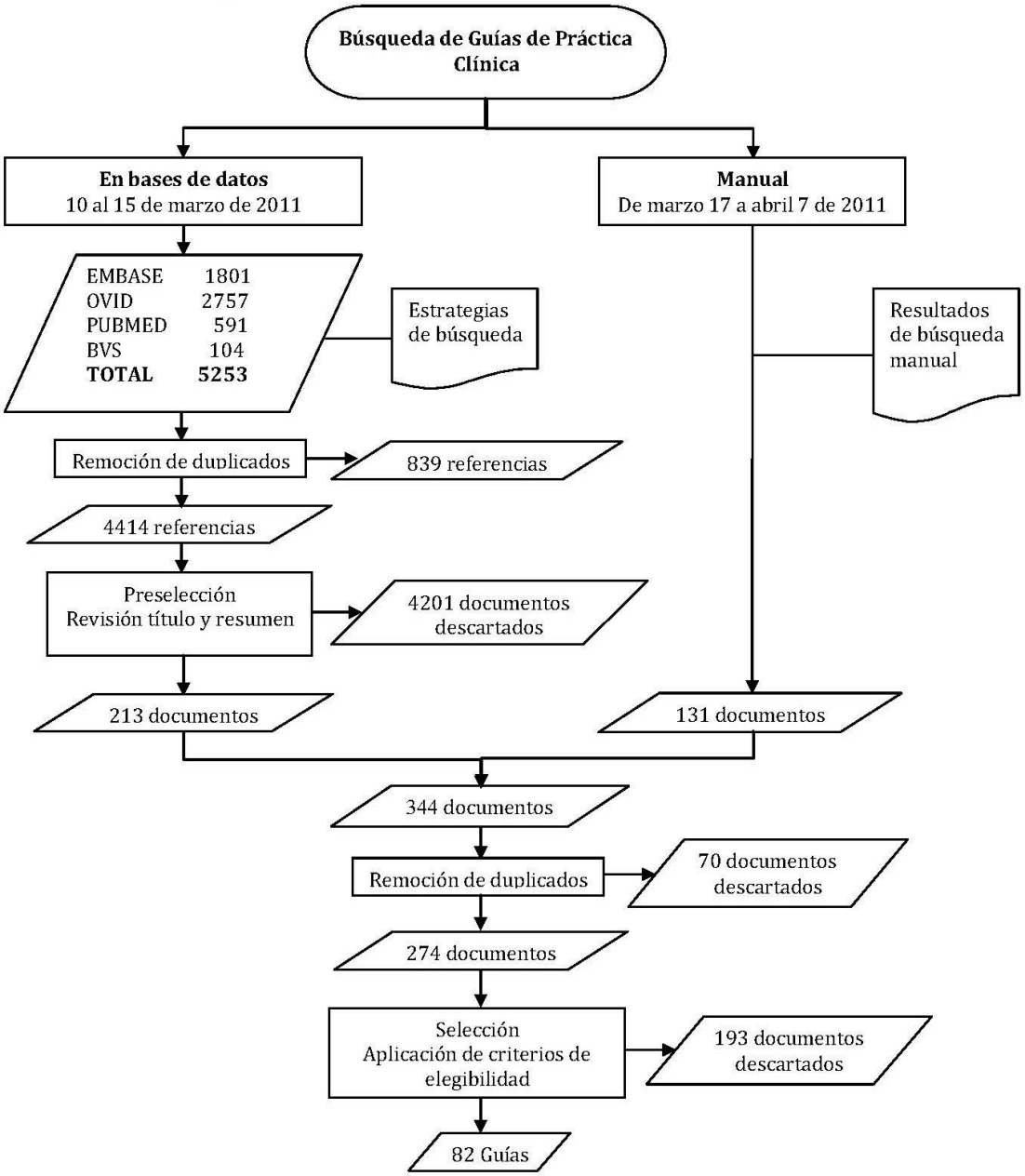
Quinta pregunta

¿Cuál es la costo efectividad del Cetuximab en primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastático que expresen KRAS nativo? **PECOT + R**	
P	Paciente con diagnostico de cáncer colorrectal metastásico que expresa KRAS nativo
E	Cetuximab + quimioterapia (FOLFOX6 o FOLFIRI)
C	Quimioterapia sola
O	Supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida y eventos adversos
T	Hasta la muerte por la enfermedad u otra causa
R	Costos de medicamento, costos por evento adverso asociado al medicamento, costos de manejo de la enfermedad y recaídas.

Sexta pregunta

¿Cuál es la costo efectividad del bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastático? **PECOT + R**	
P	Paciente con diagnostico de cáncer colorrectal metastásico
E	Bevacizumab + quimioterapia (FOLFOX6 , FOLFIRI u otro agenete biológico)
C	Quimioterapia sola
O	Supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida y eventos adversos
T	Hasta la muerte por la enfermedad u otra causa
R	Costos de medicamento, costos por evento adverso asociado al medicamento, costos de manejo de la enfermedad y recaídas.

Anexo 6. Búsqueda sistemática de guías de práctica clínica



Anexo 7. Herramienta 6. PIPOH

id	Autores de la guía	POBLACIÓN								
		TIPO DE CÁNCER				GRUPO DE EDAD				OTRAS CARACTERÍSTICAS
		Localización del tumor	Invasión local	Metástasis	Estadio	0 - 19	20 - 49	50 - 74	75+	Características clínicas
1	AATRM	Colon y recto				X	X	X	X	Familiares a riesgo de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), pacientes con PAF, familiares a riesgo de PAF atenuada, paciente con PAF atenuada, síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis)
2	AATRM	Colon y recto	X	X	0, I, II, III, IV					Pacientes con sospecha o diagnóstico de lesiones neoplásicas colorrectales
5	American College of Gastroenterology	Colon y recto								Individuos asintomáticos, individuos pertenecientes a grupos en riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal
6	The Association of Coloproctology of Great Britain	Colon y recto	X	X						
7	Association of Coloproctology of Great Britain	Colon y recto								Pacientes con obstrucción intestinal por tumores malignos colorrectales.
9	American College of Radiology	Colon y recto		X						Sospecha de metástasis hepáticas
10	ACR	Recto					X	X	X	Pacientes con cáncer rectal resecable.
12	ACR	Recto		X			X	X	X	
13	ACR	Colon y recto					X	X	X	Evaluación de tecnologías
14	American College of Radiology	Recto	X		I		X	X	X	Resección quirúrgica de tumor
15	American College of Radiology	Colon y recto								Individuos asintomáticos e individuos pertenecientes a grupos en riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal
16	USPSTF, ACS, ACR	Colon y recto	X					X	X	Individuos con riesgo promedio.
23	USPSTF y ACS	No aplica				X	X	X	X	Seguimiento de grupos en riesgo bajo y moderado
27	American Gastroenterology Association	No aplica					X	X	X	Grupo de alto riesgo para cáncer (enfermedad inflamatoria intestinal)
31	Alberta Health Services	Colon y recto		X			X	X	X	Tratamiento con quimioterapia paliativa para pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado

id	Autores de la guía	POBLACIÓN								
		TIPO DE CÁNCER				GRUPO DE EDAD				OTRAS CARACTERÍSTICAS
		Localización del tumor	Invasión local	Metástasis	Estadio	0 - 19	20 - 49	50 - 74	75+	Características clínicas
32	Alberta Health Services	Recto								Paciente adulto con cáncer rectal con posible resección con intención curativa
33	Alberta Health Services	Colon	X		I, II, III		X	X	X	Pacientes adultos con cáncer de colon resecado, sin enfermedad metastásica.
34	Asia Pacific Working Group	No aplica								Individuos con colitis ulcerativa
35	Múltiples	Colon y recto								Individuos asintomáticos, individuos pertenecientes a grupos en riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal
36	ASGE	Colon y recto	X	X			X	X	X	Uso de marcadores tumorales en cáncer de recto y pancreático
41	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	Colon y recto						X	X	Pacientes adultos mayores que requieran procedimientos endoscópicos para diagnóstico y/o tratamiento.
43	ASGE	No aplica					X	X	X	Grupos de alto riesgo para cáncer colorrectal
44	ASGE	Colon y recto								Individuos con riesgo promedio, grupos de riesgo.
45	Asociación Española de Gastroenterología	Colon y recto								Individuos asintomáticos, individuos pertenecientes a grupos en riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal
52	BSG	No aplica				X	X	X	X	Grupos de alto riesgo para CCR
53	Canadian Association of Gastroenterology	Colon y recto								Individuos asintomáticos e individuos pertenecientes a grupos en riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal
54	Canadian Association of Gastroenterology	No aplica				X	X	X	X	
55	Canadian Association of Radiologist	No aplica								
61	CCO	Recto								Pacientes con cáncer gastrointestinal (esofágico, gástrico, pancreático, hepático, rectal, anal o colangiocarcinoma)
62	American Gastroenterology Association	Colon y recto					X	X	X	Pacientes adultos con CCR avanzado candidatos a terapia sistémica.

id	Autores de la guía	POBLACIÓN								
		TIPO DE CÁNCER				GRUPO DE EDAD				OTRAS CARACTERÍSTICAS
		Localización del tumor	Invasión local	Metástasis	Estadio	0 - 19	20 - 49	50 - 74	75+	Características clínicas
64	CCO	Recto	X		II y III		X	X	X	Pacientes adultos con cáncer rectal estadio II y III clínicamente resecable o resecados.
65	CCO	Colon y recto					X	X	X	Evaluación de tecnología (PET, PET-CT)
68	CCO	Colon y recto								Pacientes con CCR curable llevados a cirugía radical.
73	CCO	Colon y recto				X	X	X	X	Individuos pertenecientes a grupos en riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal
75	CCO	Colon y recto		X	I, II, III		X	X	X	Seguimiento en pacientes con CCR resecado
76	CCO	Colon y recto								Pacientes de Cáncer colorrectal de novo, tratados con quimioterapia o radioterapia y pacientes con tratamiento curativo
77	CCO	Colon y recto								Paciente sometido a colonoscopia con fines de tamizaje, diagnóstico y tratamiento.
78	CCO	Colon			IIy III					
79	CENETEC					X	X	X		Individuos pertenecientes a grupos en riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal
85	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie	Colon y recto		X	IV					Pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
86	Comité de l evolution des pratiques en oncologie	Colon y recto		X						
89	Consellería de Sanitat de la Comunitat Valenciana	Colon y recto	X	X		X	X	X	X	
93	EGAPP Working Group	Colon y recto		X						
95	European Panel EPAGE	Colon y recto	X							Pacientes sometidos a polipectomia o cirugía curativa de CCR.
96	European Panel EPAGE	Colon y recto				X	X	X	X	
97	European Panel EPAGE	Colon y recto								Pacientes con CCR que requieren vigilancia con colonoscopia

id	Autores de la guía	POBLACIÓN								
		TIPO DE CÁNCER				GRUPO DE EDAD				OTRAS CARACTERÍSTICAS
		Localización del tumor	Invasión local	Metástasis	Estadio	0 - 19	20 - 49	50 - 74	75+	Características clínicas
105	ESMO, ESSO, ESTRO	Recto	X	X	I, II, III, IV			X	X	
113	DGVS y DKG	Colon y recto	X	X	0, I, II, III, IV					Individuos con riesgo promedio, grupos de riesgo.
115	IARC	Colon y recto								Individuos asintomáticos e individuos pertenecientes a grupos en riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal
123	INC	Colon y recto				X	X			Individuos mayores de 50 años con riesgo promedio y grupos en riesgo
125	European Association of Endoscopic Surgery	Colon	X	X				X	X	
128	National Academy of Clinical Biochemistry	Colon y recto	X	X						Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal.
131	NCCN	Recto	X	X			X	X	X	
132	NCCN	Colon y recto	X				X	X		Individuos con riesgo promedio, grupos con riesgo aumentado y síndromes de alto riesgo.
133	NCCN	Colon								Pacientes con cáncer de colon
134	NHMRC	Colon y recto					X	X	X	Individuos con riesgo promedio, historia familiar de CCR y síndromes de CCR
140	NICE	Colon y recto		X				X	X	Evaluación de tecnología
142	NICE	Colon y recto		X	IV					Pacientes con metástasis hepáticas no aptos para resección o que han tenido una resección hepática previa.
143	NICE	Recto								
144	NICE	Colon y recto					X	X	X	Evaluación de Tecnología (resección laparoscópica)
147	NICE	Colon y recto	X	X			X	X	X	
148	NICE	Colon y recto	X							
150	NICE	Colon y recto		X						
151	NICE	Colon y recto		X	IV					Pacientes con CCR metastásico.
153	NZGG	Colon y recto	X		I,II			X	X	Pacientes adultos con CCR temprano (no metastásico o recurrente)

id	Autores de la guía	POBLACIÓN								
		TIPO DE CÁNCER				GRUPO DE EDAD				OTRAS CARACTERÍSTICAS
		Localización del tumor	Invasión local	Metástasis	Estadio	0 - 19	20 - 49	50 - 74	75+	Características clínicas
158	Programa Argentino Consensos Enfermedad Oncológica	Colon y recto								Individuos con riesgo promedio, grupos de riesgo.
159	Programme de Gestion Thérapeutique des médicaments	Colon y recto		X						Pacientes con CCR metastásico.
162	Registered Nurses' Association of Ontario	No aplica				X	X	X	X	
165	Society of American Gastrointestinal Endoscopy	Colon y recto								Pacientes con cáncer colorrectal que requieren cirugía
166	SAGES	Colon y recto		X						Evaluación de tecnología laparoscópica diagnóstica
169	SFCD y ACHBT	Colon y recto	X	X				X	X	Criterios intraoperativos
174	National Academy of Clinical Biochemistry	No aplica						X	X	Evaluación de Tecnología (FOBT)
175	The National Working Group on Gastrointestinal **	Recto								Pacientes con cáncer de recto
176	National Working Group on Gastrointestinal Cancers	Colon y recto				X	X			CCR hereditario
177	NWGGC	Colon y recto	X	X				X	X	
181	USPSTF	Colon y recto						X	X	Tamización para CCR en adultos con riesgo promedio de 50 años y mayores.
182	USPSTF	Colon y recto								Individuos en riesgo de cáncer colorrectal

id	Autores de la guía	POBLACIÓN								
		TIPO DE CÁNCER				GRUPO DE EDAD				OTRAS CARACTERÍSTICAS
		Localización del tumor	Invasión local	Metástasis	Estadio	0 - 19	20 - 49	50 - 74	75+	Características clínicas
185	C. Cripps, S. Gill, S. Ahmed, B. Colwell	Colon y recto		X						
186	JW. Fletcher, B Djulbegovic, HP Soares, BA Siegel	No aplica	X	X						Pacientes con sospecha o diagnóstico de CCR
190	O J Garden, M Rees	Colon y recto		X				X	X	Tumor quirúrgicamente removible
193	Netherlands	Colon y recto		X			X	X	X	Metástasis hepática
201	US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer	Colon y recto								Pacientes sometidos a resección quirúrgica decáncer colorrectal

INTERVENCIÓN															
Id	Promoción/ prevención	Tamización	Diagnóstico	Marcadores pronósticos	Radioterapia	Cirugía	Quimioterapia	Inmunoterapia	Medidas de soporte	Seguimiento	Rehabilitación	Cuidado paliativo	Terapias biológicas	Apoyo psico-social	Consejería genética
1		X				X									X
2			X		X	X	X								
5		X													
6			X		X	X	X								
7			X			X									
9			X												
10					X		X								
12					X	X	X		X			X	X		
13			X												
14					X	X	X								
15		X													
16		X													
23	X	X	X							X					

INTERVENCIÓN															
Id	Promoción/ prevención	Tamización	Diagnóstico	Marcadores pronósticos	Radioterapia	Cirugía	Quimioterapia	Inmunoterapia	Medidas de soporte	Seguimiento	Rehabilitación	Cuidado paliativo	Terapias biológicas	Apoyo psico-social	Consejería genética
27	X	X	X	X		X	X								
31							X		X			X			
32						X									
33			X				X								
34			X			X								X	
35	X	X	X												
36				X											
41			X												
43	X		X			X				X					
44		X								X					
45		X													
52	X	X	X			X				X					X
53		X													
54	X														
55			X												
61					X										
62							X							X	
64					X		X								
65		X	X							X					
68						X									
73	X	X													
75	X			X		X				X					
76			X							X					
77		X	X												
78							X								
79	X	X	X							X					X
85							X							X	
86							X								
89	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X			X
93				X											X
95										X					

INTERVENCIÓN															
Id	Promoción/ prevención	Tamización	Diagnóstico	Marcadores pronósticos	Radioterapia	Cirugía	Quimioterapia	Inmunoterapia	Medidas de soporte	Seguimiento	Rehabilitación	Cuidado paliativo	Terapias biológicas	Apoyo psico-social	Consejería genética
96	X	X	X												
97										X					
105			X		X	X	X			X					
113	X	X	X		X	X	X			X					
115	X	X													
123		X											X		
125				X											
128				X						X					
131					X	X	X		X	X					
132		X	X							X					
133						X	X				X				
134	X	X	X		X	X	X			X					X
140							X								
142					X										
143					X										
144						X									
147			X		X	X	X			X			X		
148		X	X												
150							X								
151							X							X	
153			X		X	X	X			X					
158	X	X	X												
159							X							X	
162									X		X			X	
165						X									
166			X			X									
169						X									
174		X	X												
175			X		X	X	X			X					
176		X	X			X				X			X		
177			X		X	X	X	X	X	X			X		

INTERVENCIÓN															
Id	Promoción/ prevención	Tamización	Diagnóstico	Marcadores pronósticos	Radioterapia	Cirugía	Quimioterapia	Inmunoterapia	Medidas de soporte	Seguimiento	Rehabilitación	Cuidado paliativo	Terapias biológicas	Apoyo psico-social	Consejería genética
181		X													
182	X														
185													X		X
186			X	X						X					
190			X			X	X			X				X	
193			X			X	X			X					
201										X					

USUARIOS DE LA GUÍA											
Id	Medicina	Enfermería	Partes interesadas	Pacientes	Otros profesionales de la salud	Id	Medicina	Enfermería	Partes interesadas	Pacientes	Otros profesionales de la salud
1	X	X		X	X	89	X				X
2	X			X		93	X				
5	X					95	X				
6	X					96	X				
7	X					97	X				
9	X					105	X				X
10	X					113	X				
12	X					115	X				
13	X					123	X	X	X	X	
14	X					125	X				X
15	X					128	X				
16	X					131	X				
23	X					132	X				
27	X					133	X				
31	X					134	X	X			X
32	X					140	X		X	X	
33	X					142	X				
34	X					143	X				
35	X					144	X				

USUARIOS DE LA GUÍA											
Id	Medicina	Enfermería	Partes interesadas	Pacientes	Otros profesionales de la salud	Id	Medicina	Enfermería	Partes interesadas	Pacientes	Otros profesionales de la salud
36	X					147	X				
41					X	148	X				
43	X					150	X				
44	X					151	X				
45	X	X		X	X	153	X	X			X
52	X					158	X				
53	X					159	X				
54	X					162	X	X	X	X	
55	X					165	X				
61	X					166	X				
62	X					169	X				
64	X					174	X				
65	X					175	X				
68	X					176	X				
73	X		X			177	X				
75	X					181	X				
76	X					182	X	X			
77	X					185	X				
78	X					186					
79	X					190	X	X			
85	X					193	X				
86	X					201	X				

DESENLACES																
Id	Desenlaces clínicos									Desenlaces administrativos			Desenlaces epidemiológicos			
	Respuesta tumoral	Supervivencia	Supervivencia libre de enfermedad	Calidad de vida	Seguridad	Tolerabilidad	Adherencia	Estética	Otros del paciente	Costos	Variabilidad en la práctica clínica	Indicadores de la calidad de atención	Morbilidad	Mortalidad	Incidencia	Prevalencia
1												X			X	
2		X	X											X	X	
5														X	X	
6		X	X			X										
7		X											X	X		
9																
10		X														
12	X	X	X		X	X										
13					X				X							
14	X	X	X													
15																
16					X									X	X	
23												X			X	
27		X													X	
31		X	X	X	X											
32			X													
33			X													
34						X							X			
35													X	X	X	
36		X	X	X	X	X				X						
41													X			
43		X							X				X	X	X	
44														X	X	
45										X			X	X	X	
52		X								X		X		X	X	X
53				X												
54				X		X			X	X			X			
55					X											
61		X	X		X											
62		X				X									X	
64		X	X	X		X							X			
65																
68		X	X													
73																
75		X		X					X					X		
76	X															
77									X				X			
78		X	X	X		X										
79									X						X	
85	X	X	X													
86		X														
89	X	X	X	X									X	X	X	
93													X	X		
95															X	

DESENLACES																
Id	Desenlaces clínicos									Desenlaces administrativos			Desenlaces epidemiológicos			
	Respuesta tumoral	Supervivencia	Supervivencia libre de enfermedad	Calidad de vida	Seguridad	Tolerabilidad	Adherencia	Estética	Otros del paciente	Costos	Variabilidad en la práctica clínica	Indicadores de la calidad de atención	Morbilidad	Mortalidad	Incidencia	Prevalencia
96		X			X									X	X	
97													X	X	X	
105		X		X	X	X										
113	X	X		X						X				X	X	
115												X		X	X	
123		X								X				X	X	
125		X	X	X	X								X	X		
128													X			
131	X	X	X											X		
132														X	X	
133	X	X	X		X	X							X	X		
134		X	X	X						X			X	X	X	
140	X	X		X		X										
142	X	X			X											
143		X	X			X										
144		X	X	X	X				X	X		X		X		
147	X	X	X	X		X				X						
148		X	X										X			
150		X			X					X						
151	X	X		X			X		X							
153		X	X										X	X		
158				X									X	X	X	
159	X	X								X						
162				X			X	X	X			X				
165																
166										X			X	X		
169	X	X											X	X		
174		X												X	X	
175			X			X										
176		X												X	X	X
177	X	X	X	X						X			X	X	X	
181														X	X	
182													X			
185		X		X									X			
186		X														
190		X	X	X									X	X		
193	X	X	X		X	X								X		
201													X	X		

ESCENARIO DE APLICACIÓN																			
Id	Hospital	Ambulatorio	Cuidado Intensivo	Urgencias	Centros de cáncer	Hogar	Contexto local	Contexto regional	Contexto nacional	Id	Hospital	Ambulatorio	Cuidado Intensivo	Urgencias	Centros de cáncer	Hogar	Contexto local	Contexto regional	Contexto nacional
1	X	X							X	89	X	X		X	X			X	
2	X			X	X				X	93	X				X				X
5	X	X								95	X	X			X				X
6	X	X			X				X	96	X	X							
7	X			X					X	97	X	X			X				X
9	X				X					105	X	X			X				X
10	X				X				X	113	X	X			X				X
12	X	X			X	X			X	115	X	X			X				X
13	X	X			X				X	123	X	X			X				X
14	X				X				X	125	X				X				X
15	X				X					128		X			X				X
16		X							X	131	X	X			X				X
23	X	X			X				X	132	X	X			X				X
27	X	X							X	133	X				X				X
31	X	X			X		X			134	X				X				X
32					X				X	140	X	X			X	X			X
33	X				X			X		142	X				X				X
34	X								X	143					X				X
35	X	X			X				X	144	X				X				X
36	X	X			X				X	147	X				X				X
41	X	X			X				X	148	X	X			X				X
43	X								X	150					X				X
44	X	X			X					151	X				X				X
45	X	X			X				X	153	X			X	X				X
52	X	X							X	158	X	X			X				X
53	X	X							X	159	X				X			X	
54	X	X				X			X	162	X	X				X			X
55	X	X					X	X		165	X				X				
61	X				X				X	166									
62	X	X							X	169	X		X		X				X
64	X				X				X	174	X	X				X			X
65	X				X			X		175					X				X

ESCENARIO DE APLICACIÓN																			
Id	Hospital	Ambulatorio	Cuidado Intensivo	Urgencias	Centros de cáncer	Hogar	Contexto local	Contexto regional	Contexto nacional	Id	Hospital	Ambulatorio	Cuidado Intensivo	Urgencias	Centros de cáncer	Hogar	Contexto local	Contexto regional	Contexto nacional
68	X				X				X	176	X	X			X				X
73	X	X				X		X		177	X	X			X				
75	X	X			X			X		181		X							X
76	X				X				X	182	X	X			X				X
77	X	X			X				X	185					X				X
78					X				X	186	X				X				X
79	X	X							X	190	X	X			X				X
85	X				X				X	193	X	X			X				X
86					X				X	201	X	X			X				X

Anexo 8. Herramienta 7. Características generales de las guías de práctica clínica relacionadas con manejo del cáncer colorrectal

Id	Título	Organización	Año	País	Idioma	Fecha final de búsqueda
1	OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario	AATRM	2006	España	Español	No disponible
2	OncoGuía de colon y recto	AATRM	2008	España	Español	No disponible
5	Colorectal Cancer Screening	ACG	2009	Estados Unidos	Inglés	No disponible
6	Management of Colorectal Cancer	ACGBI	2007	Reino Unido	Inglés	No disponible
7	Malignant Large Bowel Obstruction and Anal Fistula	ACGBI	2006	Reino Unido	Inglés	No disponible
9	Appropriateness criteria: suspected liver metastases	ACR	2011	Estados Unidos	Inglés	No disponible
10	Appropriateness criteria: resectable rectal cancer	ACR	2008	Estados Unidos	Inglés	2007*
12	Appropriateness criteria: rectal cancer metastatic disease at presentation	ACR	2010	Estados Unidos	Inglés	No disponible
13	Appropriateness criteria: pretreatment staging of colorectal cancer	ACR	2008	Estados Unidos	Inglés	No disponible
14	Appropriateness criteria: local excision in early-stage rectal cancer	ACR	2010	Estados Unidos	Inglés	No disponible
15	Appropriateness criteria: colorectal cancer screening	ACR	2006	Estados Unidos	Inglés	2006*
16	Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps	ACR; ACS; USMSTFCC	2008	Estados Unidos	Inglés	03/2007**
23	Colonoscopy Surveillance after Polypectomy	ACS; USMSTFCC	2006	Estados Unidos	Inglés	2005*
27	Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease	AGA	2010	Estados Unidos	Inglés	No disponible
31	Metastatic colorectal cáncer	AHS	2010	Canadá	Inglés	No disponible
32	Early stage rectal cáncer	AHS	2010	Canadá	Inglés	No disponible
33	Early stage colon cáncer	AHS	2010	Canadá	Inglés	No disponible
34	Ulcerative colitis	APWGCC	2010	Transnacional	Inglés	No disponible
35	Colorectal cancer screening	APWGCC	2008	Transnacional	Inglés	2007*
36	Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer	ASCO	2006	Estados Unidos	Inglés	2005*
41	Modifications in endoscopic practice for the elderly	ASGE	2006	Estados Unidos	Inglés	No disponible
43	Endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease	ASGE	2006	Estados Unidos	Inglés	No disponible
44	Colorectal cancer screening and surveillance	ASGE	2006	Estados Unidos	Inglés	No disponible

Id	Título	Organización	Año	País	Idioma	Fecha final de búsqueda
45	Prevención del cáncer colorrectal	Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano	2009	España	Español	01/2009**
52	Colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups	British Society of Gastroenterology; ACGBI	2010	Inglaterra	Inglés	No disponible
53	Screening individuals at average risk for developing colorectal cancer	Canadian Association of Gastroenterology	2010	Canadá	Inglés	07/2010**
54	Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection benefits versus risks	Canadian Association of Gastroenterology	2009	Canadá	Inglés	02/2007**
55	CT Colonography Standards	Canadian Association of Radiologists	2010	Canadá	Inglés	No disponible
61	The Role of IMRT in Gastrointestinal Cancers	CCO	2010	Canadá	Inglés	No disponible
62	The Role of Bevacizumab (Avastin) Combined With Chemotherapy in the Treatment of Patients With Advanced Colorectal Cancer	CCO	2008	Canadá	Inglés	2007*
64	Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer	CCO	2008	Canadá	Inglés	04/2007**
65	PET Imaging in Colorectal Cancer	CCO	2010	Canadá	Inglés	11/2010**
68	Optimization of Colorectal Cancer Surgery and Pathology	CCO	2010	Canadá	Inglés	01/2007**
73	Guaiac fecal occult blood test (FOBT)	CCO	2008	Canadá	Inglés	02/2007**
75	Follow-up of Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer	CCO	2010	Canadá	Inglés	04/03/2010
76	Cross-sectional imaging in colorectal cancer	CCO	2006	Canadá	Inglés	23/09/2004
77	Colonoscopy Standards	CCO	2007	Canadá	Inglés	14/07/2006
78	Adjuvant Systemic Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection	CCO	2008	Canadá	Inglés	09/2007**
79	Detección Oportuna y Diagnóstico de Cáncer de Colony Recto no Hereditario en Adultos en Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención	CENETEC	2008	México	Español	No disponible
85	Utilisation du cétuximab (IMC-C225, Erbitux) pour le traitement du cancer colorectal métastatique	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie	2006	Canadá	Francés	02/2006**

Id	Título	Organización	Año	País	Idioma	Fecha final de búsqueda
86	Utilisation du bévacizumab (Avastin) pour le traitement du cancer colorectal métastatique	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie	2006	Canadá	Francés	12/2005**
89	Oncoguía del cancér colorrectal de la comunidad valenciana	Consellería de Sanitat de la Comunitat Valenciana	2007	España	Español	No disponible
93	Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan?	EGAPP	2009	Estados Unidos	Inglés	12/2006**
95	Appropriateness of colonoscopy in Europe: Surveillance after polypectomy and after resection of colorectal cancer	EPAGE	2009	Transnacional	Inglés	02/2008**
96	Appropriateness of colonoscopy in Europe: Screening for colorectal cancer	EPAGE	2009	Transnacional	Inglés	02/2008**
97	Appropriateness of colonoscopy in Europe: Chronic diarrhea and known inflammatory bowel disease	EPAGE	2009	Transnacional	Inglés	02/2008**
105	Multidisciplinary Rectal Cancer Management	ESMO; ESSO; ESTRO	2009	Transnacional	Inglés	No disponible
113	Colorectal carcinoma	German Society for Digestive and Metabolic Diseases; German Cancer Society	2010	Alemania	Inglés	12/2007**
115	Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis	IARC	2010	Transnacional	Inglés	12/2008**
123	Tamización de cáncer colorrectal para Colombia	Instituto Nacional de Cancerología	2011	Colombia	Español	30/11/2006
125	Laparoscopic surgery for colorectal cancer	Italian Society of Colo-Rectal Surgery	2007	Italia	Inglés	2006*
128	Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers	NACBLM	2009	Estados Unidos	Inglés	No disponible
131	Rectal Cancer	NCCN	2011	Estados Unidos	Inglés	No disponible
132	Colorectal Cancer Screening	NCCN	2010	Estados Unidos	Inglés	No disponible
133	Colon Cancer	NCCN	2011	Estados Unidos	Inglés	No disponible
134	Prevention, Early Detection and Management of Colorectal Cancer	NHMRC	2005	Australia	Inglés	06/2004**
140	Use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer	NICE	2003	Inglaterra	Inglés	No disponible
142	Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases	NICE	2009	Inglaterra	Inglés	20/01/2009
143	Preoperative high dose rate brachytherapy for rectal cancer	NICE	2006	Inglaterra	Inglés	No disponible
144	Laparoscopic surgery for colorectal cancer	NICE	2006	Inglaterra	Inglés	No disponible

Id	Título	Organización	Año	País	Idioma	Fecha final de búsqueda
147	Diagnosis and management of colorectal cancer	NICE	2011	Inglaterra	Inglés	25/02/2011
148	Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas	NICE	2011	Inglaterra	Inglés	11/2009**
150	Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer	NICE	2009	Reino Unido	Inglés	No disponible
151	Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer	NICE	2007	Inglaterra	Inglés	No disponible
153	Management of Early Colorectal Cancer	NZGG	2011	Nueva Zelanda	Inglés	10/2010**
158	Prevención del Cáncer Colorrectal	Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas	2004	Argentina	Español	No disponible
159	Bevacizumab (Avastin MD) dans le traitement du cancercolorectal métastatique	Programme de Gestion Thérapeutique des médicaments	2007	Canadá	Francés	01/10/2007
162	Ostomy Care and Management	RNAO	2009	Canadá	Inglés	2008*
165	Laparoscopic Resection of Curable Colon and Rectal Cancer	SAGES	2006	Estados Unidos	Inglés	No disponible
166	Diagnostic Laparoscopy	SAGES	2007	Estados Unidos	Inglés	2005*
169	Cancerologie Digestive: Pratiques Chirurgicales	Societe Francaise De Chirurgie Digestive & Association De Chirurgie Hepatobiliaire Et De Transplantation Hepatique	2009	Francia	Francés	09/2007**
174	Occult blood in: Laboratory medicine practice guidelines	The National Academy of Clinical Biochemistry	2006	Estados Unidos	Inglés	No disponible
175	Rectal cáncer	The National Working Group on Gastrointestinal Cancers	2008	Países Bajos	Inglés	02/2006**
176	Hereditary colorectal cáncer	The National Working Group on Gastrointestinal Cancers	2009	Países Bajos	Inglés	No disponible
177	Colon cáncer	The National Working Group on Gastrointestinal Cancers	2008	Países Bajos	Inglés	02/2006**
181	Screening for colorectal cáncer	USPSTF	2008	Estados Unidos	Inglés	01/2008**

Id	Título	Organización	Año	País	Idioma	Fecha final de búsqueda
182	Routine Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for the Primary Prevention of Colorectal Cancer	USPSTF	2007	Estados Unidos	Inglés	12/2006**
185	Use of anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer	Cripps C *et al*	2010	Canadá	Inglés	No disponible
186	Use of 18F-FDG PET in oncology	Fletcher JW *et al*	2008	Estados Unidos	Inglés	01/03/2006
190	Resection of colorectal cancer liver metastases	Garden OJ *et al*	2006	Reino Unido	Inglés	10/2000**
193	Management of colorectal liver metastases in the Netherlands	Bipat S *et al*	2007	Países Bajos	Inglés	2005*
201	Colonoscopy Surveillance after Cancer Resection	ACS; USMSTFCC	2006	Estados Unidos	Inglés	17/01/2005

* Reporte del último año de búsqueda; ** Reporte del último mes y año de búsqueda.

Anexo 9. Herramienta 8. Tabla para resumir contenido de las guías

☐ No responde la pregunta ▒ Responde parcialmente la pregunta ■ Responde completamente la pregunta

PREGUNTAS CLÍNICAS	GUÍAS									
	65	76	115	123	140	143	147	148	150	181
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con riesgo promedio para esta condición?			▒	▒						▒
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario?				▒						■
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado?				■						
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario?				■						
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal?				▒				■		
¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon?			▒	▒				■		
¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon?			▒	▒						
¿Cuál es el mejor procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal?							▒			
¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?			■							
En caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta, ¿cuál es el procedimiento diagnóstico recomendado para cáncer colorrectal?			■				■	▒		
¿Cuáles son los estudios para estadificación (de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal?	▒	▒	▒				▒			
¿Cuál es el efecto de la demora en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento de cáncer colorrectal sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes?										
¿Cuál debe ser la preparación preoperatoria de los pacientes con cáncer colorrectal que van a cirugía electiva?										
¿Están indicadas las transfusiones sanguíneas perioperatorias en lospacientes con cáncer colorrectal?										
¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?			▒							

PREGUNTAS CLÍNICAS	GUÍAS									
	65	76	115	123	140	143	147	148	150	181
¿Cuál es el manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?										
¿Cuál es el mejor manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción?										
¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorectal metastásico?										
¿En qué casos está indicada la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal?										
¿Cuáles son las opciones de tratamiento neoadyuvante para pacientes con cáncer de recto?										
¿En que casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II?										
¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?										
¿En que casos está indicada la realización de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto?										
¿Cuales son las opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico?										
¿Cuáles son las opciones de tratamiento inicial en pacientes con cáncer colorrectal irresecable no metastásico?										
¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y, cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en que estadio estan indicados?										
¿Cuál es la mejor estrategia de seguimiento y con que periodicidad debe realizarse en pacientes con cáncer colorrectal tratado?										
¿Cuál es la mejor estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer colorrectal?										
¿Cuál es la repercusión sobre la calidad de vida (función sexual y reproductiva, función excretora) después de una cirugía colorrectal, quimioterapia o radioterapia?										
¿Cuál es el manejo paliativo de los síntomas más comunes (dolor, nauseas, vómito, estreñimiento, obstrucción intestinal maligna) del paciente con cáncer colorrectal?										
¿Cuáles deben ser los estándares de calidad del reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas (colon y recto), y otros especímenes (mucosectomía)?										
¿Cuál es el cuidado de las ostomías en los pacientes con cáncer colorrectal, por parte del personal de enfermería?										

Anexo 10. Estrategia de búsqueda de literatura para preguntas de adaptación y preguntas de novo

Búsqueda de la literaturaguías fuente

Las estrategias de búsqueda fueron tomadas de las siguientes guías fuente:

Documento 65: PET Imaging in Colorectal Cancer", página 25. Derechos reservados por Cancer Care Ontario, Program in evidence based care. Disponible en https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43123

Documento 76: Cross-Sectional Imaging in Colorectal Cancer", página 20. Derechos reservados por Cancer Care Ontario, Program in evidence based care. Disponible en https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebcdicrc.pdf

Documento 115: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis", Apéndice 1. Derechos reservados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer, OMS. Disponible en http://www.uegf.org/eu affairs/eu news/CRC guidelines publication%20EU 2011.pdf

Documento 123: Guía de práctica clínica explícita basada en la evidencia de tamización de cáncer colorrectal para Colombia", Anexos 4 y 5. Derechos reservados por el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Disponible en http://www.cancer.gov.co/documentos/RecomendacionesyGuias/GuiaN6 .pdf

Documento 140: Clinical and cost-effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer: systematic review and economic evaluation", página 85. Evaluación de tecnología en salud (HTA) encargada a sus autores por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte. Disponible en http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon732.pdf

Documento 147: Colorectal cancer: The diagnosis and management of colorectal cancer", Evidence Review, Apéndice 1, página 644. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte. Disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/57047/57047.pdf

Documento 148: Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas", Apéndice 5, página 76. Derechos reservados por el National Collaborating Centre for Cancer, el cual fue encargado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para desarrollar guías de práctica clínica para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte. Disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13415/53652/53652.pdf.

Documento 150: Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer", Apéndice 3, página 80. Evaluación de tecnología en salud (HTA) encargada a sus autores por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para su uso en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte. Disponible en http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1727.pdf

Documento 181: Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review", Apéndice 1, página 105. Revisión sistemática encargada a sus autores por la Agency for Healthcare Research and Quality. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK35175/#A54866

Capítulo 5. Detección Temprana

5.3 ¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con riesgo promedio para esta condición?

Abordaje

Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en tres guías fuente: documentos 115, 123 y 181 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de Búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. Colonic Polyps/
3. Colorectal Neoplasms/
4. Rectal Neoplasms/
5. Sigmoid Neoplasms/
6. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
7. adenomatous polyposis coli/
8. Intestinal Polyps/
9. colonic polyp$.tw.
10. or/1-9
11. Mass Screening/
12. screen$.tw.
13. Early Detection of Cancer/
14. or/11-13
15. ((f?eces or f?ecal) and dna).tw.
16. ((f?eces or f?ecal) and immunochemi$).tw.
17. (high sensitivity and (occult blood or guaiac or fobt$)).tw.
18. ColoScreen.tw.
19. coloscreen es.tw.
20. coloscreenes.tw.
21. f?ecal occult blood.tw.
22. FlexSure OBT.tw.
23. fobt$.tw.
24. guaiac.tw.
25. HemeSelect.tw.
26. Hemoccult.tw.
27. hemoccult ict.tw.
28. hemoccult sensa.tw.
29. hemoccultsensa.tw.
30. HemoQuant.tw.
31. hemosure.tw.
32. HM-Jack.tw.
33. i fobt.tw.
34. ifobt.tw.
35. ifobt$.tw.
36. immoCARE.tw.
37. instant-view.tw.
38. insure.tw.
39. MonoHaem.tw.
40. occult blood.tw.
41. Occult Blood/
42. OcculTech.tw.
43. pregen plus.tw.

44. PreGen-Plus.tw.
45. QuickVue.tw.
46. Seracult.tw.
47. seracult plus.tw.
48. seracultplus.tw.
49. or/15-48
50. sigmoidoscop$.tw. or Sigmoidoscopy/
51. colonoscop$.tw. or Colonoscopy/
52. Colonography, Computed Tomographic/
53. colonograph$.tw.
54. CT colonograph$.tw.
55. computed tomographic colonograph$.tw.
56. or/52-55
57. (enema and barium).tw.
58. barium enema.tw.
59. enema/ and Barium Sulfate/
60. or/57-59
61. Digital Rectal Examination/
62. (Digital adj2 Rectal adj2 Examination$1).tw.
63. (Rectal adj1 palpation$1).tw.
64. or/61-63
65. Capsule Endoscopy/
66. Capsule Endoscopes/
67. (capsule adj2 endoscop$).tw.
68. or/65-67
69. "Predictive Value of Tests"/
70. "Reproducibility of Results"/
71. "Sensitivity and Specificity"/
72. Diagnostic Errors/
73. False Negative Reactions/
74. False Positive Reactions/
75. Observer Variation/
76. Quality Assurance, Health Care/
77. Quality Control/
78. Reference Standards/
79. Reference Values/
80. ROC Curve/
81. odds ratio/ and diagnosis.fs.
82. ((false or true) adj (positive or negative)).tw.
83. (roc or receiver operat$).tw.
84. accurac$.tw.
85. detection rate$.tw.
86. diagnostic accuracy.tw.
87. diagnostic error$.tw.
88. diagnostic odds ratio$.tw.
89. diagnostic value.tw.
90. diagnostic yield$.tw.
91. false negative$.tw.
92. false positive$.tw.
93. likelihood ratio$.tw.
94. miss rate$.tw.
95. predictive value.tw.
96. reference standards.tw.
97. reference value$.tw.
98. reproducibility.tw.
99. sensitiv$.tw.

100. specificit$.tw. 101. error rate$.tw. 102. (miss$3 polyp$1 adj3 (rate or ratio)).tw. 103. or/69-102 104. "Cause of Death"/ 105. Life Expectancy/ 106. Mortality/ 107. survival analysis/ 108. Survival Rate/ 109. death.tw. 110. deaths.tw. 111. mortality.tw. 112. survival.tw. 113. mortality.fs. 114. or/104-113 115. Incidence/ 116. inciden$2.tw. 117. epidemiology.fs. 118. or/115-117 119. or/49-51,56,60,64,68 120. (10 and 14) or (10 and 119) 121. 103 or 114 or 118 122. and/119-121
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	02/11/2011	SIGN	113
EMBASE	02/11/2011	SIGN	181
CDSR	02/11/2011	Revisiones	22
HTA	02/11/2011	Ninguno	24
DARE	02/11/2011	Ninguno	27
Total referencias			367
Tras remoción de duplicados			268
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			268
No cumplen criterios de inclusión			242
Idioma no evaluable			10
No tema cáncer colorrectal			68
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			138
No es una revisión sistemática			26
Elegibles no disponibles en texto completo			4
Elegibles disponibles en texto completo			22
Textos completos evaluados			22
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			13
Incluido en GPC a adaptar			6
No claridad en población asintomática			2
Sin datos para población asintomática			5
Estudios incluidos			9
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.			

5.4 ¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario?
5.5 ¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado?
5.6 ¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario?
5.7¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal?
5.8 ¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon?
5.9 ¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon?

Abordaje preguntas 5.4 a 5.9
Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en cuatro guías fuente: documentos 115, 123, 148 y 181 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. ((non-hereditar$ or non-familial or non hereditary or non familial) adj2 (colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
2. exp Adenomatous Polyposis Coli/
3. (polypos$2 col$2 adj1 (hereditary or familial)).tw.
4. (polypos$2 adj1 familial adj2 (syndrome? or multiple or col$2 or intestinal)).tw.
5. (familial adj (intestinal or multiple) adj polypos$2).tw.
6. (adenomatous adj2 polypos$2 adj2 (col$2 or familial or intestinal)).tw.
7. (Gardner$2 adj1 syndrome?).tw.
8. exp Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/
9. ((hereditary nonpolyposis or familial nonpolyposis) adj1 (colorectal neoplasms or colorectal cancer or colon cancer)).tw.
10. (lynch adj3 syndrome).tw.
11. exp Inflammatory Bowel Diseases/
12. Inflammatory Bowel Disease?.tw.
13. Crohn disease.tw.
14. (colitis adj1 ulcerative).tw.
15. Colonic Polyps/
16. (colon$2 adj2 (polyp? or polypos#s)).tw.
17. hyperplastic polypos#s syndrome.tw.
18. Adenomatous Polyps/ and (colon$ or coli).tw.
19. or/1-18
20. Colonic Neoplasms/
21. Colorectal Neoplasms/
22. Rectal Neoplasms/
23. Sigmoid Neoplasms/
24. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
25. or/20-24
26. Mass Screening/
27. screen$.tw.
28. Follow-Up Studies/ or (follow-up or follow up or followup).tw.
29. exp Population Surveillance/ or surveillance.tw.
30. Early Detection of Cancer/
31. or/26-30
32. sigmoidoscop$.tw. or Sigmoidoscopy/
33. colonoscop$.tw. or Colonoscopy/

34. Colonography, Computed Tomographic/
35. colonograph$.tw.
36. CT colonograph$.tw.
37. computed tomographic colonograph$.tw.
38. or/34-37
39. (enema and barium).tw.
40. barium enema.tw.
41. enema/ and Barium Sulfate/
42. or/39-41
43. "Predictive Value of Tests"/
44. "Reproducibility of Results"/
45. "Sensitivity and Specificity"/
46. Diagnostic Errors/
47. False Negative Reactions/
48. False Positive Reactions/
49. Observer Variation/
50. Quality Assurance, Health Care/
51. Quality Control/
52. Reference Standards/
53. Reference Values/
54. ROC Curve/
55. odds ratio/ and diagnosis.fs.
56. ((false or true) adj (positive or negative)).tw.
57. (roc or receiver operat$).tw.
58. accurac$.tw.
59. detection rate$.tw.
60. diagnostic accuracy.tw.
61. diagnostic error$.tw.
62. diagnostic odds ratio$.tw.
63. diagnostic value.tw.
64. diagnostic yield$.tw.
65. false negative$.tw.
66. false positive$.tw.
67. likelihood ratio$.tw.
68. miss rate$.tw.
69. predictive value.tw.
70. reference standards.tw.
71. reference value$.tw.
72. reproducibility.tw.
73. sensitiv$.tw.
74. specificit$.tw.
75. error rate$.tw.
76. (miss$3 polyp$1 adj3 (rate or ratio)).tw.
77. or/43-76
78. "Cause of Death"/
79. Life Expectancy/
80. Mortality/
81. survival analysis/
82. Survival Rate/
83. death.tw.
84. deaths.tw.
85. mortality.tw.
86. survival.tw.
87. mortality.fs.
88. or/78-87
89. Incidence/

90. inciden$2.tw. 91. epidemiology.fs. 92. or/89-91 93. or/32-33,38,42 94. or/77,88,92 95. and/19,25,31,93-94
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados					
MEDLINE	02/11/2011	SIGN	21					
EMBASE	02/11/2011	SIGN	9					
CDSR	02/11/2011	Revisiones	7					
HTA	02/11/2011	Ninguno	2					
DARE	02/11/2011	Ninguno	7					
Total referencias			46					
Tras remoción de duplicados			10					
Pregunta			12	13	14	15	16	17
Referencias incluidas por otras fuentes			0	0	0	0	0	0
Referencias tamizadas			36	36	36	36	36	36
No cumplen criterios de inclusión			36	36	34	31	35	36
Idioma no evaluable			2	2	2	2	2	2
No tema cáncer colorrectal			5	5	5	5	5	5
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			29	29	27	24	26	29
No es una revisión sistemática			0	0	0	0	2	0
Elegibles no disponibles en texto completo			0	0	0	0	0	0
Elegibles disponibles en texto completo			0	0	2	5	1	0
Textos completos evaluados			0	0	2	5	1	0
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0	0	0	0	0	0
Artículos excluidos			0	0	2	5	1	0
Idioma no evaluable			0	0	0	0	0	0
No evalúa PECO			0	0	0	0	0	0
No es una revisión sistemática			0	0	1	2	0	0
Incluido en GPC a adaptar			0	0	1	3	1	0
Estudios incluidos			0	0	0	0	0	0
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.								

Capítulo 6. Diagnóstico

6.3 ¿Cuál es el mejor procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal?

Abordaje

Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en la guía 147 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. exp colorectal neoplasms/ 2. ((colorect$ or colo rect$) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 3. ((colon or colonic) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 4. ((rectal$ or rectum$) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 5. or/1-4

6. suspect* colorect*.tw.
7. 5 or 6
8. exp Colonoscopy/
9. colonoscop*.tw.
10. exp Colonography, Computed Tomographic/
11. CT colonograph*.tw.
12. exp Diagnostic Techniques, Digestive System/
13. diagnostic procedure*.tw.
14. Barium enema.mp.
15. (plain adj vanilla*).tw.
16. abdominal CT*.tw.
17. helical CT*.tw.
18. pneumocolon*.tw.
19. virtual*.tw.
20. exp Sigmoidoscopy/
21. Sigmoidoscop*.tw.
22. video scope*.tw.
23. (Sigmoidoscop$ adj5 biop$).tw.
24. Digital Rectal Examination/
25. (Digital adj2 Rectal adj2 Examination$1).tw.
26. (Rectal adj1 palpation$1).tw.
27. (dre adj5 rect$2).tw.
28. (Proctosigmoidoscop$ adj5 biops$).tw.
29. (Rectosigmoidoscop$ adj5 biops$).tw.
30. exp Magnetic Resonance Imaging/
31. (nuclear magnetic resonance imag$ or NMRI).tw.
32. exp Magnetic Resonance Spectroscopy/
33. (MRI or MRS).tw.
34. MR imaging.tw.
35. MR scan$.tw.
36. MR spectroscop$.tw.
37. (magnet$ adj3 (scan$ or imaging)).tw.
38. ((MR or MRI$1 or NMR$1 or MRS$1 or MRT) adj5 (spectroscop$ or endorectal coil)).tw.
39. Endorectal coil MR imag$.tw.
40. exp magnetic resonance imaging/ and (spectroscop$ or endorectal coil).tw.
41. pelvi$ CT$.tw.
42. echoendoscop$.tw.
43. Endosonography/
44. (ultrason$ adj1 endoscop$).tw.
45. echo-endoscop$.tw.
46. endorectal.tw. and ultrasonography.fs.
47. endorectal ultrasound.tw.
48. Ultrasonography/ and endorectal.tw.
49. ERUS.tw.
50. or/8-49
51. 7 and 50
52. "Predictive Value of Tests"/
53. "Reproducibility of Results"/
54. "Sensitivity and Specificity"/
55. Diagnostic Errors/
56. False Negative Reactions/
57. False Positive Reactions/
58. Observer Variation/
59. Quality Assurance, Health Care/
60. Quality Control/
61. Reference Standards/

62. Reference Values/ 63. ROC Curve/ 64. odds ratio/ and diagnosis.fs. 65. ((false or true) adj (positive or negative)).tw. 66. (roc or receiver operat$).tw. 67. accurac$.tw. 68. detection rate$.tw. 69. diagnostic accuracy.tw. 70. diagnostic error$.tw. 71. diagnostic odds ratio$.tw. 72. diagnostic value.tw. 73. diagnostic yield$.tw. 74. error rate$.tw. 75. false negative$.tw. 76. false positive$.tw. 77. likelihood ratio$.tw. 78. miss rate$.tw. 79. predictive value.tw. 80. reference standards.tw. 81. reference value$.tw. 82. reproducibility.tw. 83. sensitiv$.tw. 84. specificit$.tw. 85. or/52-84 86. 51 and 85
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	03/11/2011	SIGN	71
EMBASE	03/11/2011	SIGN	81
CDSR	03/11/2011	Revisiones	32
HTA	03/11/2011	Ninguno	15
DARE	03/11/2011	Ninguno	25
Total referencias			224
Tras remoción de duplicados			161
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			161
No cumplen criterios de inclusión			150
Idioma no evaluable			5
No tema cáncer colorrectal			23
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			110
No es una revisión sistemática			12
Elegible pero no disponible en texto completo			1
Elegibles disponibles en texto completo			10
Textos completos evaluados			10
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			5
No evalúa PECO			2
Otro idioma			1
Revisión de literatura			1
Incluidos en GPC a adaptar			1
Estudios incluidos			5
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.			

6.4 ¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?

Abordaje
Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en la guía 115 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/ 2. Colorectal Neoplasms/ 3. Rectal Neoplasms/ 4. Sigmoid Neoplasms/ 5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 6. or/1-5 7. Colonoscopy/ 8. colonoscop$.tw. 9. (colon$ adj1 endoscop$).tw. 10. or/7-9 11. ((quality or performance or completeness) adj3 indicator$).tw. 12. colonoscop$.mp. and standards.fs. 13. "Process Assessment (Health Care)"/ 14. ((stiff or stiffness or flexible or rigid) adj3 (scope$ or colonoscope$)).tw. 15. magnetic endoscope imaging.tw. 16. wire guided.tw. 17. (carbon dioxide and insufflation).tw. 18. sedati$.tw. 19. (intubation adj3 (technique$ or method$)).tw. 20. (withdrawal adj3 (technique$ or method$ or inspection)).tw. 21. (photo$ and colonoscop$).tw. 22. (tatoo and colonoscop$).tw. 23. (video and colonoscop$).tw. 24. (snapshot and colonoscop$).tw. 25. (documentation and colonoscop$).tw. 26. caecal intubation rate.tw. 27. bowel preparation.tw. 28. tracking device$.tw. 29. narrow band imaging.tw. 30. autofluorescence.tw. 31. chromoscopy.tw. 32. (determin$ adj2 complete colonoscopy).tw. 33. (professional adj1 (train$ or requirement$)).tw. 34. or/11-33 35. and/6,10,34
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	03/11/2011	SIGN	21
EMBASE	03/11/2011	SIGN	5
CDSR	03/11/2011	Revisiones	7
HTA	03/11/2011	Ninguno	6
DARE	03/11/2011	Ninguno	7
Total referencias			46
Tras remoción de duplicados			37
Referencias incluidas por otras fuentes			0

Referencias tamizadas	37
No cumplen criterios de inclusión	33
Idioma no evaluable	0
No tema cáncer colorrectal	0
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)	33
No es una revisión sistemática	0
Elegibles no disponibles en texto completo	0
Elegibles disponibles en texto completo	4
Textos completos evaluados	4
Publicado fuera de la fecha preestablecida	0
Artículos excluidos	3
Idioma no evaluable	0
No evalúa PECO	2
No es una revisión sistemática	0
Incluido en GPC a adaptar	1
Estudios incluidos	1
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.	

6.5 En caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta, ¿cuál es el procedimiento diagnóstico recomendado para la detección del cáncer colorrectal?

Abordaje

Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en las guías fuente 115, 147 y 148 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. exp Colorectal Neoplasms/
3. Rectal Neoplasms/
4. Sigmoid Neoplasms/
5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or oncolog$ or tumo?r$)).tw.
6. or/1-5
7. Colonography, Computed Tomographic/
8. computed tomographic colonograph$.tw.
9. (tomograph$ adj1 colonograph$).tw.
10. (virtual adj2 (colonoscop$ or pneumocolon$)).tw.
11. (comput$ adj2 tomograp$ adj2 (colonograp$ or pneumocolon$)).tw.
12. (ct adj2 (colonograp$ or pneumocolon$)).tw.
13. or/7-12
14. (barium adj3 (enema$ or exam$)).tw.
15. (double adj2 contrast$ adj2 (enema$ or exam$)).tw.
16. (contrast$ adj2 enema$).tw.
17. barium sulfate/ and enema/
18. or/14-17
19. "Predictive Value of Tests"/
20. "Reproducibility of Results"/
21. "Sensitivity and Specificity"/
22. Diagnostic Errors/
23. False Negative Reactions/
24. False Positive Reactions/
25. Observer Variation/
26. "Quality Assurance, Health Care"/

27. Quality Control/ 28. Reference Standards/ 29. Reference Values/ 30. ROC Curve/ 31. odds ratio/ and diagnosis.fs. 32. ((false or true) adj (positive or negative)).tw. 33. (roc or receiver operat$).tw. 34. accurac$.tw. 35. detection rate$.tw. 36. diagnostic accuracy.tw. 37. diagnostic error$.tw. 38. diagnostic odds ratio$.tw. 39. diagnostic value.tw. 40. diagnostic yield$.tw. 41. error rate$.tw. 42. false negative$.tw. 43. false positive$.tw. 44. likelihood ratio$.tw. 45. miss rate$.tw. 46. predictive value.tw. 47. reference standards.tw. 48. reference value$.tw. 49. reproducibility.tw. 50. sensitiv$.tw. 51. specificit$.tw. 52. or/19-51 53. and/6,13,18,52
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	03/11/2011	SIGN	1
EMBASE	03/11/2011	SIGN	1
CDSR	03/11/2011	Revisiones	0
HTA	03/11/2011	Ninguno	1
DARE	03/11/2011	Ninguno	1
Total referencias			4
Tras remoción de duplicados			4
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			4
No cumplen criterios de inclusión			2
Idioma no evaluable			0
No tema cáncer colorrectal			1
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			1
No es una revisión sistemática			0
Elegibles no disponibles en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			2
Textos completos evaluados			2
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			2
Idioma no evaluable			0
No evalúa PECO			0
No es una revisión sistemática			1
Incluido en GPC a adaptar			1

Estudios incluidos	0
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.	

6.6 ¿Cuáles son los estudios para estadificación (de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal?

Abordaje

Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en las guías fuente 65, 76, 115 y 147 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. exp Colorectal Neoplasms/
3. Rectal Neoplasms/
4. Sigmoid Neoplasms/
5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or oncolog$ or tumo?r$)).tw.
6. or/1-5
7. exp Neoplasm Staging/
8. (cancer$ adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
9. (neoplas$ adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
10. (diagnostic$ adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
11. (malignan$ adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
12. (rapid adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
13. (radiologic$ adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
14. (immunologic$ adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
15. (clinical$ adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
16. (Dukes or Duke$).tw.
17. (TNM adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
18. (TNM adj3 (category or system or criteria or measure$)).tw.
19. (Tumo?r node$ metastasis adj3 (stage or stages or staged or staging or classif$)).tw.
20. (Tumo?r node$ metastasis adj3 (category or system or criteria or measure$)).tw.
21. or/7-20
22. exp Magnetic Resonance Imaging/
23. (nuclear magnetic resonance imag$ or NMRI).tw.
24. exp Magnetic Resonance Spectroscopy/
25. (MRI or MRS).tw.
26. MR imaging.tw.
27. MR scan$.tw.
28. MR spectroscop$.tw.
29. (magnet$ adj3 (scan$ or imaging)).tw.
30. exp Whole Body Imaging/mt [Methods]
31. exp Image Processing, Computer-Assisted/mt [Methods]
32. exp Positron-Emission Tomography/
33. ((positron emission tomography or PET) adj1 CT).tw.
34. (PET-CT or CT-PET).tw.
35. exp Fluorodeoxyglucose F18/du [Diagnostic Use]
36. PET-FDG.tw.
37. ((18f or f18) adj1 fluorodeoxyglucose adj3 (tomograph$ or PET or CT)).tw.
38. ((18fdg or 18f-fdg) adj3 (tomograph$ or PET or CT)).tw.
39. ((2-fluoro-2-deoxy-d-glucose or 2-fluoro-2-deoxyglucose or fluorine-18-fluorodeoxyglucose) adj3 (tomograph$ or PET or CT)).tw.
40. exp Tomography, Emission-Computed/
41. comput$ emission.tw.
42. (single photon emission computed tomography or SPECT).tw.
43. exp Tomography, X-Ray Computed/

44. (comput$ adj1 tomograph$).tw. 45. electron beam computed tomography$.tw. 46. ((spiral or helical) adj CT).tw. 47. ((multi-slice or multi-detector-row) adj CT).tw. 48. exp Digital Rectal Examination/ 49. (digit$ rect$ exam$ or DRE).tw. 50. per rectum$.tw. 51. endoan$ ultrasound$.tw. 52. endorect$ ultrasound$.tw. 53. ERUS.tw. 54. ultrasonography/ 55. ultrasonography, doppler/ 56. exp ultrasonography, doppler, duplex/ 57. endosonography/ 58. (chest adj1 (x-ray$ or xray)).tw. 59. Mass Chest X-Ray/ 60. Radiography, Thoracic/ 61. chest x-ray$.tw. 62. neoplasm metastasis/di, ra, ri, sc, us 63. or/22-62 64. and/6,21,63
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	03/11/2011	SIGN	26
EMBASE	03/11/2011	SIGN	10
CDSR	03/11/2011	Revisiones	24
HTA	03/11/2011	Ninguno	6
DARE	03/11/2011	Ninguno	8
Total referencias			74
Tras remoción de duplicados			59
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			59
No cumplen criterios de inclusión			48
Idioma no evaluable			2
No tema cáncer colorrectal			22
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			21
No es una revisión sistemática			3
Elegible pero no disponible en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			11
Textos completos evaluados			11
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			5
No evalúa PECO			1
Otro idioma			1
Revisión de literatura			2
Incluidos en GPC a adaptar			1
Estudios incluidos			6
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.			

6.7 ¿Cuál es el efecto de la demora en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento de cáncer colorrectal sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes?

Abordaje retraso en el diagnóstico
(Cáncer colorrectal) AND (Retraso) AND (Supervivencia OR Calidad de vida)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. Colorectal Neoplasms/
3. Rectal Neoplasms/
4. Sigmoid Neoplasms/
5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
6. or/1-5
7. ((early or earlier) adj diagnosis).tw.
8. diagnostic delay.tw.
9. provider delay.tw.
10. patient delay.tw.
11. (delay adj3 (service$ or healthcare or diagnos$)).tw.
12. late diagnosis.tw.
13. time factors/
14. or/7-13
15. exp prognosis/
16. prognos$.tw.
17. "Cause of Death"/
18. death$1.tw.
19. Life Expectancy/
20. mortality.tw.
21. mortality.fs.
22. Mortality/
23. survival.tw.
24. survival analysis/
25. Survival Rate/
26. or/15-25
27. value of life/
28. health status indicators/
29. quality of life/
30. quality of life.tw.
31. (sf36 or sf 36 or short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).tw.
32. (sf6 or sf 6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six).tw.
33. (sf12 or sf 12 or short form 12 or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve).tw.
34. (sf16 or sf 16 or short form 16 or shortform 16 or sf sixteen or sfsixteen or shortform sixteen or short form sixteen).tw.
35. (sf20 or sf 20 or short form 20 or shortform 20 or sf twenty or sftwenty or shortform twenty or short form twenty).tw.
36. (euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d).tw.
37. (hql or hqol or h qol or hrqol or hr qol).tw.
38. quality of wellbeing.tw.
39. qwb.tw.
40. (quality adjusted adj1 life year$1).tw.
41. quality-adjusted life years/
42. quality adjusted life.tw.
43. (qaly$ or qald$ or qale$ or qtime$).tw.
44. disability adjusted life.tw.
45. daly$.tw.
46. hye$1.tw.

47. health$ year$ equivalent$.tw. 48. health utilit$.tw. 49. (hui or hui1 or hui2 or hui3).tw. 50. disutili$.tw. 51. (rosser and quality of life).tw. 52. willingness to pay.tw. 53. standard gamble$.tw. 54. time trade off.tw. 55. time tradeoff.tw. 56. tto.tw. 57. or/27-56 58. or/26,57 59. and/6,14,57
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	03/11/2011	SIGN	4
EMBASE	03/11/2011	SIGN	1
CDSR	03/11/2011	Revisiones	9
HTA	03/11/2011	Ninguno	0
DARE	03/11/2011	Ninguno	0
Total referencias			14
Tras remoción de duplicados			0
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			14
No cumplen criterios de inclusión			14
Idioma no evaluable			1
No tema cáncer colorrectal			9
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			4
No es una revisión sistemática			0
Estudios incluidos			0
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	03/11/2011	SIGN EC	35
EMBASE	03/11/2011	SIGN EC	6
CENTRAL	03/11/2011	Ninguno	12
Total referencias			53
Tras remoción de duplicados			37
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			37
No cumplen criterios de inclusión			37
Idioma no evaluable			4
No tema cáncer colorrectal			6
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			27
No es una revisión sistemática			0
Estudios incluidos			0

Ante la ausencia de resultados relevantes en la búsqueda original, se realizó una segunda búsqueda en las bases de datos MEDLINE, COCHRANE, CENTRAL y DARE, utilizando los mismos términos de la primera sin la utilización los filtros.

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
VARIAS	23/12/2011	NINGUNO	1526
Total referencias			1526
Tras remoción de duplicados			1401
Referencias incluidas por otras fuentes			1
Referencias tamizadas			1402
No cumplen criterios de inclusión			1385
Idioma no evaluable			99
No tema cáncer colorrectal			358
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			928
No es una revisión sistemática			0
Elegibles disponibles en texto completo			17
Textos completos evaluados			17
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			10
No evalúa PECO			8
Otro idioma			0
Protocolo de estudio aun no ejecutado			2
Estudios incluidos			7
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.			

Abordaje retraso en el inicio del tratamiento

(Cáncer colorrectal) AND (Retraso en el inicio del tratamiento)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/ 2. Colorectal Neoplasms/ 3. Rectal Neoplasms/ 4. Sigmoid Neoplasms/ 5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 6. or/1-5 7. ((early or earlier) adj (therap$ or treatment$ or manage$)).tw. 8. therapeutic delay.tw. 9. provider delay.tw. 10. patient delay.tw. 11. (delay$ adj3 (service$ or healthcare or therap$)).tw. 12. (late adj (therap$ or treatment$ or manage$)).tw. 13. time factors/ 14. or/7-13 15. and/6,14
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	01/12/2011	SIGN	75
EMBASE	01/12/2011	SIGN	15
CDSR	01/12/2011	Revisiones	9
HTA	01/12/2011	Ninguno	1
DARE	01/12/2011	Ninguno	14
Total referencias			114
Tras remoción de duplicados			90

Referencias incluidas por otras fuentes	0
Referencias tamizadas	90
No cumplen criterios de inclusión	77
Idioma no evaluable	21
No tema cáncer colorrectal	24
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)	31
No es una revisión sistemática	1
Elegibles no disponibles en texto completo	1
Elegibles disponibles en texto completo	12
Textos completos evaluados	12
Publicado fuera de la fecha preestablecida	0
Artículos excluidos	7
No evalúa PECO	6
No es una revisión sistemática	1
Estudios incluidos	5
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha.	

Capítulo 7 Tratamiento quirúrgico en cáncer colorrectal

7.2 ¿Cuál debe ser la preparación preoperatoria de los pacientes con cáncer colorrectal que van a cirugía electiva?

Abordaje

(Cáncer colorrectal) AND (Cirugía) AND (Profilaxis trombo-embólica OR Preparación del colon)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/ 2. Colorectal Neoplasms/ 3. Rectal Neoplasms/ 4. Sigmoid Neoplasms/ 5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 6. or/1-5 7. (surgery or surgical).tw. 8. surgery.fs. 9. General Surgery/ 10. "Surgical Procedures, Operative"/ 11. exp Colectomy/ 12. or/7-11 13. thromboprophylaxis.tw. 14. thrombo$.tw. and pc.fs. 15. exp Thrombosis/pc 16. (thrombo$ adj2 (prophylaxis or prevention)).tw. 17. or/13-16 18. ((((intestin$ or bowel) and (large or grosso or grueso)) or colo$ or ceco or rect$ or colorectal) and prepara$).tw. 19. Preoperative Care/ and (bowel or intestin$ or colon$ or colorectal or rectal or rectum or cec$2).tw. 20. or/18-19 21. or/17,20 22. and/6,12,21
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	03/11/2011	SIGN	17

EMBASE	03/11/2011	SIGN	5
CDSR	03/11/2011	Revisiones	31
HTA	03/11/2011	Ninguno	0
DARE	03/11/2011	Ninguno	2
Total referencias			53
Tras remoción de duplicados			52
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			52
No cumplen criterios de inclusión			46
Idioma no evaluable			2
No tema cáncer colorrectal			25
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			12
No es una revisión sistemática			7
Elegibles disponibles en texto completo			6
Textos completos evaluados			6
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			4
No específico para cáncer colorrectal			1
Otros desenlaces			1
Estudios primarios			2
Estudios incluidos			2
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.			

7.3 ¿Están indicadas las transfusiones sanguíneas perioperatorias en los pacientes con cáncer colorrectal?

Abordaje
(Cáncer colorrectal) AND (Cirugía) AND (Transfusión)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/ 2. Colorectal Neoplasms/ 3. Rectal Neoplasms/ 4. Sigmoid Neoplasms/ 5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 6. or/1-5 7. (surgery or surgical).tw. 8. surgery.fs. 9. General Surgery/ 10. "Surgical Procedures, Operative"/ 11. exp Colectomy/ 12. or/7-11 13. exp Blood Transfusion/ 14. transfu$.tw. 15. or/13-14 16. and/6,12,15
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	04/11/2011	SIGN	4
EMBASE	04/11/2011	SIGN	2
CDSR	04/11/2011	Revisiones	14

HTA	04/11/2011	Ninguno	0
DARE	04/11/2011	Ninguno	0
Total referencias			20
Tras remoción de duplicados			17
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			17
No cumplen criterios de inclusión			15
Idioma no evaluable			0
No tema cáncer colorrectal			7
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			8
No es una revisión sistemática			0
Elegibles no disponibles en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			2
Textos completos evaluados			2
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			0
Idioma no evaluable			0
No evalúa PECO			0
No es una revisión sistemática			0
Incluido en GPC a adaptar			0
Estudios incluidos			2
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.			

7.5 ¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?

Abordaje cáncer de colon

Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en la guía fuente 115 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. Colorectal Neoplasms/
3. Sigmoid Neoplasms/
4. ((colon or colonic or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
5. or/1-4
6. (early adj3 stage).tw.
7. (polyp$ adj3 (cancer$ or malignan$ or carcino$ or adenocarcino$ or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
8. (stage adj ("0" or "1" or I)).tw.
9. (TisN$ or pTisN$).tw.
10. in situ.tw.
11. ((T1 or T2) adj N0).tw.
12. (T1N0$ or T2N0$ or pT1N0$ or pT2N0$).tw.
13. Duke$ A.tw.
14. MAC A.tw.
15. MAC B1.tw.
16. (modified Astler-Coller adj (A or B1)).tw.
17. or/6-16
18. surgery.fs.
19. (surgery or surgical).tw.
20. polypectom$.tw.
21. (remov$ or excis$ or extirp$ or dissect$).tw.
22. exp Colectomy/
23. colectom$.tw.

24. or/18-23 25. and/5,17,24
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	11/11/2011	SIGN	17
EMBASE	15/11/2011	SIGN	23
CDSR	15/11/2011	Revisiones	30
HTA	11/11/2011	Ninguno	2
DARE	15/11/2011	Ninguno	10
Total referencias			82
Tras remoción de duplicados			66
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			66
No cumplen criterios de inclusión			66
Idioma no evaluable			0
No tema cáncer colorrectal			23
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			43
No es una revisión sistemática			0
Elegibles no disponibles en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			0
Textos completos evaluados			0
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			0
Idioma no evaluable			0
No evalúa PECO			0
No es una revisión sistemática			0
Incluido en GPC a adaptar			0
Estudios incluidos			0
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	11/11/2011	SIGN EC	91
EMBASE	15/11/2011	SIGN EC	180
CENTRAL	11/11/2011	Ninguno	20
Total referencias			291
Tras remoción de duplicados			245
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			245
No cumplen criterios de inclusión			234
Idioma no evaluable			2
No tema cáncer colorrectal			54
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			176
No es una revisión sistemática			3
Elegibles no disponibles en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			10
Textos completos evaluados			10
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			9
Idioma no evaluable			0
No evalúa PECO			0

No es una revisión sistemática	9
Incluido en GPC a adaptar	0
Estudios incluidos	1
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED). Límite: 2006 en adelante.	

Abordaje cáncer de recto

Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en la guía fuente 115 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. (rect$2 adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 2. Rectal Neoplasms/ 3. 1 or 2 4. ((abdominoperineal or abdomino-perineal) adj2 (resection or excision or dissection)).tw. 5. (low hartmann adj2 (resection or excision or dissection)).tw. 6. (anterior adj2 (resection or excision or dissection)).tw. 7. polypectom$.tw. 8. (polyp$ adj1 (remov$ or excis$ or extirp$ or dissect$ or resect$)).tw. 9. exp Intestinal Polyps/su 10. ((endoanal or endorectal) adj2 (resection or excision or dissection)).tw. 11. transanal endoscopic microsurgery.tw. 12. TEM$1.tw. and surgery.fs. 13. total mesorectal excision.tw. 14. (mesorectal adj2 (resection or excision or dissection)).tw. 15. or/4-14 16. 3 and 15
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados	
MEDLINE	4/11/2011	SIGN	55	
EMBASE	4/11/2011	SIGN	59	
CDSR	4/11/2011	Revisiones	17	
HTA	4/11/2011	Ninguno	3	
DARE	4/11/2011	Ninguno	17	
Total referencias			151	
Tras remoción de duplicados			134	
Pregunta			31	32
Referencias incluidas por otras fuentes			0	0
Referencias tamizadas			134	134
No cumplen criterios de inclusión			127	118
Idioma no evaluable			5	5
No tema cáncer colorrectal			0	0
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			121	111
No es una revisión sistemática			1	2
Elegibles no disponibles en texto completo			0	3
Elegibles disponibles en texto completo			7	13
Textos completos evaluados			7	13
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0	0
Artículos excluidos			7	11
Idioma no evaluable			0	0
No evalúa PECO			4	6
No es una revisión sistemática			2	5

Incluido en GPC a adaptar	1	0
Estudios incluidos	0	2
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.		

7.6 Cuál es el manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?

Abordaje

Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en las guías fuente 115 y 147 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. Rectal Neoplasms/ 2. (rect$2 adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 3. 1 or 2 4. exp Neoadjuvant Therapy/ 5. exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ 6. (neoadjuvan$ adj2 chemotherap$).tw. 7. preoperative chemotherap$.tw. 8. presurgical chemotherap$.tw. 9. Chemoradiotherapy, Adjuvant/ 10. Chemoradiotherapy.kw. 11. ((adjuvan$ or perioperative or presurgical) adj (radiochemother$ or chemorad$)).tw. 12. (adjuvan$ adj2 chemother$ adj2 radiother$).tw. 13. or/4-12 14. 3 and 13
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	8/11/2011	SIGN	39
EMBASE	8/11/2011	SIGN	26
CDSR	8/11/2011	Revisiones	9
HTA	8/11/2011	Ninguno	1
DARE	8/11/2011	Ninguno	9
Total referencias			84
Tras remoción de duplicados			58
Referencias incluidas por otras fuentes			26
Referencias tamizadas			84
No cumplen criterios de inclusión			58
Idioma no evaluable			0
No tema cáncer colorrectal			3
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			40
No es una revisión sistemática			15
Elegibles no disponibles en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			26
Textos completos evaluados			26
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			0
Idioma no evaluable			0
No evalúa PECO			0
No es una revisión sistemática			0
Incluido en GPC a adaptar			0
Estudios incluidos			26

Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2006 en adelante.

7.7 ¿Cuál es el mejor manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción?

Abordaje
Estrategia tomada de la guía fuente 147, página 652 sección b (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. exp colorectal neoplasms/ 2. ((colorect$ or colo rect$) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 3. ((colon or colonic) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 4. ((rectal$ or rectum$) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 5. or/1-4 6. exp Intestinal Obstruction/ 7. bowel obstruct*.tw. 8. exp Acute Disease/ 9. exp Emergencies/ 10. exp Emergency Treatment/ 11. (colon* obstruct* or colon* block*).tw. 12. or/6-11 13. exp Stents/ 14. colon* stent*.tw. 15. exp Colostomy/ 16. emergency surger*.tw. 17. bridg*.tw. 18. (stent* adj10 tim*).tw. 19. or/13-18 20. and/5,12,19
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	04/11/2011	Ninguno	42
EMBASE	04/11/2011	Ninguno	92
CDSR	04/11/2011	Revisiones	0
HTA	04/11/2011	Ninguno	0
DARE	04/11/2011	Ninguno	0
CENTRAL	04/11/2011	Ninguno	1
Total referencias			135
Tras remoción de duplicados			111
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			111
No cumplen criterios de inclusión			107
Idioma no evaluable			0
No tema cáncer colorrectal			19
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			18
No es una revisión sistemática			70
Elegibles no disponibles en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			4

Textos completos evaluados	4
Publicado fuera de la fecha preestablecida	0
Artículos excluidos	1
Idioma no evaluable	0
No evalúa PECO	0
No es una revisión sistemática	1
Incluido en GPC a adaptar	0
Estudios incluidos	3
Selección de revisiones sistemáticas (RS) y estudios primarios. No se usaron filtros para esta búsqueda en particular. Límite: 2011 en adelante.	

7.8 ¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Abordaje

Estrategia modificada a partir del borrador de la guía fuente 147 (Ver sección "Guías fuente"), el cual no se encuentra disponible en línea actualmente. La búsqueda fue removida del documento final.

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/ 2. Colorectal Neoplasms/ 3. Rectal Neoplasms/ 4. Sigmoid Neoplasms/ 5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 6. or/1-5 7. synchronous metasta$.tw. 8. (stage adj ("4" or IV?)).tw. 9. ((M1 or metasta$3) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$)).tw. 10. ((liver or hepatic or lung? or pulmonar? or peritone$) adj2 metasta$3).tw. 11. ((N1? or N2?) adj M1).tw. 12. or/7-11 13. surgery.fs. and 12 14. exp Liver Neoplasms/sc, su, dt 15. exp Lung Neoplasms/sc, su, dt 16. exp Peritoneal Neoplasms/sc, su, dt 17. exp Neoplasm Metastasis/su, dt 18. (metasta$3 adj3 (surgery or surgical$ or resect$ or operat$)).tw. 19. exp colorectal surgery/ and metasta$3.tw. 20. Surgical procedures,operative/ and metasta$3.tw. 21. ((resectable$ or resection$ or irresectable$) adj3 metasta$).tw. 22. ((operable$ or inoperable$ or surgical$ or surgery$) adj3 metasta$).tw. 23. or/13-22 24. exp Combined Modality Therapy/ 25. exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/tu 26. exp Neoadjuvant Therapy/ 27. exp Chemotherapy, Adjuvant/ 28. systemic chemotherapy*.tw. 29. exp *Anastomosis, Surgical/ 30. exp *Digestive System Surgical Procedures/ 31. exp *Pulmonary Surgical Procedures/ 32. Surgical Procedures, Operative/ 33. or/24-32 34. and/6,23,33
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	23/12/2011	SIGN	94
EMBASE	23/12/2011	SIGN	46
CDSR	23/12/2011	Revisiones	14
HTA	23/12/2011	Ninguno	2
DARE	23/12/2011	Ninguno	14
Total referencias			170
Tras remoción de duplicados			146
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			146
No cumplen criterios de inclusión			108
Idioma no evaluable			11
No tema cáncer colorrectal			15
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			77
No es una revisión sistemática			5
Elegibles no disponibles en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			38
Textos completos evaluados			38
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			29
Idioma no evaluable			0
No evalúa PECO			13
No es una revisión sistemática			14
Incluido en GPC a adaptar			2
Estudios incluidos			9
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha.			

7.9¿En qué casos está indicada la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal?

Abordaje

Estrategia tomada y modificada del documento "Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation", apéndice 1, página 93, disponible en www.hta.ac.uk/fullmono/mon1045.pdf. Derechos reservados por sus autores.

Estrategia de búsqueda

1. exp colorectal neoplasms/su
2. exp colectomy/
3. (colectom$ or hemicolect$ or colotom$).tw.
4. (mesorect$ adj3 excision$).tw.
5. or/1-4
6. exp colorectal neoplasms/
7. (cancer adj3 (colorectal or colon$ or rectal or rectum or intestin$ or bowel)).tw.
8. (carcinoma adj3 (colorectal or colon$ or rectal or rectum or intestin$ or bowel)).tw.
9. (neoplass$ adj3 (colorectal or colon$ or rectal or rectum or intestin$ or bowel)).tw.
10. (adenocarcinoma$ adj3 (colorectal or colon$ or rectal or rectum or intestin$ or bowel)).tw.
11. (malignan$ adj3 (colorectal or colon$ or rectal or rectum or intestin$ or bowel)).tw.
12. or/6-11
13. adenocarcinoma/
14. carcinoma/
15. neoplasms/
16. or/13-15
17. exp colon/

18. rectum/ 19. 17 or 18 20. 16 and 19 21. colorectal surgery/ 22. Surgical procedures,operative/ 23. surgery.fs. 24. (surgery or surgical or surgeon$).tw. 25. resect$.tw. 26. operat$.tw. 27. or/21-26 28. (12 or 20) and 27 29. 5 or 28 30. laparoscopy/ 31. Surgical procedures,minimally invasive/ 32. (minimal$ adj3 (invasiv$ or access$)).tw. 33. laparoscop$.tw. 34. (key hole or keyhole).tw. 35. hand assist$.tw. 36. robotic$.tw. 37. robotics/ 38. or/30-37 39. 29 and 38 40. limit 39 to yr=2005-2012 41. animal/ not human/ 42. 40 not 41 43. clinical trial.pt. 44. exp controlled clinical trial/ 45. random allocation/ 46. random$.tw. 47. or/43-46 48. 42 and 47 49. meta analysis.tw. 50. meta analysis.pt. 51. review.ab. 52. review.pt. 53. or/49-52 54. 42 and 53 55. 48 or 54 56. remove duplicates from 55
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	08/11/2011	Intrínseco	846
EMBASE	08/11/2011	Intrínseco	958
CDSR	08/11/2011	Revisiones	43
HTA	08/11/2011	Ninguno	7
DARE	08/11/2011	Ninguno	32
CENTRAL	08/11/2011	Ninguno	145
Total referencias			2031
Tras remoción de duplicados			1425
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			1425
No cumplen criterios de inclusión			1366
Idioma no evaluable			37

No tema cáncer colorrectal	543
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)	245
No es una revisión sistemática	541
Elegibles no disponibles en texto completo	6
Elegibles disponibles en texto completo	53
Textos completos evaluados	53
Publicado fuera de la fecha preestablecida	0
Artículos excluidos	37
Idioma no evaluable	3
No evalúa PECO	15
No es una revisión sistemática	17
Duplicado	2
Incluido en GPC a adaptar	2
Estudios incluidos	14
Selección de revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos. Límite: 2005 en adelante. Filtro intrínseco.	

Capítulo 8. Tratamiento oncológico en cáncer colorrectal

8.2 ¿Cuáles son las opciones de tratamiento neoadyuvante para pacientes con cáncer de recto?

Abordaje

Se realizaron dos estrategias para ésta pregunta. La primera enfocada en radioterapia pélvica y la segunda en otras terapias neoadyuvantes ante la falta de referencias relevantes.

(Cáncer de recto) AND (Neoadyuvancia) AND ((Radioterapia pélvica externa AND quimioterapia) OR (radioterapia hipofraccionada) OR (radioterapia convencional))

(Cáncer de recto) AND ((quimioterapia adyuvante) OR (quimiorradioterapia adyuvante) OR (radioterapia adyuvante))

Estrategia de búsqueda

1. ((colorectal or rectal$ or rectum$) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw.
2. exp Rectal Neoplasms/
3. operable rectal cancer$.tw.
4. resectable rectal cancer$.tw.
5. Colorectal Neoplasms/
6. or/1-5
7. exp Preoperative Care/
8. Preoperative Period/
9. (pre operative$ or pre-operative$ or preoperative$ or perioperative$).tw.
10. (neoadjuvant or neo-adjuvant).tw.
11. exp Neoadjuvant Therapy/
12. or/7-11
13. Pelvis/ or pelvi$.tw.
14. ((radiotherap$ or radiation therapy) adj5 pelvi$).tw.
15. exp Radiotherapy/
16. (hypofraction$ adj2 radiotherap$).tw.
17. exp Dose Fractionation/
18. exp Radiotherapy Dosage/
19. chemoradi$.tw.
20. radiotherapy.fs.
21. (or/14-20) and 13

22. and/6,12,21
#1. 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj OR 'adjuvant chemoradiotherapy'/exp/mj OR 'preoperative radiotherapy'/exp/mj OR ('cancer chemotherapy'/mj OR 'cancer radiotherapy'/mj AND 'preoperative treatment'/de) OR ((neoadjuvant OR preoperative OR presurgical OR primary) NEXT/2 (chemotherap* OR chemorad* OR radiotherap*)):ti OR ('combined modality' NEXT/1 (therap* OR treatment)):ti #2. 'rectum cancer'/exp OR ((rectal OR rectum) NEXT/3 (cancer* OR malignanc* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR tumo*r*)):ti #3. #1 AND #2
Estrategias para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid (arriba) y para MEDLINE y EMBASE usando la sintaxis de Embase (abajo). La estrategia inicial fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	25/11/2011	SIGN	7
EMBASE	25/11/2011	SIGN	17
CDSR	25/11/2011	Revisiones	5
HTA	25/11/2011	Ninguno	0
DARE	25/11/2011	Ninguno	1
MEDLINE y EMBASE*	04/05/2012	SIGN	39
Total referencias			69
Tras remoción de duplicados			23
Referencias incluidas por otras fuentes			4
Referencias tamizadas			27
No cumplen criterios de inclusión			17
Idioma no evaluable			1
No tema cáncer colorrectal			3
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			12
No es una revisión sistemática			1
Elegible pero no disponible en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			10
Textos completos evaluados			10
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			7
No evalúa PECO			1
Otro idioma			0
Revisión de literatura			3
Incluidos en GPC a adaptar			3
Estudios incluidos			3
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha. * Segunda estrategia.			

8.4 ¿En que casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II?

Abordaje

Estrategia tomada de la guía fuente 147, página 656 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. ((colorect$ or colo rect$) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 2. ((colon or colonic) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 3. exp Colonic Neoplasms/ 4. or/1-3

5. (high risk$ or high-risk$).tw. 6. (stage 2$ or stage II$).tw. 7. or/5-6 8. and/4,7 9. exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ 10. systemic treatment.mp. 11. exp Chemotherapy, Adjuvant/ 12. adjuvant$ chemotherap$.tw. 13. exp Fluorouracil/ 14. (5-fluorouracil$ or 5-FU$).tw. 15. exp Leucovorin/ 16. (leucovorin$ or LV$).tw. 17. exp Levamisole/ 18. levamisol$.tw. 19. exp Cytotoxins/ 20. cytotoxic drug$.tw. 21. oxaliplatin.mp. 22. bevacizumab.mp. 23. cetuximab.mp. 24. capecitabine.mp. 25. panitumumab.mp. 26. exp Antineoplastic Agents/ 27. or/9-26 28. exp Colon/su 29. surgical resection$.tw. 30. (resect$ adj5 colon$).tw. 31. (post-operativ$ or post operativ$).tw. 32. or/28-31 33. and/4,32 34. and/27,33 35. or/8,34
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	01/12/2011	SIGN	15
EMBASE	01/12/2011	SIGN	23
CDSR	01/12/2011	Revisiones	33
HTA	01/12/2011	Ninguno	1
DARE	01/12/2011	Ninguno	1
Total referencias			73
Tras remoción de duplicados			65
Referencias incluidas por otras fuentes			1
Referencias tamizadas			66
No cumplen criterios de inclusión			64
Idioma no evaluable			0
No tema cáncer colorrectal			41
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			22
No es una revisión sistemática			1
Elegibles disponibles en texto completo			2
Textos completos evaluados			2
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			1
No evalúa PECO			1

Estudios incluidos	1
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2011 en adelante.	

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	01/12/2011	SIGN EC	54
EMBASE	01/12/2011	SIGN EC	85
CENTRAL	01/12/2011	Ninguno	9
Total referencias			148
Tras remoción de duplicados			112
Referencias incluidas por otras fuentes			1
Referencias tamizadas			113
No cumplen criterios de inclusión			106
Idioma no evaluable			1
No tema cáncer colorrectal			23
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			81
Revisión de literatura			1
Elegibles no disponibles en texto completo			1
Elegibles disponibles en texto completo			6
Textos completos evaluados			6
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			4
No evalúa PECO			4
Estudios incluidos			2
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED). Límite: 2011 en adelante.			

8.6 ¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?

Abordaje

(Cáncer colorrectal) AND (Estadio II o III) AND (FOLFOX OR XELOX OR Capecitabina OR 5FU+folinato)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. Colorectal Neoplasms/
3. Rectal Neoplasms/
4. Sigmoid Neoplasms/
5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
6. or/1-5
7. (stage adj ("2" or II? or "3" or III)).tw.
8. ((T3 or T4?) adj N0).tw.
9. (T3N0$ or T4?N0$ or pT3N0$ or pT4?N0$).tw.
10. ((N1? or N2?) adj M0).tw.
11. (Duke$ adj (B or C)).tw.
12. (MAC adj (B2 or B3 or C?)).tw.
13. (modified Astler-Coller adj (B2 or B3 or C?)).tw.
14. (localised or locally advanced or non-metastatic).ti.
15. or/7-14
16. Fluorouracil/
17. (5fu or 5-fu or 5 fu).tw.
18. (5-fluorouracil or 5 fluorouracil).tw.
19. Adrucil.tw.
20. Carac.tw.

21. Efud#x.tw. 22. Fluoroplex.tw. 23. (Fluoro-Uracile or Fluoro Uracile).tw. 24. Fluorouracil?.tw. 25. or/16-24 26. Leucovorin/ 27. Leucovorin.tw. 28. Leukovorum.tw. 29. Leukovorin.tw. 30. (folinic adj1 acid).tw. 31. Wellcovorin.tw. 32. citrovorum.tw. 33. folinate.tw. 34. or/26-33 35. (xelox or capeox or capox).mp. 36. ((oxaliplatin? or eloxatin?) adj2 (capecitabine or xeloda)).tw. 37. or/35-36 38. folfox$2.mp. 39. (oxaliplatin adj2 (fluorouracil or 5-fluorouracil or 5fu) adj2 (folinic acid or leucovorin)).tw. 40. or/38-39 41. capecitabine.mp. 42. xeloda.tw. 43. or/41-42 44. *Chemotherapy, Adjuvant/ 45. (neoadjuvan$ adj1 chemotherap$).tw. 46. 44 or 45 47. (25 and 34) or 37 or 40 or 43 or 46 48. and/6,15,47
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	29/11/2011	SIGN	40
EMBASE	29/11/2011	SIGN	68
CDSR	29/11/2011	Revisiones	8
HTA	29/11/2011	Ninguno	3
DARE	29/11/2011	Ninguno	9
Total referencias			128
Tras remoción de duplicados			101
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			101
No cumplen criterios de inclusión			73
Idioma no evaluable			2
No tema cáncer colorrectal			6
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			22
No es una revisión sistemática			43
Elegibles disponibles en texto completo			3
Elegibles disponibles en texto completo			25
Textos completos evaluados			25
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			17
Idioma no evaluable			2
No evalúa PECO			7
No es una revisión sistemática			5

Incluidos en GPC a adaptar	3
Estudios incluidos	8
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha.	

8.7 ¿En que casos está indicada la realización de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto?

Abordaje
(Cáncer de recto) AND (Radioterapia adyuvante)

Estrategia de búsqueda

1. ((rectal$ or rectum$) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 2. exp Rectal Neoplasms/ 3. or/1-2 4. exp Radiotherapy/ 5. exp Dose Fractionation/ 6. exp Radiotherapy Dosage/ 7. (radiotherap$ or radiation therapy).tw. 8. (or/4-7) and adjuvant.ti. 9. exp Radiotherapy, Adjuvant/ 10. (radiotherap$ adj2 adjuvant).tw. 11. or/8-10 12. and/3,11
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	30/11/2011	SIGN	59
EMBASE	30/11/2011	SIGN	110
CDSR	30/11/2011	Revisiones	6
HTA	30/11/2011	Ninguno	2
DARE	30/11/2011	Ninguno	13
Total referencias			190
Tras remoción de duplicados			169
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			169
No cumplen criterios de inclusión			152
Idioma no evaluable			6
No tema cáncer colorrectal			26
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			91
Revisión de literatura			29
Elegibles no disponibles en texto completo			7
Elegibles disponibles en texto completo			10
Textos completos evaluados			10
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			8
Idioma no evaluable			1
No evalúa PECO			4
Revisión de literatura			3
Estudios incluidos			2
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha.			

8.8 ¿Cuáles son las opciones de tratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?

Abordaje

(Cáncer colorrectal) AND (Estadio IV) AND (((FOLFOX OR FOLFIRI OR XELOX OR 5 FU/leucovorin OR capecitabina) AND anticuerpo monoclonal) OR FOLFOXIRI OR mitomicina OR raltitrexed)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. Colorectal Neoplasms/
3. Rectal Neoplasms/
4. Sigmoid Neoplasms/
5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
6. or/1-5
7. Neoplasm Metastasis/
8. (stage adj ("4" or IV?)).tw.
9. ((N1? or N2?) adj M1).tw.
10. (metastas#s adj2 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$)).tw.
11. ((M1 or metastatic) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$)).tw.
12. or/7-11
13. folfox$2.mp.
14. (oxaliplatin adj2 (fluorouracil or 5-fluorouracil or 5fu) adj2 (folinic acid or leucovorin)).tw.
15. or/13-14
16. folfiri$2.mp.
17. ((folinic acid or leucovorin) adj2 (fluorouracil or 5-fluorouracil or 5fu) adj2 irinotecan).tw.
18. or/16-17
19. xelox.mp.
20. ((oxaliplatin? or eloxatin?) adj2 (capecitabine or xeloda)).tw.
21. or/19-20
22. Fluorouracil/
23. (5fu or 5-fu or 5 fu).tw.
24. (5-fluorouracil or 5 fluorouracil).tw.
25. (5-HU Hexal or 5 HU Hexal).tw.
26. Adrucil.tw.
27. Carac.tw.
28. Efud#x.tw.
29. Fluoroplex.tw.
30. Flurodex.tw.
31. Fluracedyl.tw.
32. (Haemato-fu or Haemato fu).tw.
33. Neofluor.tw.
34. Onkofluor.tw.
35. Ribofluor.tw.
36. (Fluoro-Uracile or Fluoro Uracile).tw.
37. Fluorouracil?.tw.
38. or/22-37
39. Leucovorin/
40. Leucovorin.tw.
41. Leukovorum.tw.
42. Leukovorin.tw.
43. (folinic adj1 acid).tw.
44. Wellcovorin.tw.
45. citrovorum.tw.
46. folinate.tw.
47. or/39-46
48. and/38,47

49. capecitabine.tw. 50. xeloda.mp. 51. or/49-50 52. folfoxiri.mp. 53. ((folinic acid or leucovorin) adj3 (5-fluorouracil or 5-fu) adj3 oxaliplatin adj3 irinotecan).tw. 54. or/52-53 55. Mitomycin C.tw. 56. Mitomycin-C.tw. 57. Mutamycin.tw. 58. Ametycine.tw. 59. Mitocin-C.tw. 60. Mitocin C.tw. 61. MitocinC.tw. 62. Mitomycin/ 63. or/55-62 64. raltitrexed/ 65. raltitrexed.mp. 66. Tomudex.tw. 67. or/64-66 68. Antibodies, Monoclonal/ 69. cetuximab.mp. 70. erbitux.tw. 71. panitumumab.mp. 72. vectibix.tw. 73. bevacizumab.mp. 74. avastin.tw. 75. or/68-74 76. or/15,18,21,48,51,54,63,67,75 77. and/6,12,76
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	23/11/2011	SIGN	68
EMBASE	23/11/2011	SIGN	181
CDSR	23/11/2011	Revisiones	18
HTA	23/11/2011	Ninguno	29
DARE	23/11/2011	Ninguno	27
Total referencias			323
Tras remoción de duplicados			251
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			251
No cumplen criterios de inclusión			181
Idioma no evaluable			6
No tema cáncer colorrectal			23
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			96
No es una revisión sistemática			56
Elegibles no disponibles en texto completo			10
Elegibles disponibles en texto completo			60
Textos completos evaluados			60
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			38
Idioma no evaluable			3
No evalúa PECO			3

No es una revisión sistemática	29
Incluido en GPC a adaptar	3
Estudios incluidos	22
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha.	

Estrategia de búsqueda para estudios primarios

1. Colonic Neoplasms/ 2. Colorectal Neoplasms/ 3. Rectal Neoplasms/ 4. Sigmoid Neoplasms/ 5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 6. or/1-5 7. Neoplasm Metastasis/ 8. (stage adj ("4" or IV?)).tw. 9. ((N1? or N2?) adj M1).tw. 10. (metastas#s adj2 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$)).tw. 11. ((M1 or metastatic) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$)).tw. 12. or/7-11 13. Mitomycin C.tw. 14. Mitomycin-C.tw. 15. Mutamycin.tw. 16. Ametycine.tw. 17. Mitocin-C.tw. 18. Mitocin C.tw. 19. MitocinC.tw. 20. Mitomycin/ 21. or/13-20 22. Antibodies, Monoclonal/ and monotherapy.tw. 23. (cetuximab adj4 monotherapy).mp. 24. (erbitux adj4 monotherapy).tw. 25. (panitumumab adj4 monotherapy).mp. 26. (vectibix adj4 monotherapy).tw. 27. or/22-26 28. 6 and 12 and (21 or 27)
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	19/04/2012	SIGN EC	112
EMBASE	19/04/2012	SIGN EC	123
CENTRAL	19/04/2012	Ninguno	42
Total referencias			277
Tras remoción de duplicados			203
Referencias incluidas por otras fuentes			1
Referencias tamizadas			204
No cumplen criterios de inclusión			196
Idioma no evaluable			17
No tema cáncer colorrectal			32
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			128
Revisión de literatura/otro tipo de diseño			19
Elegibles no disponibles en texto completo			1
Elegibles disponibles en texto completo			7
Textos completos evaluados			7
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0

Artículos excluidos	3
No evalúa PECO	2
Protocolo de estudio sin ejecutar	1
Estudios incluidos	4
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED). Sin límite de fecha.	

8.9 ¿Cuáles son las opciones de tratamiento inicial para pacientes con cáncer colorrectalirresecable no metastásico?

Abordaje
(Cáncer colorrectal) AND (Irresecable)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/ 2. Colorectal Neoplasms/ 3. Rectal Neoplasms/ 4. Sigmoid Neoplasms/ 5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 6. or/1-5 7. (non-resectable or non-operable or non-removable or non-surgical or non-chirurgical).tw. 8. (nonresectable or nonoperable or nonremovable or nonsurgical or nonchirurgical).tw. 9. (unresectable or unoperable or unremovable or inoperable).tw. 10. ((non or "not") adj (resectable or operable or removable or surgical or chirurgical)).tw. 11. or/7-10 12. and/6,11
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	28/11/2011	SIGN	53
EMBASE	28/11/2011	SIGN	48
CDSR	28/11/2011	Revisiones	37
HTA	28/11/2011	Ninguno	10
DARE	28/11/2011	Ninguno	13
Total referencias			161
Tras remoción de duplicados*			125
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			125
No cumplen criterios de inclusión			107
Idioma no evaluable			7
No tema cáncer colorrectal			38
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			60
No es una revisión sistemática			2
Elegibles no disponibles en texto completo			2
Elegibles disponibles en texto completo			16
Textos completos evaluados			16
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			14
Idioma no evaluable			2
No evalúa PECO			10
No es una revisión sistemática			2
Estudios incluidos			2

Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha.
*Dos de los estudios hallados en la búsqueda de ésta pregunta que fueron previamente seleccionados e incluidos en la pregunta relacionada con las opciones de tratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se removieron de la presente búsqueda como duplicados.

8.10 ¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y cuáles estudios de biología molecular deben realizarse al espécimen quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal y en que estadio están indicados?

Abordaje

(Cáncer colorrectal) AND (KRAS OR KRAF OR Inestabilidad de microsatélites) AND (Respuesta clínica OR Respuesta tumoral OR Supervivencia global OR Supervivencia libre de progresión)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/ 2. Colorectal Neoplasms/ 3. Rectal Neoplasms/ 4. Sigmoid Neoplasms/ 5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 6. or/1-5 7. Proto-Oncogene Proteins/ 8. *ras Proteins/ 9. (kras or k?-ras?).tw. 10. Proto-Oncogene Proteins B-raf/ 11. (braf or b-raf?).tw. 12. Microsatellite Instability/ 13. (microsatellite? adj1 instab$).tw. 14. (replication error adj1 phenotype?).tw. 15. Aneuploidy/ or aneuploid$.tw. 16. Polyploidy/ or polyploid$.tw. 17. or/7-16 18. exp prognosis/ 19. prognos$.tw. 20. death$1.tw. 21. mortality.tw,fs. 22. (predict$ adj2 outcome).tw. 23. Mortality/ 24. survival.tw. 25. survival analysis/ 26. Survival Rate/ 27. exp Neoplastic Processes/ 28. ((tumo?r or neoplasm$1) adj2 (respons$ or regression or progression or growth or involution or residual)).tw. 29. or/18-28 30. and/6,17,29
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	30/11/2011	SIGN	43
EMBASE	30/11/2011	SIGN	53
CDSR	30/11/2011	Revisiones	2
HTA	30/11/2011	Ninguno	4

DARE	30/11/2011	Ninguno	5
Total referencias			107
Tras remoción de duplicados			68
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			68
No cumplen criterios de inclusión			37
Idioma no evaluable			3
No tema cáncer colorrectal			2
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			22
No es una revisión sistemática			8
Elegibles no disponibles en texto completo			9
Elegibles disponibles en texto completo			22
Textos completos evaluados			22
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			8
No evalúa PECO			3
No es una revisión sistemática			5
Estudios incluidos			14
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha.			
Cuatro de los estudios hallados en la búsqueda de las preguntas 47 y 48 que fueron previamente seleccionados e incluidos en la pregunta relacionada con las opciones de tratamiento sistémico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se removieron de la presente búsqueda como duplicados.			

Capítulo 9. Seguimiento

9.1 ¿Cuál es la mejor estrategia de seguimiento y con qué periodicidad debe realizarse en pacientes con cáncer colorrectal tratado?

Abordaje

Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en cuatro guías fuente: documentos 65, 76, 115 y 147 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. exp colorectal neoplasms/ 2. ((colorect$ or colo rect$) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 3. ((colon or colonic) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 4. ((rectal$ or rectum$) adj3 (cancer$ or neoplas$ or oncolog$ or malignan$ or tumo?r$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$)).tw. 5. or/1-4 6. exp Follow-Up Studies/ 7. (follow up$ or follow-up$).tw. 8. surveillance*.tw. 9. monitor*.tw. 10. Neoplasm Recurrence, Local/di 11. or/6-10 12. and/5,11
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	02/12/2011	SIGN	112

EMBASE	02/12/2011	SIGN	182
CDSR	02/12/2011	Revisiones	31
HTA	02/12/2011	Ninguno	8
DARE	02/12/2011	Ninguno	13
Total referencias			346
Tras remoción de duplicados			269
Referencias incluidas por otras fuentes			3
Referencias tamizadas			272
No cumplen criterios de inclusión			266
Idioma no evaluable			0
Publicado fuera de la fecha preestablecida			3
No tema cáncer colorrectal			101
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			152
No es una revisión sistemática			10
Elegibles disponibles en texto completo			6
Textos completos evaluados			6
Artículos excluidos			5
No evalúa PECO			2
Incluido en GPC a adaptar			1
No es una revisión sistemática			2
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2009 en adelante.			

Capítulo 10. Rehabilitación

10.1 ¿Cuál es la mejor estrategia de rehabilitación para los pacientes con cáncer colorrectal?

Abordaje

(Cáncer colorrectal) AND (Rehabilitación OR Incontinencia fecal OR Alteración del piso pélvico OR Reeducación del piso pélvico)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/ 2. Colorectal Neoplasms/ 3. Rectal Neoplasms/ 4. Sigmoid Neoplasms/ 5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw. 6. or/1-5 7. exp rehabilitation/ 8. rehabilitation.fs. 9. Rehabilitation Nursing/ 10. rehabilitation.tw. 11. Fecal Incontinence/ 12. ((sphincter or pelvic floor) adj2 (dysfunction or malfunction or impairment or disorder or compromise or alteration)).tw. 13. ((sphincter or pelvic floor) adj2 (recovery or restoration or rehab$ or exercise or reeducation)).tw. 14. or/7-13 15. 6 and 14
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados

MEDLINE	06/12/2011	SIGN	22
EMBASE	06/12/2011	SIGN	26
CDSR	06/12/2011	Revisiones	18
HTA	06/12/2011	Ninguno	1
DARE	06/12/2011	Ninguno	6
Total referencias			73
Tras remoción de duplicados			59
Referencias incluidas por otras fuentes			9*
Referencias tamizadas			68
No cumplen criterios de inclusión			59
Idioma no evaluable			1
No tema cáncer colorrectal			18
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			37
No es una revisión sistemática			3
Elegibles no disponibles en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			9
Textos completos evaluados			9
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			0
Idioma no evaluable			0
No evalúa PECO			0
No es una revisión sistemática			0
Incluido en GPC a adaptar			0
Estudios incluidos			9
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha. *Artículos hallados tras buscar en las bases MEDLINE y EMBASE artículos relacionados con un documento clásico de rehabilitación sugerido por el experto clínico.			

Capítulo 11. Calidad de vida

11.1 ¿Cuál es la repercusión sobre la calidad de vida (función sexual y reproductiva, función excretora) después de una cirugía colorrectal, quimioterapia o radioterapia?

Abordaje

(Cáncer colorrectal) AND (Cirugía OR Quimioterapia OR Radioterapia) AND (Calidad de vida)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. Colorectal Neoplasms/
3. Rectal Neoplasms/
4. Sigmoid Neoplasms/
5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
6. or/1-5
7. surgery.fs.
8. (surgery or surgical).tw.
9. polypectom$.tw.
10. (remov$ or exciss$ or extirp$ or dissect$ or resect$).tw.
11. exp Colectomy/
12. colectom$.tw.
13. exp Colostomy/
14. chemotherap$.tw.
15. exp Antineoplastic Protocols/
16. exp Chemoradiotherapy/

17. Chemotherapy, Adjuvant/ 18. Consolidation Chemotherapy/ 19. Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion/ 20. Induction Chemotherapy/ 21. Maintenance Chemotherapy/ 22. Photochemotherapy/ 23. radiotherap$.tw. 24. radiotherapy.fs. 25. exp Radiotherapy/ 26. or/7-25 27. value of life/ 28. health status indicators/ 29. quality of life/ 30. quality of life.tw. 31. (sf36 or sf 36 or short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).tw. 32. (sf6 or sf 6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six).tw. 33. (sf12 or sf 12 or short form 12 or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve).tw. 34. (sf16 or sf 16 or short form 16 or shortform 16 or sf sixteen or sfsixteen or shortform sixteen or short form sixteen).tw. 35. (sf20 or sf 20 or short form 20 or shortform 20 or sf twenty or sftwenty or shortform twenty or short form twenty).tw. 36. (euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d).tw. 37. (hql or hqol or h qol or hrqol or hr qol).tw. 38. quality of wellbeing.tw. 39. qwb.tw. 40. (quality adjusted adj1 life year$1).tw. 41. quality-adjusted life years/ 42. quality adjusted life.tw. 43. (qaly$ or qald$ or qale$ or qtime$).tw. 44. disability adjusted life.tw. 45. daly$.tw. 46. hye$1.tw. 47. health$ year$ equivalent$.tw. 48. health utilit$.tw. 49. (hui or hui1 or hui2 or hui3).tw. 50. disutili$.tw. 51. (rosser and quality of life).tw. 52. willingness to pay.tw. 53. standard gamble$.tw. 54. time trade off.tw. 55. time tradeoff.tw. 56. tto.tw. 57. or/27-56 58. and/6,26,57
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	13/01/2012	SIGN	94
EMBASE	13/01/2012	SIGN	152
CDSR	13/01/2012	Revisiones	90
HTA	13/01/2012	Ninguno	17
DARE	13/01/2012	Ninguno	38

Total referencias	391
Tras remoción de duplicados	332
Referencias incluidas por otras fuentes	0
Referencias tamizadas	332
No cumplen criterios de inclusión	309
Idioma no evaluable	7
No tema cáncer colorrectal	59
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)	105
No es una revisión sistemática	124
Elegibles no disponibles en texto completo	0
Elegibles disponibles en texto completo	13
Textos completos evaluados	13
Publicado fuera de la fecha preestablecida	0
Artículos excluidos	5
Idioma no evaluable	0
No evalúa PECO	2
No es una revisión sistemática	3
Incluido en GPC a adaptar	0
Estudios incluidos	8
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha.	

Capítulo 12. Cuidado Paliativo

12.1 ¿Cuál es el manejo paliativo de los síntomas más comunes (dolor, nauseas, vómito, estreñimiento, obstrucción intestinal maligna) del paciente con cáncer colorrectal?

Abordaje

(Cáncer colorrectal) AND (Síntomas) AND (Tratamiento)

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. Colorectal Neoplasms/
3. Rectal Neoplasms/
4. Sigmoid Neoplasms/
5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
6. or/1-5
7. exp *pain/
8. nausea/
9. vomiting/
10. constipation/
11. exp Intestinal Obstruction/
12. pain.ti.
13. nausea.ti.
14. vomiting.ti.
15. constipation.ti.
16. Intestinal Obstruction.ti.
17. Palliative Care/
18. (care or management or treatment or therap$ or approach or relief or relieve or healing).ti.
19. 17 and (or/7-16)
20. (care or management or treatment or therap$ or approach or relief or relieve or healing).ti. adj3 (or/12-16)
21. (Diet Therapy or Drug Therapy or Rehabilitation or Therapy).fs. and (or/12-16)
22. or/19-21
23. 6 and 22

Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	17/02/2012	SIGN	3
EMBASE	17/02/2012	SIGN	19
CDSR	17/02/2012	Revisiones	8
HTA	17/02/2012	Ninguno	0
DARE	17/02/2012	Ninguno	2
Total referencias			32
Tras remoción de duplicados			29
Referencias incluidas por otras fuentes			1
Referencias tamizadas			30
No cumplen criterios de inclusión			29
Idioma no evaluable			2
No tema cáncer colorrectal			9
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			16
No es una revisión sistemática			2
Elegibles no disponibles en texto completo			0
Elegibles disponibles en texto completo			1
Textos completos evaluados			1
Publicado fuera de la fecha preestablecida			0
Artículos excluidos			0
Idioma no evaluable			0
No evalúa PECO			0
No es una revisión sistemática			0
Incluido en GPC a adaptar			0
Estudios incluidos			1
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Sin límite de fecha.			

Capítulo 13. Aspectos de Patología

13.1 ¿Cuáles deben ser los estándares de calidaddel reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas (colon y recto),y otros especímenes (mucosectomía)?

Abordaje

Estrategia creada a partir de los términos de búsqueda utilizados en la guía 115 (Ver sección "Guías fuente")

Estrategia de búsqueda

1. Colonic Neoplasms/
2. Colorectal Neoplasms/
3. Rectal Neoplasms/
4. Sigmoid Neoplasms/
5. ((colon or colonic or rect$2 or colorectal) adj3 (cancer$1 or malignanc$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$1 or neoplas$ or tumo?r$)).tw.
6. or/1-5
7. Gastrointestinal Neoplasms/cl
8. Vienna classification.tw.
9. (dysplasia or villousness).tw.
10. (site$ adj (cancer$ or neoplasm$ or tumo?r$)).mp.
11. Neoplasm Staging/ or staging.tw.
12. (metastasis or recurrence$).tw. or "Neoplasm Recurrence, Local"/ or "Lymphatic Metastasis"/
13. and/10-12

14. (excision or lymphatic invasion or vascular invasion or budding or vein invasion or poor differentiation or high grade).tw. or "Neoplasm Invasiveness"/ 15. (external quality adj (program$ or test$)).tw. 16. (specimen adj2 (number or adequacy or length)).tw. 17. (reporting adj2 (standard* or proforma)).tw. or Medical Records/st 18. ((endoscop$ or patholog$) adj2 measure$).tw. 19. (WHO adj (definition or classification)).tw. 20. TNM classification.tw. 21. Paris classification.tw. 22. (margin$ adj2 (clear$ or involvement)).tw. 23. (Kikuchi or Haggitt).tw. 24. or/7-9,13-23 25. "Reproducibility of Results"/ 26. "Sensitivity and Specificity"/ 27. Specimen handling/ 28. Observer variation/ 29. (stability or storage or reliability or reproducibility or agreement or kappa or quality assurance or quality control or specificity or sensitivity or detection rate or predictive value$ or likelihood ratio$ or diagnostic Odds ratio or ROC curve$ or false positive* or false negative$).tw. 30. or/25-29 31. and/6,24,30
Estrategia para MEDLINE usando la sintaxis de Ovid. La estrategia fue adaptada a las demás bases de datos.

Resultados

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	09/02/2012	SIGN	2
EMBASE	09/02/2012	SIGN	10
CDSR	09/02/2012	Revisiones	25
HTA	09/02/2012	Ninguno	1
DARE	09/02/2012	Ninguno	12
Total referencias			50
Tras remoción de duplicados			48
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			48
No cumplen criterios de inclusión			48
Idioma no evaluable			0
No tema cáncer colorrectal			21
No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)			27
No es una revisión sistemática			0
Estudios incluidos			0
Selección de revisiones sistemáticas (RS). Límite: 2008 en adelante.			

Base de datos	Fecha	Filtro	Resultados
MEDLINE	09/02/2012	SIGN EO	127
EMBASE	09/02/2012	SIGN EO	81
CENTRAL	09/02/2012	Ninguno	10
Total referencias			218
Tras remoción de duplicados			186
Referencias incluidas por otras fuentes			0
Referencias tamizadas			186
No cumplen criterios de inclusión			181
Idioma no evaluable			0
No tema cáncer colorrectal			29

No evalúa PECO (población, exposición/intervención, comparación y/o desenlace)	151
Otro tipo de diseño	1
Elegibles disponibles en texto completo	5
Textos completos evaluados	5
Publicado fuera de la fecha preestablecida	0
Estudios incluidos	5
Selección de estudios primarios: ensayos clínicos (EC), estudios observacionales (EO), estudios de diagnóstico (ED). Límite: 2008 en adelante.	

Anexo 11. Niveles de evidencia y grado de recomendación de las guías de práctica clínica adaptadas

GUIA : U.S. Preventive Services Task Force Grades Mean and Suggestions for Practice		
Grado	**Definición**	**Sugerencias para la práctica**
A	El USPSTF recomienda el servicio. Hay una alta certeza de que el beneficio neto es substancial	Ofrecer/proveer este servicio
B	El USPSTF recomienda el servicio. Hay una alta certeza de que el beneficio neto es moderado o hay moderada certeza de que el beneficio neto es moderado a substancial	Ofrecer/proveer este servicio
C	El USPSTF recomienda en contra de proveer el servicio de manera rutinaria. Puede haber consideraciones que apoyen proveer el servicio en un paciente a manera individual. Hay certeza moderada a alta de que el beneficio neto es pequeño	Ofrecer/proveer este servicio solo si otras consideraciones apoyan ofrecer o proveer el servicio a un paciente de manera individual
D	El USPSTF recomienda en contra del servicio. Hay certeza moderada o alta de que el servicio no tiene beneficio neto o de que los daños sobrepasan el beneficio neto.	Desalentar el uso de este servicio
I	El USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para valorar el balance de los beneficios y daños del servicio. La evidencia esta ausente, es de baja calidad, conflictiva y el balance de los daños y los beneficios no puede determinarse	Si el servicio es ofrecido, los pacientes deberían entender la incertidumbre acerca del balance entre los beneficios y los daños

GUIA: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorectal cancer Nota: La guía del **Instituto Nacional de Cancerología** utiliza el sistema SIGN para graduación de evidencia y recomendaciones	
Niveles de evidencia	
1++	Meta análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados con muy pocas probabilidades de sesgos
1+	Meta análisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controladoscon pocas probabilidades de sesgos
1-	Meta análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados o ensayos clínicos controlados con altas probabilidades de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o casos y controles Estudios de cohorte o casos y controles de alta calidad, con muy pocas probabilidades de confusión, sesgos o azar y con altas probabilidades de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohorte o casos y controles bien conducidos, con pocas probabilidades de confusión, sesgos o azar y con moderadas probabilidades de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohorte o casos y controles, con altas probabilidades de confusión, sesgos o azar y con probabilidades significativas de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, por ejemplo reporte de casos o series de caso
4	Opinión de expertos
Grados de recomendación *Nota: El grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia sobre la cual se basa la recomendación. No refleja la importancia clínica de la recomendación.*	
A	Al menos un meta análisis, revisión sistemática o ensayos clínicos controlados, con un nivel de evidencia 1++, y directamente aplicable a la población blanco
	Una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados o un cuerpo de evidencia que proviene principalmente de estudios con nivel de evidencia 1+, directamente aplicable a la población blanco y con una consistencia global demostrada de los resultados
B	Un cuerpo de evidencia que proviene de estudios con nivel de evidencia 2++, directamente aplicable a la población blanco y con consistencia global demostrada de los resultados
	Evidencia extrapolada de estudios con nivel de evidencia 1++ o 1+
C	Un cuerpo de evidencia que proviene de estudios con nivel de evidencia 2+, directamente aplicable a la población

	blanco y con consistencia global demostrada de los resultados
	Evidencia extrapolada de estudios con nivel de evidencia 2++
D	Nivel de eviedencia 3 o 4
	Evidencia extrapolada de estudios con nivel de evidencia 2+

Guía: IARC. Correspondencia entre el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones

La presente clasificación de la fuerza de las recomendaciones no requiere una correspondencia rígida con los niveles de evidencia. Por ejemplo, el grado A fue dado a intervenciones para las cuales había evidencia de nivel I (ECA múltiples o RS de ECA), pero también a las intervenciones que no podrían ser evaluadas por ECA, (por ejemplo, los aspectos psicológicos, la importancia de una información precisa a los pacientes, etc). El grado B se le dio a las intervenciones con nivel de evidencia bajo (II o III), pero también a las intervenciones con nivel de evidencia I, pero con incertidumbre acerca de su impacto en la población o de su implementación práctica (por ejemplo, la falta de recursos para la ejecución, las barreras sociales, la supuesta falta de aceptabilidad por parte de la población objetivo). El grado C se otorgó a las intervenciones para las que la evidencia no estuvo disponible o fue de bajo grado (es decir, IV, V), o que no hayan sido consideradas de gran importancia por otras razones (por ejemplo, los aspectos psicológicos o sociales). Los grados D y E fueron asignados a las intervenciones para las que había evidencia de no beneficio para los participantes, o para las que el daño sobrepasaba los beneficios.

		Fuerza de las recomendaciones				
		A	B	C	D	E
Niveles de evidencia	I	C	C		C	C
	II	Nc	C		C	C
	III	Nc	C	C	C	Nc
	IV	Nc	Nc	C	Nc	Nc
	V	Nc	Nc	C	Nc	Nc
	VI	Nc	Nc	C	Nc	Nc

C: Coherencia entre el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones

Nc: No coherencia entre el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones

Sistema GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)	
Niveles de evidencia	
Alto	Con investigaciones adicionales es muy poco probable que cambie la confianza de la estimación del efecto.
Moderado	Con investigaciones adicionales es probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
Bajo	Con investigaciones adicionales es muy probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy bajo	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Grados de recomendación	
Fuerte	Existe información relevante que soporta un balance claro hacia cualquiera de los efectos deseables de una intervención (Recomendación fuerte a favor de la intervención) o efectos indeseables (Recomendación fuerte en contra de la intervención). Una recomendación fuerte implica que la mayoría de los individuos tendrán mejor atención si se sigue la recomendación.
Débil	No existe información relevante que soporta un balance claro hacia cualquiera de los efectos deseables de una intervención (Recomendación débil a favor de la intervención) o efectos indeseables (Recomendación débil en contra de la intervención). Una recomendación débil implica que no todos los individuos tendrán mejor atención si se sigue la recomendación. En estos casos, se debe considerar con más cuidado las circunstancias del paciente, sus preferencias y valores.

CCO no describe niveles de evidencia ni grados de recomendación en sus guías
NICE no describe niveles de evidencia ni grados de recomendación en sus guías

Anexo 12. Herramienta 12. Matriz de recomendaciones de guías adaptadas

	PREGUNTA	NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACIÓN
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con riesgo promedio para esta condición?		
181	1. The USPSTF concludes that the evidence is insufficient to assess the benefits and harms of computed tomographic colonography and fecal DNA testing as screening modalities for colorectal cancer.	I
	2. The USPSTF recommends screening for colorectal cancer using fecal occult blood testing, sigmoidoscopy, or colonoscopy in adults, beginning at age 50 years and continuing until age 75 years. The risks and benefits of these screening methods vary.	A
	3. The USPSTF recommends against routine screening for colorectal cancer in adults age 76 to 85 years. There may be considerations that support colorectal cancer screening in an individual patient.	C
	4. The USPSTF recommends against screening for colorectal cancer in adults older than age 85 years.	D
	5. Intervals for recommended screening strategies: • Annual screening with high-sensitivity fecal occult blood testing • Sigmoidoscopy every 5 years, with high-sensitivity fecal occult blood testing every 3 years • Screening colonoscopy every 10 years	Consenso
115	1. Guaiac FOBT: There is good evidence that invitation to screening with FOBT using the guaiac test reduces mortality from colorectal cancer (CRC) by approximately 15% in average risk populations of appropriate age	(I)
	2. RCTs have only investigated annual and biennial screening with guaiac FOBT (gFOBT) To ensure effectiveness of gFOBT screening, the screening interval in a national screening programme should not exceed two years	(II) (II - B)
	3. Circumstantial evidence suggests that mortality reduction from gFOBT is similar in different age ranges between 45 and 80 years. The age range for a national screening programme should at least include 60 to 64 years in which CRC incidence and mortality are high and life expectancy is still considerable. From there the age range could be expanded to include younger and older individuals, taking into account the balance between risk and benefit and the available resources	(IV) (VI - B)
	4. Guaiac-based faecal occult blood tests have proven characteristics that make them suitable for population screening. They lack the analytical specificity and sensitivity of immunochemical tests, their analysis cannot be automated and the concentration at which they turn from negative to positive cannot be adjusted by the user. For these reasons guaiac-based tests are not the preferred test for a modern population screening programme, although depending on local labour costs, the mechanism of kit distribution and collection and reduced sample stability in immunochemical testing, they might prove more practicable and affordable than immunochemical testing.	(I-B)
	5A. There is reasonable evidence from an RCT (II) that iFOBT screening reduces rectal cancer mortality, and from case control studies (IV) that it reduces overall CRC mortality. 5B. Additional evidence indicates that iFOBT is superior to gFOBT with respect to detection rate and positive predictive value for adenomas and cancer	(II – IV) (III)
	6. Given the lack of additional evidence, the interval for iFOBT screening can best be set at that of gFOBT, and should not exceed three years	(VI - C)
	7. In the absence of additional evidence, the age range for a screening programme with iFOBT can be based on the limited evidence for the optimal age range in gFOBT trials	(VI - C)

	8. Immunochemical tests have improved test characteristics compared to conventional guaiac-based tests. They are analytically and clinically more sensitive and specific, their measurement can be automated and the user can adjust the concentration at which a positive result is reported. Immunochemical tests are currently the test of choice for population screening; however, individual device characteristics including, ease of use by the participant and laboratory, suitability for transport, sampling reproducibility and sample stability are all important when selecting the iFOBT most appropriate for an individual screening programme	(II - A)
	9. There is reasonable evidence from one large RCT that flexible sigmoidoscopy (FS) screening reduces CRC incidence and mortality if performed in an organised screening programme with careful monitoring of the quality and systematic evaluation of the outcomes, adverse effects and costs	(II)
	10. The available evidence suggests that the optimal interval for FS screening should not be less than 10 years and may even be extended to 20 years	(IV - C)
	11. There is limited evidence suggesting that the best age range for FS screening should be between 55 and 64 years. After age 74, average-risk FS screening should be discontinued, given the increasing co-morbidity in this age range	(III – C) (V - D)
	12. Limited evidence exists on the efficacy of colonoscopy screening in reducing CRC incidence and mortality. However, recent studies suggest that colonoscopy screening might not be as effective in the right colon as in other segments of the colorectum	(III - IV)
	13. Limited available evidence suggests that the optimal interval for colonoscopy screening should not be less than 10 years and may even extend up to 20 years	(III - C)
	14.Indirect evidence suggests that the prevalence of neoplastic lesions in the population below 50Cyears of age is too low to justify colonoscopic screening, while in the elderly population (75 years and above) lack of benefit could be a major issue. The optimal age for a single colonoscopy appears to be around 55 years. Average risk colonoscopy screening should not be performed before age 50 and should be discontinued after age 74.	(IV - C) (V - D)
	The impact on CRC incidence and mortality of combining sigmoidoscopy screening with annual or biennial FOBT has not yet been evaluated in trials. There is currently no evidence for extra benefit from adding a once-only FOBT to sigmoidoscopy screening	(II)
	New screening technologies under evaluation:There currently is no evidence on the effect of new screening tests under evaluation on CRC incidence and mortality (VI). New screening technologies such as CT colonography, stool DNA testing and capsule endoscopy should therefore not be used for screening the average-risk population.	(VI - D)
	DNA and other related new markers: Only tests for blood in faeces have been demonstrated to have the necessary characteristics tobe suitable for population screening. DNA and other related new markers are currently unsuitable for screening, either singly or as members of a panel of tests	(III - D)
123	La tamización con sangre oculta en materia fecal basada en guayaco reduce la mortalidad por cáncer colorrectal, pero no la mortalidad global.	Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A.
	La reducción en la mortalidad por cáncer colorrectal no es significativamente diferente para la tamización con sangre oculta en materia fecal anual frente a bienal.	Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A.
	La evidencia es conflictiva sobre cuál de las pruebas de SOMF (guayaco o inmunoquímicas) presenta mejores características operativas.	Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: D.
	La tamización con sigmoidoscopia o colonoscopia puede reducir la mortalidad por cáncer colorrectal.	Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.

	De acuerdo con la expectativa de vida de la población colombiana y la historia natural del cáncer colorrectal, la edad de finalización para la tamización de CCR es a los 70 años.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
	La estrategia de tamización para individuos asintomáticos mayores de 50 años corresponde a la sangre oculta en materia fecal con guayaco, con intervalos de tiempo de dos años.	Recomendación generada de estudio de costo efectividad.
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario?		
181	1. The USPSTF recommends screening for colorectal cancer using fecal occult blood testing, sigmoidoscopy, or colonoscopy in adults, beginning at age 50 years and continuing until age 75 years. The risks and benefits of these screening methods vary.	A
	2. The USPSTF recommends against routine screening for colorectal cancer in adults age 76 to 85 years. There may be considerations that support colorectal cancer screening in an individual patient.	C
	3. The USPSTF recommends against screening for colorectal cancer in adults older than age 85 years. Intervals for recommended screening strategies: •Annual screening with high-sensitivity fecal occult blood testing •Sigmoidoscopy every 5 years, with high-sensitivity fecal occult blood testing every 3 years •Screening colonoscopy every 10 years The recommendations do apply to those with first-degree relatives who have had colorectal adenomas or cancer, although for those with firstdegree relatives who developed cancer at a younger age, or with multiple affected first-degree relatives, an earlier start to screening may be reasonable.	D
123	No hay evidencia de buena calidad que muestre cuál de las diferentes estrategias de tamización reduce la mortalidad por cáncer colorrectal en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
	La estrategia de tamización para la población con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario con, por lo menos, dos casos diagnosticados sobre los 55 años o un caso índice diagnosticado por debajo de los 55 años debe ser colonoscopia cada diez años, la cual debe iniciar a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado.	Nivel de recomendación: 3. Grado de recomendación: D.
	La estrategia de tamización para la población con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario, con caso índice diagnosticado sobre los 55 años, debe ser colonoscopia cada diez años, la cual debe iniciar a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado. La segunda opción de tamización elegida fue igual a la población asintomática mayor de 50 años, la cual debe iniciar a los 40 años.	Nivel de recomendación: 3. Grado de recomendación: D.
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado?		
123	Las pruebas genéticas deberían ser ofrecidas a personas con PAF y a susfamiliares, previa consejería genética.	Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.
	Las pruebas genéticas están indicadas en las familias con algún miembroafectado de PAF, si la mutación específica de la familia ha sido identificada.	Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.

	La tamización con sigmoidoscopia comenzando de los 12 a los 15 años está indicada en aquellas personas que son portadoras de la mutación o en aquellas familias donde la mutación no ha sido identificada.	Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.
	La tamización con colonoscopia comenzando a los 15 a 18 años está indicada en aquellas personas con PAF atenuada.	Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.
	En pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF) con prueba genética positiva o en aquellas familias con criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal, la estrategia de tamización debe ser sigmoidoscopia anual a partir de la pubertad, hasta los 30-35 años de edad, luego se debe continuar la tamización cada cinco años.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
	Si hay diagnostico de PAF atenuado se recomendó realizar colonoscopia anual desde los 18 años.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario?		
123	La tamización con colonoscopia reduce la mortalidad por cáncer colorrectal en personas con CCNPH.	Nivel de evidencia: 2++. Grado de recomendación: B.
	Las pruebas genéticas deberían ser ofrecidas a personas con CCNPH y a sus familiares, previa consejería genética.	Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.
	Las pruebas genéticas están indicadas en las familias con algún miembro afectado de CCNPH, si la mutación específica de la familia ha sido identificada.	Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.
	La frecuencia óptima para la tamización con colonoscopia en este grupo de personas debe ser menor a tres años.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
	No hay evidencia que soporte cuál es la frecuencia óptima para la tamización con colonoscopia en este grupo de personas, pero existe consenso de que esta debe ser menor a tres años.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
	En la población con sospecha o antecedente familiar de cáncer colorrectal no polipoide hereditario (CCNPH), la estrategia de tamización debe ser colonoscopia cada dos años, desde los 20 a 25 años, o cinco a diez años antes de la edad del caso más joven diagnosticado en la familia.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de EnfermedadInflamatoria Intestinal?		

123	No hay evidencia de que la vigilancia en individuos con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal prolongue la supervivencia global.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
	La estrategia de tamización debe ser colonoscopia cada dos años o anual en pacientes con factores de riesgo, como la colangitis esclerosante.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
	El inicio de tamización con colonoscopia se debe realizar de la siguiente manera: si hay pancolitis a los ocho años después del diagnóstico o a los quince años después del diagnóstico si el compromiso es solo izquierdo.	Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
148	1. Offer colonoscopic surveillance to people with inflammatory bowel disease (IBD) whose symptoms started 10 years ago and who have: *ulcerative colitis (but not proctitis alone) or *Crohn´s colitis involving more than one segment of colon.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. Offer a baseline colonoscopy with chromoscopy and targeted biopsy of any abnormal areas to people with IBD who are being considered for colonoscopic surveillance to determine their risk of developing colorectal cancer.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	3. Offer colonoscopic surveillance to people with IBD as defined in 1.1.1 based on their risk of developing colorectal cancer determined at the last complete colonoscopy: *Low risk: offer colonoscopy at 5 years. *Intermediate risk: offer colonoscopy at 3 years. *High risk: offer colonoscopy at 1 year. For people with IBD who have been offered colonoscopic surveillance, continue to use colonoscopy with chromoscopy as the method of surveillance.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	4. For people with IBD who have been offered colonoscopic surveillance, continue to use colonoscopy with chromoscopy as the method of surveillance.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	PREGUNTA	NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuál es la estrategia óptima devigilancia para cáncer colorrectal e intervalosen individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon?		
115	The decision to undertake each colonoscopic surveillance examination should depend not only on adenoma characteristics, but also on the patient's age and wishes, and the presence of significant co-morbidity. The patient status should be established prior to attendance for each examination	(VI - A)
	The cut-off age for stopping surveillance is usually 75 years, but this should also depend upon patient wishes and co-morbidity	(VI - A)
	Following cessation of surveillance, individuals should be returned to the population screening programme.	(VI - C)
	Recommendations should not differ for patients with a family history who are found to have adenomas, unless it is suspected that they have one of the dominantly inherited conditions.	(III - B)
	For surveillance purposes, serrated adenomas (traditional serrated adenomas and mixed polyps with at least one adenomatous component) should be dealt with like any other adenoma; there are no data to suggest that different surveillance intervals are required	(VI - C)
123	La vigilancia pospolipectomía busca la detección de adenomas que pasaron desapercibidos en la primera evaluación o de nuevos adenomas, y esta debe realizarse con colonoscopia.	Nivel de recomendación: 2++. Grado de recomendación: B.

	En pacientes de bajo riesgo (uno o dos adenomas menores de 1 cm y con displasia de bajo grado) el intervalo de tiempo para la primera colonoscopia de vigilancia podría extenderse hasta los cinco años.	Nivel de recomendación: 2++. Grado de recomendación: B.
	En pacientes de alto riesgo (adenomas mayores o iguales a 1 cm, o con componente velloso, o con displasia de alto grado, o con más de tres adenomas, o con historia familiar de cáncer colorrectal), el intervalo de tiempo para la primera colonoscopia de vigilancia podría extenderse hasta los tres años.	Nivel de recomendación: 2++. Grado de recomendación: B.
	En la población con antecedentes de un pólipo adenomatoso menor de 1 cm y de bajo grado, la primera colonoscopia de vigilancia debe realizarse a los cinco años del diagnóstico.	Nivel de recomendación: 3. Grado de recomendación: D.
	La población con antecedentes de pólipos adenomatosos mayores de 1 cm, o con componente velloso, o con displasia de alto grado, o más de tres pólipos, o con antecedente familiar de cáncer colorrectal, la primera colonoscopia de vigilancia debe realizarse al año y, si esta es negativa, debe repetirse a los cinco años.	Nivel de recomendación: 3; Grado de recomendación: D.
148	1. Consider colonoscopic surveillance for people who have had adenomas removed and are at low risk of developing colorectal cancer	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. Offer colonoscopic surveillance to people who have had adenomas removed and are at intermediate or high risk of developing colorectal cancer	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	3. Use the findings at adenoma removal to determine people's risk of developing colorectal cancer	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	4. Offer the appropriate colonoscopic surveillance strategy to people with adenomas based on their risk of developing colorectal cancer as determined at initial adenoma removal • Low risk: consider colonoscopy at 5 years: – if the colonoscopy is negative (that is, no adenomas are found) stop surveillance – if low risk, consider the next colonoscopy at 5 years (with follow-up surveillance as for low risk) – if intermediate risk, offer the next colonoscopy at 3 years (with follow-up surveillance as for intermediate risk) – if high risk, offer the next colonoscopy at 1 year (with follow-up surveillance as for high risk). • Intermediate risk: offer colonoscopy at 3 years: – if the colonoscopy is negative, offer the next colonoscopy at 3 years. Stop surveillance if there is a further negative result – if low or intermediate risk, offer the next colonoscopy at 3 years (with follow-up surveillance as for intermediate risk) – if high risk, offer the next colonoscopy at 1 year (with follow-up surveillance as for high risk). • High risk: offer colonoscopy at 1 year. – if the colonoscopy is negative, or low or intermediate risk, offer the next colonoscopy at 3 years (with follow-up surveillance as for intermediate risk) – if high risk, offer the next colonoscopy at 1 year (with follow-up surveillance as for high risk).	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	5. Consider computed tomographic colonography1 (CTC) as a single examination if colonoscopy is not clinically appropriate (for example, because of comorbidity or because colonoscopy cannot be tolerated)	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	6. Consider double contrast barium enema as a single examination if CTC is not available or not appropriate.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación

	7. Consider CTC or double contrast barium enema for ongoing surveillance if colonoscopy remains clinically inappropriate, but discuss the risks and benefits with the person and their family or carers	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon?		
115	There is no evidence that patients in whom only small, distally located hyperplastic polyps are detected are at increased risk for colorectal cancer; therefore they should be offered routine screening.	(III - A)
	One or more large (10 mm) hyperplastic polyps or other non-neoplastic serrated lesions anywhere in the colon or multiple smaller lesions of these types in the proximal colon may confer an increased risk, but there are no data available to indicate appropriate surveillance intervals	(VI - B)
123	Ante la presencia de antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon, la estrategia de tamización debe ser igual a la de la población asintomáticamayor de 50 años.	Nivel de recomendación: 3. Grado de recomendación: D.
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuál es el mejor procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal?		
147	1. Advise the patient should that more than one investigation may be necessary to confirm or exclude a diagnosis of colorectal cancer.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. Offer colonoscopy as the initial investigation for patients without major comorbidity. If a lesion suspicious of cancer is detected, take a biopsy to obtain histological proof of diagnosis, unless it is contraindicated (for example patients with a blood clotting disorder).	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	3. Offer flexible sigmoidoscopy with barium enema as an alternative to colonoscopy for patients with major comorbidity. If a lesion suspicious of cancer is detected, perform a biopsy unless it is contraindicated.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	4. Consider computed tomographic (CT) colonography as an alternative to colonoscopy or flexible sigmoidoscopy with barium enema, if the local radiology service can demonstrate competency in this technique. If a lesion suspicious of cancer is detectedon CT colonography, offer a colonoscopy with biopsy to confirm the diagnosis, unless it is contraindicated.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?		
115	Endoscopic technique	
	There should be local policies and processes in place to optimise sedation and patient support in order to maximise tolerance and minimise risk of complications	(I - B)
	Because there is no clear benefit from a particular approach (I), and for practical reasons it is recommended that policies on the use of sedation should be adopted according to protocols based on national or pan-European guidelines, and must take into account historical context, the impact on the patient experience and costs.	(I - B)
	Carbon dioxide insufflation is recommended for colonic endoscopic procedures	(I - A)

	Carbon dioxide insufflation should be avoided in patients with COPD, known C02 retention or reduced pulmonary function (VI - A). The utilisation of magnetic endoscope imaging (MEI) technology may be considered for patients requiring colonoscopy, particularly when little or no sedation is used	(II - B)
	The use of variable stiffness colonoscopes is recommended for screening colonoscopy	(I - B)
	To achieve a high-quality colonoscopic examination it is necessary to perform a complete intubation of the colon and to carefully inspect the mucosa during withdrawal	(I - A)
	If the endoscopist doubts whether he/she is able to remove a high-risk lesion, the lesion must be appropriately documented and, if necessary, its position marked with a tattoo. The patient should then be referred elsewhere to have the lesion removed endoscopically or surgically	(VI - A)
	There should be auditable photo documentation of completion, preferably a panoramic image of the ileo-caecal valve and caecum, or a video clip with a respective snapshot	(VI - A)
	The unadjusted caecal intubation rate should be a prime indicator of quality of colonoscopy. The acceptable standard is >90%; >95% is desirable (see also Ch.3, rec. 3.11)	(III - A)
	There should be documentation and review of reasons for failed completion	(III - B)
	Endoscopic services must have processes in place to identify and record adverse outcomes occurring after the patient leaves the endoscopy unit	(VI - B)
	Quality of colonoscopy and removal of colorectal lesions	
	The risk stratification is based on accurate detection and complete removal of adenomas otherwise risk status will be underestimated	(III – A)
	Exams should be performed only after adequate bowel preparation i.e. without any residual stool or liquid in the lumen that could mask any suspicious area (see also Ch. 5, Rec. 5.22)	(VI – A)
	Exams should be complete to the caecum and there should be slow, careful inspection of the colonic mucosa during withdrawal of the scope (See Ch. 5, Rec. 5.35)	(I - A)
	Patients with a failed colonoscopy should, if possible, undergo repeat colonoscopy or an alternative complete colonic examination, particularly if they are in the high risk group	(VI - B)
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
En caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta, ¿cuál es el procedimiento diagnóstico recomendado para la detección del cáncer colorrectal?		
115	If a complete colonoscopy has not been performed either because the primary lesion precluded total colonoscopy, or for any other reason for failure to complete colonoscopy, the rest of the colon should be visualised radiologically before surgery if at all possible. This should be performed ideally by CT colography, or if this is not available, by high-quality double-contrast barium enema. If for any reason the colon is not visualised prior to surgery, complete colonoscopy should be carried out within 3 to 6 months of colectomy	(VI - B)
147	Offer patients who have had an incomplete colonoscopy: CT colonography, if the local radiology service can demonstrate competency in this technique or barium enema.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
148	1. Offer a repeat colonoscopy with chromoscopy if any colonoscopy is incomplete. Consider whether a more experienced colonoscopist is needed	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. Offer a repeat colonoscopy if any colonoscopy is incomplete. Consider whether a more experienced colonoscopist is needed	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuáles son los estudios para estadificación(de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal?		

65	PET is recommended for determining management and prognosis if conventional imaging is equivocal for the presence of metastatic disease.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	PET is recommended in the preoperative assessment of colorectal cancer liver metastasis prior to surgical resection.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
76	Staging (Diagnostic Imaging Guidelines Panel):	
	1. Prior to surgery patients with colon cancer should have full staging including adequate images of the chest (i.e., an X-ray) and abdomen.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. Prior to surgery patients with rectal cancer should have full staging including adequate images of the chest (i.e., an X-ray), abdomen and pelvis.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	3. CT or MRI scanning of the abdomen is recommended over ultrasound for detecting liver metastases.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	4. CT or MRI of the pelvis should be done to assess mesorectal margin status.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	5. If T and N category determinations will drive decisions on the use of neoadjuvant therapy, transrectal ultrasound or MRI with endorectal coil is recommended. Operator skill is more likely to influence the accuracy of transrectal ultrasound versus MRI with endorectal coil. It is likely that advances in technology will demonstrate similar staging accuracy for routine MRI versus MRI with endorectal coil.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
115	Patients with a proven screen-detected cancer should undergo pre-operative staging by means of CT scanning of the abdomen and pelvis Routine chest	(V - B)
	CT is not recommended	(III - D)
	Patients with screen-detected colon cancer that has not been adequately resected endoscopically should have surgical resection by an adequately trained surgeon	(III - A)
	Patients with a proven screen-detected rectal cancer should undergo pre-operative staging by means of CT scanning of the abdomen and pelvis (VI - B) Routine chest CT is not recommended (III - D)	(VI - B) - (III - D)
	Patients with a proven screen-detected rectal cancer should ideally undergo pre-operative local staging by means of MRI scanning of the pelvis in order to facilitate planning of pre-operative radiotherapy (III - B), although high-quality multi-slice CT scanning may provide adequate information (VI - C)	(III - B) - (VI - C)
147	1. Offer contrast enhanced CT of the chest, abdomen and pelvis to all patients diagnosed with colorectal cancer unless it is contraindicated. No further routine imaging is needed for patients with colon cancer	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. Offer MRI to assess the risk of local recurrence as determined by anticipated resection margin, tumour (T) and node (N) staging, to all patients with rectal cancer unless it is contraindicated	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	3. Offer endoluminal ultrasound to patients with rectal cancer if MRI shows disease amenable to local excision or if MRI is contraindicated.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación

	4. Do not use the findings of a digital rectal examination as part of the staging assessment	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	5.Offer contrast-enhanced CT of the chest, abdomen and pelvis to patients being assessed for metastatic colorectal cancer.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	6. All imaging should be discussed with the patient following review by the appropriate MDT.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	7. If the CT scan shows the patient may have extra-hepatic metastases that could beamenable to further radical surgery, a site-specialist MDT should decide whether a PET CT scan of the whole body is appropriate	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	8. If contrast-enhanced CT suggests disease in the pelvis, offer an MRI of the pelvis and discuss in the colorectal cancer MDT.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	9. If the diagnosis of extra-hepatic recurrence remains uncertain, keep the patient under clinical review and offer repeat imaging at intervals agreed between the healthcare professional and the patient.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	PREGUNTA	NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectalestadio 0 (TisN0) y estadio I?		
115	If there is clinical suspicion of a pT1 cancer, a site of excision should be marked with submucosal India ink	(VI - C)
	Where a pT1 cancer is considered high-risk for residual disease consideration should be given to completion colectomy along with radical lymphadenectomy, both for rectal cancer (II - A) and colon cancer (VI - A)	(II - A) - (VI - A)
	If surgical resection is recommended, consideration should be given to obtaining an opinion from a second histopathologist as variation exists in evaluating high risk features (see also Ch. 7, Rec. 7.7)	(VI - B)
	After excision of a pT1 cancer, a standardised follow-up regime should be instituted	(VI - A)
	The surveillance policy employed for high-risk adenomas is appropriate for follow-up after removal of a low-risk pT1 cancer (see Ch. 9, Rec. 9.16)	(III - B)
	Local excision alone should only be performed for T1 sm1 rectal cancers, and if the patient is fit for radical surgery	(III – B)
	In the patient in whom there is doubt about fitness for radical surgery, local excision of more advanced rectal cancer should be considered	(III - B)
	If a local excision is carried out, and the pT stage is T1 sm3 or worse, then radical excision should be performed if the patient is fit for radical surgery	(II- B)
	All patients undergoing radical surgery for rectal cancer should have mesorectal excision (II - A) by an adequately trained specialist surgeon	(VI - A)
	PREGUNTA	NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuál es el mejor manejo quirúrgicopara el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción?		

147	1.If considering the use of a colonic stent in patients presenting with acute large bowel obstruction offer CT of the chest, abdomen and pelvis to confirm the diagnosis of mechanical obstruction, and to determine whether the patient has metastatic disease or colonic perforation.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. Do not use contrast enema studies as the only imaging modality, in patients presenting with acute large bowel obstruction.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	3. A consultant colorectal surgeon should make the decision to insert a colonic stent in conjunction with an endoscopist or radiologist, or both, experienced in the use of colonic stents.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	4. Resuscitate patients with acute large bowel obstruction, then consider placing a self-expanding metallic stent to initially manage a left-sided complete or near-complete colonic obstruction.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	5. Do not place self-expanding metallic stents:in low rectal lesions or to relieve right-sided colonic obstruction or if there is clinical or radiological evidence of colonic perforation or peritonitis.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	6. Do not dilate the tumour before inserting the self-expanding metallic stent	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	7. Only a healthcare professional experienced in placing colonic stents who has access to fluoroscopic equipment and trained support staff should insert colonic stents.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	8. If a self-expanding metallic is suitable, attempt insertion urgently and no longer than 24 hours after patients present with colonic obstruction.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	PREGUNTA	NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?		
147	1.If both primary and metastatic tumours are considered resectable, site-specialist MDTs should consider initial systemic treatment followed by surgery, after full discussion with the patient. The decision on whether the operations are done at the same time or separately should be made by the site-specialist MDTs in consultation with the patient.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. If CT shows metastatic disease only in the liver and the patient has no contraindicationsto further treatment, the decision on further imaging to confirm the patient is suitable, or potentially suitable after further appropriate treatment, for liver surgery should be made by a specialist hepatobiliary MDT.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	3. If the CT scan shows the patient may have extra-hepatic metastases that could be amenable to further radical surgery, a site-specialist MDT should decide whether a PET CT scan of the whole body is appropriate.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	PREGUNTA	NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿En qué casos está indicada la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal?		
115	Where appropriate, laparoscopic colorectal surgery should be considered	(I - A)

	Patients undergoing surgery for rectal cancer may be considered for laparoscopic surgery	(I - B)
147	1. Laparoscopic (including laparoscopically assisted) resection is recommended as an alternative to open resection for individuals with colorectal cancer in whom both laparoscopic and open surgery are considered suitable.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. Laparoscopic colorectal surgery should be performed only by surgeons who have completed appropriate training in the technique and who perform this procedure often enough to maintain competence. The exact criteria to be used should be determined by the relevant national professional bodies. Cancer networks and constituent Trusts shouldensure that any local laparoscopic colorectal surgical practice meets these criteria as part of their clinical governance arrangements.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	3. The decision about which of the procedures (open or laparoscopic) is undertaken should be made after informed discussion between the patient and the surgeon. In particular, they should consider:the suitability of the lesion for laparoscopic resection, the risks and benefits of the two procedures ,the experience of the surgeon in both procedures.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
PREGUNTA		NIVEL DE EVIDENCIA – GRADO DE RECOMENDACION
¿Cuáles son las opciones de tratamiento neoadyuvantepara pacientes con cáncer de recto?		
147	1. Offer preoperative chemoradiotherapy with an interval to allow tumour response and shrinkage, or SCPRT then immediate surgery to patients with moderate-risk locally advanced rectal cancer (see Table 3.1 for risk groups).	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	2. Offer preoperative chemoradiotherapy with an interval to allow tumour response and shrinkage to patients with high-risk locally advanced rectal cancer (see Table 3.1 for riskgroups).	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	3. Do not offer preoperative chemoradiotherapy solely to facilitate sphincter-sparing surgery.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	4. Do not routinely offer preoperative chemotherapy alone for patients with locally advanced colon or rectal cancer unless as part of a clinical trial.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	5. Offer preoperative chemoradiotherapy with an interval to allow tumour response and shrinkage, or SCPRT then immediate surgery to patients with moderate-risk operable rectal cancer (see Table 3.1 for risk groups).	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	6. Offer preoperative chemoradiotherapy with an interval to allow tumour response and shrinkage, (rather than SCPRT) to patients with high-risk operable rectal cancer (see Table 3.1 for risk groups).	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	7. Assess pathological staging after surgery before deciding whether to offer adjuvant chemotherapy.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación
	8. Offer adjuvant chemotherapy, to reduce the risk of local and systemic recurrence, to patients with stage II (high risk) and III rectal cancer.	La guía fuente no describe nivel de evidencia/grado de recomendación

Anexo 13. Herramienta 13. Consistencia en la búsqueda de literatura de las guías de práctica clínica adaptadas

Sumario de contenido	GUÍAS																											
	65			76			115			123			140			147			148			150			181		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, ¿la búsqueda de la evidencia fue comprensible?	√			√			√			√			√			√			√			√			√		
Los autores tuvieron una pregunta clínica claramente focalizada (población, intervención, desenlace)	√			√			√			√			√			√			√			√			√		
*Se consultaron bases de datos apropiadas para buscar las guías fuente.	√			√			√			√			√			√			√			√			√		
*Sitios de internet fueron consultados para buscar las guías fuente.			√	√			√					√	√				√		√					√	√		
Se describen los años cubiertos en la búsqueda	√			√			√			√			√			√			√			√			√		
Se describen los idiomas cubiertos por la búsqueda			√	√				√				√	√			√			√					√			√
Se describenlas palabras clave utilizadas	√			√			√			√			√			√			√			√			√		
Se describe la combinación de palabras clave	√			√			√			√			√			√			√			√			√		

Sumario de contenido	GUÍAS																											
	65			76			115			123			140			147			148			150			181		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
La estrategia de búsqueda detallada es provista por la Guía	√			√			√			√			√			√			√			√			√		
Fueron usados métodos de "bola de nieve"		√				√			√		√			√			√				√			√				√
Fue completada una búsqueda manual de la lista de referencias		√				√			√		√			√			√		√				√		√			
Expertos locales y/o sociedades fueron consultados para las recomendaciones de la guía	√			√				√		√			√			√			√				√					√
En general, ¿fue evitado el sesgo en la selección de los artículos?	√				√				√	√			√			√			√					√	√			
Los criterios de inclusión y exclusión fueron reportados	√			√				√		√			√			√			√					√	√			
El número de personas que seleccionaron y analizaron los datos está documentado	√				√				√	√				√				√	√					√	√			
El procedimiento para resolver desacuerdos está descrito			√			√			√			√		√				√	√					√				√
El número de referencias analizadas está documentado	√					√			√	√			√			√			√					√	√			
El número de referencias excluidas está documentado			√			√			√	√			√			√			√					√	√			
Las razones para la exclusión de las referencias son dadas			√		√				√	√					√		√		√					√	√			

Sumario de contenido	GUÍAS																											
	65			76			115			123			140			147			148			150			181		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
Los criterios para inclusión y exclusión son clínica y metodológicamente válidos	√			√				√		√			√			√			√					√	√		
Las razones para la exclusión están de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión			√		√				√	√					√		√		√					√	√		
El proceso para la selección de la evidencia está adecuadamente descrito	√				√				√	√			√			√			√					√	√		

*Estos ítems fueron considerados para evidencia en general, no solo para búsqueda de guías fuente.

Anexo 14. Herramienta 14. Validez científica de las guías (consistencia de la evidencia, su interpretación y las recomendaciones)

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con riesgo promedio para esta condición?	GPC 115			GPC 123			GPC 181		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida		**X**		**X**			**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.		X		X			X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.			X	X			X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X			X			X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).		X			X		X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.			X	X			X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A			N/A			N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**			**X**			**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X			X			X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X			X				X	
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X			X			X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.		X			X				X
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X			X			X		
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**			**X**			**X**		
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X			X			X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X			X			X		

COMENTARIOS	Los métodos de aleatorización utilizados por los ECA incluidos son mencionados, pero no descritos en detalle. No se describen los criterios de inclusión y exclusión. Las razones para excluir estudios no son dadas con claridad.No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos.	Se presentan datos generales de los estudios secundarios incluidos, sin embargo no se presenta en detalle la información solicitada en el ítem	

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario?	GPC 123			GPC 181		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**			**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X			X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X			X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X			X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).		X		X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X			X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A			N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**			**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X			X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X				X	
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X			X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.		X				X
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X			X		
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**			**X**		
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X			X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X			X		
COMENTARIOS	Se presentan datos generales de los estudios secundarios incluidos; sin embargo, no se presenta en detalle la información solicitada en el ítem					

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos	**GPC 123**

en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado?	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).		X	
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.		X	
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X		
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**		
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X		
COMENTARIOS	Se presentan datos generales de los estudios secundarios incluidos, sin embargo no se presenta en detalle la información solicitada en el ítem		

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario?	**GPC 123**		
	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).		X	
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X		

El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.		X	
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X		
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**		
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X		
COMENTARIOS	Se presentan datos generales de los estudios secundarios incluidos, sin embargo no se presenta en detalle la información solicitada en el ítem		

¿Cuál es la estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de EnfermedadInflamatoria Intestinal?	GPC 123			GPC 148		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**			**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X			X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X			X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X			X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).		X		X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X			X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A			N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**			**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X			X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X			X		

Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X			X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.		X				X
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X					X
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**				**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X			X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X				X	
COMENTARIOS	Se presentan datos generales de los estudios secundarios incluidos, sin embargo no se presenta en detalle la información solicitada en el ítem					

¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalosen individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon?	GPC 115			GPC 123			GPC 148		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**			**X**			**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.		X		X			X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.			X	X			X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X			X			X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X				X		X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.			X	X			X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A			N/A			N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**			**X**			**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X			X			X		

Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.		X		X			X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.		X		X			X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X				X				X
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X			X					X
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**			**X**				**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X			X			X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X			X				X	
COMENTARIOS	No se describe los criterios de inclusión y exclusión. Las razones para excluir estudios no son dadas con claridad.No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos.			Se presentan datos generales de los estudios secundarios incluidos, sin embargo no se presenta en detalle la información solicitada en el ítem					

¿Cuál es la estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon?	**GPC 115**			**GPC 123**		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**			**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.		X		X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.			X	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X			X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X				X	
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.			X	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A			N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**			**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X			X		

Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X			X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X			X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X				X	
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X			X		
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**			**X**		
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X			X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X			X		
COMENTARIOS	No se describe los criterios de inclusión y exclusión. Las razones para excluir estudios no son dadas con claridad.No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos.			Se presentan datos generales de los estudios secundarios incluidos, sin embargo no se presenta en detalle la información solicitada en el ítem		

¿Cuál es el mejor procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal?	GPC 147		
	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		

Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.		X	
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.		**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente		X	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X		
COMENTARIOS	No se llevó a cabo un meta-análisis de los estudios incluidos para esta pregunta		

¿Cuáles son los estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima?	**GPC 115**		
	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.		X	
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.			X
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.			X
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.			X
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.		X	
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X		
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.		**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.		X	
COMENTARIOS	No se describe los criterios de inclusión y exclusión. Las razones para excluir estudios no son dadas con claridad.No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos.		

En caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea	**GPC 115**	**GPC 147**	**GPC 148**

incompleta, ¿cuál es el procedimiento diagnóstico recomendado para cáncer colorrectal?	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida		**X**		**X**			**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.		X		X			X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.			X	X			X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.		X		X			X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X			X			X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.			X	X			X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A			N/A			N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		**X**				**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X			X			X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.		X		X			X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X			X			X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X			X					X
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describe adecuadamente.	X				X				X
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**				**X**			**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X				X		X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X			X				X	

COMENTARIOS	No se describe los criterios de inclusión y exclusión. Las razones para excluir estudios no son dadas con claridad.No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos.	No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos.	

¿Cuáles son los estudios para estadificación(de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal?	GPC 65			GPC 76			GPC 115			GPC 147		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida		**X**		**X**					**X**	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X			X					X	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.		X		X					X	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.		X		X				X		X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X			X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).		X				X			X	X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X			X					X	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A			N/A			N/A			N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**			**X**				**X**		**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X				X			X		X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X			X					X	X		

Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X			X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X			X				X		X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.			X	X				X		X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.		X				X	X				X	
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**					**X**			**X**		**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X					X			X		X	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X			X				X		X		
COMENTARIOS				No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos.No se describe el nivel de la evidencia ni la fuerza de las recomendaciones.			La guía no presenta tablas de evidencia de todos los estudios en los que soporta las recomendaciones para esta pregunta.No se describe los criterios de inclusión y exclusión. Las razones para excluir estudios no son dadas con claridad.No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos.			No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos para esta pregunta.		

¿Cuál es el manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I?	**GPC 115**		
	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.		X	
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.			X
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).		X	

El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.			X
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.		X	
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.		X	
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X		
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.		**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente		X	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X		
COMENTARIOS	No se describe los criterios de inclusión y exclusión. Las razones para excluir estudios no son dadas con claridad.No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos.		

¿Cuál es el mejor manejo quirúrgicopara el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción?	**GPC 147**		
	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida			**X**
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		

Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.		X	
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.			**X**
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente		X	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X		
COMENTARIOS			

¿Cuáles son las opciones de tratamiento quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal metastásico?	**GPC 147**		
	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.		X	
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.		**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente		X	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X		
COMENTARIOS			

¿En qué casos está indicada la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal?	**GPC 115**			**GPC 147**		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**			**X**		

Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.		X		X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.			X	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X			X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X			X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.			X	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A			N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**			**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X			X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X			X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.		X		X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X			X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X				X	
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**				**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X				X	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X			X		
COMENTARIOS						

¿Cuáles son las opciones de tratamiento neoadyuvante para pacientes con cáncer de recto?	**GPC 147**		
	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		

Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.		X	
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.		**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente		X	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X		
COMENTARIOS			

¿En que casos está indicada la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II?	**GPC 147**		
	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.			X
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.	X		
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.			X
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		

Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.		X	
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.		**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente		x	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	x		
COMENTARIOS	Se llevó a cabo un análisis agrupado de datos.		

¿Cuáles son las opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III?	**GPC 147**		
	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.		X	
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.		**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente		x	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	x		
COMENTARIOS			

¿Cuáles son las opciones detratamiento sistémico en	**GPC 140**	**GPC 147**	**GPC 150**

pacientes con cáncer colorrectal metastásico?	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general, la evidencia fue válida	**X**			**X**					**X**
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X			X			X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.	X			X					X
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X				X		X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X			X					X
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X			X					X
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A		x				N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**			**X**			**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X					X	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X			X				X	
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X			X			X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X			X			X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.		X			X				X
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.		**X**			**X**		**X**		
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente		X			X		X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X			X			X		

COMENTARIOS	No se llevó a acabo meta-análisis de los estudios incluidos. La calidad de los estudios fue evaluada con los criterios Jadad.	No se realizó meta-análisis porque la evidencia no era directamente comparable, un ejercicio de modelamiento indirecto conocido como Comparación Combinada de Tratamiento (Mixed Treatment Comparison) fue llevado a cabo.			

¿Cuál es la mejor estrategia de seguimiento y con que periodicidad debe realizarse en pacientes con cáncer colorrectal tratado?	GPC 65			GPC 76			GPC 115			GPC 147		
	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO	SI	No está seguro	NO
En general , la evidencia fue válida		**X**		**X**					**X**	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.	X			X					X	X		
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.		X		X					X	X		
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.		X		X				X		X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X			X			X			X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).		X				X	X			X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.	X			X					X	X		
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A			N/A			N/A			N/A	
Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**			**X**			**X**			**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X				X		X			X		

Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X			X			X			X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X			X			X			X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X			X			X			X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.			X	X			X			X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.		X				X	X				X	
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**					**X**	**X**				**X**	
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X					X	X				X	
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X			X			X			X		
COMENTARIOS				No se llevó a cabo meta-análisis de los estudios incluidos. No se describe el nivel de la evidencia ni la fuerza de las recomendaciones.								

¿Cuáles deben ser los estándares de calidaddel reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas (colon y recto), y otros especímenes (mucosectomía)?	**GPC 115**		
	SI	No está seguro	NO
En general , la evidencia fue válida	**X**		
Dada la estrategia de búsqueda, el riesgo de que no se haya tenido en cuenta evidencia relevante es bajo.		X	
Los criterios para seleccionar la evidencia son explícitos.			X
Los escenarios y protocolos de los estudios seleccionados se ajustan a la pregunta clínica.	X		
Los desenlaces fueron clínicamente relevantes (por ejemplo, la duración de la supervivencia libre de enfermedad podría considerarse demasiado débil como evidenciacomparada con la supervivencia global).	X		
Los criterios usados para evaluar la calidad y validez de los estudios seleccionados se reportaron adecuadamente (tipos de estudios, métodos de aleatorización, permanencia de los pacientes en los grupos asignados, etc.).	X		
El riesgo de que se haya reportado evidencia sesgada es bajo.			X
El análisis estadístico fue apropiado cuando se llevó a cabo un meta-análisis. Se hicieron análisis de sensibilidad y pruebas de heterogeneidad.		N/A	

Coherencia entre la evidencia y las recomendaciones.	**X**		
La evidencia fue directa. Los pacientes y las intervenciones incluidas en los estudios fueron comparables a aquellas a quienes se dirigían las recomendaciones.	X		
Las conclusiones fueron respaldadas por los datos y/o los análisis; los resultados fueron consistentes entre los estudios. Cuando existieron inconsistencias en los datos, se aplicó y reportó un juicio adecuado.	X		
Las conclusiones son clínicamente relevantes. (La significancia estadística no siempre es equivalente a la significancia clínica).	X		
Las conclusiones derivadas de los datos apuntan a la efectividad/inefectividad de la intervención y la recomendación está escrita de manera concordante.	X		
Existe alguna justificación para recomendar o no recomendar la intervención aunque la evidencia sea débil.	X		
La jerarquía de la fuerza de la evidencia se describeadecuadamente.	X		
En general, la calidad científica de esta recomendación no presenta riesgos de sesgo.	**X**		
La fuerza de la evidencia que sustenta la recomendación se encuentra descrita y justificada adecuadamente	X		
Los riesgos y los beneficios han sido ponderados.	X		
COMENTARIOS			

Anexo 15. Tablas de adaptación y tablas grade

Tabla 5.3.1 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con riesgo promedio de desarrollar CCR	Sangre Oculta en Materia fecal	Mortalidad Tasa de detección Valor predictivo positivo	Hay buena evidencia que lainvitación a la detección con SOMF usando la prueba de guayaco reduce la mortalidadporcáncer colorrectal en aproximadamente 15%en poblaciones a riesgo promedio de apropiada edad (I)	Tres revisiones sistemáticas han evaluado la evidencia de la eficacia del tamizaje con SOMF por guayaco (Heresbach y col. 2006; Hewitson y col. 2007; Kerr y col. 2007). Todas las revisiones incluyeron los estudios clínicos controlados aleatorizados de Minnesota, Nottingham y Funen, los cuales comparan el tamizaje con SOMF por guayaco con no tamizar (Mandel y col. 1993; Hardcastle y col. 1996; Kronborg y col. 1996). Adicionalmente la revisión Cochrane de Hewitson también incluyó los resultados no publicados (en aquella época) del estudio de Goteborg (Lindholm, Brevinge & Haglind 2008), mientras que la revisión de Heresbach incluyó el estudio aleatorizado en bloques de Burgundy (Faivre y col. 2004). Las tres revisiones encontraron una reducción significativa de la mortalidad por CCR: el riesgo relativo de morir por CCR en el brazo de tamizaje comparado con el brazo control varía del 0.84 al 0.86, implicando una reducción del 14% al 16% en la mortalidad por CCR. Se encontró que el tamizaje con SOMF por guayaco no tiene un efecto sobre la mortalidad global (Hewitson y col. 2007) En un análisis de subgrupos, Heresbach demostró que la reducción en la mortalidad por CCR estaba confinada a los primeros 10 años de tamizaje (seis rondas) y que la mortalidad por CCR no se redujo durante los siguientes 5 a 7 años ni durante la segunda fase (8 a 16 años después del comienzo de la tamización) del estudio de tamizaje Minnesota (Heresbach y col 2006).	I
			Hay evidenciarazonable de Ensayos Clínicos	Hasta la fecha, solo ha habido un estudio clínico aleatorizado controlado evaluando la eficacia del tamizaje con SOMF por inmunoquímica. En este estudio, se realizó un único	

			Aleatorizados (II) que el tamizaje con SOMF porinmunoquímica reduce la mortalidad de cáncer rectal, y desde estudios de casos y controles (IV) que reduce la mortalidad global de cáncer colorrectal Evidencia adicional indica que las Sangre Oculta en Materia Fecal (SOMF) porinmunoquímica es	tamizaje con SOMF por inmunoquímica a 94423 individuos. Después de 8 años, se encontró una reducción estadísticamente significativa del 32% en la mortalidad por cáncer rectal, pero no en la mortalidad por cáncer de colon o en la mortalidad global por CCR (Zheng y col. 2003). Hay dos salvedades concernientes a este estudio: en primer lugar el seguimiento de la prueba positiva se realizó con sigmoidoscopia flexible, lo cual explicaría la falta de efectividad en el colon. Adicionalmente, se basó en municipios y no en individuos. Tres estudios japoneses de casos y controles evaluaron la eficacia de SOMF por inmunoquímica (Saito y col. 1995; Saito y col. 2000; Nakajima y col. 2003). Los tres estudios encontraron una reducción significativa en la mortalidad por CCR, entre el 23% al 81%, dependiendo del estudio y los años transcurridos desde la última prueba SOMF por inmunoquímica. Las sociedades clínicas han argumentado que podría ser apropiado implementar una nueva prueba de tamización sin un estudio clínico controlado aleatorizado sobre mortalidad por CCR si hay evidencia es convincente en cuanto a que la prueba tiene: 1) un rendimiento al menos comparable (sensibilidad y especificidad) para detectar cánceres y adenomas; 2) es igualmente aceptable para los pacientes y 3) tiene tasas de complicación y costos comparables o más bajos (Winawer y col. 1997). Esta evidencia se encuentra disponible para SOMF por inmunoquímica: ha habido 13 estudios poblacionales de tamizaje que comparan las características de rendimiento de la SOMF por guayaco y por inmunoquímica (Allison y col. 1993; Castiglione y col. 1996; Rozen, Knaani, Samuel 2000; Zappa y col 2001; Ko, Dominitz & Nguyen 2003; Wong y col. 2007; Dancourt y col. 2008; van Rossum y col. 2008). Aunque los estudios usaron diferentes pruebas y protocolos con ligeras variaciones, los resultados de estos estudios mostraron consistentemente que la SOMF por inmunoquímica tiene una sensibilidad significativamente mayor para adenomas avanzados y cáncer que la SOMF por guayaco (Hemoccult II). Para algunos puntos de corte de referencia, la SOMF por inmunoquímica, fue aun más específica. A diferencia de la SOMF por guayaco, la utilidad de la SOMF por inmunoquímica ha sido demostrada en un solo estudio clínico controlado aleatorizado(van Rossum y col. 2008); sin embargo la superioridad analítica de las pruebas inmunoquímicas las ha convertido recientemente en la prueba de elección para programas de tamizaje en cáncer colorrectal. La SOMF por guayaco se usa para tamizaje la población del Japón desde 1992 (Saito 2007) y el OC-Sensorfue aprobada para su uso en los Estados Unidos por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en 2001. La SOMF por inmunoquímica es usualmente 10 veces más costosa que la SOMF por guayaco	

			superior a laSangre Oculta en Materia Fecal (SOMF) por guayaco con respecto a la tasa de detección y los valores predictivos positivos para los adenomas y el cáncer	(Fraser 2008). El alto costo del kit de prueba para SOMF por inmunoquímica puede compensarse con el uso de analizadores automatizados lo cual permitiría reducir costos de personal. Además,la SOMF por guayaco puede requerir el uso de múltiples tarjetas de prueba, mientras que con la SOMF por inmunohistoquímica solo se requiere una prueba debido a su adecuada sensibilidad y especificidad clínica. Las pruebas inmunoquímicas confieren un incremento en la especificidad para la hemoglobina humana y al usar sistemas de detección de sensibilidad, se incrementa la sensibilidad de la prueba en bajas concentraciones de sangre. La SOMF por inmunoquímica usualmente tiene límites de detección de menos de 0.2 mg/g de heces y puede detectar cantidades tan pequeñas como 0.3 ml de sangre adicionada a una muestra de heces (Saito 1996). La SOMF por inmunoquímica provee oportunidades para hacer un mejor tamizaje poblacional. Hem-SP, OC-Sensor y FOB Gold utilizan sistemas de medición de espectrofotometría, a veces con dispositivos acoplados de carga (CCD) para medir el grado de aglutinación, turbidez o el color generado por la prueba. La medición con instrumentos automatizados incrementa el rendimiento de la prueba y la precisión de la medición y elimina el sesgo del usuario (Fraser y col. 2008). La instrumentación también provee la oportunidad de ajustar manualmente el punto de corte por debajo del cual la prueba es reportada como negativa. Mientras que las mediciones realizadas sobre la muestra fecal tamponada usando un analizador automático pueden ser cuantitativas, la imposibilidad de proveer una muestra reproducible significa que estos sistemas no deben ser considerados como capaces de proporcionar resultados fiables de las pruebas cuantitativas. Tanto la SOMF por guayaco como la inmunoquímica deben ser consideradas como pruebas semicuantitativas aunque la prueba inmunoquímica sea analíticamente superior. Respecto a la sensibilidad analítica, no ha sido posible ajustarla para las pruebas de SOMF y por lo tanto, ajustar la proporción de pruebas positivas. La posibilidad de ajustar la sensibilidad todavía no se encuentra disponible para la SOMF por guayaco, con la excepción del proceso de hidratar el espécimen previo a la prueba. Con la prueba Hemoccult SENSA este procedimiento incrementa la sensibilidad a expensas de la especificidad, incrementando por lo tanto, la tasa de falsos positivos (Mandel y col. 1993; Ransohoff & Sandler 2002). La especificidad analítica en el contexto de las pruebas de SOMF implica la habilidad de la	

				prueba para detectar sangre humana sin interferencia de otros componentes endógenos o exógenos de las heces. La especificidad analítica no incluye la interferencia producida por sangre de origen fisiológico o patológico, denominada interferencia biológica, ya que ésta no es resultado de una debilidad en el sistema analítico. La evidencia sugiere que aunque la SOMF por guayaco está abierta a la interferencia originada por la dieta, ésta no es substancial y se reporta que se niega en un tiempo de retraso de al menos 48 horas entre la recolección de la muestra y el análisis (Sinatra, St John % Young 1999). Una revisión sistemática del efecto de la dieta sobre la SOMF por guayaco demostró que las restricciones dietarias eran innecesarias (Pignone y col. 2001), pues ninguno de los 5 estudios encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los que se realizaron restricciones dietarias, de medicamentos y de vitamina C comparado con un grupo control sin restricciones dietarias (meta-análisis: diferencia absoluta en la tasa positiva 0%;IC 95%, -1% a 1%). Un estudio de cohorte conducido en Israel por Rozen, Knaani & Samuel (1999) sobre 944 sujetos asintomáticos que atendieron a un programa de tamizaje para CCR (edad promedio de 60.2±11.1), reportó una tasa positiva global para SOMF por guayaco de 7.5%, mientras que se encontró neoplasia en 16 (22.5%) de los sujetos con SOMF por guayaco positiva. Entre sujetos con y sin restricciones dietarias, las tasas positivas fueron 7.2% y 5.5% respectivamente (p=0.26). Estas tasas son marcadamente más altas que aquellas observadas en los pilotos de tamizaje de Inglaterra (1.6% en Inglaterra y 2.1% en Escocia con un promedio de 1.9%) y son observadas ahora en el programa de tamizaje el cual no contemplan restricciones dietarias (UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group 2004). La SOMF por inmunoquímica aporta una mejora significativa a la especificidad analítica. El uso de un anticuerpo específico contra la globina humana hace poco probable la reactividad cruzada con la hemoglobina dietaria y el método usado para detectar la reacción del anticuerpo también se puede hacer, mayormente sin interferencia de la dietaria. No se han publicado estudios que demuestren si los agentes reactantes usados en las pruebas inmunoquímicas detecten variantes de hemoglobina. Una evaluación reciente mostró que con HbA1c, HbS, HbC, HbD, HbE y HbF usando las pruebas Hem-SP/MagStream HT, OC-Sensor/Diana y FOB Gold Sentinal Systems, solo HbF mostró pobre recuperación y podría dar resultados falsos negativos (Lamph y col. 2009). Con respecto a interferencias biológicas como las causadas por la aspirina o los AINES, un estudio clínico controlado aleatorizado doble ciego (Greenberg, Cello & Rockey 1999) y un estudio de cohorte (Kahi & Imperiale 2004)investigaron, si el uso regular de éstos medicamentos era un factor de riesgo para un resultado de SOMF falso positivo. El estudio	

				doble ciego encontró que a corto plazo, el uso de una dosis baja de aspirina no causaba suficiente daño intestinal para generar resultados falsos positivos de SOMF (número de erosiones gastrointestinales en el grupo aspirina: 6/30 (20%); placebo: 1/10 (10%) p = 0.66). El estudio de Kahi no mostró diferencias en la prevalencia de hallazgos colonoscópicos que pudieran explicar potencialmente un resultado falso positivo entre los usuarios regulares de Aspirina o AINES y los no usuarios, aun después de ajustar por factores que afectan el riesgo de una lesión que pudiera contar para un falso positivo (diferencia absoluta 2% (IC 95% -10 – 14), p = 0.7).Un reporte reciente de Levi y col. (2009) demostró un incremento en la sensibilidad pero sin pérdida de especificidad de una prueba en SOMF por inmunoquímica para la detección de cáncer y adenomas avanzados en quienes usaban aspirina/AINES o anticoagulantes. Los anticoagulantes pueden ser otra fuente de interferencia biológica y su efecto sobre la tasa de falsos positivos en un programa de tamizaje poblacional con SOMF se ha evaluado en dos estudios. El estudio de cohorte conducido por Clarke y col. (2006) mostró que tomar medicación anticoagulante al momento de realizar la prueba, se asoció con un incremento estadísticamente significativo del 6.4% en la tasa de colonoscopias negativas; el diagnóstico de neoplasia colorrectal fue mayor en el grupo sin anticoagulantes que en la cohorte con esta medicación (56.5% vs 47.5%; diferencia absoluta 9%, p =0.012).Bini, Rajapaksa & Weinshel (2005) evaluaron pacientes que usaban Warfarina dentro del programa del sistema estadounidense de salud; el valor predictivo positivo de la SOMF para lesiones gastrointestinales consistentes con pérdida de sangre oculta en pacientes que tomaban Warfarina fue similar al del grupo control de sujetos con una SOMF positiva que no estaban utilizando anticoagulantes (59.0%, IC 95%: 52.3–65.8%; 53.8%, IC 95%: 47.0–60.6%; p=0.27). Finalmente la calidad de la muestra es otro factor muy importante. La estabilidad de la hemoglobina en heces es una consideración importante cuando se selecciona una prueba. Los restos del Hemo utilizados en la prueba de guayaco son más estables que los utilizados en la prueba inmunoquímica. El transporte de una muestra no hidratada como la utilizada en la mayoría de los kits de prueba de guayaco, provee mayor estabilidad que las muestras transportadas en húmedo como sucede en el caso de la SOMF por inmunoquímica. El periodo de tiempo aceptable entre el muestreo y la prueba es definido por los fabricantes del producto en las instrucciones de uso. Para SOMF por guayaco el periodo máximo es usualmente entre 14 y 21 días; para la SOMF por inmunoquímica es mucho menor. Young y col. demostraron el deterioro de muestras húmedas en un estudio que uso SOMF por guayaco en 1996 (Young, Sinatra & St John 1996). El reporte de Pearson, Bennitt & Halloran (2000) ilustró la influencia del excesivo transporte de la muestra, el almacenamiento a altas	

				temperaturas y la exposición a la luz solar en 12 kits de sangre oculta. Posteriormente en el 2006 (Bennitt, Burtonwood & Halloran 2006) reportaron el efecto del tiempo de almacenamiento sobre cuatro pruebas de SOMF por guayaco, pasando de resultado positivo a negativo y siendo el cambio mucho más marcado en las pruebas que presentaban el menor límite de detección. Para la SOMF por guayaco, un estudio de Faure y col. (2003) observó que la tasa positiva de Hemoccult II en un programa de tamización a 10 años presentó un cambio significativo entre 1.61% en el verano y 2.80% durante el invierno; la tasa positiva disminuyó de 74,0% a 4 °C en presencia de gel de sílice a 68,0% a 30 °C en presencia de agua (p = 0,52). En este estudio, la disminución de la tasa positiva debido a la presencia de humedad fue estadísticamente significativa (84,0% a 4°C y una humedad del 100%, 58,0% a 25°C con gel de sílice, p = 0,007). La estabilidad de la hemoglobina en los sistemas húmedos de recolección utilizados por la mayoría de las pruebas por inmunoquímica es pobre en comparación con el grupo hemo utilizado en las pruebas por guayaco. La concentración de la hemoglobina en las soluciones buffer después de tomar la muestra puede ser muy baja, lo cual puede hacer que la molécula sea susceptible a descomposición; los buffers que son ricos en proteínas pueden ayudar a estabilizar la hemoglobina. Vilkin y col. (2005) y Rozen y col. (2006) mostraron que a lo largo de 21 días no se presentaron cambios significativos a 4°C o 20°C pero si se observó una caída de 3.7% ± 1.8 a 28°C con la prueba inmunoquímica utilizada. Las bajas concentraciones de hemoglobina detectables en pruebas por inmunoquímica aumentan la susceptibilidad a problemas de estabilidad. Si bien la estabilidad de la muestra no ha sido una dificultad importante para los programas que utilizan SOMF por guayaco, es probable que lo sea en aquellos que utilizan la recolección de muestras en húmedo con SOMF por inmunoquímica. El tiempo aceptable entre la recolección y el análisis está marcadamente influenciado por la temperatura ambiente durante el almacenamiento y el transporte, y esto dependerá de las condiciones de transporte y del clima. Entre diciembre de 2008 y mayo de 2009, el Programa de tamizaje de Australia encontró problemas de estabilidad en el sistema Haem-ST/MagStream HT (Australian Government 2009). Los niveles de positividad se redujeron notablemente durante un período de 6 meses, y los participantes requirieron de nuevas pruebas. Las temperaturas muy altas en verano y la introducción de un nuevo buffer con una menor concentración de proteínas pueden haber contribuido a la inestabilidad de la hemoglobina en este programa y la consiguiente reducción de las tasas de positividad. Un reciente informe describe el análisis retrospectivo de la hemoglobina medida a lo largo de varios años por el programa de tamizaje en el norte de Italia (Grazzini y col. 2010). El estudio revela la variación estacional significativa en las tasas de positividad de la prueba inmunoquímica que puede atribuirse a las temperaturas	

				altas del verano. Estas condiciones presentan un desafío práctico para la organización de programas de cribado basados en SOMF por inmunoquímica. En 2007, Kerr publicó una revisión sistemática de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (NZHTA) de Nueva Zelanda, que tenía el objetivo de identificar la evidencia internacional para la efectividad clínica y económica de las pruebas de detección de cáncer colorrectal (Kerr et al. 2007). Esta revisión concluyó que "hay evidencia definitiva limitada con respecto al rendimiento superior de las pruebas inmunoquímicas sobre las pruebas con guayaco. Sin embargo la evidencia de estudios transversales sugiere que las prueba inmunoquímica HemeSelect, *Beckman Coulter Inc. Fullerton, CA, USA* es comparable o superior a la prueba con guayaco.Las conclusiones sobre este tema deberían ser revisadas, si se dispone de evidencia más fiable sobre el rendimiento comparativo de las pruebas de SOMF para tamización". Se llegó a una conclusión similar con la revisión sistemática de Burch y col. (2007) pues se encontró que no había evidencia clara directa proveniente de comparaciones directas o indirectas que sugiriera que cualquiera de las dos pruebas de SOMF por guayaco o inmunoquímica tuviera un rendimiento mejor que la otra. En Australia, Smith y col. (2006) realizó una comparación pareada de una prueba inmunoquímica contra una prueba sensible con guayaco. La prueba inmunoquímica dio resultados verdaderos positivos significativamente más frecuente en cáncer (n = 24; 87,5% vs 54,2%) y en los adenomas significativos (n = 61; 42,6% vs 23,0%), mientras que la tasa de falsos positivos para cualquier neoplasia fue ligeramente superior con la prueba inmunoquímica que con la prueba con guayaco (3,4% vs 2,5%, IC 95% de la diferencia, 0-1,8%): el VPP para cáncer y los adenomas significativos fue ligeramente mejor para la prueba inmunoquímica (41,9% vs 40,4%). En Israel, Levi y col. (2006) compararon una prueba con guayaco versus una inmunoquímica en 151 pacientes remitidos a colonoscopia, ya sea por una prueba de SOMF por guayaco positiva o porque estaban por encima del riesgo promedio de cáncer colorrectal. La sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo para neoplasia colorrectal significativa fue de 75%, 34% y 12%, respectivamente, para la prueba por guayaco, y fue de 75%, 94% y 60% para la prueba inmunoquímica. Por una prueba de guayaco positiva, se necesitaron 4 veces más colonoscopias para identificar una neoplasia significativa en comparación con la prueba inmunoquímica, y a un costo 4 veces mayor. En Francia, Guittet y col. (2007) comparó el desempeño de la prueba por guayaco y por inmunoquímica entre 10673 personas de riesgo promedio con edades entre 50-74 años de edad. Se realizó colonoscopia sólo si alguna de las pruebas de SOMF fue positiva. El umbral para una prueba inmunoquímica positiva varió entre 20 ng/ml y 75 ng/ml. En general, los resultados dependían del umbral adoptado para la prueba inmunoquímica. En el umbral más	

				bajo (20 ng/ml), la prueba inmunoquímica detectó 1,5 veces los cánceres y casi 2.6 veces los adenomas de alto riesgo que detectó la prueba con guayaco, sin embargo, también se incrementaron las tasas relativas de falsos positivos (2,17 veces más frecuente para cada lesión relevante detectada en la prueba inmunoquímica en comparación con la prueba con guayaco). A un umbral de 75 ng/ml, la prueba inmunoquímica detectó un 90% más neoplasias avanzadas con una disminución significativa del 33% en el riesgo de falsos positivos. Una nueva publicación de este estudio (Guittet y col. 2009a) informó que el aumento en la sensibilidad al utilizar la prueba inmunoquímica versus la prueba con guayaco fue proporcional al grado de pérdida de sangre de la lesión y a la localización de ésta. Los beneficios para la detección del cáncer se limitaron a las lesiones del recto. En los EE.UU., Allison y col. (2007) compararon prospectivamente dos tipos de SOMF, una prueba con guayaco sensible y una prueba inmunoquímica manual. 7394 sujetos llevaron a cabo ambas pruebas. A todos los pacientes positivos para cualquiera de las dos pruebas se les realizó una colonoscopia completa, mientras que a todos los pacientes negativos se les aconsejó realizarse una sigmoidoscopia. Todos los cánceres que se produjeron durante los dos años siguientes a la prueba fueron identificados, de manera que fue posible estimar la sensibilidad y especificidad absoluta para la detección de neoplasias avanzadas en el colon izquierdo durante los dos años después de la tamización con SOMF para las dos pruebas administradas por separado y en combinación. La sensibilidad para detectar el cáncer fue de 81,8% (IC 95% = 47,8% a 96,8%) para la prueba inmunoquímica y de 64,3% (IC 95% = 35,6% a 86,0%) para la prueba con guayaco. La sensibilidad para la detección de adenomas avanzados distales fue mayor para la prueba con guayaco que para la prueba inmunoquímica 41,3% (IC 95% = 32,7% a 50,4%) versus 29,5% (IC 95% = 21,4% a 38,9%). El VPPfue mucho mayor en la prueba inmunoquímica que en la prueba con guayaco para cáncer distal (5,2% y 1,5% respectivamente) y para los adenomas avanzados (19,1% y 8,9% para inmunoquímica y guayaco, respectivamente). Los autores concluyeron que la SOMF por inmunoquímica tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección del lado izquierdo del cáncer colorrectal y que podría ser un sustituto útil para la prueba de guayaco. El estudio de van Rossum y col. (2008) representa un hito en la comparación de la prueba con guayaco versus la prueba inmunoquímica, pues fue el primer estudio aleatorizadode detección en un ámbito poblacional. 20623 individuos con edades entre 50-75 años fueron aleatorizados para realizar la prueba con guayaco o la prueba inmunoquímica (punto de corte estándar para la prueba inmunoquímica fue de 100 ng/ml). La SOMF por inmunoquímica mostró mayor cumplimiento que la prueba por guayaco (56,9% vs 46,9% respectivamente, p <.01). La tasa de positividad fue significativamente mayor en comparación para la prueba inmunoquímica comparada con la prueba por guayaco (5,0%	

				vs.2,4% respectivamente, p <0,01). El cáncer o los adenomas avanzados se encontraron respectivamente, en 11 y 46 pruebas de guayaco y en 24 y 121 pruebas de inmunoquímica. La tasa de detección para cáncer por cada 1.000 exámenes fue 71% mayor para la prueba inmunoquímica en comparación con la prueba por guayaco, la tasa de detección paraadenomas avanzados por cada 1.000 exámenesfue 106% mayor para la prueba inmunoquímica en comparación con la prueba por guayaco. El número de alcance para encontrar un cáncer o un adenoma fue comparable entre las pruebas, con un VPP que no fuediferente estadísticamente. En conclusión, la prueba inmunoquímica en comparación con la prueba con guayaco demostró una mayor tasa de detección con un VPP similar. Los resultados de estos cinco estudios son consistentes con los datos del primer programa de tamizaje europeo realizado en el Reino Unido donde se adoptó una prueba con guayaco sin rehidratación, utilizando duplicados de las muestras de 3 deposiciones consecutivas y extendida a 2 juegos más de 3 deposiciones si estaba indicado. Este estudio piloto dio una tasa de positividad en la primera ronda del 1,9%. Las tasas de detección para cáncer y neoplasias (cáncer y adenoma avanzado o no avanzado) fueron 1,62 en 1000 y 6,91 en 1000, respectivamente. El VPP para neoplasias fue del 46,9% en Inglaterra y del 47,3% en Escocia (UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group 2004). En Italia, se utiliza en los programas regionales de cáncer colorrectal una prueba inmunoquímica única de un día con una frecuencia bienal y un punto de corte positivo a 100 ng/ml. Los programas de tamizaje italianos mostraron un resultado muy diferente a los del estudio piloto del Reino Unido (Zorzi y col. 2008). La tasa de positividad fue relativamente alta, del 5,3% durante la primera ronda, la tasa de detección para cáncer fue de 3,1 en 1000 (casi dos veces la cifra del Reino Unido) y latasa de detección para adenomas fue de un 24,7 en 1000 (más de tres veces el resultado del Reino Unido). El VPP para neoplasias fue ligeramente superior al observado en el estudio piloto del Reino Unido (54% vs 46,9%). El programa italiano había adoptado un enfoque más sensible (pero menos específico) en comparación con la estrategia del Reino Unido. Hol y col. (2009) informó de una comparación aleatoria entre la prueba de guayaco y la prueba inmunoquímica en un ensayo poblacional de los Países Bajos (edad 50-74 años). Para la prueba de guayaco, 1 de cualquiera de las 6 ventanas recogidas de 3 deposiciones se designó como positivo y para la prueba inmunoquímica un único resultado por encima de una concentración de 50 ng/ml fue designado positivo. Los kits de prueba se distribuyeron y recibieron de vuelta por correo. A los participantes con resultados positivos se les realizó una colonoscopia. La positividad para la prueba de guayaco fue del 2,8%, y la positividad para la prueba inmunoquímica fue del 8,1% a 50 ng/ml, 5,7% a 75 ng/ml, 4,8% a 100%	

				ng/mL y 4,0 a 150 ng/ml. En la prueba inmunoquímica con una concentración de 75 ng/ml como punto de corte, la tasa de detección de neoplasia avanzada fue 2 veces más alta que la tasa detectada con la prueba con guayaco y por lo tanto se consideró como el punto de corte óptimo y el punto de equilibrio entre la tasa de detección y positividad.	

Tabla 5.3.2 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Sangre Oculta en Materia fecal	Mortalidad por CCR Mortalidad global	La tamización con sangre oculta en materia fecal basada en guayaco reduce la mortalidad por cáncer colorrectal, pero no la mortalidad global. Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A.	Volumen de la evidencia: En las revisiones sistemáticas de Medical Service Advisory Committee (2004), Pignone MP (2002), Walsh JME (2003), McLeod (2001) y Valiñas LP (2002) se concluye que existe buena evidencia para la tamización de CCR, desde ensayos clínicos aleatorizados, que demuestran que la detección de sangre oculta puede disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal, comparado con la no tamización en personas mayores de 50 años. Las revisiones sistemáticas de Belgian Health Care Knowledge Centre (2006) y de Paz-Valiñasa (2004) indican que la tamización de cáncer colorrectal permite reducir en un 15% la mortalidad por esta causa. Sin embargo, no hay evidencia de reducción en la mortalidad global, de acuerdo con los meta-análisis de Moayyedi (2006) y Hewitson (2007), quienes determinan que la detección de sangre oculta en materia fecal disminuye la mortalidad por cáncer colorrectal (RR de 0,87 con IC 95% 0,80 a 0,95), pero no la mortalidad global (RR de 1,00, IC 95%: 0,98 a 1,01), al comparar los grupos de tamización frente a la no tamización.	1++

Tabla 5.3.3 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Sangre Oculta en Materia fecal: intervalo de tamización	Mortalidad	La reducción en la mortalidad por cáncer colorrectal no es significativamente diferente para la tamización con sangre oculta en materia fecal anual frente a bienal. Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: A.	Volumen de la evidencia: En cuanto a la periodicidad de tamización, el meta-análisis de Hewitson y colaboradores (2007) concluye que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal entre la tamización anual (RR de 0,84 con IC 95% 0,78 a 0,90) y la bienal (RR de 0,85 con IC 95% 0,78 a 0,92) con SOMF. Debe tenerse en cuenta la detección en sangre oculta como método de tamización para CCR, con una periodicidad bienal, en consideración de su efectividad similar a la toma anual y con menores costos. Consideración de los expertos: En pacientes asintomáticos mayores de 50 años, la estrategia de tamización para cáncer colorrectal es sangre oculta en materia fecal; no existen diferencias significativas entre la periodicidad anual o bienal. El consenso recomendó que la periodicidad se definiera de acuerdo con los resultados de la evaluación económica.	1++

Tabla 5.3.4 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Sangre Oculta en Materia fecal	Mortalidad	La estrategia de tamización para individuos asintomáticos mayores de 50 años corresponde a la sangre oculta en materia fecal con guayaco, con intervalos de tiempo de dos años. (Recomendación generadade la evaluación económica)	Volumen de la evidencia: En las revisiones sistemáticas de Medical Service Advisory Committee (2004), Pignone MP (2002), Walsh JME (2003), McLeod (2001) y Valiñas LP (2002) se concluye que existe buena evidencia para la tamización de CCR, desde ensayos clínicos aleatorizados, que demuestran que la detección de sangre oculta puede disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal, comparado con la no tamización en personas mayores de 50 años. Las revisiones sistemáticas de Belgian Health Care Knowledge Centre (2006) y de Paz-Valiñasa (2004) indican que la tamización de cáncer colorrectal permite reducir en un 15% la mortalidad por esta causa. Sin embargo, no hay evidencia de reducción en la mortalidad global, de acuerdo con los metaanálisis de Moayyedi (2006) y Hewitson (2007), quienes determinan que la detección de sangre oculta en materia fecal disminuye la mortalidad por cáncer colorrectal (RR de 0,87 con IC 95% 0,80 a 0,95), pero no la mortalidad global (RR de 1,00, IC 95%: 0,98 a 1,01), al comparar los grupos de tamización frente a la no tamización. En cuanto al tipo de pruebas de sangre oculta en materia fecal, la revisión sistemática de Kerr J. y colaboradores (2007) encontró evidencia de alta calidad en la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal, por medio de la tamización con la prueba de guayaco. A pesar de lo anterior, la revisión sistemática de Walsh y colaboradores (2003) indica que la evidencia no es determinante para escoger una prueba sobre las otras. La revisión sistemática de Kerr y colaboradores (2007) encontró evidencia de menor nivel en la reducción del cáncer colorrectal con el uso de pruebas inmunoquímicas. Sin embargo, la evidencia desde estudios de corte transversal sugieren que la prueba inmunoquímica Heme Select es comparable, o superior, al guayaco. Para Belgian Health Care Knowledge Centre (2006), la evidencia es conflictiva en relación con el desempeño comparativo de las pruebas de SOMF con guayaco y las inmunoquímicas. La revisión sistemática de Paz-Valiñasa (2004) recomienda como prueba de elección la SOMF sobre las estrategias de sigmoidoscopia o colonoscopia, y recomiendan que estas pruebas sean	Consenso de expertos

				usadas como confirmatorias, debido a su carácter invasivo y a la falta de estudios de alta calidad. Un aspecto a favor de la SOMF como primer método de tamización es el hecho de ser prácticamente inocua, a diferencia de la sigmoidoscopia y la colonoscopia, que son estrategias invasivas, con sus inherentes complicaciones asociadas. La revisión sistemática de Young (2002) concluye que en la preparación por parte de los pacientes, por ejemplo, cumplimiento de la dieta y adecuada toma de la muestra, la prueba basada en guayaco es más sensible, menos costosa, pero inevitablemente menos específica. Sin embargo, dadas las diferentes circunstancias alrededor del mundo, en términos de recursos colonoscópicos, voluntad para cumplir con las restricciones dietarias y capacidad para pagar los costos de la prueba de sangre oculta, es necesario adaptar la recomendación para cada población. Un punto a favor de la prueba de inmunohistoquímica corresponde a la preparación, pues no requiere restricciones dietarias para la toma de la muestra. De las pruebas con guayaco, el Hemoccult SENSA tiene mayor sensibilidad para detectar detectar adenomas y cáncer, pero es menos específica. De las pruebas inmunoquímicas (Heme Select, FlexSureOBT, Immudia Hem Sp) tienen características operativas aceptables, pero de mayor costo. Las pruebas rehidratadas conducen a una mayor tasa de pruebas positivas y, secundario a ello, a una pobre especificidad, lo cual aumenta las necesidades de colonoscopia, razón por la cual no es recomendada. La revisión sistemática del Medical Service Advisory Committee (2004) concluye que la evidencia muestra que hay diferencia en la sensibilidad y especificidad para la detección de CCR con el guayaco e inmunoquímica; y que, incluso, su rendimiento difiere en la misma clase de pruebas. Soares-Weiser y colaboradores (2007) encontraron un mejor rendimiento de las pruebas inmunoquímicas que el guayaco, pero la evidencia es muy limitada y de pobre calidad. Al evaluar de manera separada las pruebas de guayaco frente a inmunoquímica, la evidencia no es conclusiva. Los datos sugieren que Immudia HemSp puede ser superior que otras pruebas inmunoquímicas evaluadas. No hay una evidencia clara sobre cuál prueba de guayaco sería mejor. En cuanto a la periodicidad de tamización, el metaanálisis de Hewitson y colaboradores (2007) concluye que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal entre la tamización anual (RR de 0,84 con IC 95% 0,78 a 0,90) y la bienal (RR de 0,85 con IC 95% 0,78 a 0,92) con SOMF. Debe tenerse en cuenta la detección en sangre oculta como método de tamización para CCR, con una periodicidad bienal, en consideración de su efectividad similar a la toma anual y con menores costos. En términos de edad, en la revisión sistemática del Belgian Health Care Knowledge Centre (2006), los estudios que evalúan la efectividad de la tamización para CCR en población con individuo asintomático mayor de 50 años sin factores de riesgo para cáncer colorrectal, han sido conducidos en hombres y mujeres, iniciando desde los 45 a los 50 años, hasta los 75 años. Para la revisión sistemática del Medical Service Advisory Committee (2004) la edad de inicio de	

				tamización corresponde a los 50 años. Las guías recomiendan que la tamización para cáncer colorrectal debería ser ofrecida a pacientes con edad mayor o igual a 50 años asintomáticos. Las guías difieren en el rango de tamización; proponen, por ejemplo, mayor o igual a 50, entre 50 y 70 años, 50 a 75 años, 50 a 80 años. Consideración de los expertos: En pacientes asintomáticos mayores de 50 años, la estrategia de tamización para cáncer colorrectal es sangre oculta en materia fecal; no existen diferencias significativas entre la periodicidad anual o bienal. El consenso recomendó que la periodicidad se definiera de acuerdo con los resultados de la evaluación económica.	

Tabla 5.3.5 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Sangre Oculta en Materia fecal	Mortalidad	La evidencia es conflictiva sobre cuál de las pruebas de SOMF (guayaco o inmunoquímica) presenta mejores características operativas. Nivel de evidencia: 1++. Grado de recomendación: D.	Volumen de la evidencia: En cuanto al tipo de pruebas de sangre oculta en materia fecal, la revisión sistemática de Kerr J. y colaboradores (2007) encontró evidencia de alta calidad en la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal, por medio de la tamización con la prueba de guayaco. A pesar de lo anterior, la revisión sistemática de Walsh y colaboradores (2003) indica que la evidencia no es determinante para escoger una prueba sobre las otras. La revisión sistemática de Kerr y colaboradores (2007) encontró evidencia de menor nivel en la reducción del cáncer colorrectal con el uso de pruebas inmunoquímicas. Sin embargo, la evidencia desde estudios de corte transversal sugieren que la prueba inmunoquímica Heme Select es comparable, o superior, al guayaco. Para Belgian Health Care Knowledge Centre (2006), la evidencia es conflictiva en relación con el desempeño comparativo de las pruebas de SOMF con guayaco y las inmunoquímicas. La revisión sistemática de Paz-Valiñasa (2004) recomienda como prueba de elección la SOMF sobre las estrategias de sigmoidoscopia o colonoscopia, y recomiendan que estas pruebas sean usadas como confirmatorias, debido a su carácter invasivo y a la falta de estudios de alta calidad. Un aspecto a favor de la SOMF como primer método de tamización es el hecho de ser prácticamente inocua, a diferencia de la sigmoidoscopia y la colonoscopia, que son estrategias invasivas, con sus inherentes complicaciones asociadas. La revisión sistemática de Young (2002) concluye que en la preparación por parte de los pacientes, por ejemplo, cumplimiento de la dieta y adecuada toma de la muestra, la prueba basada en guayaco es más sensible, menos costosa, pero inevitablemente menos específica. Sin embargo, dadas las diferentes circunstancias alrededor del mundo, en términos de recursos colonoscópicos, voluntad para cumplir con las restricciones dietarias y capacidad para pagar los costos de la prueba de sangre oculta, es necesario adaptar la recomendación para cada población. Un punto a favor de la prueba de inmunohistoquímica corresponde a la preparación, pues no	1++

				requiere restricciones dietarias para la toma de la muestra. De las pruebas con guayaco, el Hemoccult SENSA tiene mayor sensibilidad para detectar detectar adenomas y cáncer, pero es menos específica. De las pruebas inmunoquímicas (Heme Select, FlexSureOBT, Immudia Hem Sp) tienen características operativas aceptables, pero de mayor costo. Las pruebas rehidratadas conducen a una mayor tasa de pruebas positivas y, secundario a ello, a una pobre especificidad, lo cual aumenta las necesidades de colonoscopia, razón por la cual no es recomendada. La revisión sistemática del Medical Service Advisory Committee (2004) concluye que la evidencia muestra que hay diferencia en la sensibilidad y especificidad para la detección de CCR con el guayaco e inmunoquímica; y que, incluso, su rendimiento difiere en la misma clase de pruebas. Soares-Weiser y colaboradores (2007) encontraron un mejor rendimiento de las pruebas inmunoquímicas que el guayaco, pero la evidencia es muy limitada y de pobre calidad. Al evaluar de manera separada las pruebas de guayaco frente a inmunoquímica, la evidencia no es conclusiva. Los datos sugieren que Immudia HemSp puede ser superior que otras pruebas inmunoquímicas evaluadas. No hay una evidencia clara sobre cuál prueba de guayaco sería mejor. <u>Consideración de los expertos:</u> No hubo consenso sobre cuál prueba de sangre oculta debe usarse (inmunoquímica o guayaco) en el contexto colombiano (p = 0,109). La evaluación económica determinará cuál de las pruebas de sangre oculta se escogerá como base para la tamización.	

Tabla 5.3.6 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Screening for colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: USPSTF – 2008
Fecha de búsqueda: 01/2008
Lugar en el que se realizó: Estados Unidos

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Sangre Oculta en Materia fecal	Mortalidad Sensibilidad Especificidad	La USPSTF recomienda el tamizaje del cáncer colorrectal con la prueba de sangre oculta en materia fecal, la sigmoidoscopia o la colonoscopia en adultos, empezando a la edad de 50 años y continuando hasta la edad de 75 años. Los riesgos y beneficios de estos métodos de detección varían. Esta es una recomendación A	La evidencia es convincente en cuanto a que el tamizaje del cáncer colorrectal con la prueba de sangre oculta en heces, la sigmoidoscopia o la colonoscopia detectan en etapa temprana el cáncer y los pólipos adenomatosos. Hay pruebas convincentes de que el tamizaje con cualquiera de las 3 pruebas recomendadas reduce la mortalidad por cáncer colorrectal en adultos en edad de 50 a 75 años. La evidencia acerca de los daños de las pruebas fecales es inadecuada, pero la USPSTF los considera pequeños. No existen estudios actuales que aborden adecuadamente los efectos adversos de las pruebas de alta sensibilidad para SOMF (SENSA, prueba inmunoquímica fecal) La sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de detección colorrectal con datos suficientes para evaluar la detección del cáncer (colonoscopia, sigmoidoscopia flexible, y pruebas fecales) se puede describir de la siguiente manera: Sensibilidad: Hemoccult II < SOMF por inmunoquímica ≤ Hemoccult SENSA≤ sigmoidoscopia flexible < colonoscopia Especificidad: Hemoccult SENSA <SOMF por inmunoquímicaHemoccult II < sigmoidoscopia flexible =colonoscopia	Grado de recomendaciónA

Tabla 5.3.7 Sangre oculta en materia fecal guayaco versus sangre oculta en materia fecal inmunoquímica

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto		
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Sangre Oculta en Materia Fecal guayaco	Sangre Oculta en Materia Fecal inmunoquímica	Relativo (IC 95%)	Calidad	Importancia
Sensibilidad de la prueba de guayaco, Basu, A, and Smartt, P. 2009											
7	Estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	sesgo de informacion[4]	-	0%	Sensibilidad 50 (43.1 a 53.1)[5]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Sensibilidad de la prueba de guayaco, Zhu, Xu, Nie 2010											
11	Estudios observacionales	no serio	serio[6]	no serio	no serio	ninguna[7]	-	0%	Sensibilidad 0.54 (0.48 a 0.6)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Sensibilidad de de la prueba de guayaco estudios con sesgo de verificación corregido, Rosman, Korsten, 2010											
10	Estudios observacionales[8]	serio[2]	serio[9]	no serio	no serio	sesgo de informacion[10]	-	-	Sensibilidad corregida 0.70 (0.6 a 0.8)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Sensibilidad de la prueba de guayaco tres muestras consecutivas estudios con sesgo de verificación corregido, Rosman, Korsten, 2010											
13	Estudios observacionales[8]	serio[2]	serio[9]	no serio	no serio	sesgo de informacion[10]	-	-	Sensibilidad corregida 0.35 (0.23 a 0.47)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Sensibilidad de la prueba de inmunoquímica, Basu, A, and Smartt, P. 2009											
4	Estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	sesgo de informacion[4]	-	-	Sensibilidad 67.5 (42.6 a 73.7)[11]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Sensibilidad de la prueba de inmunoquímica, Zhu, Xu, Nie 2010											
11	Estudios observacionales	no serio	serio[6]	no serio	no serio	ninguna[7]	391/0	0%	Sensibilidad 0.67 (0.61 a 0.73)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

Sensibilidad de la prueba de inmunoquímica para detectar pólipos mayores o iguales a 1 cm Medical Advisory Secretariat 2009											
3	Estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de informacion[12]	-	-	Sensibilidad 0.28 (0.19 a 0.37)[13]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Sensibilidad de la prueba de inmunoquímica para detectar cáncer colorrectal Medical Advisory Secretariat 2009											
6	Estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de informacion[12]	-	-	Sensibilidad 0.81 (0.74 a 0.87)[14]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de la prueba de guayaco, Basu, A, and Smartt, P. 2009											
7	Estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	sesgo de informacion	-	-	Especificidad 90.7 (80.1 a 97.1)[15]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de la prueba de guayaco, Zhu, Xu, Nie 2010											
11	Estudios observacionales	no serio	serio[6]	no serio	no serio	ninguna[7]	-	-	Especificidad 0.80 (0.78 a 0.82)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de la prueba de guayaco estudios con sesgo de verificación corregido, Rosman, Korsten, 2010											
10	Estudios observacionales[8]	serio[2]	serio[9]	no serio	no serio	sesgo de informacion[10]	-	-	Especificidad corregida 0.96 (0.94 a 0.97)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de la prueba de guayaco tres muestras consecutivas estudios con sesgo de verificación corregido, Rosman, Korsten, 2010											
13	Estudios observacionales[8]	serio[2]	serio[9]	no serio	no serio	sesgo de informacion[10]	-	-	Especificidad corregida 0.96 (0.95 a 0.97)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de la prueba de inmunoquímica, Basu, A, and Smartt, P. 2009											
4	Estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	sesgo de informacion[4]	-	-	Especificidad 91.1 (80.1 a 97.7)[15,16]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de la prueba de inmunoquímica, Zhu, Xu, Nie 2010											
11	Estudios observacionales	no serio	serio[6]	no serio	no serio	ninguna[7]	-	-	Especificidad 0.85 (0.83 a 0.87)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

Especificidad de la prueba de inmunoquímica para detectar cáncer colorrectal Medical Advisory Secretariat 2009											
6	Estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de informacion[12]	-	-	Especificidad 0.94 (0.94 a 0.95)[17]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de la prueba de inmunoquímica para detectar pólipos mayores o iguales a 1 cm Medical Advisory Secretariat 2009											
6	Estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de informacion[12]	-	-	Especificidad 0.91 (0.9 a 0.92)[18]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Valor predictivo positivo de la prueba de guayaco, Basu, A, and Smartt, P. 2009											
9	Estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	sesgo de informacion[4]	-	-	VPP 20.2 (12.7 a 55.2)[19]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Valor predictivo positivo de la prueba inmunoquímica, Basu, A, and Smartt, P. 2009											
5	Estudios observacionales	serio	serio[2]	no serio	serio[3]	sesgo de informacion[4]	-	-	VPP 38.1 (28.2 a 54.1)[20]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Número de colonoscopias necesarias para establecer un caso verdadero positivo de todos los sujetos con prueba positiva para la prueba de guayaco, Basu, A, and Smartt, P. 2009											
9	Estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	sesgo de informacion[4]	-	-	NNT 4.95 (1.81 a 7.86)[21]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Tasa de adherencia prueba de guayaco vs. prueba de inmunoquímica , Zhu, Xu, Nie 2010											
5	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[22]	9931/22604 (43.9%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Número de colonoscopias necesarias para establecer un caso verdadero positivo de todos los sujetos con prueba positiva para la prueba de inmunoquímica, Basu, A, and Smartt, P. 2009											
5	Estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	sesgo de informacion[4]	-	-	NNT 2.62 (1.86 a 3.53)[23]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Tasa de detección cáncer colorrectal y adenomas avanzados, Zhu, Xu, Nie 2010											
5	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[22]	123/9931 (1.2%)	0%	OR 1.5 (0.94 a 2.39)[24,25,26]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

Porcentaje de colonoscopias luego de prueba positiva , Zhu, Xu, Nie 2010											
5	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[22]	329/425 (77.4%)	774/879 (88.1%)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Tasa de detección cáncer colorrectal y adenomas avanzados en individuos a riesgo , Zhu, Xu, Nie 2010											
11	Estudios observacionales	no serio	serio[6]	no serio	serio[27]	ninguna[7]	391/49840 (0.78%)[28]	0%	OR 1.77 (1.31 a 2.39)[25,29,30,31]	⊕⊕◯◯ BAJA	

[1] Los criterios de inclusión son similares a la descripción de la población y no se incluyen criterios que aumenten la calidad de los estudios. Los autores incluyen tanto ensayos clínicos controlados como estudios primarios para responder algunos desenlaces de las características operativas de las pruebas.
[2] Los estudios incluidos presentan heterogeneidad.
[3] No presentan intervalos de confianza.
[4] No se indican pruebas que compruebe la existencia o no de sesgos de publicación.
[5] Sensibilidad mediana: 50% (Rango intercuartílico: 43.1% - 53.1%).
[6] Incluyen individuos con riesgo promedio y con sospecha de cáncer colorrectal luego de una prueba positiva.
[7] El funnel plot de los ensayos diagnósticos indicó una distribución ligeramente asimétrica pero la regressión de Egger no sugirió una asimetría significativa, p= 0.202.
[8] Incluye estudios de corte transversal.
[9] Incluye poblaciones de grupos con riesgo como historia de adenomas o historia familiar de adenomas o cáncer colorrectal.
[10] Los autores no incluyen pruebas de homogeneidad o funnel plot.
[11] Sensibilidad solo prueba inmunoquímica mediana: 67.5% (Rango intercuartílico: 42.6% - 73.7%).
[12] Los autores no estiman pruebas de homogeneidad.
[13] Prueba de heterogeneidad (x^2= 12.81, p=0.017, I^2= 84.4%).
[14] Prueba de heterogeneidad (x^2= 22.28, p=0.0005, I^2= 77.6%).
[15] Especificidad mediana: 90.7% (Rango intercuartílico: 80.1% - 97.1%).
[16] Especificidad solo prueba inmunoquímica mediana: 91.1% (Rango intercuartílico: 80.1% -97.7%).
[17] Prueba de heterogeneidad (x^2= 472.93, p=0.000, I^2= 98.9%).
[18] Prueba de heterogeneidad (x^2= 241.11, p=0.000, I^2= 99.1%).
[19] Valor predictivo positivo mediana: 20.2% (Rango intercuartílico: 12.7 % - 55.2%).
[20] Valor predictivo positivo positivo solo prueba inmunoquímica mediana:38.1% (Rango intercuartílico: 28.2% - 54.1%).
[21] Número necesario a tamizar: 4.95 (1.81 - 7.86).
[22] El funnel plot de los ensayos clínicos controlados indicó una distribución ligeramente asimétrica pero la regressión de Egger no sugirió una asimetría significativa, p= 0.394.
[23] Número necesario a tamizar solo inmunoquímica: 2.62 (1.86 - 3.53).
[24] OR para inmunoquímica.
[25] Modelo de efectos aleatorios.
[26] Existencia de heterogeneidad (x^2= 13,66, p=0.008, I^2= 70.7%).
[27] Incluyen estudios con intervalos de confianza amplios.
[28] Solo individuos a riesgo.
[29] p<0.01.
[30] Existencia de heterogeneidad (x^2= 49.17, p<0.00001, I^2= 75.6%).
[31] Incluye individuos con riesgo promedio e individuos con sospecha de cáncer colorrectal luego de prueba positiva.

Tabla 5.3.8Sangre oculta en materia fecal guayaco no rehidratado versus no tamizar

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto		
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	SOMF guayaco no rehidratado	No tamizar	Relativo (IC 95%)	Calidad	Importancia
Mortalidad por cáncer colorrectal, Medical Advisory Secretariat, 2009											
2	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de informacion[1]	955/107433 (0.89%)	115/107350 (0.11%)	RR 0 (0 a 0.93)[2]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

[1] Los autores no estiman pruebas de homogeneidad.
[2] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.12, p=0.73, I^2= 0%).

Tabla 5.3.9Sangre oculta en materia fecal guayaco no rehidratado versus Sangre Oculta en Materia Fecal guayaco rehidratado

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto		
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	SOMF guayaco no rehidratado	SOMF guayaco rehidratado	Relativo (IC 95%)	Calidad	Importancia
Mortalidad por cáncer colorrectal, Medical Advisory Secretariat 2009											
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de informacion[1]	1103/123020 (0.9%)	1292/122744 (1.1%)	RR 0.85 (0.79 a 0.92)[2]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

[1] Los autores no estiman pruebas de homogeneidad.
[2] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.21, p=0.90, I^2= 0%).

Tabla 5.3.10 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Colonoscopia	Incidencia Mortalidad	Existen evidencia limitada sobre la efectividad del tamizaje con colonoscopia para reducir la incidencia de CCR y la mortalidad (III). Sin embargo, estudios recientes sugieren que la colonoscopia podría no ser tan eficaz en el colon derecho como en otros segmentos del colon y del recto (IV).	Las revisiones sistemáticas que evalúan la eficacia del tamizaje con colonoscopia (Pignone y col, 2002b;. Walsh y Terdiman 2003) incluyen un estudio prospectivo y observacional que compara la incidencia de CCR en una población que se sometió a colonoscopia y a la eliminación de las lesiones detectadas con la incidencia de las tres poblaciones de referencia (Winawer y col., 1993). La incidencia fue de 76% a 90% menor que la de las poblaciones de referencia. Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido a que en el estudio se utilizaron controles históricos que no hacían parte de la población subyacente. Recientemente, un segundo estudio prospectivo y observacional mostró una mortalidad por CCR 65% más baja yuna incidencia de CCR 67% menor en individuos que tenían una colonoscopia de detección en comparación con la población general (Kahi y col. 2009). Dos recientes estudios de casos y controles también encontraron una reducción significativa del 31% en la mortalidad por CCR (Baxter y col. 2009) y del 48% en las tasas de detección de neoplasias avanzadas (Brenner y col. 2010). Sin embargo, la reducción en estos estudios fue limitada al recto y el lado izquierdo del colon. No hay reducción significativa en el lado derecho del colon. Los estudios transversales han demostrado que la colonoscopia es más sensible que la sigmoidoscopia para detectar adenomas y cánceres y que este aumento de la sensibilidad se podría traducir en una mayor efectividad (Walsh y Terdiman 2003).	II - IV

Tabla 5.3.11 Colonoscopia versus otras pruebas de tamizaje

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Colonoscopia	Otras pruebas de tamizaje	Relativo (IC 95%)		
Detección de adenomas, Niv, 2008											
10	Estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	sesgo de informacion[3]	-	-	Proporción 0.19 (0.15 a 0.23)[4]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Detección de adenomas avanzados, Niv, 2008											
10	Estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	sesgo de informacion[3]	-	-	Proporción 0.05 (0.04 a 0.06)[4]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Detección de cáncer colorrectal, Niv, 2008											
10	Estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	sesgo de informacion[3]	-	-	Proporción 0.0078 (1.2E-06 a 0.0297)[4]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Complicaciones de la colonoscopia: perforación, Niv, 2008											
10	Estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	sesgo de informacion[3]	-	-	Proporción 0.01 (0.006 a 0.02)[4]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Complicaciones de la colonoscopia: sangrado, Niv, 2008											
10	Estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	sesgo de informacion[3]	-	-	Proporción 0.05 (0.02 a 0.09)[4]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] 1. No se presenta la estrategia de búsqueda completa. 2. No aclara como se aclaran las diferencias de los evaluadores en la selección de artículos.
[2] Los resultados de los datos primarios son contradictorios.
[3] No se presenta prueba de homogeneidad.
[4] Efectos aleatorizados.

Tabla 5.3.12 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Sigmoidoscopia y Colonoscopia	Mortalidad por CCR	La tamización con sigmoidoscopia o colonoscopia puede reducir la mortalidad por cáncer colorrectal. Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.	Volumen de la evidencia: Estudios de casos y controles demuestran la efectividad de la sigmoidoscopia para reducir la mortalidad por CCR según los resultados presentados por Pignone y colaboradores (2002). Para Kerr y colaboradores (2007) es insuficiente la evidencia que demuestre que el uso de la sigmoidoscopia o la sigmoidoscopia y la SOMF combinadas pueda ser la primera estrategia de tamización en personas asintomáticas de edad media que lleve a una mayor reducción en la incidencia y mortalidad comparada con cualquier estrategia sola. Aunque la colonoscopia es una técnica altamente sensible, de acuerdo con la revisión sistemáticade McLeod y colaboradores (2001) es insuficiente la evidencia para excluir o incluir la colonoscopia como estrategia de tamización de primera línea; esta evidencia surge de estudios observacionales, según lo indica en la revisión sistemática de Walsh y colaboradores (2003). El metaanálisis de Lewis y colaboradores (2003) concluye que los individuos que son tamizadoscon colonoscopia pueden tener una neoplasia proximal aislada de un 2% a un 5%. En dichoestudio se indica que los pólipos adenomatosos distales están asociados con un aumento en laprevalencia de neoplasias sincrónicas proximales, con un OR de 2,40 con IC 95% 1,42 a 4,05. Los pólipos adenomatosos diminutos distales se asocian con neoplasias proximales, con un OR de2,36, con IC 95% 1,30 a 4,29. Las estrategias de sigmoidoscopia y colonoscopia quedarían hasta la fecha como herramientas de diagnóstico; se requieren más ensayos que evalúen la efectividad de estos métodos como pruebas primarias de tamización, de acuerdo con la publicación de Valiñas y colaboradores (2002).	2+

Tabla 5.3.13 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Sigmoidoscopia flexible	Incidencia Mortalidad	Existen indicios razonables provenientes de un gran ECA de que el tamizaje con sigmoidoscopia flexible (SF) reduce la incidenciay la mortalidad de CCR si se realiza en un programa de tamizaje organizado con un cuidadoso control de la calidad y una evaluación sistemática de los resultados, efectos adversos y los costos (II).	Para el tamizaje con sigmoidoscopia, la evidencia sobre la eficacia está disponible en tres ensayos clínicos aleatorizados: el Telemark y NORCCAP en Noruega y el gran estudio del Reino Unido en el que 57237 individuos fueron asignados al azar al grupo de tamización con una única sigmoidoscopia. El estudio del Reino Unido fue el único que encontró una reducción significativa del 31% en la mortalidad por CCR con la sigmoidoscopia en un análisis deintención a tratar (Atkin y col. 2010). Sin embargo, los ensayos noruegos teníantamaños de muestra considerablemente más pequeños (13823 individuos en el grupo de tamizaje en el estudio NORCCAP, y sólo 400 en el estudio de Telemark), el estudio NORCCAP también tuvo un seguimiento más corto. Por lo tanto, estos estudios pueden haber tenido un bajo poder (Thiis-Evensen y col 1999; Hoff y col 2009). En un análisis por protocolo, el estudio NORCCAP si encontró una reducción significativa en la mortalidad por CCR. Tanto el Telemark como el estudio del Reino Unido encontraron una reducción significativa en la incidencia de CCR. El hallazgo perturbador en el muy pequeño estudio de Telemark de que la sigmoidoscopia podría aumentar la mortalidad global en el grupo de tamizaje no fue corroborado ni por elestudio NORCCAP ni por el del Reino Unido. El ensayo del Reino Unido utilizó un proceso de invitación de dos etapas en el cual sólo las personas que expresaron activamente su interés en ser aleatorizadas se inscribieron. Aunque la incidencia de CCR en elgrupo control fue similar a lo que se espera en la población general, los resultados no pueden extrapolarse directamente a la población general. Adicionalmente, tres estudios de casosy controles de buena calidad metodológica se han publicado. En estos estudios, la sigmoidoscopia se comparó con la no tamización (Newcomb y col 1992;. Selby y col 1992;. Muller & Sonnenberg 1995) a la vez que se realizó el ajuste para los principales factores de confusión (historia familiar de CCR, PAF, poliposis, colitis ulcerativa y	II

				número de exámenes periódicos de salud). Los tres estudios encontraron una reducción significativa en la mortalidad por CCR y dos de ellos en la incidencia de CCR. Finalmente, un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 24744 hombres asintomáticos entre 40-75 años con un riesgo promedio de CCR, mostró una reducción significativa del 42% en la incidencia global de CCR y del 56% en la incidencia de cáncer distaldespués de 8 años de seguimiento desde el examen endoscópico. El estudio no encontró una diferencia significativa en la incidencia de cáncer proximal o en la mortalidad global por CCR (Kavanagh y col., 1998).	

Tabla 5.3.14Colonografía por Tomografía Computarizada vs. Colonoscopia

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Colonografía por Tomografía computarizada	Colonoscopia	Relativo (IC 95%)		
Sensibilidad de la colonografía para detección de cáncer colorrectal, Pickhardt , 2011											
6	Estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	serio[1]	ninguna	-	-	Sensibilidad 1.00 (0.83 a 1)[2,3,4]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Sensibilidad de la colonografía para detección de pólipos mayores a 10 mm, Blue Cross and Blue Shield Association, 2009											
2	Estudios observacionales[5]	serio[6]	no serio[7]	serio[8]	serio[9]	ninguna[10]	-	-	Sensibilidad oscila de 90 a 94	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Sensibilidad de CTC para detectar pólipos mayores de 5 mm, El-Maraghi, 2009											
16	Estudios observacionales	serio[11]	no serio	no serio	serio[12]	sesgo de informacion[10]	-	-	Sensibilidad oscila de 48 a 100	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de la colonografía para detección de pólipos mayores a 10 mm, Blue Cross and Blue Shield Association, 2009											
2	Estudios observacionales[5]	serio[6]	no serio[7]	serio[8]	serio[9]	ninguna[10]	-	-	Especificidad oscila de 86 a 96	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de CTC para detectar pólipos mayores de 5 mm , El-Maraghi, 2009											
16	Estudios observacionales	serio[11]	no serio	no serio	serio[12]	sesgo de informacion[10]	-	-	Especificidad oscila de 82 a 100	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Valor predictivo positivo de CTC para detectar pólipos mayores de 5 mm, El-Maraghi, 2009											

16	Estudios observacionales	serio[11]	no serio	no serio	serio[12]	sesgo de informacion[10]	-	-	VPP oscila de 23 a 100	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Valor predictivo negativo de CTC para detectar pólipos mayores de 5 mm, El-Maraghi, 2009											
16	Estudios observacionales	serio[11]	no serio	no serio	serio[12]	sesgo de informacion[10]	-	-	VPN oscila de 98 a 100	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA

[1] Los estudios presentan amplios intervalos de confianza.
[2] No se presenta heterogeneidad I^2=0%.
[3] x^2= 0.00, p=1.0000.
[4] Un grado moderado de heterogeneidad (<50%) fue descrito por los autores al incluirse el estudio de Johnson 2007; el excluir este estudio del análisis la heterogeneidad es baja.
[5] Solo el estudio de Pickhardt et al 2003 y el estudio de Johnson et al. 2008 tienen como población a estudio individuos con riesgo promedio mayores de 50 años; los restantes 11 estudios incluyen a grupos en riesgo.
[6] Solo incluyen una base de datos (Medline).
[7] Esta calificación se basa solo en los estudios de individuos con riesgo promedio mayores de 50 años (2 estudios).
[8] No hay evidencia publicada que compare directamente la colonografía por tomografía computarizada con la colonoscopia.
[9] No presentan intervalos de confianza.
[10] Los autores no estiman pruebas de homogeneidad.
[11] No presentan criterios de inclusión metodológicos.
[12] Los autores no combinan los resultados.

Tabla 5.3.15Cápsula endoscópica vs Colonoscopia

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Cápsula endoscópica	Colonoscopia	Relativo (IC 95%)		
Sensibilidad de cápsula endoscópica para detección de pólipos significativos Medical Advisory Secretariat 2009											
2	Estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[1]	-	-	Sensibilidad 0.73 (0.54 a 0.87)[2]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Especificidad de cápsula endoscópica para detección de pólipos significativos Medical Advisory Secretariat 2009											
2	Estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[1]	-	-	Especificidad 0.92 (0.84 a 0.97)[3]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Detección de pólipos mayor o igual a 6 mm por cápsula endoscópica para detección de pólipos significativos Medical Advisory Secretariat 2009											
2	Estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[1]	31/40 (77.5%)	29/40 (72.5%)	RR 0.05 (-0.14 a 0.24)[4]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Detección de cualquier pólipo por cápsula endoscópica para detección de pólipos significativos Medical Advisory Secretariat 2009											
2	Estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[1]	57/74 (77%)	61/74 (82.4%)	RR 0 (-0.18 a 0.07)[5]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Los autores no estiman pruebas de homogeneidad.
[2] x^2= 0.19, p=0.6604, I^2= 0.0%.
[3] x^2= 20.43, p=0.00000, I2= 95.1%.
[4] x^2= 2.48, p=0.12, I^2= 59.7%.
[5] x^2= 0.03, p=0.85, I^2= 0%.

Tabla 5.3.16 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Intervalo de tamización	Mortalidad	ECC sólo han investigado la tamización anual y bienal con SOMF por guayaco. Para garantizar la eficacia del tamizaje con SOMF por guayaco, el intervalo de tamización en un programa nacional de detección no debería exceder dos años (II-B)	No existen estudios específicos que investiguen el mejor intervalo de detección de programas con SOMF por guayaco. Un ensayo clínico llevado a cabo en Minnesota (Mandel y col. 1993) reportó datos sobre tamizaje anual y bienal. Después de 13 años de seguimiento, se observó una reducción estadísticamente significativa del 33% en la mortalidad por CCR en el grupo de tamización anual en comparación con el grupo control. En ese momento, el tamizaje bienal resultó en una reducción de la mortalidad no significativa del 6%.Posteriormente dos ensayos europeos (en Inglaterra y en Dinamarca), encontraron una reducción en la mortalidad estadísticamente significativa del 15% y del 18%, respectivamente, con tamizaje bienal (Hardcastle y col 1996;. Kronborg y cols 1996). Una segunda publicación del ensayo de Minnesota proporcionó resultados actualizados a través de 18 años de seguimiento y reportóuna reducción en la mortalidad por CCR del 21% en el grupo de tamizaje bienal, mientras que la reducción de la mortalidad por CCR para el tamizaje anual se mantuvo un 33% (Mandel y col. 1999).	II-B

Tabla 5.3.17 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Edad de inicio y finalización	Prevalencia	La evidencia indirecta sugiere que la prevalencia de lesiones neoplásicas en la población menor de 50 años de edad es demasiado baja para justificar la tamización por medio de colonoscopia, mientras que en la población de adultos mayores (75 años o más) la falta de beneficio podría ser un problema importante. La edad óptima para una única colonoscopia parece estar alrededor de los 55 años (IV-C). El tamizaje con colonoscopia en individuos con riesgo promedio no debería realizarse antes de los 50 años y debería interrumpirse después de los 74 años de edad (V-D).	La evidencia sobre la prevalencia específica por edad de los adenomas colorrectales sugiere que el mejor rango de edad para hacer tamización con colonoscopia esta entre 55 y 64 (Segnan y col. 2007). Sin embargo, no se han publicado estudios que investiguen directamente el rango óptimo de edad para el tamizaje con colonoscopia. Dos estudios transversales compararon las tasas de detección en una cohorte de 40 a 49 años de edad con las tasas de cohortes más antiguas (Imperiale y col 2002; Rundle y col 2008). A pesar de que en el primer estudio se observó un aumento en la prevalencia de los tumores en elgrupo de 50-59 años de edad en comparación con el grupo de 40-49 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Rundle y col. 2008). La prevalencia de CCR en el segundo estudio fue significativamente menor en la cohorte de 40 a 49 años de edad, que en la cohorte de mayores de 49 años (p = 0,03), (Imperiale y col, 2002). Un estudio alemán de casos y controles evaluó el posible impacto de la historia de tamización con colonoscopia en diferentes grupos de edad (Brenner y col. 2005). Para todos los esquemas de tamización excepto aquellos con una sola endoscopia alrededor de los 50 o 70 años edad, se estimaron reducciones significativamente altas y fuertes de entre el 70% y el 80%. La edad óptima para un único examen de endoscopia pareció estar alrededor de los 55 años. El estudio transversal reportado previamente	IV-C V-D

				sobreseguridad, la tolerabilidad, la finalización, y hallazgos endoscópicos de la sigmoidoscopia sugiere que la tolerancia es también un problema en el tamizaje con colonoscopia en personas mayores de 74 años de edad (Pabby y col. 2005).	

Tabla 5.3.18 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Screening for colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: USPSTF – 2008
Fecha de búsqueda: 01/2008
Lugar en el que se realizó: Estados Unidos

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Edad de inicio y finalización	Mortalidad	La USPSTF recomienda la tamización para cáncer colorrectal con la prueba de sangre oculta en materia fecal, la sigmoidoscopia o la colonoscopia en adultos, empezando a la edad de 50 años y continuando hasta la edad de 75 años. Los riesgos y beneficios de estos métodos de detección varían (A).	La evidencia es convincente en cuanto a que el tamizaje del cáncer colorrectal con la prueba de sangre oculta en heces, la sigmoidoscopia o la colonoscopia detectan en etapa temprana el cáncer y los pólipos adenomatosos. Hay pruebas convincentes de que el tamizaje con cualquiera de las 3 pruebas recomendadas reduce la mortalidad por cáncer colorrectal en adultos en edad de 50 a 75 años. La evidencia acerca de los daños de las pruebas fecales es inadecuada, pero la USPSTF los considera pequeños. No existen estudios actuales que aborden adecuadamente los efectos adversos de las pruebas de alta sensibilidad para SOMF (SENSA, prueba inmunoquímica fecal) La sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de detección colorrectal con datos suficientes para evaluar la detección del cáncer (colonoscopia, sigmoidoscopia flexible, y pruebas fecales) se puede describir de la siguiente manera: Sensibilidad: Hemoccult II < SOMF por inmunoquímica ≤ Hemoccult SENSAsigmoidoscopia flexible < colonoscopia Especificidad: Hemoccult SENSA <SOMF por inmunoquímica Hemoccult II < sigmoidoscopia flexible =colonoscopia	Grado de recomendación A

Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Edad de inicio y finalización	Comorbilidad	La USPSTF recomienda en contra de realizar tamizaje de rutina para cáncer colorrectal en adultos entre 76 a 85 años de edad. Puede haber consideraciones que apoyen el tamizaje del cáncer colorrectal a nivel individual (C). La USPSTF recomienda en contra de realizar el tamizaje del cáncer colorrectal en adultos mayores de edad de 85 años (D).	Lin y sus colegas utilizaron los datos SEER para modelar los años de vida esperados en 1244 pacientes sometidos a una colonoscopia de tamización comparando adultos mayores (75 años y mayores) con los adultos más jóvenes (edad 50-54 años) (Lin y col, 2006). Si bien la prevalencia de neoplasia aumentó con la edad, los incrementos modelados en la expectativa de vida eran menores en las personas de 75 años o más, lo que sugiere un beneficio reducido de la tamización de CCR en adultos mayores. Sin embargo; en un análisis de 35755 pacientes, las comorbilidades que fueron predictivas para una esperanza de vida de 5 años disminuida parecen proporcionar medios más eficaces para determinar quién podría beneficiarse del tamizaje entre los adultos de 67 años de edady mayores (Gross y col, 2006). Otros investigadores han considerado las complejidades de inferir la evidencia a partir de adultos jóvenes a los adultos mayores en el caso de la tamización para CCR; en este caso se concluyó también que la esperanza de vida, el estado de salud, los riesgos y beneficios de las diferentes pruebas, y las preferencias del paciente deberían ser factores que se tengan en cuenta cuando se considera hacer tamizaje para CCR en los mayores de 75 años de edad (Walter, Lewis y Barton, 2005). Se ha encontrado muy poca evidencia para apoyar o refutar los daños del tamizaje para CCR en adultos mayores. Dos estudios (Korman y col, 2003; Levin y col, 2006) mostraron que las personas mayores de 60 años presentan tasas elevadas de complicaciones mayores de la colonoscopia (por ejemplo perforación, hemorragia grave y hospitalización por diverticulitis). Muchos estudios que reportaron daños potenciales de la colonoscopia incluyeron adultos mayores (Korman y col, 2003; Levin y col, 2006; Rathgaber y Wick, 2006; Cotterill, Gasperelli y Kirby, 2005; Ko y col, 2007; Ko y col, 2007ª; Lee y col, 2006; Newcomer y col, 1999) pero no proporcionaronsuficiente información para interpretar los daños por subgrupos de edad. En general, estos estudios no parecen tener proporcionesdiferentes de los daños que los estudios que excluyeron adultos mayores (Pickhardt y col,	Grado de recomendación C - D

				2003; Robinson y col, 1999). Al igual que con los beneficios esperados del tamizaje, el riesgo de daños puede estar más relacionada con el estado de salud general que con la edad en los adultos mayores.	

Tabla 5.3.19 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos a riesgo promedio para esta condición

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos sin factores de riesgo para cáncer colorrectal (CCR)	Inicio y fin de tamización	Mortalidad	De acuerdo con la expectativa de vida de la población colombiana y la historia natural del cáncer colorrectal, la edad de finalización para la tamización de CCR es a los 70 años. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.	Volumen de la evidencia:En términos de edad, la revisión sistemática del Belgian Health Care Knowledge Centre (De Laet y col, 2006), losestudios que evalúan la efectividad de la tamización para CCR en población con individuo asintomático mayor de 50 años sin factores de riesgo para cáncer colorrectal, han sido conducidos en hombres y mujeres, iniciando desde los 45 a los 50 años, hasta los 75 años. Para la revisión sistemática del Medical Service Advisory Committee (3) la edad de inicio de tamización corresponde a los 50 años. Las guías recomiendan que la tamización para cáncer colorrectal debería ser ofrecida a pacientescon edad mayor o igual a 50 años asintomáticos. Las guías difieren en el rango de tamización; proponen, por ejemplo, mayor o igual a 50, entre 50 y 70 años, 50 a 75 años, 50 a 80 años. Consideración de los expertos: De acuerdo con la expectativa de vida de la población colombiana y la historia natural del cáncer colorrectal, el consenso recomendó que la edad de finalización para la tamización sea a los 70 años ($p < 0,0001$).	4

Tabla 5.4.1 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario	Estrategia de tamización	Mortalidad	La estrategia de tamización para la población con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario, con caso índice diagnosticado sobre los 55 años, debe ser colonoscopia cada diez años, la cual debe iniciar a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado. La segunda opción de tamización elegida fue igual a la población asintomática mayor de 50 años, la cual debe iniciar a los 40 años. La estrategia de tamización para la poblacióncon antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario con, por lo menos, dos casos diagnosticados sobre los 55 años o un caso índice diagnosticado por debajo de los 55 años debe ser colonoscopia cada diez años, la cual debe iniciar a los 40 años o diez años antes del caso índice diagnosticado.	Un total de ocho guías de practica clínica y una revisión sistemática evalúan la tamización para cáncer colorrectal en personas con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario. Dependiendo de la historia familiar de CCR, se puede clasificar a los individuos como de bajo riesgo y de riesgo intermedio. Las personas de bajo riesgo son definidas como familiar en primer grado con CCR diagnosticado luego de los 55 años de edad, en este grupo la tamización es igual a la población asintomática (Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005; New Zealand Guidelines Group, 2004), y en personas con riesgo intermedio, es decir, con un familiar de primer grado diagnosticado con CCR antes de los 55 años de edad o dos familiares de primer grado sobre el mismo lado de la familia con diagnostico de CCR a cualquier edad, la evidencia recomienda realizar colonoscopia desde los 50 años o diez años antes del caso base, de acuerdo con el grupo australiano y de Nueva Zelanda (Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005; New Zealand Guidelines Group, 2004). Para este último grupo, en los pacientes con riesgo alto (adenomas mayores de 10 mm, presencia de mas de tres adenomas, lesiones	Consenso de expertos

				vellosas y/o con displasia severa, adenomas sin características de riesgo, pero con historia familiar de CCR) se recomienda realizar colonoscopia a los tres años luego de la colonoscopia basal. Si esta primera colonoscopia de seguimiento es negativa, la siguiente colonoscopia se realizaría de tres a cinco años. En pacientes con riesgo bajo (adenomas sin características de riesgo y sin historia familiar de CCR), la primera colonoscopia se efectuaría luego de cinco o seis años posteriores a la colonoscopia basal (New Zealand Guidelines Group, 2004). Otros grupos (Pignone y col, 2002) indican iniciar la vigilancia de manera temprana, desde los 40años o diez años antes del caso base, con colonoscopia cada cinco años (Smith, Cokkinides y Eyre H, 2003; Winaber y col, 2003; Singapore Ministry of Health, 2004); a esta recomendación se une la guía publicada por ASCOFAME-ISS (Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997). De acuerdo con el tamaño de los pólipos adenomatosos, en términos generales, se puede establecer colonoscopia cada tres años en presencia de adenomas grandes mayores o iguales a 10 mm (Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005; New Zealand Guidelines Group, 2004) y para pólipos pequeños (menos de 10 mm), la colonoscopia puede llevarse a cabo cada cuatro a seis años; sin embargo, esta última evidencia no es conclusiva (Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005). La revisión sistemática de Barreales (Barreales, Blasco y Sabes, 2005) concluye que la detección de sangre oculta en materia fecal ha demostrado reducir la mortalidad por CCR en la población asintomática; sin embargo, para individuos con antecedentes familiares de CCR no hereditario, no existe evidencia suficiente acerca de la efectividad de alguna de las estrategias de tamización. Debido a que los familiares de primer grado de pacientes con CCR presentan un riesgo dos veces superior al de la población general de padecer CCR, es de esperar que en ellos la efectividad de la prueba de SOMF sea, al menos, igual que la encontrada en la	

				población asintomática mayor de 50 años, sin factores de riesgo para cáncer colorrectal; a pesar de lo anterior, no hay evidencia suficiente para recomendar una u otra alternativa. ***En resumen*** No existe evidencia de buena calidad para determinar cual de las diferentes estrategias de tamización es mejor para esta población. La mayoría de recomendaciones de las guías están enfocadas en la vigilancia colonoscopica Las guías que analizan esta subpoblación (Pignone y col, 2002, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2004; Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005; New Zealand Guidelines Group, 2004; Smith, Cokkinides y Eyre, 2003; Winawer y col, 2003; Singapore Ministry of Health, 2004;Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997) indican que la estrategia de vigilancia posterior a la polipectomía es la colonoscopia con intervalo de tiempo diferente, dependiendo del tamaño, número y tipo histológico del adenoma, y la presencia o ausencia de historia familiar de CCR. Por otra parte, indican la relevancia de la realización de una adecuada historia clínica dos o tres generaciones posteriores al caso familiar de base (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2004).	

Tabla 5.5.1 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con Poliposis Adenomatosa Familiar y familiares en primer grado	Tamización genética	Pruebas genéticas	Las pruebas genéticas deberían ser ofrecidas apersonas con PAF y a sus familiares, previa consejería genética. Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.	Volumen de la evidencia: Se encontraron ocho guías de práctica clínica (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004; Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005;New Zealand Guidelines Group, 2004; Smith, Cokkineides y Eyre, 2003; Winaver y col, 2003; Singapore Ministry of Health, 2004; Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997; American Gastroenterological Association, 2001) y una revisión sistemática (McLeod, 2001) que evalúan la tamización del cáncer colorrectal en este grupo de pacientes.	2+
			Las pruebas genéticas están indicadas en las familias con algún miembro afectado de PAF, si la mutación específica de la familia ha sido identificada. Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.	La totalidad de las guías coincide en recomendar la realización de consejería genética antes de pruebas genéticas (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004; Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005;New Zealand Guidelines Group, 2004; Smith, Cokkineides y Eyre, 2003; Winaver y col, 2003; Singapore Ministry of Health, 2004; Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997; American Gastroenterological Association, 2001).	2+
			En pacientes con poliposis adenomatosa	Las guías coinciden en recomendar la tamización con sigmoidoscopia iniciando de los 12 a los 15 años, en los pacientes con pruebas genéticas positivas, o en familias en las que no se ha	2+

	Estrategia e inicio de tamización	Sigmoidoscopia	familiar (PAF) con prueba genética positiva o en aquellas familias con criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal, la estrategia de tamización debe ser sigmoidoscopia anual a partir de la pubertad, hasta los 30-35 años de edad, luego se debe continuar la tamización cada cinco años. Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: D. La tamización con sigmoidoscopia comenzando de los 12 a los 15 años está indicada en aquellas personas que son portadoras de la mutación o en aquellasfamilias donde la mutación no ha sido identificada. Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.	identificado la mutación (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004;Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005; New Zealand Guidelines Group, 2004; Singapore Ministry of Health, 2004) La revisión sistemática de McLeod y colaboradores (2001) recomienda la prueba genética en individuos con riesgo de PAF; si la mutación ha sido identificada, los individuos con la mutación deben ser tamizados desde su pubertad con sigmoidoscopia. La guía española recomienda continuar el seguimiento hasta los 30 a 35 años y luego cada cinco años, hasta los 50 a 60 años, cuando los exámenes han sido normales (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004). Para el grupo de Nueva Zelanda, si el examen es negativo, se debería realizar seguimiento cada tres años (New Zealand Guidelines Group, 2004). En caso de presentarse una prueba positiva en la pubertad, la Sociedad Americana del Cáncer recomienda la realización de colectomía (Smith, Cokkineides y Eyre, 2003). <u>Consideración de expertos:</u> En pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF) con prueba genética positiva o en aquellas familias con criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal, la estrategia de tamización debe ser sigmoidoscopia anual a partir de la pubertad, hasta los 30 a 35 años de edad, luego se debe continuar la tamización cada cinco años.	

Tabla 5.6.1 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos en riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuosen riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario	Tamización genética	Pruebas genéticas	Las pruebas genéticas deberían ser ofrecidas apersonas con CCNPH y a sus familiares, previaconsejería genética. Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.	Volumen de la evidencia: Se encontraron ocho guías de práctica clínica (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004; Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005;New Zealand Guidelines Group, 2004; Smith, Cokkineides y Eyre, 2003; Winaver y col, 2003; Singapore Ministry of Health, 2004; Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997; American Gastroenterological Association, 2001) y cuatro revisiones sistemáticas (McLeod y col, 2001; Technology Assessment Committee, 2002; Lindor y col, 2006; Johnson, Gallinger y McLeod, 2006) que evalúan la tamización en personas en riesgo o con cáncer colorrectal no polipoide hereditario (CCNPH). Las guías son consistentes en establecer la intervención de centros especializados en genética (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004; Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005; New Zealand Guidelines Group, 2004; Smith, Cokkineides y Eyre, 2003; Winaver y col, 2003; Singapore Ministry of Health, 2004; American Gastroenterological Association, 2001).	2+
			Las pruebas genéticas están indicadas en las familias con algún miembro afectado de CCNPH, si la mutación específica de la familia	Algunas guías coinciden en recomendar el análisis de los genes reparadores del ADN (especialmente hMSH2 y hMLH1), ya que permite confirmar el diagnóstico de CCHNP y realizar el diagnóstico presintomático en los familiares en riesgo (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004; American Gastroenterological Association, 2001). Indican efectuar el análisis de las mutaciones de los genes reparadores de mal apareamiento (RMA) en los pacientes con inestabilidad de microsatélites en el tumor, o en aquellos que cumplen los tres primeros criterios de Bethesda. Recomiendan que el análisis de mutaciones de los genes RMA	2+

			ha sido identificada. Nivel de evidencia: 2+. Grado de recomendación: C.	se ofrezca a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004;Winaver y col, 2003). La revisión sistemática del Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (Technology Assessment Committee; 2002) concluye que las pruebas genéticas pueden reducir el número de colonoscopias de control y ayudar a definir los seguimientos en individuos de alto riesgo para CCNPH. De acuerdo con la evidencia revisada, hay una reducción en la morbimortalidad asociada con CCNPH. Dada la calidad de los estudios incluidos en la revisión y la escasa información, no es posible emitir una recomendación fuertemente sustentada sobre la utilidad de las pruebas genéticas para tamización de CCNPH en individuos a riesgo; sin embargo, deben considerarse los resultados de los estudios incluidos en el reporte del comité ICSI, como una guía para la toma de decisiones en la clínica.	

Tabla 5.6.2 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos en riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuosen riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario	Colonoscopia	Mortalidad	La tamización con colonoscopia reduce la mortalidad por cáncer colorrectal en personas con CCNPH. Nivel de evidencia: 2++. Grado de recomendación: B. La frecuencia óptima para la tamización con colonoscopia en este grupo de personas debe ser menor a tres años. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D	Volumen de la evidencia: La revisión sistemática de Johnson y colaboradores (Johnson y col, 2006) indica que no hay información desde ensayos clínicos aleatorizados en los cuales basar una recomendación respecto a la frecuencia de la vigilancia colonoscópica en pacientes con CCNPH. Un estudio de cohorte de buena calidad proporciona evidencia de que la vigilancia con colonoscopia cada tres años reduce la mortalidad por CCR en pacientes con CCNPH. No hay evidencia para apoyar o para refutar una vigilancia más frecuente. Sin embargo, dado el potencial para la progresión rápida del adenoma a carcinoma y de lesiones perdidas en colonoscopia, un intervalo de tres años es adecuado. Volumen de la evidencia: En cuanto al intervalo de tiempo de la tamización con colonoscopia, las guías la indican de manera anual o bienal, iniciando tamización de los 20 a los 25 años, o cinco a diez años antes de la edad del diagnóstico en el familiar más joven afectado (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004; Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005;New Zealand Guidelines Group, 2004; Smith, Cokkineides y Eyre, 2003; Winaver y col, 2003; Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997). La Sociedad Americana de Cáncer recomienda la vigilancia colonoscópica cada uno a dos años, desde los 21 a 40 años, seguidos por colonoscopia anual después de los 40 años (Smith, Cokkineides y Eyre, 2003). Lindor y colaboradores (2006) concluyen que la evidencia soporta la vigilancia con colonoscopia en personas con CCNPH, aunque la edad de inicio óptima y la frecuencia de la vigilancia no han	2++ 4

				sido resueltas. La colonoscopia es recomendada cada uno a dos años desde los 20 a 25 años (o 30 años en familias con mutaciones en MSH6), o diez años antes del caso más joven diagnosticado en la familia.	
			En la población con sospecha o antecedente familiar de cáncer colorrectal no polipoide hereditario (CCNPH), la estrategia de tamización debe ser colonoscopia cada dos años, desde los 20 a 25 años, o cinco a diez años antes de la edad del caso más joven diagnosticado en la familia. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.	Las guías coinciden en que la tamización endoscópica debe ofrecerse a los individuos en riesgo de CCHNP (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004; Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005;New Zealand Guidelines Group, 2004; Smith, Cokkineides y Eyre, 2003; Winaver y col, 2003; Singapore Ministry of Health, 2004; Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997; American Gastroenterological Association, 2001), es decir, portadores de mutaciones en los genes responsables y aquellos pertenecientes a familias, que cumplan los criterios clínicos, en las que no se ha identificado la mutación causal (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004;New Zealand Guidelines Group, 2004). La revisión sistemática de McLeod y colaboradores (2001) recomienda que los individuos con CCNPH sean tamizados con colonoscopia. Es insuficiente la evidencia para recomendar colonoscopia en individuos con historia familiar de pólipos del colon o cáncer que no cumplan los criterios para CCNPH.	4

Tabla 5.7.1 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de EnfermedadInflamatoria Intestinal

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Tamización	Supervivencia global	No hay evidencia de que la vigilancia en individuos con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal prolongue la supervivencia global.	Volumen de la evidencia: La revisión sistemática de Collins y colaboradores (2006) concluye que no hay evidencia sobre la vigilancia en relación con la tamización con colonoscopia y el aumento de la supervivencia en individuos con colitis ulcerativa (RR de 0,81 con IC 95% 0,17 a 3,83). Hay evidencia de que los cánceres pueden ser detectados de manera temprana en individuos vigilados y estos individuos tienden a tener mejor pronóstico, pero la diferencia en el tiempo del diagnóstico desempeña un papel importante en este beneficio aparente.	4 /D

Tabla 5.7.2 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de EnfermedadInflamatoria Intestinal

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Colonoscopia	Mortalidad	La estrategia de tamización debe ser colonoscopia cada dos años o anual en pacientes con factores de riesgo, como la colangitis esclerosante. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.	Volumen de la evidencia: Se encontraron cinco guías de práctica clínica (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004;New Zealand Guidelines Group, 2004; Smith, Cokkineides y Eyre, 2003; Winaver y col, 2003; Singapore Ministry of Health, 2004) y una revisión sistemática (Collins y col, 2006) que evalúan la tamización para cáncer colorrectal en personas con enfermedad inflamatoria intestinal. Las guías recomiendan que la vigilancia debe realizarse con colonoscopia; es importante aclarar que las recomendaciones de las guías están basadas en la experiencia. En los pacientes con colangitis esclerosante primaria (incluidos aquellos sometidos a trasplantehepático) debería efectuarse una colonoscopia anual (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004). En todos los individuos con enfermedad de Crohn extensa deberían realizarse los mismos procedimientos de vigilancia usados en personas con extensa colitis ulcerativa(New Zealand Guidelines Group, 2004). Las guías indican la toma de biopsias de manera sistemática (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004;New Zealand Guidelines Group, 2004; Winaver y col, 2003; Singapore Ministry of Health, 2004;Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997).La revisión sistemática de Collins y colaboradores (2006) recomienda que la frecuencia de la vigilancia sea: Cada tres años, por los primeros diez años del diagnóstico; luego, cada dos años por los siguientes diez años y luego anualmente. En individuos con colangitis, cada año desde el diagnóstico. 2. Puede ser cada tres años si no hay inflamación en las biopsias evaluadas. 3. Se deben incluir cuatro biopsias por cada 10 cm. de colon y una biopsia por cada lesión macroscópica. 4. La colectomía se indica si se encuentra displasia de alto grado o cáncer	4

				Consideración de los expertos: En pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria la estrategia de tamización debe ser colonoscopia cada dos años o anual en pacientes con factores de riesgo (colangitis esclerosante). Al no existir evidencia conclusiva, el consenso definió inicio de tamización con colonoscopia si hay pancolitis a los ocho años después del diagnóstico, o a los quince años después del diagnóstico si el compromiso es solo izquierdo.	
			El inicio de tamización con colonoscopia se debe realizar de la siguiente manera: si hay pancolitis a los ocho años después del diagnóstico o a los quince años después del diagnóstico si el compromiso es solo izquierdo. Nivel de evidencia: 4 . Grado de recomendación: D.	Volumen de la evidencia: La mayoría de las guías coincide en recomendar la realización de una colonoscopia tras ocho a diez años del inicio de los síntomas en la pancolitis (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004;Winaver y col, 2003; Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997). La guía española aconseja realizar colonoscopias cada tres años en la segunda década de evolución de la pancolitis, cada dos años en la tercera década y cada año en la cuarta década. Para la colitis izquierda, las guías recomiendan realizar colonoscopia a los quince años de su inicio (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004;Winaver y col, 2003; Rubiano, Mariño y Kestenberg, 1997) La revisión sistemática de Collins y colaboradores (2006) recomienda vigilancia con colonoscopia en: 1. Todos los individuos con colitis inflamatoria extensa de ocho años de duración, 2. Todos los individuos con colitis menos extensa con enfermedad de quince años de duración y 3. Todos los individuos con colitis y colangitis esclerosante primaria.	4

Tabla 5.7.3 Estrategia óptima de tamización para cáncer colorrectal, edad de inicio e intervalos en individuos con antecedentes de EnfermedadInflamatoria Intestinal

Estudio: Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE
Fecha de búsqueda: 11/2009
Lugar en el que se realizó: Inglaterra

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Colonoscopia	Mortalidad CCR, Supervivencia	Ofrezca vigilancia con colonoscopia a personas con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cuyos síntomas comenzaron hace 10 años y que presentan: * colitis ulcerativa (pero no solo proctitis) o * colitis de Crohn que afecte más de un segmento del colon	Para la efectividad clínica de la vigilancia endoscópica en comparación con ningún tipo de vigilancia en personas con EII se encontraron tres estudios primarios (Choi y col 1993; Lashner y col 1990; Lutgens y col 2009) y una revisión sistemática Cochrane (Collins y col, 2006). El objetivo de la revisión Cochrane fue evaluar la eficacia de los programas de vigilancia del cáncer en la reducción de la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. La revisión Cochrane incluyó tres estudios principales: dos estudios (Choi y col 1993; Lashner y col 1990) compararon la vigilancia con colonoscopia vs. la no vigilancia. El otro estudio (Karlen y col 1998) comparó la vigilancia concolonoscopia vs. la no vigilancia en personas que tenían una, dos o más colonoscopias de seguimiento. El estudio de Velayos y col (2006) también examinó el efecto del número de colonoscopias de seguimiento en la progresión a cáncer colorrectal. La revisión evaluó los tres estudios que utilizaron una escala validada desarrollada por Downs y Negro (1998); todos los estudios fueron calificados como de "alta calidad". Los autores de la revisión de Cochrane concluyeron que no había evidencia clara de que la vigilancia con colonoscopia prolongara la supervivencia en pacientes con colitis extensa (colitis ulcerativa o colitis de Crohn). Se reportó que la evidencia sugería que el cáncer colorrectal tiende a ser detectado en una etapa temprana en las personas que se someten a vigilancia y que por lo tanto, estas personas tienen un mejor pronóstico. Sin embargo, el sesgo de anticipación (el período comprendido entre la detección precoz de la enfermedad y el momento de su presentación clínica habitual) podría contribuir sustancialmente a este aparente beneficio. El otro estudio primario identificado (Lutgens y col, 2009) mostró una diferencia significativa	Baja a muy baja calidad

				en la tasa de mortalidadrelacionada con cáncer a cinco años en personas sometidas a vigilancia en comparación con los que no tienen vigilancia. El GDG consideró que si bien la calidad de la evidencia fue muy baja a baja, aún había evidencia a favor de la vigilancia con colonoscopia en comparación con ningún tipo de vigilancia para las personas con EII. El GDG también consideró que no sería posible encontrar evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados para la pregunta: ¿Esclínicamente efectiva la vigilancia con colonoscopia para la prevención y/o detección precoz del cáncer colorrectal en adultos con EII o adenomas en comparación con ningún tipo de vigilancia?, porque no sería ético asignar aleatoriamente a personas con EII a un grupo de no vigilancia. El GDG consideró también que la evidencia obtenida es suficiente para hacer recomendaciones a favor de la vigilancia con colonoscopia, y que debido al riesgo similar de cáncer colorrectal en la colitis ulcerativa y la colitis de Crohn (Choi y Zelig 1994) se podían formular recomendaciones para la colitis de Crohn a pesar que la mayor parte de la evidencia es de personas con colitis ulcerativa. También hubo discusión sobre la evidencia que mostró potencialmente sesgo de anticipación, con la detección temprana alcanzada debido a la vigilancia con colonoscopia; esto mejoraría la supervivencia a 5 años pero no la supervivencia global. Sin embargo, Lutgens y col (2009) mostraron una diferencia significativa en las tasas de mortalidad a 5 años relacionadas con cáncer en personas sometidas a la vigilancia en comparación con ningún tipo de vigilancia, lo cual no apoya el efecto de sesgo de anticipación. El GDG consideró también que debido a que todos los estudios observaron a personas que tenían EII durante al menos 10 años, sería apropiado únicamente ofrecer vigilancia a las personas 10 años después de la aparición de los síntomas.	
		Mortalidad CCR, Incidencia	Ofrezca vigilancia con colonoscopia a personas con EII en función de su riesgo de desarrollar cáncer colorrectaldeterminado en la última colonoscopia completa: * Bajo riesgo: ofrezca colonoscopia a los 5 años. * Riesgo intermedio: ofrezca colonoscopia a los 3 años. * Alto riesgo: ofrezca	Edad de inicio y frecuencia de la vigilancia en personas con EII: Sólo se dispone de evidencia limitada y no hubo evidencia directa para esquemas específicos de vigilancia para los diferentes subgrupos de personas con EII. De los estudios incluidos, cuatro fueron primarios (Karlen y col 1998; Manning y col 1987; Odze y col 2004; Rutter y col, 2006) y dos fueron revisiones: Un meta-análisis de 116 estudios primarios (Eaden y col, 2001) y un meta-análisis de 11 estudios que compara el riesgo de neoplasia colorrectal en personas con colitis ulcerativa con y sin colangitis esclerosante primaria (Soetikno y col, 2002). Búsquedas adicionales encontraron 173 artículos que se consideraron relevantes para este tema. No se identificó evidencia directa que comparara los diferentes programas de vigilancia, incluyendo la frecuencia o la edad de inicio de la misma. Para proporcionar evidencia sobre si podrían formularse tales recomendaciones, la pregunta de la revisión se interpretó de la siguiente manera: ¿hay alguna evidencia de que existen subgrupos de adultos con EII que están en mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal? De tal forma, si hay personas	Muy baja calidad

			colonoscopia al año.	quedemuestran ser de alto riesgo, éstas se beneficiarían de una vigilancia más intensiva. Debido a que no había evidencia directa de los esquemas de vigilancia para los diferentes subgrupos de población con EII, el GDG formuló las recomendaciones basándose en el riesgo de las personas con EII de desarrollar cáncer colorrectal, teniendo en cuenta los factores de riesgo significativos a partir de la evidencia disponible. Aunque la evidencia mostró que el riesgo de cáncer colorrectal aumenta a medida que se hace el diagnóstico de EII a menor edad, esto podría ser confuso por la duración de la enfermedad o la edad en general, por lo que las recomendaciones se basaron en la duración de la enfermedad. Esto fue consistente con la recomendación de iniciar la vigilancia 10 años después de la aparición de los síntomas. El GDG consideró que habían diferencias en la incidencia de cáncer colorrectal por la duración de la enfermedad entre el meta-análisis de Eaden y col. (2001) y el estudio de Rutter y col. (2006). Sin embargo, las personas que hicieron parte de este último estudio se encontraban bajovigilancia y por lo tantolas cifras del estudio de Eaden y col. (2001) se consideran más realistas. El GDG consideró también que una mirada detallada a la severidad de la inflamación era necesaria debido a que esta es un precursor de la displasia. Se consideró que utilizar un puntaje validado para describir la inflamación sería útil, tal como se hizo en el estudio la Gupta y col. (2007). El GDG consideró también que no hay suficiente acuerdo internacional en que la proctitis no aumenta el riesgo de cáncer colorrectal, y por lo tanto, las personas con proctitis no necesitan vigilancia. Aparte de la duración, la extensión y la severidad de la enfermedad, tener un historial familiar de cáncer colorrectal fue un importante factor pronóstico para neoplasia. La presencia de displasia al momento del diagnóstico fue un factor importante para la progresión a displasia de alto grado y cáncer colorrectal y por lo tanto, fue incluida como un factor de riesgo en el grupo de alto riesgo. A pesar de que la evidencia para estenosis del colon fue de muy baja calidad, el GDG consideró que la estenosis es una indicación de malignidad o de inflamación severa, y por lo tanto se justificaría vigilancia e investigación adicional. Aunque hubo una cantidad razonable de evidencia evaluando losdiferentes factores de riesgo, ningún estudio comparó todos los factores directamente. El GDGpor lo tanto, estratificólas recomendaciones en grupos de riesgo basándose en sus conocimientos y experiencia. Debido a que no había pruebas directas sobre los tiempos para la vigilancia en los diferentes grupos de riesgo, estos tiempos fueron determinados por elconsenso del GDG. El GDG estaba convencido de que antes de ingresar a un programa de vigilancia, un diagnóstico histológico confirmado era esencial. El GDG también declaró que cualquier lesión resecable encontrada debería ser retirada por vía endoscópica. Para las personas con lesiones displásicas planas, se	

				debería ofrecer cirugía, pero si se negaran, estas personas deberían permanecer bajo vigilancia en el grupo de alto riesgo. El GDG también hizo una recomendación acerca de detener la vigilancia. Esto se basó en su experiencia y conocimiento.	

Tabla 5.8.1 Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes depólipos adenomatosos del colon	Colonoscopia	Prevalencia adenomas Prevalencia pólipos	La decisión de realizar cada examen colonoscópico de vigilancia debería depender no sólo de las características del adenoma, sino también de la edad del paciente y sus deseos, y la presencia de comorbilidad significativa. El estado del paciente se debe establecer antes deasistir a cada examen.	Los riesgos y beneficios de la vigilancia de adenomasdeben ser equilibrados en todas las edades, especialmente en pacientes con comorbilidad significativa. La decisión de realizar cada examen con colonoscopia en el seguimiento,debería depender no sólo del número y tipo de adenomas, sino también de la edad del paciente y sus deseos, y la presencia de comorbilidad significativa.Por lo tanto el estado del paciente debería establecerse antes de la asistencia a cada examen	VI-A
	Colonoscopia: edad de finalización		La edad de corte para detener la vigilancia es generalmente los 75 años de edad, pero esto también debería depender de los deseos del paciente, comorbilidades (VI - A)	La edad de corte para detener la vigilancia es generalmente los 75 años de edad, pero esto también debería depender de los deseos del paciente, comorbilidades y los resultados en los exámenes de vigilancia. A los pacientes mayores se les deberíaadvertir que los adenomas en general, tardan muchos años en volverse malignos y que los adenomas detectados recientemente, probablemente permanezcan benignos durante la restante expectativa de vida de la mayoría de las personas mayores de 75 años. Esto no debería impedir una vigilancia adicional en un individuo en condiciones adecuadas y motivado que tiene una tendencia a produciradenomas múltiples o avanzados en el seguimiento	VI-A
			Tras el cese de la vigilancia, las personas deberían retornar al programa de tamización de la población (VI - C)	Texto de evidencia igual a la recomendación	VI - C

			Las recomendaciones no deberían diferir para los pacientes con antecedente familiar y en quienes se encuentra que tienen adenomas, a menos que se sospeche que presentan una de las condiciones de herencia dominante. (III - B)	Varios estudios han encontrado que la prevalencia de adenomas en la colonoscopia inicial se incrementa en pacientes con historia familiar de cáncer colorrectal (Bonelli y col. 1988; Cannon-Albright y col. 1988; Pariente y col. 1998; Lieberman y col. 2000). Otros estudios han sugerido que los pacientes con historia familiar también tienen un mayor riesgo de adenomas avanzados o múltiples (Neklason y col 2008; Wark y col. 2009). El Estudio Nacional dePólipos de EE.UU. (Zauber y col. 1999) encontró que el riesgo posterior de desarrollar adenomas avanzados en personas sometidas a vigilancia se incrementó en las personas de 60 años de edad o más, que tenían uno de los padres afectados por cáncer colorrectal. Sin embargo, estos datos se publicaron sólo en forma de resumen. Otro estudio (Nusko y col. 2002) encontró que tener uno de los padres con historia de cáncer colorrectal confirió un mayor riesgo, pero esto se basó en números pequeños, y otros estudios no han confirmado este hallazgo. Las tasas de detección de adenomas avanzados en 1287 participantes en un ensayo de fibra de salvado de trigo no se vieron afectados por la inclusión de la historia familiar en un modelo multivariado después de ajustar para las características del adenoma al inicio del estudio (Martínez y col, 2001). De manera similar, en un reciente análisis combinado, el riesgo de desarrollar neoplasia avanzada durante la vigilancia no estuvo influenciado por antecedentes familiares (Martínez y col, 2009). Por lo tanto, no hay evidencia sólida que sugiera que las recomendaciones sobre la vigilancia de adenomas debería ser diferente para los pacientes con antecedentes familiares, a menos que se sospeche que presentan una de las condiciones de herencia dominante.	III - B
			Para fines de vigilancia, los adenomas aserrados (adenomastradicionales aserrados y pólipos mixtos con al menos un componente adenomatoso) deberían ser tratados como cualquier otro adenoma, no hay datos que sugieran que se requierenintervalos de vigilancia diferentes (VI - C)	Adenomas tradicionales aserrados: Si la lesión muestra una morfología aserrada, así como mucosa neoplásica (anormalidades citológicas), ésta se considera como un adenoma tradicional aserrado (ATA) (Longacre y Fenoglio Preiser, 1990). Debería ser reportada como tal (ATA) y el tratamiento y la vigilancia debe ser la misma que para los adenomas. Esta recomendación pragmática reconoce la naturaleza neoplásica de estas lesiones. Lascaracterísticas no-aserradas que se encuentren en tales lesiones (por ejemplo, tamaño y grado de neoplasia) y cualquier patología coexistente (por ejemplo, número de lesiones neoplásicas) debería tenerse en cuenta en la selección de un protocolo de vigilancia adecuado.	VI - C

				Pólipos mixtos: Se trata de lesiones con combinaciones de más de un tipo histopatológico en el espectro de sierra (pólipos hiperplásicos,lesiones sésiles aserradas,adenomas tradicionales aserrados) o por lo menos un tipo en combinación con un adenoma (Jass y col, 2006). La característica importante a reconocer en el programa de tamizaje es la presencia de neoplasia. Si hay un componente adenomatoso, la lesión debe ser objeto de seguimiento (vigilancia) de la misma manera que los adenomas, teniendo en cuenta el tamaño y el grado del componente adenomatoso	

Tabla 5.8.2Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon	Colonoscopia	Prevalencia adenomas	La vigilancia pospolipectomía busca la detección de adenomas que pasaron desapercibidos en la primera evaluación o de nuevos adenomas, y esta debe realizarse con colonoscopia. Nivel de recomendación: 2++. Grado de recomendación: B.	Se encontraron siete guías de práctica clínica (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004;New Zealand Guidelines Group, 2004;Winaver y col, 2003;Rubiano, Mariño 1997; Kestenberg, 1997; Smith, Cokkinides y Eyre, 2003; Atkin y Saunders, 2002) y una revisión sistemática (Winaber y col. 2006) que evalúan la tamización para cáncer colorrectal en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon. Todas las guías de práctica clínica recomiendan que la vigilancia en este grupo de pacientes debe realizarse con colonoscopia posterior a la polipectomía, con el fin de identificar los adenomas no detectados durante la colonoscopia de base (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2004).	2++
Individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon	Colonoscopia: intervalo de tamización		En pacientes de bajo riesgo (uno o dos adenomas menores de 1 cm y con displasia de bajo grado) el intervalo de tiempo para la primera colonoscopia de vigilancia podría extenderse hasta los cinco años. Nivel de recomendación: 2++. Grado de recomendación: B.	Las guías dan las recomendaciones del intervalo de tiempo en la vigilancia, dependiendo del riesgo de desarrollar nuevos adenomas. En el grupo de pacientes de bajo riesgo (pacientes con uno o dos adenomas menores a 1 cm y con displasia de bajo grado) se recomienda realizar la primera colonoscopia a los cinco años. En los pacientes de riesgo alto (adenomas mayor o igual a 1 cm, o con componente velloso, o con displasia de alto grado, o con más de tres adenomas, o con historia familiar de cáncer colorrectal) se	2++/B

			En pacientes de alto riesgo (adenomas mayores o iguales a 1 cm, o con componente velloso, o con displasia de alto grado, o con más de tres adenomas, o con historia familiar de cáncer colorrectal), el intervalo de tiempo para la primera colonoscopia de vigilancia podría extenderse hasta los tres años. Nivel de recomendación: 2++. Grado de recomendación: B.	recomienda la primera colonoscopia de vigilancia a los tres años. El grupo de Reino Unido recomienda a los pacientes con más de cinco adenomas o más de tres mayores a 1 cm, realizarse la primera colonoscopia de vigilancia a los doce meses (Atkin y Saunders, 2002). La revisión sistemática de Winawer y colaboradores (2006), que incluyó ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de cohorte, indica las siguientes recomendaciones de manejo en pacientes con antecedentes de pólipos: • Pacientes con uno o dos adenomas tubulares pequeños (menores a 1 cm), con displasia de bajo grado, deberían tener la siguiente colonoscopia de seguimiento de cinco a diez años. El tiempo del intervalo debería ser basado en otros factores clínicos, como: descubrimientos colonoscópicos previos, historia familiar, preferencias del paciente y el juicio clínico. • Pacientes con tres o más adenomas, o algún adenoma mayor a 1 cm, o con características vellosas, o displasia de alto grado, deberían tener la siguiente colonoscopia en tres años, siempre que la remoción piecemeal no se haya realizado y los adenomas sean completamente removidos. Si el seguimiento colonoscópico es normal o muestra uno o dos adenomas tubulares con displasia de bajo grado, el intervalo de la siguiente colonoscopia debería ser a los cinco años. • Pacientes con más de diez adenomas en un examen deberían ser examinados en un intervalo menor a tres años, establecido por el juicio clínico, y el clínico debería considerar la posibilidad de un síndrome familiar de base. • Pacientes con adenomas sésiles que son removidos piecemeal deberían ser considerados para un seguimiento en intervalos cortos (dos a seis meses) para verificar la remoción completa. Una vez la remoción completa ha sido establecida, la subsiguiente vigilancia necesita ser individualizada basado en el juicio clínico. La completa remoción debe estar basada en la evaluación por endoscopia y de patología.	2++/B
			En la población con antecedentes de un pólipo adenomatoso menor de 1 cm y de bajo grado, la primera colonoscopia de vigilancia debe realizarse a los cinco años del diagnóstico. Nivel de recomendación: 3. Grado de recomendación: D.		3/D
			La población con antecedentes de pólipos adenomatosos mayores de 1 cm, o con componente velloso, o con displasia de alto grado, o más de tres pólipos, o con antecedente familiar de cáncer colorrectal, la primera colonoscopia de vigilancia debe realizarse al año y, si esta es negativa, debe repetirse a los cinco años. Nivel de recomendación: 3; Grado de recomendación: D.		3/D

Tabla 5.8.3Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon

Estudio: Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE, 2011
Fecha de búsqueda: 11/2009
Lugar en el que se realizó: Inglaterra

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes depólipos adenomatosos del colon	Colonoscopia	Incidencia de CCR, Mortalidad global	Considere la vigilancia con colonoscopia para las personas a quienes se ha hecho remoción deadenomas y presentan bajo riesgo de desarrollar cáncer colorrectal Ofrezca vigilancia con colonoscopia a las personas a quienes se le han removido adenomas y se encuentran en riesgo intermedio o alto de desarrollar cáncer colorrectal Use los hallazgos de la extirpación del adenoma para determinar el riesgo de las personas de desarrollar cáncer colorrectal Ofrezca una estrategia adecuada de vigilancia colonoscópica a las personas con adenomas en función de su riesgo de desarrollar cáncer colorrectal según se haya determinado en la extirpación del adenoma • Bajo riesgo: considere la colonoscopia a los 5 años: - Si la colonoscopia es negativa (es decir, no se encuentran adenomas) detenga la vigilancia - Si hay bajo riesgo, considere la siguiente colonoscopía a los 5 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de bajo riesgo) - Si hay riesgo moderado, ofrezca la próxima colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado)	Inicialmente se consideraron como relevantes dos estudios que revisaban la efectividad de la vigilancia con colonoscopia comparada con la no vigilancia, pero después el GDG consideró que no proporcionaban evidencia relevante sobre los beneficios de la vigilancia con colonoscopia. En Thiis-Evensen (1999a) a las personas se les realizó sigmoidoscopia flexible, y al descubrirles pólipos, se les ofreció polipectomía endoscópica. En Jorgensen (1993) se realizó una comparación indirecta. Las tasas de mortalidad fueron comparadas en personas a quienes se les realizó vigilancia colonoscópica y en las personas que habían muerto de cáncer colorrectal en Dinamarca, con datos extraídos del registro de cáncer. Por lo tanto, no se identificó evidenciaque cumpla los criterios de elegibilidad en este grupo. Debido a la falta de pruebas, el GDG hizo recomendaciones basadas en la experiencia y en la incidencia de cáncer colorrectal y mortalidad global reportadas en Thiis-Evensen (1999a) y en Jorgensen (1993). Estos artículos mostraron que el riesgo de cáncer colorrectal en personas con adenomas en el grupo de bajo riesgo es similar al de la población en general. El GDG señaló que llevar a cabo la vigilancia colonoscópica	Sin evidencia de alta calidad

			- Si hay alto riesgo, ofrezca la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Riesgo intermedio: ofrezcacolonoscopia en 3 años: - Si la colonoscopia es negativa, ofrezca la siguiente colonoscopia a los 3 años. Detenga la vigilancia si hay un nuevo resultado negativo - Si el riesgo es intermedio obajo, ofrezca la siguiente colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado) - Si hay alto riesgo, ofrezca la sigueinte colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto). • Alto riesgo: ofrezca la colonoscopia al año - Si la colonoscopia es negativa, o de riesgo bajo o intermedio, ofrezca la sigueinte colonoscopia a los 3 años (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo moderado) - Si hay alto riesgo, ofrecer la siguiente colonoscopia al año (con vigilancia de seguimiento como en el caso de riesgo alto).	en todos los grupos de riesgo fue la estrategia más costo-efectiva de acuerdo a los resultados de los análisis de sensibilidad determinísticosy probabilisticos. El GDG señaló que el modelo no tuvo en cuenta temas relacionados con el acoplamiento, complicaciones relacionadas con la colonoscopia o la sensibilidad o especificidad de la colonoscopia. Sin embargo, el GDG no consideró que estos factores incrementaran los resultados más allá de los umbrales que se consideran costo-efectivos. El GDG discutió la incertidumbre en torno a los beneficios clínicos de la vigilancia en el grupo de bajo riesgo. El GDG consideró el balance entre el riesgo potencial de perforación y sangrado asociado con la colonoscopia y la eliminación de los adenomas y los beneficios de la detección del cáncer colorrectal en la población de bajo riesgo. El GDG consideró que había grupos de personas dentro del grupo de bajo riesgo que podrían beneficiarse de la vigilancia. Por lo tanto, el GDG concluyó que se debería considerar la vigilancia en este grupo. Sin embargo, el GDG resaltó que se deberíautilizar el juicio clínico cuando se consideran las co-morbilidades de las personasy los posibles riesgos de hemorragia y la perforación de cada colonoscopia.	

Tabla 5.8.4Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon

Estudio: Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE
Fecha de búsqueda: 11/2009
Lugar en el que se realizó: Inglaterra

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon	Colonografia tomográfica computarizada (CTC)	Especificidad, sensibilidad	Considere la colonografía tomográfica computarizada (CTC) como un único examen, si la colonoscopia no es clínicamente apropiada (por ejemplo, debido a comorbilidad o porque la colonoscopia no puede ser tolerada)	En general, la evidencia se consideró limitada. El GDG acordó que elestudio de Rex (1995) careció depoder, es decir, que el tamaño de la muestra era pequeño y no una verdadera representación de las personas con adenomas. El GDG señaló que había investigación en curso comparando la colonografía CT con la colonoscopia convencional. Se consideró que cuandola colonoscopia convencional estaba contraindicada (por ejemplo, si era inapropiada debido a comorbilidades o no podía ser tolerada) o fue incompleta, la colonografía CT debería ser considerada como una alternativa para un único examen. Esto se debió al alto nivel de especificidad de la colonografía CT para detectar pólipos grandes (mayores de 9 mm). El GDG señaló que no había ninguna evidencia para apoyar la seguridad y eficacia de la colonoscopia virtual como una técnica de vigilancia de rutina. Debido a que la colonografía CT no fue evaluada en la evidencia revisada, el GDG consideró que cualquier decisión sobre el uso de este método como técnica de vigilancia alternativa debe hacerse sobre una base de caso por caso.	Evidencia de calidad moderada
			Considere la posibilidad de Colonografia CTo enema de bario de doble contraste para llevar acabo la vigilancia, si la colonoscopia sigue siendo clínicamente inapropiada, pero discuta los riesgos y beneficios con la persona y su familia o cuidadores.		

Tabla 5.8.5Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon

Estudio: Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE
Fecha de búsqueda: 11/2009
Lugar en el que se realizó: Inglaterra

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon	Enema de bario de doble contraste	Considere la posibilidad de enema de bario de doble contraste, como un único examen, si la colonografía CT no está disponible o no es apropiada	En general, la evidencia se consideró limitada. El GDG acordó que elestudio de Rex (1995) careció depoder, es decir, que el tamaño de la muestra era pequeño y no una verdadera representación de las personas con adenomas. El enema de bario de doble contraste se debería considerar cuando lacolonografía CT no es apropiada. Debido a que el enema de bario de doble contraste no fue evaluado en la evidencia revisada, el GDG consideró que cualquier decisión sobre el uso de este método como técnica de vigilancia alternativa debe hacerse sobre una base de caso por caso.	Evidencia de calidad baja
		Considere la posibilidad de colonografia CTo enema de bario de doble contraste para llevar acabo la vigilancia, si la colonoscopia sigue siendo clínicamente inapropiada, pero discuta los riesgos y beneficios con la persona y su familia o cuidadores.		

Tabla 5.9.1 Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes depólipos hiperplásicos del colon	No hay evidencia de que los pacientes en quienes solo se han detectado pólipos hiperplásicos pequeños y localizadosdistalmente presentenriesgo incrementado de cáncer colorrectal, por lo tanto, se les deberíaofrecer tamizaje de rutina (III - A). Uno o máspólipos hiperplásicos grandes (≥ 10 mm), u otras lesiones aserradas no neoplásicas en cualquier parte del colon o múltipleslesiones más pequeñas de este tipo en el colon proximal puede conferir un riesgo incrementado, pero no hay datos disponibles que indiquenintervalos de vigilancia adecuada (VI - B)	Hay evidencia de que los pacientes en quienes solo se han detectado pólipos hiperplásicos pequeños y localizados distalmente no presentan riesgo incrementado de cáncer colorrectal.Por lo tanto a estos pacientes, se les debería ofrecer tamizaje de rutina Publicaciones recientes acerca de los pólipos hiperplásicos y otras lesiones aserradas no neoplásicas están limitadas por cuestiones metodológicas, tales como tamaño de la muestra y la precisión diagnóstica. Por lo tanto, excluyen el análisis de riesgo estratificado por el tamaño y la localización de estas lesiones (Imperiale y col 2008;. Li y col 2009;. Schreiner, Weiss y Lieberman, 2010). La poliposis hiperplásica fue definida por Burt & Jass (2000) para la clasificación de la OMS de los tumores como: • al menos 5pólipos hiperplásicos proximales al colon sigmoide diagnosticados histológicamente, de los cuales 2 son mayores de 10 mm de diámetro, o • cualquier número de pólipos hiperplásicosque se presenten proximales al colon sigmoide en un individuo que tiene un familiar de primer grado con polipósis hiperplásica, o • más de 30 pólipos hiperplásicos de cualquier tamaño distribuidos a lo largo del colon. Los estudios han encontrado un mayor riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con poliposis hiperplásica definida de manera menos rigurosa que con los criterios de la OMS (Hyman, Anderson & Blasyk 2004; Boparai y col 2010). Sin embargo, la información disponible es insuficiente para informar apropiadamente sobre intervalos de vigilancia en este grupo.	(III - A) VI - B

Tabla 5.9.2 Estrategia óptima de vigilancia para cáncer colorrectal e intervalos en individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon

Estudio: Tamización de cáncer colorrectal para Colombia
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Instituto Nacional de Cancerología – 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Colombia

Población	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon	Ante la presencia de antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon, la estrategia de tamización debe ser igual a la de la población asintomática mayor de 50 años. Nivel de recomendación: 3. Grado de recomendación: D.	Volumen de la evidencia: La revisión sistemática de Winawer y colaboradores (2006), que incluyó ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de cohorte, indica las siguientes recomendaciones de manejo en pacientes con antecedentes de pólipos: Pacientes con pólipos hiperplásicospequeños deberían ser considerados como colonoscopiasnormales y, por lo tanto, el intervalo de la subsiguiente colonoscopia corresponde a los diez años. Una excepción son los pacientes con síndrome de pólipos hiperplásicos, los cuales presentan mayor riesgo para adenomas y cáncer colorrectal, y necesitan ser evaluados con un seguimiento más intenso. Consideración de los expertos: Si hay antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon, la estrategia de tamización debe ser igual a la de la población asintomática mayor de 50 años.	3

Tabla 6.3.1 Procedimiento diagnóstico en individuos con sospecha de cáncer colorrectal

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: National Institute for Health and Clinical Excellence NICE, Noviembre 2011
Fecha de búsqueda: 25 de Febrero de 2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con sospecha de Cáncer colorrectal	Colonoscopia mas biopsia Colonografía por tomografía computarizada Sigmoidoscopia flexible mas enema de bario Sigmoidoscopia flexible mas colonoscopia	Sensibilidad Especificidad	Advertir al paciente que más de un examen puede ser necesario para confirmar o excluir un diagnóstico de cáncer colorrectal. Ofrecer colonoscopia a pacientes sin mayor comorbilidad, para confirmar un diagnóstico de cáncer colorrectal. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada, tomar una biopsia para obtener una prueba histológica del diagnóstico, a menos que esté contraindicado (por ejemplo pacientes con trastornos de coagulación sanguínea) Ofrecer sigmoidoscopia flexible con enema de bario para pacientes con comorbilidad importante. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada, realizar una biopsia a menos que esté contraindicado. Considerar la colonografía por tomografía computarizada (TC) como una alternativa a la colonoscopia o a la sigmoidoscopia flexible	La calidad de la evidencia varió de acuerdo a la intervención, con evidencia de alta calidad disponible para colonografía CT y evidencia de muy baja calidad disponible para sigmoidoscopia flexible más enema de bario. No se halló evidencia disponible para sigmoidoscopia más colonoscopia. <u>Colonografía CT versus colonoscopia convencional</u> La evidencia base consistió en tres revisiones sistemáticas (Chaparroet al., 2009; Halliganet al., 2005; Mulhallet al., 2005). Hubo un alto grado de solapamiento en los tres meta-análisis en relación a los estudios incluidos en cada revisión. En total 85% de los estudios incluidos en Mulhall, 2005 y 67% de los incluidos en Halligan, 2005 fueron incluidos por Chaparro, 2009. Chaparro et al. (2009,) reportó sensibilidades que variaron entre 28-100% para todos los pólipos >6mm con una sensibilidad agrupada de 66% [IC 95%: 64-68%]. La sensibilidad por paciente para la colonografía CT osciló entre 24-100% a través de los estudios individuales y la sensibilidad agrupada fue 69% [IC 95%: 66-72%]. Mulhall et al., 2005 reportó que la sensibilidad por paciente osciló entre 21% a 96% con una sensibilidad agrupada de 70%	Alta a Muy Baja

			con enema de bario, si el servicio local de radiología puede demostrar su competencia en esta técnica. Si una lesión sospechosa de cáncer es detectada en la colonografía por TC, ofrecer una colonoscopia con biopsia para confirmar el diagnóstico, a menos que esté contraindicado.	[IC 95%: 53-87%]. La especificidad global de la colonografía CT fue reportada en 83% [IC 95%: 81-84%, I^2=89%] (Chaparro et al., 2009). Se reportó que la sensibilidad y especificidad de colonografia CT aumenta con tamaños de pólipos grandes en las tres revisiones sistemáticas (Chaparro*et al.*, 2009; Halligan*et al.*, 2005; Mulhall*et al.*, 2005). <u>Sigmoidoscopia flexible más enema de barrio con contraste de aire versus colonoscopia convencional</u> Dos ensayos clínicos aleatorizados (Rex et al., 1990; Rex et al., 1995) proporcionaron evidencia de pobre calidad. Rex et al., 1990 reportó que el enema de bario con contraste de aire fue suficiente para descartar patología mayor en 157 pacientes y las razones para una sigmoidoscopia flexible másenema de bario con contraste de aire no exitosa incluyeron: incapacidad para distender o llenar el colon derecho de manera adecuadamente en 5 pacientes, preparación inadecuada en repetidas ocasiones para descartar lesiones de masas (n=4) e incapacidad para retener el enema adecuadamente en 2 pacientes. Los hallazgos de la sigmoidoscopia flexible másenema de bario con contraste de aire fueron normales en 48/168 pacientes y anormalidades identificadas incluyeron hemorroides (n=1), diverticulosis (n=82), cualquier pólipo (n=43), estenosis (n=3) y cáncer (n=4). La colonoscopia fue exitosa en 151 pacientes (inserción hasta el ciego) y las razones para colonoscopía no exitosa incluyeron: canceres obstructivos en 6 pacientes y factores técnicos en 7 pacientes. Los hallazgos de la colonoscopia fueron normales en 18/62 pacientes (Rexet al., 1990). En un ensayo aleatorizado (Rexet al., 1990) hubo una diferencia significativa entre los brazos con relación a la proporción de pacientes a quienes se les recomendó procedimientos gastrointestinales bajos (p≤0.0001). 53/168 (32%) pacientes en el grupo de sigmoidoscopia flexible fueron remitidos para colonoscopía posterior debido a estudio inadecuado (n=11), para polipectomía (n=38) y para biopsias	

				de lesiones fuera del alcance de la sigmoidoscopia flexible. 13/164 (8%) pacientes en el brazo de colonoscopia fueron remitidos para sigmoidoscopia flexible más enema de bario con contraste de aire debido a dificultad para avanzar con el colonoscopia hasta el ciego (Rex et al., 1990). En el segundo ensayo (Rex et al., 1995) los pacientes llevados a sigmoidoscopia flexible fueron más propensos a requerir una intervención alternativa como colonoscopía que los pacientes llevados a colonoscopia de requerir enema de bario con contraste de aire (OR=2.07 [IC 95%: 1.47-16.4]). El GDG (NICE) concluyó que la colonoscopia tiene una mayor eficacia clínica para el diagnóstico de tumores colorrectales, pero es generalmente considerada más invasiva y tiene una morbilidad más alta que la colonografia CT o enema de bario. La colonoscopia permite la confirmación con biopsia inmediata de cáncer colorrectal; los adenomas pueden ser removidos durante el mismo procedimiento. Por lo tanto el GDG recomendó la colonoscopia como primera investigación para el diagnóstico de tumores colorrectales.	

Tabla 6.3.2 Colonografía CT para diagnóstico de CCR

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Colonografía CT	Control	Relativo (IC 95%)	
Sensibilidad,Pickhardt 2011									
49	estudios observacionales	no serio[1]	no serio	no serio	no serio	0/11151 (0%)[2]	-	Sensibilidad 0.96 (0.94 a 0.98)	⊕⊕◯◯ BAJA

[1] La experiencia de quien realiza e interpreta los estudios es el factor que más influye en la variabilidad, en particular en la colonoscopia óptica.
[2] Corresponde a la totalidad de pacientes

Tabla 6.3.3 Colonoscopia para diagnóstico de CCR

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Colonoscopia	Control	Relativo (IC 95%)	
Sensibilidad, Pickhardt 2011									
25	estudios observacionales	no serio	no serio[1]	no serio	no serio	0/9223 (0%)[2]	-	Sensibilidad 0.90 (0.97 a 0)	⊕⊕◯◯ BAJA

[1] Valor de I^2= 49.7%

[2] Corresponde a la totalidad de pacientes

Tabla 6.4.1 Estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima

Estudio: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: International Agency for Research of Cancer IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con sospecha de Cáncer colorrectal o pacientes con diagnóstico, tratamiento o seguimiento de CCR	Sedación	Satisfacción del paciente	<u>Técnica endoscópica</u> Debe haber políticas locales y procesos dirigidos a optimizar la sedación y el apoyo al paciente con el fin de maximizar la tolerancia y minimizar el riesgo de complicaciones. (I – B) Debido a que no hay un claro beneficio a partir de un enfoque particular (I), y por razones prácticas, se recomienda que las políticas sobre el uso de sedación deben adoptarse de acuerdo con los protocolos basados en guías nacionales, y deben tener en cuenta el contexto histórico, el impacto sobre la experiencia del paciente y los costos (I – B).	Dos revisiones sistemáticas sobre sedación moderada y un estudio prospectivo sobre sedación profunda fueron encontrados: McQuaid et al, 2008 llevaron a cabo una revisión sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) sobre sedación moderada para colonoscopia y endoscopia alta. 36 estudios fueron incluidos. Los estudios fueron seleccionados si comparaban desenlaces de sedación moderada entre al menos 2 brazos de estudio activos o 1 brazo de estudio activo y placebo o no sedación en el otro brazo. Un meta-análisis fue realizado a partir de un total de 17 estudios que se consideró que tenían desenlaces similares. La aplicabilidad de los resultados sobre colonoscopia es limitada por el hecho de que solo 12 de 36 estudios fueron sobre colonoscopia y que la comparación se realizó teniendo en cuenta estudios que evaluaban endoscopia alta y colonoscopia al tiempo. Además, la marcada variabilidad en el diseño del estudio, la calidad metodológica, los regímenes probados, y los desenlaces evaluados en los estudios incluidos limitan la capacidad de definir un régimen ''óptimo'' desedación moderada. Ninguno de los estudios incluidos comparó sedación versus no sedación en colonoscopia. La mayoría de los ensayos incluidos comparó diferentes tipos de sedación moderada entre ellas. La sedación mejoró la satisfacción del paciente (RR 2.29, rango 1.16-4.53) y la voluntad de repetir la endoscopia alta (RR 1.25, rango 1.13-1.38) versus no sedación. El midazolam proporcionó una satisfacción del paciente superior a diazepam (RR 1.18, rango 1.07-1.29) y menor recuerdo en la endoscopia alta (RR 0.57, rango 0.50-0.60) versus diazepam. Los eventos adversos y las evaluaciones paciente/médico no fueron diferentes significativamente para midazolam (con o sin narcóticos) versus propofol, excepto por	I – B I I - B

				un poco menos de satisfacción del paciente (RR 0.90, rango 0.83-0.97) y recuerdo más frecuente (RR 3.00, rango 1.25-7.21) con midazolam mas narcóticos. Los tiempos de los procedimientos fueron similares, pero la sedación y tiempos de recuperación fueron más cortos con propofol que con los regimenes basados enmidazolam. Los autores concluyeron que la sedación moderada proporcionó un mayor nivel de satisfacción del médico y del paciente y un riesgo más bajo de eventos adversos serios con todos los agentes disponibles en el momento. Singh et al, 2008 llevaron a cabo una revisión sistemática Cochrane comparando la efectividad relativa, aceptación del paciente y seguridad del propofol para la colonoscopia, con sedantes tradicionales (narcóticos y/o benzodiazepinas). 20 ECAs fueron incluidos. Encontraron que el tiempo de recuperación, tiempo del alta y satisfacción del paciente estuvieron a favor de propofol solo o en combinación con otros agentes mientras que no hubo diferencias en el tiempo del procedimiento, tasa de intubación cecal o complicaciones. Los autores concluyeron que la sedación con propofol durante la colonoscopia para individuos generalmente saludables puede llevar a recuperación y alta más rápidas, aumentar la satisfacción del paciente sin aumentar los efectos secundarios. El propofol puede proporcionar una ventaja a las unidades de endoscopiadonde se limita el rendimiento de los procedimientos por la disponibilidad de los recursos de la sala de recuperación. Una más rápida rotación de los pacientes a través de estas salas de endoscopia puede ayudar a satisfacer algunas de las crecientes demandas de la endoscopia. Por otra parte la satisfacción más alta del paciente cuando el propofol se utiliza para la sedación durante la colonoscopiatambién puede conducir a un mayor cumplimiento del paciente con endoscopias posteriores. Gasparovic et al, 2006 analizaron los efectos respiratorios del propofol en pacientes llevados a gastroscopia y colonoscopia. 1104 pacientes fueron analizados, los resultados mostraron que el propofol proporcionó buena sedación con excelente control del dolor y sin eventos adversos serios. <u>Actualización</u> Se realizó una actualización de la literatura de Julio de 2007 a Enero de 2009 debido a que la búsqueda de la revisión Cochrane (Singh 2008) es hasta Junio de 2007. Seis ensayos controlados aleatorizados fueron obtenidos para esta pregunta.	

				Lazaraki 2007, llevó a cabo un ensayo aleatorizado comparando la eficacia y seguridad de la administración intravenosa de fentanilo en dosis tituladas comparado con la administración intravenosa de midazolam en dosis tituladas en 126 pacientes programados para colonoscopia ambulatoria. La puntuación media de malestar fue 0.4 en el grupo de fentanilo y 1.0 en el de midazolam (p = 0.002). Similarmente las puntuaciones medias para dolor y tiempo del ano al ciego fueron más bajas en el grupo de fentanilo que en el de midazolam [2.59 vs. 4.43 (p = 0.002) y 8.7 vs. 12.9 min (p =0.012), respectivamente]. Ningún evento adverso fue reportado en el grupo de fentanilo, mientras que en el de midazolam una disminución en la saturación de oxigeno fue notada en 23/60 (35%) pacientes. La media del tiempo de recuperación fue 5.6 min en el grupo de fentanilo y 16 min en el de midazolam (p = 0.014). Cohen LB 2008, condujo un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de fospropofol disódico en el suministro de sedación en 127 pacientes sometidos a colonoscopia quienes recibieron diferentes dosis de fospropofol o midazolam. El fospropofol produjo un aumento dependiente de la dosis significativo en el éxito de la sedación de 24% (2mg/kg), 35% (5mg/kg) y 69% (6.5mg/kg) a 96% (8mg/kg; p<0.001); el éxito de sedación el grupo de midazolam fue 80.8%. Fospropofol (FP) también produjo un aumento significativo dependiente de la dosis en el éxito del tratamiento de 36% (2mg/kg), 42% (5mg/KG) y 81% (6.5mg/kg) a 96% (8mg/kg; p<0.001); el éxito del tratamiento en el grupo de midazolam fue 89%. No hubo diferencias significativas para el tiempo del alta y satisfacción del paciente. Cuatro pacientes recibiendo fospropofol experimentaron eventos adversos relacionados con la sedación incluyendo hipotensión leve [FP 5.0 (n=1) y FP 6.5 (n=1)] e hipoxemia [FP 6.5 (n=2); uno clasificó como hipotensión leve y el otro como moderada]. Un evento (no descrito) condujo a suspensión del procedimiento en el grupo de midazolam. Mandel JE 2008, llevó a cabo un ensayo aleatorizado controlado doble ciego comparando el tiempo para la sedación y deambulación en niveles equivalente de satisfacción en 50 pacientes sometidos a colonoscopia electiva que recibieron midazolam/fentanilo o propofol/remifentanilo administrados vía SCP (sedación controlada por el paciente). Los pacientes propofol/remifentanilo se sedaron y recuperaron significativamente más rápido que los pacientes midazolam/fentanilo (p <0.0001). Dos pacientes en el grupo propofol/fentanilo requirieron intervención por anestesiológo por desaturación arterial que excedió el punto de seguridad primario. Manolaraki MM 2008, realizó un ensayo aleatorizado controlado para comparar la	

				seguridad y eficacia de remifentanilo con una combinación estándar de midazolam y meperidina en 116 pacientes sometidos a colonoscopia. La recuperación fue más rápida en el grupo de remifentanilo (0 min) que en el grupo midazolam/meperidina (56 ±11.3 min) (p<0.001). Hubo una marcada diferencia entre remifentanilo y midazolam/meperidina respecto al tiempo de alta del hospital: 28.7 ±4.3 y 148.9 ±34min, respectivamente (p <0.001). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para el dolor y nivel de comodidad del paciente. Una combinación de midazolam y meperidina tuvo una mayor afectación sobre los parámetros cardiorrespiratorios del paciente. Morrow JD 2000, condujo un ensayo aleatorizado controlado doble ciego comparando la seguridad y eficacia de la titulación, como se indica en la guías de práctica, con un bolo rápido único de sedantes en 101 pacientes llevados a colonoscopia. La titulación requirió más tiempo del médico que el bolo (32.2 min vs. 20.1 min, p<0.001) y estuvo asociada con una mayor necesidad de oxígeno suplementario (44% vs. 14%, p =0.002). Las puntuaciones de tolerancia fueron similares (titulación 16.3 vs. bolo 15.3, p =0.72). Radaelli F 2003, condujo un ensayo aleatorizado controlado doble ciego comparando la tolerancia del paciente en 253 pacientes sometidos a colonoscopia ambulatoria que recibieron un solo bolo rápido intravenoso de midazolam y placebo o midazolam más meperidna. Significativamente más pacientes en el grupo de midazolam solo reportaron dolor moderado o severo (28% vs. 9%, p <0.001), mala tolerancia o intolerable (18% vs. 6%, p <0.01) y falta de voluntad para someterse a una colonoscopia en el futuro (14% vs. 5%, p <0.05). El tiempo de recuperación, frecuencia de desaturación de oxígeno y necesidad de oxigeno suplementario no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. Ningún evento adverso serio ocurrió en ambos grupos.	

Tabla 6.4.2 Estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima

Estudio: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: International Agency for Research of Cancer IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con sospecha de Cáncer colorrectal o pacientes con diagnóstico, tratamiento o seguimiento de CCR	Técnica Intubación cecal Retirada Remoción endoscópica de lesiones	<u>Técnica endoscópica</u> Para lograr un examen colonoscópico de alta calidad, es necesario realizar una intubación completa del colon hasta el ciegoe inspeccionar cuidadosamente la mucosa durante laretirada. (I-A). Si el endoscopista duda si es capaz de remover una lesión de alto riesgo,la lesión debe ser apropiadamente documentada y, si es necesario, su posición marcada con un tatuaje. El paciente debe ser entonces remitido a otro lugar para que la lesión sea removida endoscópica o quirúrgicamente. (VI-A)	La calidad del examen colonoscópico no depende solamente de la intubación completa del colon. Una visualización completa y cuidadosa de la mucosa durante la retirada es igualmente importante (Brown, Baraza & Hurlstone 2007). Brown et al, 2007 en su revisión sistemática Cochrane, evaluaron si el uso de cromoscopia mejora la detección de los pólipos y las neoplasiascomparada con endoscopia convencional. Incluyó cuatro ensayos aleatorizados prospectivos (Brooker 2002, Hurlstone 2004, Lapalus 2006, Le Rhun 2004). La cromoscopia detectó significativamente más pólipos (Diferencia de medias ponderadas: 0.77 [IC 0,52 - 1,01]) y lesiones neoplásicas (Diferencia de medias ponderadas:0.35 [IC 0.23 – 0.47]) que la endoscopia convencional. También hubo una diferencia estadísticamente significativa en el número de pacientes con al menos 1 pólipo (OR 2.13 [IC 1.47 – 3.10]) o 1 adenoma (OR 1.61 [IC 1.24 – 2.09]) detectado. Los autores concluyeron que hay evidencia sólida de que la cromoscopia mejora la detección de las neoplasias en el colon y el recto. La calidad de un examen con colonoscopia no sólo depende de la intubación completa del colon, sino que quizás es más importante una observación cuidadosa y completa de la mucosa durante la extubación. El entrenamiento de los endoscopistas debe dirigirse fundamentalmente a este aspecto de la técnica. En particular, debe dedicarse el tiempo suficiente para una revisión minuciosa. Los pacientes con pólipos neoplásicos, en particular los que tienen múltiples pólipos, tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Estas lesiones, que probablemente no se diagnosticarían con la colonoscopia convencional, pueden contribuir al número de casos con cáncer que ocurren en el intervalo entre exámenes en cualquier programa de	I – A VI - A

			vigilancia. Los autores concluyeron que dos grupos de pacientes seleccionados se pueden beneficiar del uso de la cromoscopia: un grupo corresponde a los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica bajo vigilancia para detectar un cambio premaligno (displasia), el otro son las personas con cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCNPH) comprobado genotípicamente o fenotípicamente.	

Tabla 6.4.3 Estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima

Estudio: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: International Agency for Research of Cancer IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con sospecha de Cáncer colorrectal o pacientes con diagnóstico, tratamiento o seguimiento de CCR	Fotografía Técnica Intubación cecal Documentación	Desempeño de los endoscopistas y mejora de la calidad Debe haber documentación fotográfica auditable de que la colonoscopia fue completa: fotodocumentación de la válvula ileo-cecal y el ciego, o un video clip con su respectiva foto instantánea.	Solo un estudio fue obtenido. Thuraisingam 2008 evaluó la sensibilidad y especificidad de dos fotografías endoscópicas. La segunda fotografía podía ser de cualquier otro punto del ciego, el íleon terminal o una vista diferente de la válvula. Como estándar de referencia se utilizó un video clip corto de la colonoscopia completa (aproximadamente 30 segundos a 2 minutos de duración) que pudiera demostrar la intubación ileal o las marcas cecales a otro endoscopista, luego revisados por un segundo estudio endoscópico para confirmar que se llevó a cabo la colonoscopia completa. El estudio fue realizado en 80 colonoscopias. 20 pares de fotografías también fueron tomadas de otro sitio del colon que podría ser mal interpretado como el ciego, por ejemplo, el ángulo hepático. 32 revisores evaluaron los 100 pares de fotografías, ciegos a su origen. El estudio encontró una sensibilidad de 51.4% y una especificidad de 89.2% lo que fue considerado demasiado bajo para ser utilizado para documentar fiablemente que la realización de la colonoscopia fue completa.	VI - A

Tabla 6.4.4 Estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima

Estudio: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: International Agency for Research of Cancer IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con sospecha de Cáncer colorrectal o pacientes con diagnóstico, tratamiento o seguimiento de CCR	Sedación Insuflación de CO2 Colonoscopia de rigidez variable Endoscopia magnética Fotografía Técnica Intubación cecal Retirada Documentación	<u>Desempeño de los endoscopistas y mejora de la calidad</u> La tasa de intubación cecal sin ajustar debe ser un indicador primario de la calidad de la colonoscopia. El estándar aceptable es >90%; >95% es deseable (III-A) Debe haber documentación y revisión de las razones para una colonoscopia incompleta. (III-B). Los servicios de endoscopia deben tener procesos para identificar y registrar desenlaces adversos que se producen después que el paciente deja la unidad de endoscopia. (VI-B)	La tasa de intubación cecal es uno de los indicadores clave de la calidad de la colonoscopia. Las tasas de intubación cecal son afectadas por un número de factores incluyendo edad, sexo, bajo índice de masa corporal, limpieza del intestino, sedación, enfermedad diverticular y estado de salud general (Eloubeidi et al. 2003; Rathgaber & Wick 2006; Harris et al. 2007b; Segnan et al. 2007; Radaelli et al. 2008; Viiala & Olynyk 2008). Se puede esperar a partir de esta evidencia que sea posible lograr una mayor tasa de intubación cecal en pacientes que acuden para tamización de riesgo promedio que en aquellos que acuden para investigación de síntomas. Las tasas de compleción ajustadas (por factores como preparación del colon u obstrucción) son abiertas a diversas interpretaciones, y es recomendado utilizar tasas no ajustadas para el estándar. La excepción a esto sería una obstrucciónque conlleve a intervención quirúrgica. Esta es una razón clara para el ajuste de la tasa. Rathgaber et al 2006 condujo un estudio de cohorte en un solo centro de 12407 pacientes y reportó las tasas de compleción y complicación de la colonoscopia. Una colonoscopia fue completa en el 98.4% de los pacientes. Hombres: 98.8%, mujeres: 98.0%, *p*<0.001. Polipectomíafue llevada a cabo en 5074 pacientes (40.9%). Causas para la falla de la colonoscopia incluyeron: dificultad anatómica (55.9%), hombres 0.56%, mujeres 1.19%, *p*<0.001; preparación inadecuada del colon (20.8%), hombres 0.30%, mujeres 0.35%, *p*: no significativo (NS); malignidad obstructiva (8.6%), hombres (0.14%, mujeres 0.14%, *p:* NS; molestias (8.1%), hombres 0.07%, mujeres 0.09%, *p:* NS.Los autores comentaron quelas diferencias globales entre sexos no fueron grandes, pero la falla de la colonoscopia debido a causas anatómicas fue significativamente más común en mujeres. La falla debida a dolor/molestia en mujeres podría estar	III-A III-B VI-B I

			relacionada con temas anatómicos,hipersensibilidad visceral o síndrome de intestino irritable. Harris et al 2007, llevó a cabo un estudio observacional prospectivo evaluando los factores asociados con rendimiento técnico. 6004 pacientes fueron incluidos en el estudio. El estudio se enfocó en tres indicadores de calidad específicos: -colonoscopia completa, - frecuencia de pólipos adenomatosos, y - duración del procedimiento. *Factores asociados con colonoscopia completa* • Realización de una colonoscopia en centros privados de acceso abierto tuvo mayor probabilidad de tener una colonoscopia completa que en un centro público de accesoabierto o restringido. (OR: 3.17, IC 95% 1.87-5.38) • Realización de una colonoscopia en centros donde cerca del 50% de los endoscopistas eran miembros más antiguos tuvo menor probabilidad de tener una colonoscopia completa (OR: 0.50, IC 95% 0.35-0.72) • Realización de una colonoscopia en centros con un volumen anual de menos de 1500 colonoscopias tuvo menor probabilidad de tener una colonoscopia completa (OR: 0.54, IC 95% 0.41-0.72) • Preparación del colon de alta calidad: alta calidad = 91.3% completa vs. Baja calidad = 71.7% • Género, las mujeres tuvieron menor probabilidad de tener una colonoscopia completa que los hombres (OR 0.74, IC 95% 0.59-0.92) • Estado de salud, aquellos con pobre salud fueron menos propensos de tener una colonoscopia completa que aquellos en buen estado de salud (OR: 0.84, IC 95% 0.64-1.10) • Limpieza del colon de alta calidad: OR 3.71 (IC95% 2.83-4.87) • Sedación profunda vs. No sedación: OR 2.69 (IC 95% 1.78-4.06) • Uso de fluoroscopio: OR 0.60 (IC 95% 0.42-0.85) • Pobre tolerancia o dolor: OR 0.21 (IC 95% 0.16-0.27) • Enfermedad diverticular: OR 0.46 (IC 95% 0.32-0.67) • Cirugía abdominal previa: OR 0.38 (IC 95% 0.28-0.52) *Factores asociados con frecuencia de pólipos adenomatosos* • Realización de colonoscopia en centros donde cerca del 50% de los endoscopistas eran miembros más antiguos tuvo casi el doble de probabilidad de tener un adenoma diagnosticado • Género, las mujeres fueron menos propensas a tener un adenoma diagnosticado que los hombres (OR 0.57, IC 95% 0,47- 0,68) • Mayor duración media de la retirada se asoció con mayor frecuencia dediagnósticos de adenoma. (OR: 1,08, IC 95% 1.7-1.9) • Limpieza del colon de alta calidad: OR: 1.69 (IC 95% 1.12-2.64) *Factores asociados con duración del procedimiento* • Tener una colonoscopia en un centro privadovs. público: OR: 0.62 (IC 95% 0.58-0.66)	

			• Tener una colonoscopia donde más del 50%de endoscopistas eran mayores OR: 1.13,1.24 <0,001 • Tener dificultad durante la colonoscopia tuvo duraciones más largas hasta el ciego (razón de tiempo: 2.87, IC 95%: 2.72-3.01)y de la retirada (razón de tiempo: 1.26, IC 95%: 1.18-1.33) que los pacientes que no teníandificultades. Los autores concluyeron que múltiples factores han sido identificados asociados con los indicadores de calidad claves. Los factores no modificables (tipo y tamaño del centro, edad, género) permiten la identificación de pacientes quienes pueden estar en un mayor riesgo de no tener una colonoscopia de calidad, mientras que cambios en los factores modificables (sedación limpieza) pueden ayudar a mejorar la calidad de la colonoscopia. Radaelli et al 2008, condujo un estudio de cohorte, en el que colonoscopias consecutivas realizadas en un período de 2 semanas en 278 centros de práctica no seleccionados fueron evaluadas prospectivamente, para identificar los factores relacionados con los dos indicadores del desempeño de la colonoscopia: intubación cecal y diagnostico de pólipos. Tasa de intubación cecal: 80.7%, tasa de detección de pólipos: 27.3%. Se llevó a cabo un análisis multivariado que mostró que los predictores más fuertes de la intubación cecal eran la calidad de la preparación del intestino (inadecuada vs. excelente: OR 0.013, IC 95% 0.009-0.018; suficiente vs. excelente: OR 0.246, IC 95% 0.209-0.290; y buena vs. excelente: OR 0.586, IC 95% 0.514-0.667) y el uso de sedación (benzodiazepinas IV vs. no sedación: OR 1.460, IC 95% 1.282-1.663; Benzodiazepinas IV y narcoticos vs. no sedación: OR 2.128, IC 05% 1.776-2.565; y propofol vs. no sedación: OR 2.335, IC 95% 1.590-3.488). La detección de pólipos parcialmente dependió de la calidad de la limpieza del intestino (inadecuada vs. excelente: OR 0.511, IC 95% 0.404-0.647) y uso de sedación (OR 1.172, IC 95% 1.074-1.286). Los autores concluyeron que la calidad de la preparación del intestino y el uso de sedación/ analgesia son los predictores mas fuertes tanto de intubación cecal y detección de pólipos. La experiencia del endoscopista y el volumen de colonoscopias del centro son otros factores que influyen la calidad de la colonoscopia. Segnan 2007, en un ensayo controlado aleatorizado en 18477 pacientes, incluyó entre sus desenlaces la tasa de evaluación incompleta para sigmoidoscopia flexible y colonoscopia, registrando 1.1% y 2.1%, respectivamente.Regula 2006 y Schoenfeld 2005 reportaron tasas de examinación incompleta para colonoscopia de 8.9% y 1.3%, respectivamente.	

Tabla 6.4.5 Estándares de calidad de la colonoscopia para ser considerada óptima

Estudio: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: International Agency for Research of Cancer IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con sospecha de Cáncer colorrectal o pacientes con diagnóstico, tratamiento o seguimiento de CCR	Detección de adenomas Preparación intestinal	<u>Calidad de la colonoscopia y remoción de lesiones colorrectales</u> La estratificación del riesgo se basa en la detección precisa y remoción completa de adenomas, de lo contrario el estado del riesgo será subestimado. (III-A) Los exámenes deben ser realizados solamente después de una adecuada preparación del intestino, es decir, sin ningúnresiduo fecal o líquido en el lumen que podría enmascarar cualquier área sospechosa (VI-A). Los exámenes deben ser completos hasta el ciego y debe haber una inspección lenta y cuidadosa de la mucosa colónica durante la retirada del colonoscopio (I - A).	La colonoscopia no es 100% sensible aún cuando la intubación hasta el ciego se logra. Los adenomas, adenomas avanzados y cánceres pueden ser pasados por alto, particularmente por endoscopistas que utilizan una técnica pobre. (Rex 2000). Las tasas de no detección para adenomas pequeños en colonoscopias son aproximadamente 25% - 50% (Hixson el at., 1990; Rex et al., 1997a; Heresbach et al 2008), pero la significancia de esto aún no ha sido esclarecida. De mayor preocupación es la observación que hasta un 6% de adenomas grandes (≥10mm)(Rex et al 1997a; Bensen et al., 1999;Heresbach et al 2008) y cerca del 4% de cánceres son pasados por alto en la colonoscopia (Bressler et al., 2004; Farrar et al., 2006). Estas cifras son similares a las tasas de detección de adenomas yadenomas avanzados en el primer seguimiento, sugiriendo que la mayoría de lesiones detectadas en el seguimiento temprano fueron pasadas por alto en el inicio dl estudio. La estratificación del riesgo para vigilancia es basada parcialmente en la asunción de que los pacientes con adenomas múltiples o avanzados son más propensos a desarrollar nuevas lesiones importantes. Sin embargo, también se considera que estos sujetos son más propensos a albergar lesiones no detectadas que requieren endoscopia de seguimiento temprana. Si la endoscopia de vigilancia es llevada a cabo, esta debe ser realizada con el estándar más alto (Rex et al., 2002. La mayoría de los cánceres en personas sometidas a vigilancia son lesiones que no fueron detectadas o removidas de forma incompleta en una colonoscopia previa (Pabby et al., 2005; Robertson et al., 2005). Las tasas de detección más altas están asociadas con una distensión, succión y limpieza adecuadas, cambios de posición y una examinación lenta y meticulosa de la mucosa colónica, incluyendo detrás de los pliegues.	III-A VI –A I-A

			Cuando un pólipo pequeño es detectado durante la inserción, frecuentemente es difícil volver a localizarlo durante la retirada. Cuando sea posible, debe considerarse remover las lesiones pequeñas inmediatamente son detectadas. Escanear la mucosa colónica tanto, durante la inserción como durante la retirada permite esencialmente dos revisiones y potencialmente una reducción de la tasa de no detección de lesiones pequeñas. Remover lesiones mas grandes durante la inserción no es generalmente recomendado por el riesgo aumentado de sangrado y un posible mayor riesgo de perforación.	

Tabla 6.5.1 Procedimiento diagnóstico recomendado para cáncer colorrectal en caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos en los que no se pueda realizar la colonoscopia o sea incompleta	Colonoscopia	Si una colonoscopia completa no se ha realizado ya sea porque la lesión primaria impide la colonoscopia total, o por cualquier otra razón, el resto del colon debe visualizarse radiológicamente antes de la cirugía,si es posible. Esto debe ser realizado idealmente por colonografía CT, o si no está disponible, por enema de bario de doble contraste de alta calidad. Si por alguna razón el colon no se visualiza antes de la cirugía, la colonoscopia completa debe llevarse a cabo dentro de los tres a seis meses de la colectomía.	Una vez que el diagnóstico de cáncer se ha realizado (generalmente por medio de colonoscopia) es esencial para: a) garantizar que todo el colon se ha visualizado y descartado cáncer o adenomas, b) tamizar el paciente para enfermedad metastásica. La razón para visualizar todo el colon es que el 5% de los pacientes con cáncer colorrectal tendrán un cáncer sincrónico, y muchos tendrán adenomas que requieren ser removidos. Ladecisión de realizar unacolonoscopia depende de factores del paciente como edad, grupo de riesgo, hallazgos del examen actual, ladificultad de examen, y de los potenciales riesgos de repetir como el estado general de salud y las preocupaciones del paciente.Dentro de los factores locales se encuentran listas de espera y si el examen puede ser realizado por un endoscopista con mayor experiencia. En el estudio nacional de Pólipos de los Estados Unidos, el examen se repite si la colonoscopia inicial no describía alta confianza. Exámenes repetidos fueron requeridos en el 13% de ellos (Winawer et al. 1993). Los autores del estudio nacional de pólipos atribuyen el bajo riesgo de cáncer posterior descrita en la cohorte del estudio comparado con otros estudio (Pabby et al. 2005; Robertson et al. 2005; Farrar et al. 2006) en que el cáncer se detectó de manera temprana en el programa de vigilancia de los adenomas.	VI – B

Tabla 6.5.2 Procedimiento diagnóstico recomendado para cáncer colorrectal en caso que la colonoscopia no se pueda realizar o sea incompleta

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE, Noviembre de 2011
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos en los que no se pueda realizar la colonoscopia o sea incompleta	Colonoscopia, Colonografía por CT , enema de bario	Ofrecer a los pacientes que han tenido una colonoscopia incompleta: repetir la colonoscopia ocolonografía por CT (si el servicio radiológico puede demostrar competencia en esta técnica) o enema de bario.	En el estudio conducido porRex et al,publicado en 1990 las razones para no tener una colonoscopia exitosa incluían cánceres obstructivos en seis pacientes y factores técnicos en sietepacientes.	Evidencia indirecta

Tabla 6.6.1 Estudios para estadificación(de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal

Estudio: Cross-Sectional Imaging in Colorectal Cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Cancer Care Ontario Abril 12, 2006
Fecha de búsqueda: 1980 hasta septiembre de 2004
Lugar en el que se realizó: Canadá

La guía Cross- Sectional Imaging in Colorrectal Cancer hace un preámbulo de la más amplia forma de estadificación (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) con el sistema de estadiaje TNM y su definición.La guía nombra la importancia de las dos areas relevantes para la estadificación:

1. Determinar el estadio IV o enfermedad metastásica para pacientes con cáncer de colon o recto.
2. Determinar la extensión local de la enfermedad (es decir, categoría T y N y estado de márgenes mesorectales) para pacientes con cáncer rectal.

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia

Individuos recién diagnosticados con Cáncer de colon	Rayos X de tórax/ TAC de tórax con contraste	Antes de lacirugía los pacientes con cáncer de colon deben incluir imágenes adecuadas de tórax (es decir, radiografía) y de abdomen. Antes de lacirugía los pacientes con cáncer de recto deben incluir imágenes adecuadas de tórax (es decir, radiografía) y de abdomen La tomografía computarizada o la resonancia magnética de abdomen se recomienda sobre la ecografía para la detección de metástasis hepáticas. La tomografía computarizada o la resonancia magnética de pelvis se debe hacer para valorar el estado de margen mesorrectal. Si la categoría de T y N determinarán la conducta en el uso de terapia neoadyuvante, la ecografía transrectal o la resonancia magnética con antena endorrectal es recomendada.	Esta evidencia surge de 31 series de caso (al menos 12 series de casos consecutivos) y una revisión sistemática con análisis combinado de datos de series de casos. Las pruebas de estadiaje completas deben proporcionar imágenes de la pelvis, abdomen y tórax. Una radiografía simple es prueba aceptable paras el tórax, en la mayoría de los casos. **Metástasis hepáticas** La guía no hace comentarios sobre escenarios en los que se encuentra aislada la enfermedad metastásica no hepáticas debido a la poca literatura para evaluar con exactitud la modalidad de las imágenes axiales en tales escenarios. Para metástasis hepáticas, hay un amplio rango de tasas de detección (verdadero positivos) entre las diferentes series de pacientes sometidos a estudios de imágenes preoperatorias (8-47%). Tres series de casos consecutivas en que comparan la ecografíay la tomografía computarizada en los mismos pacientes encontraron una mayor sensibilidad de la tomografía que la de la ecografía. Solo dos estudios compararon la tomografía computarizada con la resonancia magnética. El primero encontró una mayor sensibilidad para la tomografía computarizada (76% frente a 58%) , mientras que el segundo encontró que la Resonancia Magnética presentaba una mayor sensibilidad (100 vs. 87%). Se reconoce que las nuevas técnicas de tomografía computarizada y resonancia magnética son probablemente más sensibles en la detección de metástasis hepáticas. **Extensión local de la enfermedad** En el cáncer rectal, las imágenes preoperatorias para determinar la categoría T y N han sido valoradas en un gran número de series de casos, teniendo como patrón de oro el resultado patológico después de la resección. Los resultados de las series individuales no son comparables, pero hay tendencias. La ultrasonografía endorrectal parece superior a la tomografía computarizada y ligeramente superior a la resonancia magnéticapara evaluar tanto la profundidad de penetración y los ganglios afectados. La ultrasonografía endorrectal es probablemente equivalente a la resonancia magnética con antena endorrectal para evaluar las categorías T y N (Tabla 2 y 3). La revisión de Kwok et al (Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2000;15(1):9-20) incluye los datos combinados de los estudios publicados de 1980 a 1989 (Tabla 4).Los resultados de la resonancia magnética con antena endorrectal incluyeron un valor predictivo positivo para la penetración intestinal en la grasa perirectales y ganglios positivos de un 82% y 76%, respectivamente. Esto sugiere que una prueba positiva de la penetración de la pared intestinal hacia la grasa perirectal y ganglios linfáticos positivos será incorrecto en 18% y 24% de las veces, respectivamente. Similares números fueron reportados para ecografía transrectal 87%y 69%, respectivamente. Esto sugiere que una prueba positiva para penetración tumoral en grasa perirectal o nódulos positivos será incorrecta en un 13% y un 31% de las veces, respectivamente.	No descrito

		La habilidad del operador es probable que influya en la precisión de la ecografía transrectal versus la resonancia magnética con antena endorectal.Es probable que los avances en la tecnología demostraran similares precisiones en el estadiajerutinarioparala resonancia magnética versus la resonancia magnética con antena endorrectal.	Hay algunas investigaciones sobre el compromiso del margen mesorectal usando la resonancia magnética (Tabla 5). Bissett et al (Bissett IP, Fernando CC, Hough DM, Cowan BR, Chau KY, Young AA, et al. Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2001; 44:259-65) observó que la resonancia magnética puede predecir márgenes de resección laterales libres de tumor con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 100%, mientras que Beets-Tan et al (Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AGH, Van Boven H, De Bruine A, et al.Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet. 2001; 357(9255):497-504)encontró que la resonancia magnética fue del 100% precisa en la predicción del estado de los márgenes mesorrectales. Los resultados de Blomqvist et al (Blomqvist L, Rubio C, Holm T, Machado M, Hindmarsh T. Rectal adenocarcinoma; assessment of tumour involvement of the lateral resection margin by MRI of resected specimen. Br J Radiol. 1999; 72(18):23) presentó un rango de estos dos estudios. Las unidades europeas promueven la tecnica de escisión mesorrectal total para la cirugía de cáncer rectal recomiendan la resonancia magnética de pelvis para evaluar el margen mesorrectal, aunque es la práctica de este autor (MS) usar la tomografía computarizada. Cabe destacar que la ecografía transrectal no puede tomar imágenes del margen mesorrectal, y por lo tanto no puede ayudar a determinar si el tumor rectal involucra el margen mesorrectal.	

Tabla 6.6.2 Estudios para estadificación(de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos recién diagnosticados con Cáncer recto o colon	Resonancia magnética	Los pacientes con un cáncer de recto detectado por tamizaje deben idealmente ser sometidos a estadiaje local preoperatorio por medio de la resonancia magnética de pelvis con el fin de facilitar la planificación de la radioterapia preoperatoria (III-B), aunque la tomografía computarizada multicorte de alta calidd pude dar información adecuada (VI –C).	Las consideraciones preoperatorias de estadiaje son las mismas que para las del cáncer de colon, incluyendo la visualización completa del colon. De manera adicional es importante tomar imágenes del tumor primario con el fin de evaluar la necesidad de la terapia neoadyuvante. Se recomienda que la resonancia magnética de pelvis se lleve a cabo para este propósito, aunque la tomografía computarizada multicorte de alta calidad puede proporcionar una información adecuada (IV_C). Debe tenerse presente que grandes adenomas rectales pueden llegar a cáncer invasivo y se recomienda que estos sean evaluados antes de la cirugíapor ultrasonografía endorectal con el fin de evaluar la probabilidad de malignidad invasiva. El ultrasonido endorectal puede ayudar a distinguir entre los tumores T1 y T2.	III – B VI – C
		Los pacientes con un cáncer de colon detectado por tamizaje deben ser sometidos a estadiaje preoperatorio por medio de la tomografía computarizada de abdomen y pelvis (V –B). La tomografía	Sin soporte de evidencia	V – B III – D

		computarizada de tórax no se recomienda de rutina (III- D) Los pacientes con un cáncer de recto detectado por tamizaje deben ser sometidos a estadiaje preoperatorio por medio de la tomografía computarizada de abdomen y pelvis (V –B). La tomografía computarizada de tórax no se recomienda de rutina (III- D)		V – B III - D

Tabla 6.6.3 Estudios para estadificación(de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE , 2011
Fecha de búsqueda: 25 de febrero de 2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos recién diagnosticados con Cáncer colorrectal	Tomografía computarizada Resonancia magnética Ultrasonografía endorrectal Examen rectal digital	Sensibilidad Especificidad	**Estadiaje de cancer colorectal** Ofrezca tomografía computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis para todos los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal al menos que esté contraindicado.Ninguna imagen adicional rutinaria es necesaria para los pacientes con cáncer de colon. Ofrezca resonancia magnética para valorar el riesgo de recurrencia local determinado por resección marginal anticipada, tumor (T) y estadiaje nodular (N), para todos los	El estadiaje inicial de un cáncer colorrectal recientemente diagnosticado implica una evaluación de la extensión local y de la detección de la presencia o ausencia de metástasis a distancia. Históricamente, el estadiaje se basó en la tomografía computarizada de contraste, con la adición del examen digital rectal para tumores bajos de recto. La introducción de nuevasmodalidades en imagenología (particularmente ultrasonografía endorrectal, resonancia magnética y PET-CT) y la variación en sus actualizaciones, calidad y disponibilidad han significado que no hay un enfoque estándar en el estadiaje del cáncer colorrectal. El propósito del grupo desarrollador de la guía NICE fue adoptar la clasificación TNM5 delineado por el Royal College of Pathologist. En pacientes diagnosticados con cáncer rectal, la recurrencia local es un problema particular. La exactitud en el estadiaje pre-quirúrgico para el cáncer rectal puede identificar características que predicen la reaparición local y determinan la estrategia apropiada de tratamiento para minimizar la reaparición local. La característica más importante para determinar la probabilidad de reaparición local es el margen de resección circunferencial, que puede ser predicho por imagenología. La ultrasonografía endoscópica y la resonancia magnética han sido usadas en el pre-tratamiento para valorar la invasión delmargen de resección circunferencial, pero hay incertidumbre sobre que modalidad de imagenología es más efectiva y es posible que la modalidad optima puede variar con la situación clínica. Hay tres revisiones sistemáticas de estudios de series de casos (Kwok et al., 2000; Bipat et al., 2004; Dighe et al., 2010) y un gran número de estudios de series de caso de baja calidad que valoran este tópico ((Akin et al., 2004; Beets-Tan et al., 2001; Beynon et al., 1986;	No descrito

			pacientes con cáncer de recto a menos que esté contraindicado. Ofrezca ultrasonografía endorrectal a los pacientes con cáncer de recto si la resonancia magnética muestra enfermedad susceptible de escisión local o si la resonancia magnética está contraindicada. No use los resultados de un examen rectal digital como parte de la evaluación de estadiaje **Imágenes de metástasis hepáticas** Si la tomografía computarizada muestra únicamente enfermedad metastásica hepática y el paciente no tiene contraindicaciones para el tratamiento posterior, un especialista hepato-biliar debe decidir si imágenes adicionalespara confirmar la cirugía, adecuada para el	Bianchi et al., 2005; Brown et al., 2004; Brown et al., 2003; Brown et al., 1999; Chun et al., 2006; Dirisamer et al., 2010; Fillipone et al., 2004; Fuchsjager et al., 2003; Halefoglu et al., 2008; Kantorova et al., 2003; Kim et al., 2007; Kim et al., 2006; Kulinna et al., 2004a; Kulinna et al., 2004b; Llamas-Elvira et al., 2007; Low et al., 2003; Mainenti et al., 2006; Mercury Study Group, 2007; Mercury Study Group, 2006; Nicholls et al., 1982; Rafaelsen et al., 1994; Rao et al., 2007; Salerno et al., 2009; Tatli et al., 2006; Tateishi et al., 2007). La evidencia relacionada con cáncer de colon fue pobre, con una sola revisión sistemática disponible (Dighe et al., 2010); los remanentes estudios incluidos estaban relacionados con el cáncer rectal o cáncer colorrectal donde no es posible separar los pacientes de cáncer de colon de los pacientes de recto.Hay un gran grado de variación a través de la evidencia en relación a los resultados reportados, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervenciones comparadas y terminología usada enlos estudios. **Cáncer de colon** Dighe et al. (2010) investigó la precisión y las limitaciones de la tomografía computarizada en la identificación de características pobres de pronóstico en el cáncer de colon y documentó (en 8 estudios) una sensibilidad de 82% (IC 95% 87% - 95%) y una especificidad de 81% (IC 95% 70% - 89%) para distinguir entre los tumores T3 y T4, la sensibilidad para distinguir entre T1/T2 y T3/T4 fue de 86% (IC 95% 78% - 92%) y para el compromiso de nódulos linfáticos fue de 78% (IC 95% 66% - 86%). **Cáncer de recto** Para el examen digital rectal, un total de 4 estudios reportaron resultados (Beynon et al., 1986; Mercury Study Group, 2006; Brown et al., 2004; Rafaelson et al., 1994).Reportaron sensibilidades y especificidades con rangosentre 38-68% and 74-83% respectivamente. A partir de dos revisiones sistemáticas (Kwok et al., 2000; Bipat et al., 2004) parece que el ultrasonido endorrectal (endorectal sonography/endorectal ultrasound) presentó la mayor sensibildad, especificidad y exactitud de las modalidades investigadas (Tomografía computarizada, ultrasonido endorrectal y resonancia magnética). Kwok et al. (2000) reportó una sensibilidad, especificidad y exactitudcombinada para el ultrasonido endoscópico de 93%, 78% y 87% respectivamente para la penetración de la pared y 71%, 76% y 74% respectivamente para el compromiso ganglionar. Bipat et al. (2004) reportó sensibilidad y especificidad para ultrasonido endorrectal de 94% y 86% respectivamente para invasión de la muscularis propia, un 90% y 75% respectivamente para la invasión del tejido peri-rectal y un 67% y un 78% respectivamente para el compromiso de ganglios linfático comparados con la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética de un	

			paciente -o potencialmente adecuadas después de un tratamiento- son requeridas. **Imágenes metastásicas extra-hepáticas** Ofrezca tomografía computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis a pacientes que están siendo evaluados por cáncer colorrectal metastásico. Todas las imágenes deben ser discutidas con el paciente seguido de la revisión por un apropiado equipo multidisciplinario colorrectal. Si la tomografía computarizada muestra que el paciente puede presentar metástasis extra-hepáticas que puedan ser susceptibles de cirugía radical,un equipo multidisciplinario colorrectal debe decidir si una tomografía por emisión de positrones-	90% y 69% respectivamente para la invasión de la muscularis propia, 82% y 76% respectivamente para la invasión del tejido peri-rectal y un 66% y 76% respectivamente para el compromiso de nódulos linfáticos. Para la invasión de la muscularis propia, la especifidad de la ultrasonografía endorrectal fue significativamente más alta que la de la resonancia magnética (p=0.02); para la invasión del tejido peri-rectal, la sensibilidad de la ultrasonografía endorrectal fue significativamente más alta que para la tomografía computarizada (p<0.001) y la resonancia magnética (p=0.003). Evidencia específica del Reino Unido dado por el estudio del grupo Mercury (2006, 2007) relacionado con la estadificación con resonancia magnética del cáncer rectal. La precisión de la resonancia magnética para la predicción del estado del margen de resección circunferencial (presencia/ausencia de tumor) por imagen inicial o imagen luego del tratamiento preoperatorio fue de 88% (IC 95% 85% - 91%), sensibilidad de 59% (IC 95% 46% - 72%) y especificidad de 92% (IC 95% 90% - 95%).Para los pacientes sometidos a cirugía primaria sin tratamiento preoperatorio (n=311) , la precisión de la predicción de los márgenes libres fue de 91% (IC 95% 88% - 94%), sensibilidad de 42% y especificidad de 98%. Para pacientes con quimioterapia preoperatoria o radioterapia de curso corto la precisión de la predicción de márgenes libres en la resonancia magnética fue de 77% (IC 95% 69% - 86%), sensibilidad de 94% y especificidad de 73%. Dos estudios investigaron el uso de FDG-PET (Kantorova et al., 2003; Llamas-Elvira et al., 2007). Para el compromiso de nódulos linfáticos la sensibilidad osciló entre 21%-29%, la especificidad osciló entre 88-95%y la precisión osciló entre 56-75% y la sensibilidad para el compromiso hepático fue 78%, especificidad de 96% y exactitud de 91%. El acuerdo interobservador no fue valorado en todos los estudios, aunque los estudios en los que fue evaluado el acuerdo interobservador (Fillipone et al., 2004; Tatli et al., 2006; Kim et al., 2006) reportaron de un buen a un excelente acuerdo entre las intervenciones investigadas.	

			CT (PET-CT) de cuerpo completo es adecuada. Si la tomografía computarizada de contraste sugiere una enfermedad en la pelvis, ofrezca una resonancia magnética de pelvis y discuta con el equipo multidisciplinario de cáncer colorrectal. Si el diagnóstico de recurrencia extra-hepática permanece incierto, mantener al paciente bajo examen clínico y ofrezca imágenes repetidas a intervalos convenidos entre el profesional de la salud y el paciente.		

Tabla 6.6.4 Estudios para estadificación(de extensión) en pacientes con cáncer colorrectal

Estudio: PET Imaging in Colorectal Cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Cancer Care Ontario, Noviembre de 2010
Fecha de búsqueda: Mayo de 2010
Lugar en el que se realizó: Canadá

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos recién diagnosticados con Cáncer colorrectal Individuos con sospecha de enfermedad metastásica	PET PET/CT	Sensibilidad y especificidad	El uso rutinario del PET no es recomendado para el diagnóstico o estadiaje clínico del cáncer colorrectal en los estadios I-III El PET es recomendado para determinar el manejo y pronóstico si la imagen convencional es equivoca para la presencia de enfermedad metastásica. El PET es recomendado en la evaluación preoperatoria de metástasis hepáticas decáncer colorrectal antes de la resección	**Estadiaje** **PET:** Dos estudios primariosen la revisión de evaluación de tecnología (Facey, 2007), y cuatro estudios (Furukawa 2005, Llamas-Elvira2007, Nahas 2008, Kosugi 2008) de la búsqueda actualizada fueron identificados. Estos estudios presentan diferentes pacientes y proporciones de pacientes con estadio IV. Mientras algunos estudios muestran cambios en el manejo del paciente debido al cambio en la estadificación M, estos resultados fueron hallados con una proporción relativamente grande de estadio IV. Furukawa et al (2) y Nahas et al (4) no mostró ningún cambio significativo en el estadiajeM. Kosugi et al (5) incluyó a 53 pacientes con metástasis linfáticas diagnosticadas con tomografía computarizada. El PET detectó 24 nódulos linfáticos para-aórticos y 28 nódulos epicólico/paracólico/o intermedios. Los resultados de Kosugi et al, mostró que el PET tiene más baja sensibilidad, más alta especificidad, más alta precisión y mas alto valor predictivo (VPP) que la tomografía computarizada para nódulos linfáticos N1 y N2-3. Para nódulos linfáticos N4, el PET tiene mayor sensibilidad y alta especificidad, mientras que la tomografía computarizada tiene solo alta sensibilidad pero baja especificidad y bajo VPP. Así, es razonable considerar el uso de PET cuando los nódulos N4 son sospechados. **PET/CT**: La revisión de la evaluación de tecnología no identificó ningún estudio que involucrara el uso de PET/CT exclusivamente para el estadiaje inicial antes de cualquier tratamiento. La actualización de la búsqueda del 2005- 2008 identificó a cinco estudios (Veit-Haibach et al, Park et al, Kinner et al, Tsunoda et al, y Orlacchio et al). Park et al, incluyó solo pacientes con resultados dudosos de tomografía computarizada o antígeno carcinoembrionario elevado (ACE), con un resultado de un 49% de pacientes en estadio IV. PET/CT cambió el manejo en el 24% de los pacientes. Tsunoda et al (10) evaluó las tasas de detección de PET/CT con respecto	No descrito

			quirúrgica.	a las metástasis ganglionares (proximales y distales). PET/CT presentó un mejor desempeño que la tomografía computarizada en general. Teniendo en cuenta la proporción pequeña de pacientes con metástasis distales adicional a que el estudio no comparó de manera separada el PET/CT y la tomografía computarizada con respecto a la metástasis distal única, es difícil conocer si el estadiaje M nodal distal fue cambiado significativamente con el uso del PET/CT. Veit-Haibach et al y Kinner et al no presentaron un cambio significativo en el estadiaje M. Orlacchio et al, incluyó 467 pacientes, hubo concordancia entre PET, tomografía computarizada y PET/CT en 91.2% de los casos. El 72% de los casos fueron verdaderos positivos para metástasis hepáticas, lo que sugiere que los pacientes en el estudio tenían un mayor índice de sospecha de metástasis hepáticas de los pudiera esperarse en los escenarios clínicos de manera rutinaria. El estudio de estadística con prueba Z que muestra que el PET/CT es mejor que el PET solo o que la tomografía computarizada sola con valores $p < 0.05$. La sensibilidad y la especificidad fueron superiores al 90% en la tomografía computarizada, PET y PET/CT.	

Tabla 6.6.5 Exactitud diagnostica del Ultrasonido endoscópico en pacientes con cáncer rectal

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Sensibilidad en estadio T1, Puli 2009ª							
39	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Sensibilidad 0.88 (0.85 a 0.90)	⊕OOO MUY BAJA
Especificidad en estadio T1, Puli 2009a							
39	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Especificidad 0.98 (0.98 a 0.99)	⊕OOO MUY BAJA
Sensibilidad en estadio T2, Puli 2009ª							
41	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Sensibilidad 0.80 (0.78 a 0.83)	⊕OOO MUY BAJA
Especificidad en estadio T2, Puli 2009a							
41	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Especificidad 0.96 (0.95 a 0.96)	⊕OOO MUY BAJA
Sensibilidad en estadio T3, Puli 2009ª							
41	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Sensibilidad 0.96 (0.95 a 0.97)	⊕OOO MUY BAJA
Especificidad en estadio T3, Puli 2009a							
41	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Especificidad 0.91 (0.89 a 0.92)	⊕OOO MUY BAJA
Sensibilidad en estadio T4, Puli 2009ª							
32	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Sensibilidad 0.95 (0.92 a 0.97)	⊕OOO MUY BAJA
Especificidad en estadio T4, Puli 2009a							

32	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Especificidad 0.98 (0.98 a 0.99)	⊕OOO MUY BAJA
Sensibilidad en estadio T0, Puli 2010							
11	estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	Sensibilidad 0.97 (0.94 a 0.99)	⊕⊕OO BAJA
Especificidad en estadio T0, Puli 2010							
11	estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	Especificidad 0.96 (0.95 a 0.97)	⊕⊕OO BAJA
Razón de verosimilitud positiva(RV+) en estadio T0, Puli 2010							
11	estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	RV+ 21.97 (16.27 a 29.67)	⊕⊕OO BAJA
Razón de verosimilitud negativa (RV-) en estadio T0, Puli 2010							
11	estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	RV- 0.08 (0.04 a 0.15)	⊕⊕OO BAJA
Sensibilidad para diagnosticar invasión nodal, Puli 2009b							
35	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Sensibilidad 0.73 (0.71 a 0.76)	⊕OOO MUY BAJA
Especificidad para diagnosticar invasión nodal, Puli 2009b							
35	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	Especificidad 0.76 (0.74 a 0.78)	⊕OOO MUY BAJA
Razón de verosimilitud positiva para diagnosticar invasión nodal, Puli 2009b							
35	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	RV+ 2.84 (2.16 a 3.72)	⊕OOO MUY BAJA
Razón de verosimilitud negativa para diagnosticar invasión nodal, Puli 2009b							
35	estudios observacionales	no serio	serio[1]	no serio	no serio	RV- 0.42 (0.33 a 0.52)	⊕OOO MUY BAJA

[1] No se reporta de forma discriminada el resultado de prueba de heterogeneidad para cada análisis. Los autores reportan que la prueba de heterogeneidad para todos los estimadores agrupados, en los diversos análisis llevados a cabo para cada estadio, tuvo un valor p >0.10. No se reporta valor de I^2.

Tabla 6.6.6 Exactitud diagnóstica de acuerdo a TNM de la TC en pacientes con CCR

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Sensibilidad para estadio T, Leufkens 2011							
4	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	Sensibilidad 0.77 (0 a 0)[3]	⊕OOO MUY BAJA
Especificidad para estadio T, Leufkens 2011							
4	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	Especificidad 0.03 (0 a 0)[3]	⊕OOO MUY BAJA
Sensibilidad para estadio N, Leufkens 2011							
4	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	Sensibilidad 0.76 (0 a 0)[3]	⊕OOO MUY BAJA
Especificidad para estadio N, Leufkens 2011							
4	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	Especificidad 0.55 (0 a 0)[3]	⊕OOO MUY BAJA
Sensibilidad para estadio M, Leufkens 2011							
8	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	Sensibilidad 0.85 (0 a 0)[3]	⊕OOO MUY BAJA
Especificidad para estadio M, Leufkens 2011							
8	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	Especificidad 0.98 (0 a 0)[3]	⊕OOO MUY BAJA

[1] No se reporta la metodología de calificación de la calidad de los estudios incluidos
[2] No se reportan intervalos de confianza
[3] Media ponderada por tamaño de muestra

Tabla 6.6.7 GRADE No 3. Exactitud diagnóstica de la Resonancia magnética en pacientes con cáncer rectal como predictor del compromiso del margen circunferencial

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Sensibilidad, Purkayastha 2006							
9	estudios observacionales	no serio[1]	no serio	no serio	no serio	Sensibilidad 0.94 (0.90 a 0.97)	⊕⊕OO BAJA
Especificidad, Purkayastha 2006							
9	estudios observacionales	no serio[1]	no serio	no serio	no serio	Especificidad 0.85 (0.81 a 0.89)	⊕⊕OO BAJA

[1] El diseño de los estudios incluidos no corresponde a ensayos clínicos, por lo que inicia con un nivel de calidad baja; sin embargo no se consideró que existieran serias limitaciones del diseño en la revisión sistemática, teniendo en cuenta el objetivo del estudio y el análisis llevado a cabo.

Tabla 6.7.1 Efecto del tiempo de inicio de quimioterapia adyuvante tras cirugía curativa sobre supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal (estadios II y III)

Valoración de la calidad							Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecision	Otras consideraciones	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Des Guetz, 2009 (asociación entre inicio de quimioterapia adyuvante y supervivencia)								
81	estudios observacionales	serio[2]	no serio	no serio	no serio	ninguna	RR 1.20 (1.15 to 1.26)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global, Biagi, 2011								
10	estudios observacionales	serio[3]	no serio	no serio	no serio	ninguna	HR 1.14 (1.10 to 1.17)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia libre de enfermedad, Biagi, 2011								
6	estudios observacionales	serio[3]	no serio	no serio	no serio	ninguna	HR 1.14 (1.10 to 1.18)	⊕OOO MUY BAJA

[1] Pacientes con CCR estadio III
[2] Resultados principalmente aplicables a estadio III de cáncer de colon. Número pequeño de estudios con diferentes diseños metodológicos.
[3] Los resultados se basaron en estudios principalmente de la era de las fluoropirimidinas sin oxaliplatino. No es posible tener certeza que los resultados puedan ser extrapolados a la era de oxaliplatino. El estudio fue basado en estudios retrospectivos

Tabla 6.7.2 Retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento y supervivencia en cáncer colorrectal

Valoración de la calidad							Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecision	Otras consideraciones	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Ramos 2007 (asociación entre retraso en el diagnóstico e inicio de tratamiento y supervivencia)								
8	estudios observacionales	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	RR 0.92 (0.87 to 0.97)	⊕OOO MUY BAJA

[1] Los estudios son muy heterogéneos, hay dificultad para agrupar y definir los tipos de demora (cada estudio usó definiciones arbitrarias), no se menciona la calidad, no se tienen en cuenta factores de confusión para las variables de demora al diagnóstico y al tratamiento. Los tratamientos, las poblaciones son diferentes, y el valor considerado como retardo al inicio del diagnóstico y retardo al inicio del tratamiento son diferentes en los distintos estudios.

Tabla 6.7.3 Retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento y estadio de la enfermedad

Valoración de la calidad							Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecision	Otras consideraciones	Relativo (IC 95%)	
Asociación entre retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento y estadio, Ramos 2008								
17	estudios observacionales	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	OR 0.98 (0.76 to 1.25)	⊕OOO MUY BAJA
Asociación entre retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento y estadio cáncer de colon, Ramos 2008								
4	estudios observacionales	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	OR 0.86 (0.63 to 1.19)	⊕OOO MUY BAJA
Asociación entre retraso en el diagnóstico e inicio del tratamientoy estadio cáncer de recto, Ramos 2008								
4	estudios observacionales	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	OR 1.93 (0.89 to 4.21)	⊕OOO MUY BAJA

[1] No se presenta calidad de los estudios incluidos, pero la mayoría son descriptivos, no se presenta heterogeneidad de los estudios, la definición de "demora" en el diagnóstico y tratamiento entre los distintos estudios es diferente, no es clara la razón por la cual utilizaron modelo de efectos aleatorios al meta-analizar. En las gráficas los desenlaces no son claros, evalúan la demora al momento del diagnóstico en relación al posible estadio tumoral. No se evaluó el efecto de la demora en iniciar tratamiento (y en la introducción se decía que se iba a evaluar).

Tabla 6.7.4 Inicio de quimioterapia en cáncer colorrectal metastásico asintomático

Valoración de la calidad							Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectness	Imprecision	Otras consideraciones	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Ackland 2005								
2	ensayos aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	sesgo de publicación[3]	HR 1.15 (0.79 to 1.72)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia libre de enfermedad, Ackland 2005								
2	ensayos aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	sesgo de publicación[3]	HR 1.08 (0.71 to 1.64)	⊕OOO MUY BAJA

[1] Es una revisión y análisis integrado de sólo dos ensayos clínicos. La búsqueda no fue entonces extensa, porque se limitó a dos estudios, pero debe decirse que eran estudios tipo ensayo clínico aleatorizado. Una debilidad es que usaron protocolos de quimioterapia que no son los que se usan generalmente para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico en primera línea (usó 5 fluorouracilo /leucovorina pero no incluyó ni oxaliplatino ni irinotecan).

[2] El intervalo de confianza alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, con un límite superior >1.25

[3] Claramente esta revisión incluyó de forma selectiva sólo dos estudios.

Tabla 7.1.1Perfiles de los miembros del grupo multidisciplinario encargado de la atención de los pacientes con cáncer colorrectal

Estudio: SIGN 126 Diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,Diciembre 2011
Fecha de búsqueda: Marzo de 2011
Lugar en el que se realizó: Escocia

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colorrectaly cáncer de recto	Perfil del grupo multidisciplinario	La cirugía para el cáncer colorrectal debería ser realizada únicamente por cirujanos entrenados cuyo trabajo y resultados puedan ser auditados. La cirugía del cáncer de recto debería ser realizada únicamente por cirujanos capacitados para llevar a cabo la escisión completa del mesorrecto.	Hay evidencia de estudios de cohortes y controles históricos que indican que la morbilidad y la supervivencia están afectadas por el cirujano y la carga laboral del hospital, sin embargo, la evidencia es insuficiente para recomendar un volumen anual específico (Hillner, 2000). La evidencia de Norte América, donde la acreditación específica para cáncer colorrectal está disponible, indica que hay mejores resultados cuando el tratamiento lo realiza un especialista (Meagher, 1999)y la evidencia desde Europa demuestra de manera convincente mejores resultados después del tratamiento realizado por un cirujano de cáncer rectal (Martling, 2000).	2++/B

Tabla 7.2.1 Preparación intestinal mecánica versus no preparación intestinal mecánica

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Preparación intestinal mecánica	No preparación intestinal mecánica	Relativo (IC 95%)		
Filtración anastomótica global , Güenaga, 2011										
13	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	101/2275 (4.4%)	103/2258 (4.6%)	OR 0.99 (0.74 a 1.31)[2]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA
Filtración anastomótica global , Pineda, 2008										
13	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	97/2304 (4.2%)	81/2297 (3.5%)	OR 1.21 (0.89 a 1.64)[3]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA
Filtración anastomótica en resección anterior baja, Güenaga, 2011										
7	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	38/431 (8.8%)	43/415 (10.4%)	OR 0.88 (0.55 a 1.4)[4]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA
Filtración anastomótica en cirugía de colon , Güenaga, 2011										
8	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	47/1559 (3%)	56/1588 (3.5%)	OR 0.85 (0.58 a 1.26)[5]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA

[1] Además de pacientes con cáncer colorrectal, incluyen pacientes sometidos a cirugía colorrectal diagnosticados con enfermedad inflamatoria, megacolon, polipósis y enfermedad diverticular.
[2] Prueba de heterogeneidad: X^2=20.93, p=0.05, I^2= 43%. Prueba efecto general: Z=0.09 , p= 0,93.
[3] Prueba de heterogeneidad: Q=16.818, p=0.157, I^2= 28.64%. Prueba efecto general: Z=1.266 , p= 0,206.
[4] Prueba de heterogeneidad: X^2=7.85, p=0.25, I^2= 24%. Prueba efecto general: Z=0.54 , p= 0,59.
[5] Prueba de heterogeneidad: X^2=5.20, p=0.52, I^2= 0%. Prueba efecto general: Z=0.79 , p= 0,43.

Tabla 7.2.2 Preparación intestinal mecánica versus enema

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Preparación intestinal mecánica	Enema	Relativo (IC 95%)		
Filtración anastomótica global , Güenaga, 2011										
5	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	27/601 (4.5%)	21/609 (3.4%)	OR 1.32 (0.74 a 2.36)[2]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA
Filtración anastomótica en resección anterior baja, Güenaga, 2011										
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	8/107 (7.5%)	7/88 (8%)	OR 0.93 (0.34 a 2.52)[3]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA
Filtración anastomótica en cirugía de colon , Güenaga, 2011										
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	11/269 (4.1%)	6/299 (2%)	OR 2.15 (0.79 a 5.48)[4]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA

[1] Además de pacientes con cáncer colorrectal, incluyen pacientes sometidos a cirugía colorrectal diagnósticados con enfermedad inflamatoria, megacolon, polipósis y enfermedad diverticular.
[2] Prueba de heterogeneidad: X^2=4.49, p=0.34, I^2= 11%. Prueba efecto general: Z=0.93 , p= 0,35.
[3] Prueba de heterogeneidad: X^2=4.05, p=0.13, I^2= 51%. Prueba efecto general: Z=0.15 , p= 0,88.
[4] Prueba de heterogeneidad: X^2=2.00, p=0.37, I^2= 0%. Prueba efecto general: Z=1.50 , p= 0,13.

Tabla 7.3.1 Transfusiones sanguíneas perioperatorias versus no realizar transfusiones sanguíneas en pacientes operados con intención curativa para cáncer colorrectal

Calidad de la evidencia						No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No deestudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia indirecta	Imprecisión	Transfusiones sanguíneas perioperatorias	No realizar transfusiones sanguíneas perioperatorias	Relativo (IC 95%)		
Tasa de recurrencia global todos los estudios, Amato 2006										
391	estudios aleatorizados	serio[2]	no serio	no serio	no serio	2940/7920 (37.1%)	1086/4207 (25.8%)	OR 1.68 (1.54 a 1.83)[3]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA
Tasa de recurrencia global estudiosestudios retrospectivos, Amato 2006										
26	estudios observacionales	serio[4]	no serio	no serio	no serio	2100/5485 (38.3%)	621/2516 (24.7%)	OR 1.91 (1.71 a 2.13)[5]	⊕⊕OO BAJO	CRITICA
Tasa de recurrencia global estudios de alta calidad, Amato 2006										
12	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	1091/2963 (36.8%)	460/1754 (26.2%)	OR 1.61 (1.41 a 1.84)[6]	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICA
Tasa de recurrencia global estudios de ensayos clínicos controlados y prospectivos, Amato 2006										
10	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	840/2435 (34.5%)	465/1691 (27.5%)	OR 1.36 (1.18 a 1.56)[7]	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRITICA
Tasa de recurrencia global cáncer de colon, Amato 2006										
11	estudios aleatorizados	serio[8]	no serio	no serio	no serio	51/1461 (3.5%)	241/944 (25.5%)	OR 1.64 (1.36 a 1.98)[9]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA
Tasa de recurrencia global transfusiones preoperatorias, Amato 2006										
5	estudios aleatorizados	serio[8,10]	no serio	no serio	no serio	152/406 (37.4%)	188/717 (26.2%)	OR 1.50 (1.1 a 2.06)[11]	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICA
Tasa de recurrencia global transfusiones intra-opeoperatorias, Amato 2006										
9	estudios	serio[12]	no serio	no serio	no serio	548/1468	291/1143	OR 1.74	⊕⊕⊕O	CRITICA

	aleatorizados					(37.3%)	(25.5%)	(1.45 a 2.08)[13]	MODERADO	
Tasa de recurrencia global transfusiones post-operatorias, Amato 2006										
9	estudios aleatorizados	serio[14]	no serio	no serio	no serio	353/1025 (34.4%)	295/1158 (25.5%)	OR 1.67 (1.36 a 2.5)[15]	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRITICA

[1] El estudio incluye 36 estudios con los siguientes tipos de diseños: 7 ensayos clínicos controlados, 3 estudios prospectivos y 26 retrospectivos.
[2] Se incluyen todo tipo de diseño.
[3] Prueba de heterogeneidad: x^2= 103.5, p<0.00001, I^2=66%.
[4] No se puede determinar con seguridad si estos resultados están afectados por variables de confusión debido al diseño.
[5] Prueba de heterogeneidad: x^2= 79.39, p<0.00001, I^2=69%.
[6] Prueba de heterogeneidad: x^2= 13.01, p=0.29, I^2=15%.
[7] Prueba de heterogeneidad: x^2= 11.94, p=0.22, I^2=25%.
[8] Diversos diseños descritos para el desenlace en pacientes con cáncer de colon.
[9] Prueba de heterogeneidad: x^2= 44.94, p<0.00001, I^2=78%.
[10] Diversos diseños descritos para el desenlace de transfusiones preoperatorias.
[11] Prueba de heterogeneidad: x^2= 3.43, p=0.49, I^2=0%.
[12] Diversos diseños descritos para el desenlace de transfusiones intra-operatorias.
[13] Prueba de heterogeneidad: x^2= 12.81, p=0.12, I^2=38%.
[14] Diversos diseños descritos para el desenlace de transfusiones post-operatorias.
[15] Prueba de heterogeneidad: x^2= 12.63, p=0.13, I^2=37%.

Tabla 7.4.1 Tipo de cirugía indicada según la localización del tumor rectal

Estudio: SIGN 126 Diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,Diciembre 2011
Fecha de búsqueda: Marzo de 2011
Lugar en el que se realizó: Escocia

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer rectal	Tratamiento quirúrgico	Cuando se requiere una escisión abdominoperineal del recto para cáncer del recto inferior que no pueda ser adecuadamente realizada con una escisión total del mesorrecto, se recomiendarealizar la resección con la técnica extraelevadora.	Estudios de cohorte grandes han demostrado que los pacientes sometidos a resección abdominoperineal de recto en lugar de la resección anterior son más propensos a desarrollar recurrencia local después de la cirugía y que esto está relacionado con una mayor probabilidad de compromiso de margen circunferencial Marr,2005). La técnica recientemente desarrollada de la escisión abdominoperineal extraelevadora la cual produce una resección cilíndrica ha demostrado que se asocia con una tasa menor de compromiso del margen circunferencial comparado con la técnica convencional y por lo tanto, es probable que se asocie con una menor tasa de recurrencia local (West, 2008; West, 2010).	2++/C

Tabla 7.5.1 Manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de colon estadio 0 (TisN0) y estadio I	Marcación con tinta china	Localización de lesiones durante la polipectomía	Si hay sospecha clínica de un cáncer pT1, el sitio de la escisión debería ser marcado con tinta china en la submucosa (VI - C)	Aunque la base de la evidencia relacionada con el manejo de estas lesiones es débil (Bentrem y col, 2005; Endreseth y col. 2005; Hahnloser y col. 2005 ; Floyd y Saclarides 2006; Chok y la Ley 2007), existe una revisión narrativa sobre este tema, y las presentes recomendaciones se derivan de la evidencia citada en esta revisión (Mitchell & Haboubi 2008). La identificación de un sitio previo de polipectomía puede ser difícil y puede causar problemas para el cirujano al decidir sobre la región anatómica que será removida si se requiere cirugía. Este problema se puede superar mediante la inyección de tinta china en la submucosa del sitio en que se sospecha el presunto cáncer pT1 al momento de resecarlo El tatuaje con tinta china debería hacerse distal a la lesión e incluir al menos tres cuadrantes del intestino. Se debe tener cuidado para evitar la "peritonitis por tinta china" al realizar una elevación inicial de la mucosa con solución salina.	VI - C
Pacientes con cáncer de colon o recto estadio estadio I	Colectomía	Recurrencia Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad	Donde un cáncer pT1 sea considerado de alto riesgo paraenfermedad residual, se debería considerar hacer una colectomía junto con linfadenectomía radical, tanto para el cáncer de recto (II - A) como para el cáncer de colon (VI -	La guía de práctica clínica encontró al respecto nueve estudios. Dos revisiones narrativas (Mitchell & Haboubi 2008; Tytherleigh, Warren & Mortensen 2008), dos series de casos retrospectivos (Wang y col, 2005; Floyd & Saclarides, 2006), dos estudios prospectivos (Endreseth y col, 2005; Chok & Law, 2007), dos estudios de cohortes retrospectivos (Bentren y col, 2005; Hahnloser y col, 2005) y una guía de EE.UU. [ACS and ACCN, 2007]. No se encontraron revisiones Cochrane relevantes. Aunque la base de la evidencia relacionada con el manejo de estas lesiones es débil (Bentrem y col, 2005; Endreseth y col. 2005; Hahnloser y col. 2005; Floyd y Saclarides 2006; Chok y la Ley 2007), existe una revisión narrativa sobre este tema, y las presentes recomendaciones se	II - A VI - A

			A)	derivan de la evidencia citada en esta revisión (Mitchell & Haboubi 2008). Revisiones narrativas: Mitchell (2008) indicó que el tratamiento del adenoma maligno depende en gran medida de la evaluación patológica. Varios factores de riesgo deberían ser tenidos en cuenta por el clínico: el nivel de invasión utilizando los niveles de Haggitt, el margen de la resección, la presencia de pólipos sésiles versus pediculados y el grado de diferenciación de acuerdo a la clasificación histológica (I-III).Los pólipos malignos de bajo riesgo deberían ser tratados con polipectomía y vigilancia. La cirugía laparoscópica y la cirugía transanalmicro-endoscópica se sugirieron como alternativas a la cirugía extensiva para los tumores T1. Se concluye que, tras un cuidadoso análisis de los factores de riesgo patológicos, los cánceres de bajo riesgo pueden ser tratados con polipectomía endoscópica o en el caso del cáncer de recto también por escisión transanal. Para cánceres de alto riesgo, la cirugía debe ser considerada teniendo en cuenta la morbilidad y la mortalidad asociada con la resección colónica. Estudios de cohorte: Chok examinó los factores que afectan la supervivencia y la recurrencia en pacientes concáncer colorrectal T1 yT2 tratados con cirugía radical (2007). Chokrealizó comparaciones entre los pacientes con cáncer de recto y los que tenían cáncer de colon, comparando las características de los tumores T1 frente a tumores T2 y pacientes con y sin metástasis ganglionar. No se hicieron comparaciones en este estudio con otras técnicas quirúrgicas. Todos los pacientes tuvieron cirugía radical. 5,6% de los pacientes T1 tenían metástasis en ganglios linfáticos, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 84,6% yla supervivencia específica para cáncer a los cinco años fue del 90,2%. No se observaron diferencias en la supervivencia entre los pacientes con enfermedad T1 y T2. Chok llegó a la conclusión de que el pronóstico de los pacientes depende de la presencia de metástasis ganglionares. Por lo tanto la resección radical junto con un examen meticuloso de la pieza resecada, debería ser la opción de tratamiento óptimo para los pacientes concáncer colorrectal T1 y T2. Serie de casos: Wang (2005) revisó las características de adenocarcinomas colorrectales T1 en pacientes con resección curativa y la determinación del riesgo de metástasis ganglionares. Los factores pronósticos fueron evaluados para verificar si el riesgo de metástasis ganglionar puede influir en el pronóstico a largo plazo. El grado histológico, la invasión de vasos linfáticos, la inflamación alrededor del cáncer y la invasión, fueron factores de riesgo para metástasis de ganglios linfáticos.	

				Tratamiento para el cáncer de colon en etapa - T1, N0, M0 (estadio I) La biopsia y evaluación patológica por polipectomía de la lesión se requieren para decidir el tratamiento apropiado. Si el pólipo maligno es retirado en una sola pieza y no parece agresivo, no se recomiendan tratamientos adicionales. En el caso de pólipos sésiles no se debería descartar la cirugía. Si la lesión se elimina en fragmentos o el tumor se encuentra en el borde, entonces,se recomienda la resección quirúrgica del colon	
Pacientes con cáncer de colon o recto estadio estadio I	Seguimiento	Vigilancia endoscópica	Después de la extirpación de un cáncer pT1, se debería establecer un régimen de seguimiento estandarizado (VI - A) La política de vigilancia empleada para los adenomas de alto riesgo es apropiada para el seguimiento después de la extirpación de un cáncer pT1 de bajo riesgo (III - B)	Hay dos razones para llevar a cabo la vigilancia endoscópica después de la extirpación local de un cáncer pT1 de bajo riesgo. Una de ellas es examinar el colon y el recto remanente para detectar la recurrencia intraluminal y la otra es para detectar cáncer metacrónico o adenomas (Rex y col 2006). Por su naturaleza, los cánceres polipósicos son lesiones de alto riesgo (Chu y col 2003; Di Gregorio y col 2005; Rex y col. 2006). Por lo tanto, deben someterse a una estrategia de vigilancia similar a la del grupo de adenomas de alto riesgo En el caso de la remoción de un cáncer pT1 de alto riesgo sin necesidad de cirugía adicional por la razón que sea, un programade seguimiento más intensivo sería apropiado debido al riesgo aumentado de recurrencia del cáncer. Se sugiere que tales pacientes se beneficien de una inspección endoscópica trimestral del sitio de la polipectomía durante 1 año y posteriormenteuna inspección bianual por un período adiciona de 2 años. Después de esto, se puede adoptar un protocolo de vigilancia para adenomas de alto riesgo. Dado el mayor riesgo de recurrencia extramural en los pacientes con cáncer pT1 de alto riesgo sin cirugía, también es apropiado utilizar imágenes transversales del abdomen en forma bianual por un período de 3 años.	VI – A III - B

Tabla 7.5.2 Resección mucosas endoscópica en pacientes con cáncer de colon estadio 0 (TisN0)

Valoración de la calidad						No de pacientes	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia indirecta	Imprecisión	Resección mucosa endoscópica	
Tasa de curación general a los seis meses, Hurlstone 2007							
1	estudios observacionales[1]	no serio	no serios	no serio	no serio	34/42 81%	⊕⊕OO BAJO

[1] serie de casos

Tabla 7.5.3 Manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de recto estadio I	Microcirugía endoscópica transanal Cirugía radical (Escisión mesorectal total)	Recurrencia	La escisión local sola deberíarealizarse únicamente en los cánceres rectales T1 Sm1 y en pacientes aptos para cirugía radical (III - B). Además, en pacientes en los que se prevé una escisión local para el cáncer rectal, se debería considerar quimiorradioterapia preoperatoria(III - C)	El principal problema relacionado con la extirpación local de los cánceres de recto es el riesgo de recurrencia, y la evidencia es tal que la mayoría de los cirujanos consideran que el riesgo de recidiva local tras la resección local es considerablemente más alto que después de la extirpaciónradical del recto (Tytherleigh, Warren & Mortensen, 2008). El riesgo de recurrencia depende de la profundidad de la invasión del tumor primario, el diámetro del tumor, la invasión linfovascular y el grado de diferenciación (Bach y col. 2009). You y col. (2007) encontraron que los tumores T2 se asocian con al menos un 20% de riesgo de recurrencia 5 años después de la escisión local (escisión local: 22.1% vs cirugía radical 15.1% (P<0.01; HR 0.69; IC 95%, 0.44–1.07) mientras que los tumores T1 se asocian con un riesgo de recurrencia del 12.5% vs. cirugía radical 6.9% (P <0.003; HR 0.38; IC 95%, 0.23–0.62). Los tumores T1 se asocian con un menor riesgo de recurrencia local, pero de nuevo esto depende de la profundidad de la invasión. Los tumores superficiales a nivel sm1 Kikuchi (una tercera parte de la submucosa) se asocian con un riesgo insignificante de recidiva local y pueden ser tratados con seguridad mediante una escisión local (Kikuchi y col. 1995). Los tumores a nivel SM2 Kikuchi (las dos terceras partes de la submucosa) se asocian con un riesgo del 8% de recidiva local ylos tumores a nivel SM3 Kikuchi (espesor total de la submucosa) se asociaron con casi el mismo riesgo de recurrencia local que tumores T2. Así, en la mayoría de los casosse indica la cirugía radical paratumores sm2 y sm3. Si se realizó una escisión local y el estadio pT es T1 sm3 o peor, entonces la escisión radical debería realizarse siempre y cuando el paciente sea apto para la cirugía radical	III - B III - C
			En el paciente en el que hay duda acerca de si es apto para la cirugía radical,se debe considerar la extirpación local del cáncer rectal más avanzado (III - B)		III - B

			Si se lleva a cabo una escisión local, y el estadio pT es T1 sm3 o peor, entonces debe realizarse una escisión radical si el paciente es apto para la cirugía radical (II - B)	Hay, sin embargo, una corriente de pensamiento en la que la excisión local combinada con radioterapia y con o sin quimioterapia puede producirtasas aceptables de recidiva local en tumores T1, T2 e incluso T3, sin embargo la evidencia que apoya esto viene de series de casos relativamente pequeñas. Una reciente revisión de la literatura examinó el uso de la quimiorradioterapia preoperatoria y la resección local, y encontró que la recidiva local fue del 0% para aquellos con tumores pT0 (es decir, respuesta completa a la quimiorradioterapia), del 2% para tumores pT1, del 7% para tumores pT2 y del 21% para tumores pT3 (Borschitz y col. 2008). (Nota: en este contexto, pT se refiere al estadio T histopatológico determinado en el espécimen de resección después de laquimiorradioterapia). Existen dos ensayos clínicos aleatorizados que comparan la resección local mediante microcirugía endoscópica transanal (MET) versus cirugía radical. Una comparó MET sola versus resección radical para carcinoma T1 (Winde y col. 1996), y la otra comparó MET más quimiorradioterapia preoperatorio versus cirugía radical para tumores T2 (Lezoche y col. 2008). Ambos demostrarontiempos de operación significativamente más cortos, menor pérdida de sangre,menor uso de analgésico y menor duración de la hospitalización con el enfoque MET que con cirugía radical (p<0.001), aunque ninguna demostró una diferencia en las tasas de recidiva local, ninguno de los ensayos tuvo suficiente poder para examinar este resultado. En resumen, excepto paracánceres sm1T1, existe un riesgo significativo de recurrencia local después de la escisión local, aunque este puede ser modificado por quimioterapia preoperatoria. Este punto de vista está respaldado por dos recientes revisiones sistemáticas (Middleton, Sutherland y Maddern 2005; Suppiah y col 2008). Middletone (2005) realizó una revisión sistemática de buena calidad metodológica para revisar la evidencia relacionada con la seguridad y eficacia de la MET en comparación con técnicas existentes, como resecciones anteriores y resecciones abdominoperineales o excisiones locales. La MET presentó una menor recurrencia local que la escisión local. La mediana de la recurrencia local en una serie de casos fue del 5%. Por lo tanto, la escisión local sola debería realizarse únicamente en los cánceres rectales T1 Sm1 en pacientes aptos para cirugía radical. Además, en pacientes en los que se prevé una escisión local para cáncer rectal, se debería considerar quimiorradioterapia preoperatoria.	II - B
		Recurrencia Supervivencia	Todos los pacientes sometidos a cirugía radical para cáncer rectal deberían ser sometidos a escisión del mesorrecto por un	El principio fundamental de la cirugía del cáncer de recto es obtener un adecuado margen circunferencial del tumor y para este fin, todos los cánceres de recto tratados mediante cirugía radical se sirven mejor de la técnica de escisión del mesorrecto. En los cánceres del recto superior es aceptable seccionar el mesorrecto 50 mm distal al tumor, pero en cánceres de los dos tercios inferiores, se requiere la escisión total del mesorrecto. Se está acumulando evidencia de cuando se lleva a cabo una escisión abdomino-perineal, se requiere una escisión	VI - A

			cirujano especialista con la formación adecuada (VI - A).	amplia del piso pélvico para obtener un adecuada resección tumoral completa (West y col. 2008a). En la actualidad existe muy buena evidencia en relación a que la calidad de la cirugía está fuertemente correlacionada con la recidiva local y supervivencia (Quirke y col. 2009) y de manera similar que en el cáncer de colon, los resultados a corto y largo plazo dependen del grado de especialización y la experiencia del cirujano (McArdle y Hole 2004). En el estudio de Quirke (2009) se encontró que tanto un margen negativo de resección circunferencial y un plano superior alcanzado de la cirugía se asociaron con tasas bajas de recidiva local. (HR 0,32 (IC 95% 0.16 - 0.63, p = 0,0011), con tasas de recidiva local a tres años del 6% (5-8%) y 17% (10-26 %) para los pacientes que fueron negativos y positivos para el margen de resección circunferencial, respectivamente. Según el plano alcanzado de la cirugía el HR para grupos mesorrectales y intramesorectal en comparación con el grupo de la muscularis propia fue de 0.32 (0.16 - 0.64) y de 0.48 (0.25 – 0.93), respectivamente.Las tasas estimadas de recidiva local a los 3 años, fueron del 4% (3 - 6%) para el grupo del mesorrecto, 7% (5-11%) para el grupo intramesorectal y el 13% (8-21%) para los grupos de la muscularis propia. McArdle y Hole encontraron que la tasa de supervivencia específica para cáncer a los 5 años después de la resección curativa varío entre cirujanos de 53,4 a 84,6%, y los cocientes de riesgo variaron desde 0,48 hasta 1,55. El HR ajustado para los cirujanos no especialistas fue del 1,35 (IC 95%, 1.13 – 1.62, p = 0,001).	

Tabla 7.5.4 Manejo quirúrgico indicado en pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 (TisN0) y estadio I

Estudio: SIGN 126 Diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,Diciembre 2011
Fecha de búsqueda: Marzo de 2011
Lugar en el que se realizó: Escocia

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colorrectal estadio 0 y I	Cirugía radical	Hay indicación de cirugía radical adicional si un pólipo pediculado maligno ha sido resecado endoscópicamente y: -Hay evidencia histológica de tumor en el margen de resección (o a menos de 1 mm.). - Hay invasión linfovascular. - Eltumores pobremente diferenciado.	Cáncer colónico (y algunos rectales) pueden ser extirpados por polipectomía durante la colonoscopia (cáncer de pólipos); estudios de cohorte indican que tales lesiones no requieren una nueva cirugía a menos que exista evidencia histopatológica del tumor en el margen (escisión incompleta), invasión linfovascular o si la invasión del tumor esta pobremente diferenciada (129, 130).	4/C
	Escisión local	Para que el paciente pueda tomar una decisión informada, el médico tratante debe explicarle la posibilidad de hacer una escisión local como tratamiento para el cáncer de recto, incluyendo los riesgos referentes a la morbilidad operatoria y la recurrencia.	Ciertos tipos de cáncer de recto son técnicamente susceptibles de tratamiento con escisión local, y hay evidencia de dos ensayos clínicos sobre la asociación con menor morbilidad que la cirugía radical (125, 126). Hay evidencia desde ensayos no aleatorizados que la escisión local está asociada con tasas más altas de recurrencia local que la cirugía radical, presumiblemente debido al tumor residual en nodos linfáticos (127).La radioterapia adyuvante y la quimioterapia pueden reducir las tasas derecurrencia local, pero un régimen confiable y ampliamente aceptado no ha sido desarrollado (127). Tumores T1 (aquellos con la menor propagación local) a menudo se consideran adecuados para la escisión local, pero debe tenerse en cuenta el amplio compromiso de la submucosa asociado con una tasa de 17% del compromiso de nódulos linfáticos (128). Compromiso mínimo de la submucosa (Tumor T1 sm1) parece estar asociado con un riesgo mínimo de compromiso de nódulos linfáticos.	1+/ C

Tabla 7.5.5 Microcirugía endoscopia transanal versus resección estándar enpacientes con cáncer de recto estadio I

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)		
Recurrencia local, Sgourakis 2011								
5	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	RR 4.92 (1.81 a 13.41)[1,2]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Recurrencia global, Sgourakis 2011								
5	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	RR 2.03 (1.15 a 3.57)[2,3]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Recurrencia global a dos años, Vallejo 2008								
3	Estudios aleatorizados[4]	serio[5]	no serio	no serio	serio[6]	Descripción individual por cada estudio	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia libre de enfermedad, Sgourakis 2011								
8	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[9]	OR 0.53 (0.31 a 0.92)[2,10]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia global, Sgourakis 2011								
8	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[9]	OR 1.2 (0.62 a 2.31)[2,11]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

[1] Prueba de heterogeneidad (x^2= 9.7, p<0.01, I^2= 5%).
[2] Modelo de efectos fijos.
[3] Prueba de heterogeneidad (x^2= 5.96, p<0.05, I^2= 0%).
[4] Se incluyen: dos ensayos clínicos y un estudio de cohorte.
[5] Se incluyen diferentes tipos de diseños de investigación.
[6] No presentan información de intervalos de confianza de los estudios primarios.
[7] Porcentaje recurrencia en Microcirugía endoscopica transanal: 8.9%.
[8] Porcentaje de recurrencia en Escisión local: 26.3%.
[9] Los estudios incluidos presentan intervalos de confianza amplios.

[10] Prueba de heterogeneidad (x^2= 4.58, p<0.05, I^2= 0%).
[11] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.15, p=0.701, I^2= 0%).

Tabla 7.5.6Microcirugía endoscópica transanal versus escisión transanal en pacientes con cáncer de recto estadio I

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)		
Recurrencia global, Sgourakis 2011								
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio[1,2]	RR 0.54 (0.16 a 1.84)[3,4]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia global, Sgourakis 2011								
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio[1]	OR 1.96 (0.74 a 2.89)[5,6]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia libre de enfermedad, Sgourakis 2011								
7	Estudios aleatorizados	serio[7]	no serio	no serio	serio[1]	OR 2.16 (1.27 a 3.67)[5,8]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Los estudios presentan intervalos de confianza amplios.
[2] Presencia de heterogeneidad.
[3] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.95, p<0.01, I^2= 72%).
[4] Modelo de efecto aleatorio.
[5] Modelo de efectos fijos.
[6] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.86, p=0.352, I^2= 0%).
[7] De acuerdo con los autoes los estudios ingresados son de baja calidad.
[8] Prueba de heterogeneidad (x^2= 7.41, p<0.01, I^2= 0%).

Tabla 7.6.1 Manejo quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadioII y III

Estudio: SIGN 126 Diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Scottish Intercollegiate Guidelines Network,Diciembre 2011
Fecha de búsqueda: Marzo de 2011
Lugar en el que se realizó: Escocia

Población	Intervención	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colon estadio II Y III Pacientes con cáncer rectal estadio II Y III	Cirugía radical con escisión mesocólica Escisión abdominoperineal del recto	Es recomendado que el cáncer de colon sea tratado con cirugía radical con escisión mesocólica completa y ligadura alta de los vasos colónicos. La escisión total del mesorrecto se recomienda para los cánceres rectales en los pacientes candidatosparacirugía radical. La escisión del mesorrecto debe ser total para los tumores de los tercios medio e inferior del recto, y se debe tener cuidado enpreservar los nervios autónomicos pélvicos siempre que ello sea posible sin comprometer laresecciónde l tumor. Cuando se requiere una escisión abdominoperineal del recto para cáncer de recto inferior que no pueda ser adecuadamente realizada con una escisión total del mesorrecto, se recomiendarealizar la resección con la técnica extraelevadora. Con una anastomosis rectal baja (menor de 5 cm. de la unión anorrectal)se debe realizarun estoma desfuncionalizante.	Un estudio de cohorte sobre el uso de escisión mesocólica completa y ligadura alta de los vaso colónicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon a ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia local y mejoría en la supervivencia al compararla con controles históricos (113). De manera adicional, un comparación de esta técnica usada en un hospital alemán con una técnica convencional usada en Leeds demostró una mayor recolección de ganglios linfáticos y mayor tejido mesorrectal (114). Un estudio observacional retrospectivo igualmente indicó que la escisión mesocólica completa puede estar asociada con una ventaja en la supervivencia particularmente en cánceres estadio III (115). Hay evidencia desde grandes estudios de cohorte usando controles históricas que el uso de la escisión total del mesorrecto (TME) reduce el riesgo de recidiva local tras cirugía del cáncer de recto, y mejora de supervivencia (103-105). Lo anterior parece debido a la claridad de la circunferencia del tumor. En imágenes preoperatorias, la resección del margen circunferencias es definida como la distancia entre la invasión frontal del tumor o cualquier depósito de ganglio o tumor mesorrectal o fascia mesorrectal adyacente. Una disección circunferencial que caracteriza la escisión total del mesorrecto elimina el riesgo inherente del compromiso de los ganglios linfáticos siempre y cuando el margen sea mayor a 1 mm. Este margen circunferencial es también es también un factor de riesgopara el desarrollo de metástasis distales y la mortalidad; esto se puede predecir	2+/C 2++/C 2++/B 1++/C 2+/C

		Con una anastomosis rectal baja después de una escisión total del mesorrecto (TME), considere unreservorio colónico.	con el uso de resonancia magnética (80,106). Es poco probable que los tumores de recto superior se beneficiaran de escisión total del mesorrecto, siempre y cuando los principios de una cuidadosa disección en el plano inmediato fuera del mesorrecto son aplicados sean aplicados (107). La anastomosis baja presenta peores resultados funcionales que los de la anastomosis alta, y debería evitarse a menos que hacerlo pondría en peligro la escisión adecuada del mesorrecto (108). Igualmente es importante preservar los nervios autonómicos de la pelvis para minimizar la disfunción vesical y sexual (109). El goteo anastomótico es una complicación importante y potencialmente mortal en la cirugía colorrectal, y se deben tomar medidas para evitarla. No hay evidencia de alta calidad que soporte cualquier técnica específica, pero un meta-análisis indica que la sola diferencia entrede evidencia realizada manualmente y la hecha con grapas presenta un riesgo incrementado de estenosis con la anastomosis con grapa (116). Los factores de riesgo para la dehiscencia anastomótica están bien documentados e incluye sexo masculino, edad incrementada y obesidad, pero en la resección anterior el goteo se incrementa con una anastomosis baja (menor 5 cms de la unión anorrectal) (117). Losresultados de tres meta-análisis y una revisión sistemática indica que luego de una resección anterior baja, un estoma desfuncionalizante reduce el riesgo de un goteo anastomótico y el retorno a una sala de cirugía (118-121). No hay conclusiones claras que establezcan una relación del efecto de la mortalidad post-operatoria y no hay suficiente evidencia de alta calidad para recomendar ni la colostomía desfuncionalizante o una ileostomía desfuncionalizante. Otra desventaja de la anastomosis baja es la pobre funcionalidad; hay buena evidencia de ensayos aleatorizados que apoyan el uso de un reservorio colónico en esta situación (122-124).	

Tabla 7.7.1 Manejo quirúrgicopara el tratamiento de pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción

Estudio: Diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE – 2011
Fecha de búsqueda: 02/2011
Lugar en el que se realizó: Inglaterra

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción	Stent más cirugia programada vs Cirugía de emergencia mas colectomia	Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo	Si se considera el uso de un stent colónico en pacientes que presentanobstrucción intestinal aguda, ofrezca una tomografía axial computarizada detórax, abdomen y pelvis para confirmar el diagnóstico de obstrucción mecánica, y para determinar si el paciente tiene enfermedad metastásica o perforación del colon.	En relación al uso delTAC para el diagnóstico del cáncer colorrectal en el contexto de emergencias, 2 estudios (Beattie y col, 2007; Maras-Simunic y cols, 2009) abarcaron el cuerpo de la evidencia. Beattie y col (2007) reportaron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 91% para el uso del TAC en el diagnóstico de la obstrucción del intestino grueso. La razón de probabilidad positiva fue de 10,1 y la razón de probabilidad negativa de 0,10. Se reportaron 4 errores de TAC para detectar la presencia de obstrucción mecánica, 2 falsos positivos y 2 falsos negativos. Maras-Simunic y cols. (2009) reportaron que el uso de colonografía por TAC multi-detectora identificó correctamente todas las obstrucciones resultantes de cáncer colorrectal (41/47). La colonografía por TAC multi-detectora dió un resultado falso positivo en una población de 44 pacientes con obstrucción. En general lacolonografía por TAC multi-detectora estableció correctamente el diagnóstico en el 97,9% de los pacientes y localizó todos los cánceres obstructivos correctamente (46/47). El grupo desarrollador de la guía (GDG) dio un alto valor a los desenlaces de sensibilidad y especificidad del escaneo con TAC en la presentaciónde la obstrucción del intestino grueso de situaciones de emergencia. El GDG señaló que una tomografía computarizada es el método más sensible para confirmar que la obstrucción se debe a un tumor de colon, identificar perforaciones del colon y mostrar la extensión de la enfermedad, las cuales pueden afectar elfuturo manejo. Por lo tanto, decidió recomendar su uso.	Evidencia de baja calidad
			No utilice estudios de	El GDG acordó que los estudios de contraste con enema, utilizados por sí mismos, no	Consenso

			contraste con enema como la única modalidad de imagen, en pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso.	demuestran la extensión longitudinal y radial del tumor, son menos sensibles que la TAC para identificar perforación intestinal y no dan ninguna información sobre el estado metastásico. El GDG por lo tanto, decidió recomendar que no se utilicen aislados pero que pueden utilizarse para facilitar la colocación del stent.	de expertos
			Sedebería considerar un cirujano colorrectal para la inserción de un stent colónico en pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso. Se debería realizar este procedimiento junto con un endoscopista o radiólogo (o ambos) que tenga experiencia en el uso de los stents colónicos.	El GDG cree que la decisión de colocar un stent debería incluir a un cirujanocolorrectal consultor junto con un endoscopista/radiólogo con experiencia en el manejo de estos casos, ya que esta decisión debe equilibrar los riesgos entre la inserción del stent y la cirugía de emergencia.	Consenso de expertos
		Mortalidad Supervivencia global	Resucite a los pacientes con obstrucción aguda del intestino grueso, y luego considere la inserción de un stent metálico autoexpandible como manejo inicial de una obstrucción colónicacompleta o casi completa del lado izquierdo	Hay muy poca evidencia de cualquier tipo con la cual abordar este tema. No hay estudios de aplicación directa y por lo tanto al valorar el cuerpo de la evidencia, se tuvo en cuenta la posibilidad de que la evidencia relevante puede no encontrarse disponible directamente y por lo tanto los estudios que compararon la colocación de stents como un puente para la cirugía, la colocación de stents con fines paliativos o la cirugía de emergencia inmediatatambién se revisaron para comprobar si estos estudios contenían información relevante para el tema. A pesar de esta consideración, muy poca evidencia de relevancia se encontró a partir de estos estudios y la que estaba disponible fue de muy mala calidad. El cuerpo de evidencia para las indicaciones y el momento para la inserción de un stent consistió de un análisis combinado de estudios de series de casos (Sebastian y col, 2004) y 2 series de casos independientes(Song y col, 2007; Repici y col, 2008): Fracaso técnico: De un análisis conjunto con un total de 1.198 pacientes (Sebastian y col. 2004) hubo una tasa de fracaso del 5,8% en el intento de colocación de stents en el rectosigmoide, el 14,5% de tasa de fracaso para la colocación en el colon descendente y 15,38% de tasa de fracaso para la colocación destent en el colon proximal. Fracaso clínico: El análisis agrupado (Sebastian y col. 2004) demostró que el éxito clínico se logró en el 88,56% (1061/1198) de los pacientes con 52 fracasos en el colon izquierdo y 4 de cada 5 pacientes con colocación de stent en el colon derecho no alcanzaron el éxito clínico.	Evidencia de muy baja calidad
			No coloque stents metálicos autoexpandibles: en lesiones del recto bajo o para aliviar la obstrucción en el lado derecho del colon o si hay evidencia clínica o radiológica de		

			perforación del colon o peritonitis	Las causas de fracaso clínico incluyeron mala posición, migración, obstrucción proximal, impactación fecal, perforación y persistencia de los síntomas obstructivos. Perforación: De un análisis conjunto (Sebastián y col. 2004) habían 45 perforaciones relacionadas con la colocación del stent (3,76%) presentadas todas, excepto una, en la unión rectosigmoidea. La predilatación se asoció significativamente con la perforación y se consideróresponsable en 16 casos. El 64,4% (29/45) requirió intervención quirúrgica de emergencia, mientras que 10 pacientes fueron tratados con antibióticos por vía intravenosa y a un paciente se le tuvo que colocar un nuevo stent. Migración: La migración se produjo en el 11,81% (n = 132) de los casos de los stents insertados exitosamente, ocurriendo en el lapso de una semana en el 7,25% (n = 81) de los pacientes ydespués de una semana de la inserción en los restantes 41 pacientes (Sebastian y col. 2004). Los stents insertados como medida paliativa migraron con mayor frecuencia (116/791) que los insertados como puente para la cirugía (16/407) (p = 0,01). Mortalidad: La tasa de mortalidad acumulada fue del 0,58% (n = 7 muertes), tres de los cuales habían documentado perforaciones del colon. Seis de las muertes ocurrieron en pacientes con stents con fines paliativos (Sebastian y col. 2004). Puente para cirugía: La tasa de éxito de puente para la cirugía fue del 100% [IC 95%: 85-100%]. La mediana de tiempo desde la colocación del stent a la cirugía fue de 5 días [IC 95%: 5.4-5.6 días]. En todos los pacientes, los stents se retiraron en bloque con el tumor sin ningún tipo de complicaciones quirúrgicas. Dos pacientes presentaron complicaciones postoperatorias; una embolia pulmonar y una infección de la herida (Repici y col. 2008). Posteriormente, en búsquedas de actualización se encontraron dos estudios más que resultaron ser relevantes para el tema actual (Iverson y col. 2011; Vemulapalli y col. 2010). Al comparar la inserción del stent con la cirugía de emergencia, no se observó diferencia en el éxito técnico de aliviar la obstrucción del colon entre las dos modalidades (94% frente al 100%, p = 0,07). Los pacientes en el grupo del stent tuvieron una estancia media en el hospital significativamente más corta (2 días, rango 1-24 días) comparada con los pacientes en el grupo de cirugía (8 días, rango 2-43 días) (p <0,001). Los pacientes con stent tuvieron significativamente menos complicaciones agudas en comparación con el grupo de cirugía (8% versus 30%, p = 0,03) (Vemulapalli et al., 2010). La mortalidad hospitalaria para el grupo del stent fue del 0% frente al 8,5% en los pacientes que fueron sometidos a descompresión quirúrgica (p = 0,04). El número de pacientes con	
			No dilate el tumor antes de insertar el stent metálico autoexpandible		
			Sólo un profesional de la salud con experiencia en la colocación de stents colónicos y que tenga acceso a equipos de fluoroscopia y personal de apoyo capacitado debería insertar stents colónicos.		
			Si la inserción de un stent metálico autoexpandible esadecuada, intente la inserción de manera urgente y no más allá de 24 horas después de que los pacientes presenten la obstrucción del colon		

				stent que presentaron complicaciones tardías (22%) fue mayor que en el grupo de cirugía (9%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,06). La supervivencia global no difirió significativamente entre los grupos, la mediana de supervivencia en el grupo de stent fue de 24 semanas (rango: 2-196), en comparación con 23 semanas (rango: 1-124) en el grupo de cirugía (p = 0,76) (Vemulapalli y col. 2010). En el estudio de Iverson y col. (2011) la inserción de stent fue exitosa en todos los 34 pacientes para una tasa de éxito técnico del 100%. 31/34 intentos de inserción del stent se realizaron o fueron supervisados por un cirujano colorrectal. Cuatro pacientes tuvieron eventos que clasificaron el procedimiento como un fracaso clínico lo que resultó en una tasa de éxito clínico del 88%. El fracaso clínico ocurrió por igual en los pacientes con tumores localizados en el colon transverso o ángulo esplénico (1/11) y en el colon sigmoide/descendente (3/23). La tasa de perforación global fue del 12% (4/34) y fue comparable para los tumores localizados en el colon transverso o el ángulo esplénico (1/11) y en elcolon sigmoide/descendente (3/23). La mediana de seguimiento fue de 33,7 meses independiente de los resultados oncológicos y del momento de la cirugía; 2 años de supervivencia para los 34 pacientes con enfermedad potencialmente curable fue del 85% (68-94%) y 3 años de supervivencia fue del 74% (53-86%). La mediana de supervivencia fue de 4,5 años (rango 3,1 a 6,0 años). El resultado curativo se logró en el 88% de los pacientes (30/34), las tasas de supervivencia a 2 y 3 años después de la cirugía con el resultadocurativo fueron del 90% (rango 72-97%) y del 77% (rango 54-89%). En conclusión el GDG: Reconoce la importante mortalidad y morbilidad asociadas a la cirugía en situación de emergencia. Aliviar la obstrucción del intestino grueso mediante la colocación de stents podría permitir la estabilización del paciente lo que conduce a una cirugía electiva planificada por un cirujano adecuado. Esta estrategia de tratamiento también podría reducir la incidencia de los estomas. Concluye que el stent fue más efectivo en caso de obstrucción colónica completa del lado izquierdo porque tienen una menor tasa de complicaciones y una mayor tasa de éxito. El GDG acordó que el stent no era apropiado en pacientes con lesiones rectales bajas (debido a los síntomas intratables de tenesmo) o del lado derecho del colon (debido alas altas tasas de complicaciones, la baja tasa de éxito y la inserciónmás complicada del stent). Por último, el GDG decidió que el stent está contraindicado cuando hay evidencia de perforación o peritonitis debido a que estos pacientes necesitan cirugía inmediata. Concluye que los tumores no deberían predilatarse antes de la inserción del stent debido al	

				alto riesgo de perforación del tumor. Si bien no hay evidencia para recomendar un plazo máximo de retraso entre el diagnóstico de obstrucción del intestino grueso y la inserción del stent, el GDG cree firmemente que retrasarlo más de 24 horas es potencialmente perjudicial para el paciente (por ejemplo, aumento del riesgo de perforación y del deterioro metabólico).	

Tabla 7.7.2 Stent expandibles metálicos como cirugía puente versus cirugía de emergencia en cáncer colorrectal obstructivo

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Stent expandibles metálicos como cirugía puente	Cirugía de emergencia	Relativo (IC 95%)		
Anastomosis primaria, Zhang 2012											
7	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de información[4]	163/208 (78.4%)	151/350 (43.1%)	RR 1.62 (1.21 a 2.16)[5]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Creación de estoma, Zhang 2012											
5	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de información[4]	35/102 (34.3%)	63/124 (50.8%)	RR 0.70 (0.5 a 0.99)[6]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Mortalidad, Zhang 2012											
5	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de información[4]	8/140 (5.7%)	15/286 (5.2%)	RR 0.73 (0.31 a 1.71)[7]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Complicaciones generales, Zhang 2012											
7	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de información[4]	43/207 (20.8%)	172/346 (49.7%)	RR 0.42 (0.24 a 0.71)[8]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Filtración anastomótica, Zhang 2012											
6	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de información[4]	6/154	24/149	RR 0.31 (0.14 a 0.69)[9]	⊕⊕OO	CRITICA

							(3.9%)	(16.1%)		BAJA	
Estoma permanente, Zhang 2012											
2	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de información[4]	9/54 (16.7%)	14/54 (25.9%)	RR 0.39 (0.02 a 6.75)[10]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia global primer año cirugía, Zhang 2012											
4	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de información[4]	112/134 (83.6%)	221/256 (86.3%)	RR 1.07 (0.87 a 1.31)[11]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia global segundo año cirugía, Zhang 2012											
4	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de información[4]	86/134 (64.2%)	154/256 (60.2%)	RR 1.14 (0.98 a 1.34)[12]	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Supervivencia global tercer año cirugía, Zhang 2012											
3	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de información[4]	71/125 (56.8%)	140/249 (56.2%)	RR 1.08 (0.9 a 1.31)[13]	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA

[1] Se incluyen estudios aleatorizados y no aleatorizados.
[2] Seis de los ocho estudios son retrospectivos y no fueron basados en análisis a intención a tratar.
[3] Algunos estudios no fueron emparejados y existen diferentes tipos de población.
[4] Los autores indican que existe sesgo de publicación.
[5] Prueba de heterogeneidad: X^2=24.03, p=0.0005, I^2= 75%. Prueba efecto general: Z=3.26 , p= 0,001.
[6] Prueba de heterogeneidad: X^2=4.50, p=0.34, I^2= 11.1%. Prueba efecto general: Z=2.05 , p= 0,04.
[7] Prueba de heterogeneidad: X^2=2.32, p=0.68, I^2= 0%. Prueba efecto general: Z=0.72 , p= 0,47.
[8] Prueba de heterogeneidad: X^2=16.87, p=0.010, I^2= 64.4%. Prueba efecto general: Z=3.24 , p= 0,001.
[9] Prueba de heterogeneidad: X^2=1.51, p=0.91, I^2= 0%. Prueba efecto general: Z=2.84 , p= 0,004.
[10] Prueba de heterogeneidad: X^2=3.9, p=0.05, I^2= 74.6%. Prueba efecto general: Z=0.64 , p= 0,52.
[11] Prueba de heterogeneidad: X^2=5.50, p=0.14, I^2= 45.5%. Prueba efecto general: Z=0.65 , p= 0,51.
[12] Prueba de heterogeneidad: X^2=1,78 , p=0.62, I^2= 0%. Prueba efecto general: Z=1.65 , p= 0,10.
[13] Prueba de heterogeneidad: X^2=0.41, p=0.81, I^2= 0%. Prueba efecto general: Z= 0.86 , p= 0,39

Tabla 7.8.1 Manejo quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE , 2011
Fecha de búsqueda: 25 de febrero de 2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colorrectalcon metástasis sincrónicas	Tratamiento de metástasis sincrónicas	Estancia hospitalaria Morbilidad postoperatoria Supervivencia a 5 años	Dar prioridad al tratamiento para controlar los síntomas si en algún momento el paciente tiene síntomas del tumor primario. Si los tumores primarios y metastásicos son considerados resecables, el equipo multidisciplinario debería considerar el tratamiento inicial sistémico seguido de cirugía, después de una discusión exhaustiva con el paciente. La decisión sobre si las operaciones se realizan al mismo tiempo o de	Hay poca evidencia relacionada con la efectividad del tratamiento de metástasis sincrónicas cuando son tratadas antes, después o al mismo que el tumor primario y se considera su evidencia de estudios retrospectivos primarios. Hay dos revisiones sistemáticas de estudios retrospectivos (Hillingso and Jorgensen, 2009; Scheer et al., 2008), un ensayo aleatorizado (Nordlinger et al., 2008) y tres estudios de casos retrospectivos, dos emparejados (Moug et al., 2010; Benoist et al., 2005) y una serie de casos no emparejada (Mentha et al., 2008). **Resección sincrónica versus resección por etapas** Una revisión sistemática bien realizada incluyó 16 estudios (Hillingso y Jorgensen, 2009) y una serie de casos más reciente (Moug et al., 2010) comparó los resultados de los pacientes sometidos a resección sincrónica y pacientes sometidos a resección por etapas de tumor primario y metástasis hepáticas; la evidencia fue considerada de baja calidad para todos los resultados según el sistema GRADE (ver mas adelante Tabla GRADE 1 descrita en la GPC NICE 2011). Un estimativo combinado fue posible en 8 de 11 estudios que reportaban la duración de estancias hospitalarias. La diferencia media reportada fue de -3.10 días (IC 95% -6.76 – 0.56) para los pacientes sometidos a resección sincrónica indicando que no hay diferencia entre los dos procedimientos en relación a la duración de la estancia hospitalaria. Hubo, sin embargo, una heterogeneidad estadísticamente significativa cuando se combinaban los estudios (I^2=92; X^2 = 82.85, p<0.0001) lo que indica que no es adecuado conducir un análisis combinado.	No descrito

			manera separada, debe ser valorada por el equipo multidisciplinario, en consulta con el paciente.	Los resultados del análisis combinado muestran que la resección sincrónica es significativamente mejor que la resección por etapas en relación a la morbilidad postoperatoria (OR=0.68, IC 95 % 0.49 – 0.81). En el cálculo de la diferencia de riesgo, no hubo diferencia significativa en el riesgo de mortalidad entre los dos grupos (Diferencia de riesgo, 0.01, IC 95% -0.01 a 0.04). No hubo diferencia significativa en la supervivencia a 5 años para pacientes sometidos a resección sincrónica versus pacientes sometidos con resección por etapas. **Quimioterapia preoperatoria seguido por cirugía versus cirugía sola** Para la quimioterapia preoperatoria seguido por cirugía versus cirugía sola, una revisión sistemática incluyó 7 estudios (Scheer et al., 2008) que se consideran relevantes y no todos los estudios incluidos son casos emparejados lo que significa que no hay comparación dentro del estudio individual. Lo anterior, junto con un estudio de serie de casos no emparejado (Mentha et al., 2008) y un ensayo clínico investigaron solo la supervivencia libre de enfermedad (Nordlinger et al., 2008) completan la evidencia de quimioterapia versus cirugía inmediata para pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas. Los resultados estaban disponibles para duración de la estancia hospitalaria, complicaciones relacionadas con el tumor en pacientes tratados inicialmente con quimioterapia, supervivencia global y supervivencia libre de progresión; la evidencia disponible fue de calidad muy baja a baja (vermás adelante Tabla GRADE 2 descrita en la GPC NICE 2011). Una serie de casos retrospectiva (Benoist et al., 2005) cuyo objetivo era determinar al mejor estrategia de tratamiento para pacientes con tumor primario asintomático y metástasis irresecables, informó un promedio de estancia hospitalaria en el grupo de quimioterapia de 11 días (DS= 10 días, rango= 2-52 días) versus 22 días (DS= 15 días, rango= 5-75 días)en el grupo de resección (p=0.003). La tasa de obstrucción intestinal reportada en los estudios incluidos osciló entre 5.6 – 29%;la proporción combinada de pacientes que desarrollaron obstrucción intestinal fue de 13.9% (IC 95% 9.6 – 18.8) (Scheer et al., 2008). Hemorragias debidas a tumor primario fue reportada en 4/7 estudios incluidos en la revisión sistemática y oscilaban entre 0 – 3.7%; la proporción combinada de pacientes que experimentaron sangrado debido al tumor primario fue de 3% (IC 95% 0.95 – 6%) (Scheer et al., 2008). Scheer et al. (2008) informó que para los pacientes que fueron sometidos a resección del tumor primario la supervivencia mediana osciló entre 14 – 23 meses versus 8.2 – 22 meses	

				para pacientes tratados con quimioterapia como primer tratamiento. Hazard ratio para supervivencia libre de progresión fue de 0.79 (IC 95% 0.62 – 1.02), p= 0.058 , lo cual corresponde a un aumento del 7.3% en la tasa de supervivencia libre de progresión a tres años del 28.1% (rango 21.3- 35.3) a 35.4% (rango 28.1 – 42.7) con quimioterapia y un incremento en la mediana de supervivencia libre de progresión de 11.7 meses a 18.7 meses (Nordlinger et al., 2008). El grupo desarrollador consideró que,,aunque la supervivencia global es importante para los pacientes, la calidad de vida presenta la misma importancia. El resultado de la mortalidad operatoria se consideró importante debido a que las recomendaciones están destinadas a preventir las muertes prematuras y la morbilidad a causa del impacto en este parámetro en la capacidad del paciente para tener otro tratamiento. La duración de la estancia hospitalaria no se consideró un desenlace útil debido a que se encuentra determinado por los procedimientos locales y no por la totalidad de los estudios, por lo tanto existe la posibilidad de un sesgo. El grupo desarrollador señaló que la evidencia de acuerdo con la evaluación metodológica presenta un grado muy bajo. A pesar de la falta de evidencia frente a una situación específica de tumor obstructivo, hubo un acuerdoen el grupo desarrollador que el tratamiento debe dar control a los síntomas. Debido a la falta de evidencia el grupo desarrollador cree que en la actualidad las decisiones de tratamiento de este tipo debenser tomadas por elequipo multidisciplinario, en consulta con el paciente. Los datos sobre el tratamiento sistémico inicial, sugieren que los pacientes que presentan estadio IV no obstructivo de los tumores primarios podrían beneficiarse en términos de calidad de vida y supervivencia global de este tratamiento. Por lo tanto, el grupo desarrollador decidió recomendar tener en cuenta el tratamiento sistémico inicial. El grupo desarrollador señaló que los resultados de cirugía, tales como morbilidad perioperatoria/mortalidad, fueron similares independientemetne de si la cirugía fue sincrónica o por etapas. Sin embargo, el grupo desarrollador en la valoración individual del paciente, si cualquiera de los procedimientos eran de alto riesgo, es preferible separar las cirugías a pesar de que la evidencia no ha mostrado diferencia en los desenlaces de estos grupos de pacientes.	

Tabla 7.8.2 Tabla GRADE descrita en la GPC NICE 2011 para evaluar estudios que reportan la estadía hospitalaria, morbilidad postoperatoria, mortalidad postoperatoria y supervivencia a cinco años

Valoración de la calidad							
No de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Calidad
Estancia Hospitalaria							
81	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	ninguna	MUY BAJA
Estancia Hospitalaria							
41	estudios observacionales	serio[2]	serio[4]	no serio	no serio	ninguna	MUY BAJA
Morbilidad							
135	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	MUY BAJA
Mortalidad							
146	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	MUY BAJA
Supervivencia a 5 años							
127	estudios	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	

	observacionales						MUY BAJA

[1] Un total de 11 estudios incluidos en la revisión sistemática reportaron estadías. 8/11 reportaron promedios de estancias hospitalarias con su desviación estándar, mientras que 3 estudios reportaron medianas de estancia hospitalaria (Hillingo y Jorgensen, 2009). Un solo estudio de caso retrospectivo emparejado, que no estaba incluido en la revisión sistemática cuando ésta se publicó posteriormente también reportó la mediana de estancia hospitalaria (Moug et al. 2010).

[2] Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática (Hillingson y Jorgensen, 2009) fueron estudios controlados retrospectivos con dos estudios basados en bases de datos prospectivas y los restantes sobre análisis retrospectivos de datos de pacientes. La calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron evaluados usando la escala Newcastle-Ottawa y solo los estudios con un puntaje de ocho o más fueron incluidos en la revisión; a pesar de esto, se considera que existen serias limitaciones en el diseño del estudio.

[3] Hubo una heterogeneidad estadísticamente significativa en el análisis combinado, la cual puede ser explicado por las diferencias en las poblaciones en cada tratamiento. Por ejemplo, la revisión reporta que la mayoría de los estudios incluidos reportaron diferencias entre los dos grupos de pacientes en relación a la cirugía, cáncer primario y enfermedad metastásica. En pacientes con resección de tumor primario del colon, todos los estudios incluidos reportaron cáncer al lado derecho o resección hepáticas menores curadas (cuña o segmentectomía) debido al menor número, metástasis pequeñas y unilobares, con mayor frecuencia como resultado de un procedimiento combinado, mientras que en pacientes sometidos a resecciones por etápas, las metástasis fueron a menudo mayores y más numerosas. La revisión reporta que a partir de los estudios incluidos, no parece existir una tendencia hacia la extensión de los criterios para resecciones sincrónicas en el tiempo y los nuevos estudios informaron un mayor número de hepatectomías mayores en los años más recientes (es decir, más de tres segmentos)

[4] Hay inconsistencia entre los cuatro estudios que reportan medianas de estancia hospitalaria; en 3/4 estudios reportant medianas de estancia hospitalaria más bajas en el grupo de resección sincrónica mientras que un estudio (Hillingso y Jorgensen, 2009) reportaron una mediana más corto de estancia hospitalria en el grupo de resección por etapas, aunque en este estudio, la mediana de estancia hospitalaria fuer similar en ambos grupos; 15 días en el grupo de resección por etapas y 18 días en el grupo de resección sincrónica.

[5] Un total de 12 estudios en la revisión sistemática reportaron una morbilidad postoperatoria y un estudio adicional (Moug et al.,2010) publicado después de la revisión sistemática reportó morbilidad post-operatoria y fue incluido en la valoración de la evidencia y en el forest plot.

[6] Un total de 13 estudios en la revisión sistemática reportaron mortalidad y un estudio adicional (Moug et al, 2010) publicado después de la revisión sistemática tambi en reportó mortalidad y fue incluido en la valoración de la evidencia y en el forest plot.

[7] Un total de 11 estudios en la revisión sistemática reportaron supervivencia a 5 años y un estudio adicional (Moug et al, 2010) publicado después de la revisión sistemática reportó supervivencia a 5 años y fue incluido en la valoración de la evidencia y en el forest plot.

Tabla 7.8.3 Tabla GRADE descrita en la GPC NICE 2011 para evaluar estudios que reportan la estadia hospitalaria, complicaciones relacionadas con tumor, supervivencia global y supervivencia libre de progresión

Valoración de la calidad							Calidad
No de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	
Estancia hospitalaria							
1	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	MUY BAJA
Complicaciones relacionadas con el tumor							
6	estudios observacionales	serio[2]	no serio	serio[3]	no serio	ninguna	MUY BAJA
Hemorragia							
4	estudios observacionales	serio[4]	no serio	serio[3]	no serio	ninguna	MUY BAJA
Supervivencia global							
6	estudios observacionales	serio[2]	no serio	serio[3]	no serio	ninguna	MUY BAJA
Supervivencia global							
1	estudios observacionales	muy serio[4]	no serio	no serio	no serio	ninguna	MUY BAJA
Supervivencia libre de progresión							
1	estudios aleatorizados	serio[5]	no serio	no serio	serio[6]	ninguna	BAJA

[1] Benoist et al. 2005 es un estudio de caso emparejado retrospectivo con un total de 59 pacientes y similar a estudios previos por lo cual es considerado un diseño con serias limitaciones. Este estudio incluyó una revisión sistemática (Scheer et al, 2008) sin embargo la estancia hospitalaria para los pacientes del grupo de cirugía del tumor primario no fue un resultado de interés para la revisión sistemática por lo tanto el estudio es evaluado independientemente de la revisión sistemática para el propósito de este resultado.
[2] Los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron estudios retrospectivos y consistían tanto en estudios comparativos como no comparativos.
[3] En algunos estudios se describía solo los resultados de la quimioterapia inicial incluida en la revisión sistemática, no hay información proporcionada por estos estudios sobre la secuencia del tratamiento.
[4] Este es un pequeño estudio (n=35) de series de caso retrospectivo con muy poca información dada en la publicación, ya que era una actualización de una serie inicial.
[5] La intervención bajo investigación significa que el estudio estaba sujeto a sesgo a través del tiempo, aunque se tomaron las medidas para abordar este tema.
[6] El número de eventos no se acumulan en la tasa esperada que resulta en un estudio de bajo poder estadístico.

Tabla 7.8.4 Resección quirúrgica de metástasis hepáticas versus no intervención quirúrgica u otra intervención quirúrgica (criocirugía, radiofrecuencia) en pacientes con cáncer colorrectal con solo metástasis hepáticas candidatos a resección

Valoración de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Resección quirúrgica de metástasis hepáticas	No intervención quirúrgica u otra intervención quirúrgica (criocirugía, radiofrecuencia)		
Supervivencia libre de enfermedad a largo término, Fedorowicz 2008										
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	serio[2]	ninguna[3]	5/60 (8.3%)	12/63 (19%)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Recurrencia de metástasis, Fedorowicz 2008										
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	serio[2]	ninguna[3]	57/60 (95%)	54/63 (85.7%)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Indican los autores que la generalizabilidad y la validez externa de la evidencia necesita ser considerada por los clínicos con precaución.
[2] No se describen intervalos de confianza.
[3] No se realizaron pruebas de heterogeneidad.

Tabla 7.8.5 Resección quirúrgica de tumor primario y quimioterapia versus quimioterapia sola en pacientes con cáncer colorrectal asintomáticos o con síntoma mínimos en estadio IV.

Valoración de la calidad							No de pacientes		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Resección quirúrgica del tumor primario y quimioterapia	Quimioterapia sola		
Supervivencia global, Stillwell 2010										
7	estudios observacionales[1,2]	serio[3]	serio[4]	no serio	no serio	ninguna	Rango de mediana: 14 a 23 meses[5]	Rango de mediana: 6 a 22 meses[6]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Estudios retrospectivos
[2] Series de caso
[3] La calidad metodológica puede ser variable dado que la temporalidad es retrospectiva.
[4] No describen los tipos de quimioterapia por separado.
[5] Prueba de heterogeneidad: Q=21.8, p=0.003, p<0.001.
[6] Prueba de heterogeneidad: Q=12, p=0.062, p<0.001.La heterogeneidad fue no significativa después de excluir del análisis el estudio de Scoggins.

Tabla 7.8.6 Hepatectomía repetida en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas recurrentes

Valoración de la calidad							Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Mediana		
Mortalidad global , Yan 2007									
17	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de información[5]	0 (0 a 5 o mayor)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia global desde la hepatectomía inicial , Yan 2007									
7	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de información[5]	51 (26 a 73)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia global desde la hepatectomía repetida , Yan 2007									
14	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de información[5]	34 (23 a 56)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Porcentaje de supervivencia al año , Yan 2007									
15	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de información[5]	87 (77 a 100)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Porcentaje de supervivencia a dos años , Yan 2007									
15	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de información[5]	65 (52 a 89)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Porcentaje de supervivencia a tres años , Yan 2007									
16	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de información[5]	50 (24 a 68)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

Porcentaje de supervivencia a cinco años , Yan									
12	estudios aleatorizados[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de información[5]	35 (21 a 49)[7]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Estudios de serie de casos.
[2] No se describen individualmente los tipos de diseños descriptivos.
[3] No describen claramente los tiempos de seguimiento.
[4] Debido a la heterogeneidad de los estudios no se calculan intervalos de confianza ni se realiza meta-análisis.
[5] No realizan pruebas para establecer sesgo de publicación.

Tabla 7.8.7 Metastasectomías pulmonares en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis pulmonares

Valoración de la calidad							Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Mediana de tiempo de supervivencia		
Supervivencia global, Pfannschmidt 2007									
17	Series de caso[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de información[5]	48 (41.1 a 56)[6]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia global a 5 años para pacientes con resección R0 o R1/2, Pfannschmidt 2007									
13	Series de caso[1]	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de información[5]	52.5 (38.3 a 63.7)[6]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Estudios de series de casos
[2] No se describen individualmente los tipos de diseños descriptivos.
[3] No describen claramente los tiempos de seguimiento.
[4] Debido a la heterogeneidad de los estudios no se calculan intervalos de confianza ni se realiza meta-análisis.
[5] No realizan pruebas para establecer sesgo de publicación.
[6] Se describe mediana de porcentaje de supervivencia global.

Tabla 7.8.8 Quimioterapia peri-operatoria más cirugía versus cirugía sola en pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV con metástasis hepáticas resecables

Valoración de la calidad							Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Relativo (IC 95%)		
Supervivencia global, Wieser 2010									
8	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	HR 0.94 (0.8 a 1.1)[2]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia global para quimioterapia intraarterial, Wieser 2010									
8	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	HR 1.0 (0.84 a 1.21)[3]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia global para quimioterapia Sistémica, Wieser 2010									
8	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	HR 0.94 (0.53 a 1.04)[4]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia global para quimioterapia intraarterial para resección R0, Wieser 2010									
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	sesgo de información[5]	HR 0.95 (0.78 a 1.16)[6]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia de recurrencia libre global, Wieser 2010									
9	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	HR 0.77 (0.67 a 0.88)[7]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia de recurrencia libre para quimioterapia intraarterial, Wieser 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	HR 0.78 (0.65 a 0.95)[8]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

Supervivencia de recurrencia libre para quimioterapia sistémica , Wieser 2010									
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	HR 0.75 (0.62 a 0.91)[9]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

[1] No se realiza la búsqueda de literatura en EMBASE.
[2] Prueba de heterogeneidad: X^2=8.14, p=0.26, I^2= 26%. Prueba efecto general: Z=0.78 , p= 0,43.
[3] Prueba de heterogeneidad: X^2=5.75, p=0.22, I^2= 30%. Prueba efecto general: Z=0.05 , p= 0,96.
[4] Prueba de heterogeneidad: X^2=0.02, p=0.88, I^2= 0%. Prueba efecto general: Z= 1.73 , p= 0,408
[5] No presentan pruebas de heterogeneidad para este resultado.
[6] p= 0,60.
[7] Prueba de heterogeneidad: X^2=9.35, p=0.23, I^2= 25%. Prueba efecto general: Z=3.85 , p= 0,0001.
[8] Prueba de heterogeneidad: X^2=8.61, p=0.07, I^2= 54%. Prueba efecto general: Z=2.51 , p= 0,01.
[9] Prueba de heterogeneidad: X^2=0.66, p=0.72, I^2= 0%. Prueba efecto general: Z2.93, p= 0,003.

Tabla7.8.9 Quimioterapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas

Valoración de la calidad							Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Mediana de tiempo de supervivencia (Rango)		
Supervivencia libre de enfermedad, Chua,2010									
12	estudios aleatorizados[1]	serio[2,3]	serio[4]	no serio	serio[5]	sesgo de información[6]	21 (11 a 40)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia global, Chua,2010									
13	estudios aleatorizados[1]	serio[2,3]	serio[4]	no serio	serio[5]	sesgo de información[6]	46 (20 a 67)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Se incluyen estudios aleatorizados y no aleatorizados.
[2] Incluyen estudios aleatorizados y no aleatorizados. No realizan cálculos para este desenlace por tipo de diseño.
[3] No se realiza la búsqueda en la base de datos EMBASE.
[4] Se incluyen diferentes tipos de tratamientos neoadyuvantes.
[5] Debido a la heterogeneidad de los estudios no se calculan intervalos de confianza ni se realiza meta-análisis.
[6] No realizan pruebas para establecer sesgo de publicación.

Tabla 7.8.10 Cirugía citoreductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria

Valoración de la calidad							Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global a tres años, Cao 2009								
4	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	Sesgo de publicación[2]	HR 0.55 (0.40 a 0.75)[3]	⊕⊕OO BAJA

[1] Solo incluyen literatura en inglés.
[2] No incluyen análisis de sesgo de publicación.
[3] Prueba de heterogeneidad: X^2=3.05, p=0.38, I^2= 1.6%. Prueba efecto general: Z=3.71, p= 0,0002.

Tabla 7.9.1 Indicación de la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE , 2011
Fecha de búsqueda: 25 de febrero de 2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

La evaluación de tecnología explica la laparoscopia y la diferencia entre la laparoscopia y laparoscopia asistida.

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colorrectal	Cirugía abierta versus cirugía laparoscópica	Tiempo de cirugía Estancia hospitalaria Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Recurrencia tumoral Dehiscencia	La resección laparoscopia (incluida la laparoscopia asistida) es recomendada como una alternativa a la resección abierta para individuos con cáncer colorrectal en quienes tanto la cirugía laparoscópica como la cirugía abierta se consideran adecuadas. La cirugía colorrectal laparoscópica debe ser realizada solo por cirujanos quienes han completado un entrenamiento apropiado en la técnica y que se realice el procedimiento	La evidencia de la guía NICE se basa en la evaluación de tecnología"Laparoscopic surgery for colorectal cáncer", NICE technology appraisal guidance 105 (NICE 2006). La revisión sistemática identificó 19 ensayos clínicos controlados (ECC) pertinentes para la evaluación. Un meta-análisis no publicado basado en datos de pacientes individuales de un subgrupo de pacientes (n=1536) de cuatro ensayos clínicos controlados fueron considerados. Este meta-análisis independiente fue remitido por un fabricante de dispositivos médicos –en calidad de consultor-de manera reservada previa a su publicación, y los resultados no son presentados en este documento. Ni el informe de evaluación, ni las comunicaciones de consultoría presentaron diferencia entre la cirugía laparoscópica y la cirugía asistida laparoscópicamente. No se identificaron datos de la cirugía laparoscópica asistida con puertos de manocomparados con la cirugía abierta. Cuando se comparó con la cirugía abierta, la cirugía laparoscópica fue asociada con un tiempo de cirugía mayor estadísticamente significativo(Diferencia de media ponderada [DMP] 40 minutos, IC al 95%: 32 a 48 minutos, basado en tres ensayos clínicos controlados) y una estancia hospitalaria más corta (DMP 2.6, IC al 95% 2.0 a 3.1 días, basado en cuatro ensayos clínicos controlados). Los resultados de la resección laparoscópica sugirieron una tendencia a disminuir el número de ganglios linfáticos recuperados (DMP -0.4, IC al 95% -1.4 a 0.6 nódulos, basados en tres Ensayos Clínicos Controlados), un incremento del riesgo de dehiscencia de la anastomosis(RR 1.13, IC al 95% 0.74 a 1.73, basado en ocho Ensayos	No descrito

			frecuentemente para mantener competencia. El criterio exacto debe ser determinado por los órganos profesionales nacionales pertinentes. La decisión sobre si los procedimientos (abierto o laparoscópico) se lleva a cabo debe hacerse después de una discusión entre el paciente y el cirujano. En particular, deberían considerar: la conveniencia de resección de la lesión por laparoscopia, los riesgos y beneficios de los dos procedimientos, la experiencia del cirujano en ambos procedimientos.	Clínicos Controlados) y un menor riesgo de mortalidad operatoria y mortalidad a 30 días (basado en tres Ensayos Clínicos Controlados (ECC) comparado con la resección abierta, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Siete ECC y el meta-análisis basado en datos de pacientes individuales reportó la supervivencia global. Los datos primarios se obtuvieron en seis ECC y contribuían al meta-análisis sin mostrar una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global en la resección laparoscópica y cirugía abierta (RR 1.03, IC al 95% 0.98 a 1.09). Sin embargo, en los ECC había diferentes periodos de seguimiento que iban de 1 a 108 meses, y la proporción de eventos en lugar de tiempo al evento fueron analizados. Los resultados de supervivencia a tres años del séptimo ECC (Ensayo CLASICC) no ha sido publicado y hay muy poca información disponible acerca de estos resultados. Cinco ECC y el meta-análisis basados en datos de pacientes individuales reportó supervivencia libre de enfermedad. Los datos estaban disponibles para cuatro ECCs – el meta-análisis no presentó una diferencia estadísticamente significativa entre la cirugía laparoscópica y la cirugía abierta (RR 1.01, IC al 95%:0.95 a 1.07).Los resultados de supervivencia a largo plazo en el quinto ECC (Ensayo CLASICC) no se han publicado y hay muy poca información disponible acerca de estos resultados. Cinco ECC y el meta-análisis basados en datos de pacientes informaron recurrencia tumoral. Dos de los ECCs reportaron tasas de eventos de cero para ambos grupos quirúrgicos. En el meta-análisis de los cinco estudios remanentes, no hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos tipos de cirugía (RR combinado 0.92, IC al 95%0.74 a 1.14). Ocho ECCs contienen información sobre la recurrencia en el sitio del puerto; solo hay tres eventos reportados. Algunos pacientes que inicialmente fueron aleatorizados a cirugía laparoscópica fueron sometidos intra-operatoriamente a resección abierta. Once ECCs reportaron tasas de conversión: la tasa global promedio fue de 20%. Tres ECCs reportaron resultados separados para pacientes con cambio intra-operatorio de abordaje quienes parecían tener una mayor pérdida de sangre, requieren una hospitalización más larga y presentan un riesgo mayor de recurrencia tumoral que los pacientes que se sometieron al procedimiento laparoscópico o abierto según lo previsto. La dehiscencia anastomótica fue el único resultados que no presentó datos suficientes para llevar a cabo un meta-análisis estratificado según la ubicación del cáncer (es decir, para establecer diferencias de la efectividad clínica en los cánceres de colon y recto). El riesgo	

				mayor de dehiscencia de anastomosis al comparar la resección laparoscópica versus resección abierta fue similar para el cáncer de colon y recto (RR combinado para cáncer de colon 1.27, IC al 95% 0.70 a 2.31, cuatro estudio,RR combinado para cáncer de recto, 1.25 , IC al 95%: 0.63 a 2.46, dos estudios). Solo dos ECCs reportaron un análisis de subgrupo para estadio de cáncer en la supervivencia global. Ambos estudios reportaron que no había diferencias estadísticamente significativas en la diferencia de la supervivencia global entre los pacientes llevados a cirugía laparoscópica y los llevados a cirugía abierta en estadios I, II o III. Las comunicaciones remitidas por los fabricantes y los profesionales consultados sostenían que a largo plazo los resultados clínicos a largo plazo entre la cirugía colorrectal abierta y laparoscópica son equivalentes, mientras que a corto plazo los resultados clínicos favorecen el abordaje laparoscópico.	

Tabla 7.9.2Indicación de la cirugía abierta o cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer colorrectal

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colorrectal	Cirugía abierta versus cirugía laparoscópica	Experiencia del cirujano	Cuando proceda, la cirugía colorrectal laparoscópica debe ser considerada.	La evidencia sugiere que las ventajas de la cirugía laparoscópica se relacionan con resultados a corto plazo en lugar de resultados a largo plazo, pero los ECC indican que es oncológicamente segura (Kuhry et al. 2008). Sin embargo, es esencial que si la cirugía laparoscopia es usada, los principios oncológicos sean adoptados así como los cirujanos estén plenamente capacitados en esta técnica.	I – A
				Cáncer rectal	
Pacientes con cáncer de recto	Cirugía abierta versus cirugía laparoscópica	Recidiva local Supervivencia	En los pacientes sometidos a cirugía para cáncer rectal puede ser considerada la cirugía laparoscópica.	En la actualidad hay muy buena evidencia de que la calidad de la cirugía está fuertemente correlacionada con la recidiva local y la supervivencia (Quirke et al. 2009), y, como en el cáncer de colon, los resultados a corto y largo plazo dependen del grado de especialización y experiencia del cirujano (McArdle & Hole 2004). Por lo tanto, todos los pacientes sometidos a cirugía radical para cáncer rectal deberían tener escisión mesorrectal por un cirujano especialista adecuadamente entrenado	VI –A
				Las mismas consideraciones relacionadas con la cirugía laparoscópica para cáncer de colon aplican al cáncer rectal (I- B).Sin embargo, se debe considerar que una reciente revisión Cochrane concluye que la cirugía laparoscópica para recto superior es factible, pero se requieren más ensayos aleatorizados que valoren los resultados a largo plazo (Kuhry et al. 2008).	I -B

Tabla 7.9.3 Cirugía abierta vs Cirugía laparoscópica en pacientes con Cáncer colorrectal

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía abierta	Cirugía laparoscópica	Relativo (IC 95%)		
Mortalidad global, Ma 2011											
10	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[1]	397/1672 (23.7%)	347/1383 (25.1%)	OR 0.87 (0.73 a 1.73)[2]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Mortalidad global, Tjandra 2006											
6	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[3]	ninguna[4]	13/2020 (0.64%)	35/1744 (2%)	OR 0.33 (0.16 a 0.72)[5]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Mortalidad global, Reza 2006											
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[6]	156/733 (21.3%)	173/718 (24.1%)	OR 0.81 (0.58 a 1.11)[7]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Mortalidad global, Murray 2006											
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[8]	6/339 (1.8%)	7/326 (2.1%)	RR 0.84 (0.29 a 2.47)[9]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Mortalidad relacionada con cáncer colorrectal, Ma 2011											

10	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[1]	250/1492 (16.8%)	233/1225 (19%)	OR 0.82 (0.66 a 1.02)[10]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Mortalidad relacionada con cáncer colorrectal, Jackson 2007											
6	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[11]	ninguna[12]	Sin dato	Sin dato	RR 0.80 (0.62 a 1.04)[13]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Mortalidad relacionada con cáncer colorrectal, Reza 2006											
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[14]	sesgo de publicación[6]	41/298 (13.8%)	47/290 (16.2%)	OR 0.70 (0.28 a 1.72)[15]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Mortalidad temprana, Abraham, 2007											
2	estudios observacionales	serio[16]	no serio	no serio	no serio	ninguna[8]	Sin dato	Sin dato	OR 1.07 (0.67 a 1.69)[17]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Mortalidad 30 días postoperatorios, Murray 2006											
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[8]	9/1011 (0.89%)	15/992 (1.5%)	RR 0.57 (0.25 a 1.29)[18]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia global, Lourenco 2008											
5	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[6]	684/843 (81.1%)	0%	RR 1.03 (0.98 a 1.09)[19]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia global, Murray 2006											
6	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[8]	684/843 (81.1%)	655/827 (79.2%)	RR 1.03 (0.98 a 1.09)[20]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia libre de enfermedad, Lourenco 2008											

4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[6]	513/683 (75.1%)	0%	RR 1.01 (0.95 a 1.07)[21]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia libre de enfermedad, Murray 2006											
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[8]	513/683 (75.1%)	496/666 (74.5%)	RR 1.01 (0.95 a 1.07)[22]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia global, Ma 2011											
13	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[1]	330/1899 (17.4%)	288/1595 (18.1%)	OR 0.92 (0.77 a 1.11)[23]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Recurrencia global, Liang 2008											
9	Estudios aleatorizados	no serio	serio[24]	no serio	no serio	ninguna	183/1232 (14.9%)	190/1242 (15.3%)	OR 0.93 (0.71 a 1.21)[25]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia global, Jackson 2007											
6	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[11]	ninguna[12]	Sin dato	Sin dato	RR 0.90 (0.73 a 1.1)[13]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia global, Reza 2006											
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[6]	132/733 (18%)	143/718 (19.9%)	OR 0.88 (0.61 a 1.27)[26]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia global, Murray 2006											
7	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[8]	135/789 (17.1%)	144/765 (18.8%)	RR 0.92 (0.74 a 1.14)[27]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

Recurrencia local, Ma 2011											
10	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[1]	86/1431 (6%)	79/1135 (7%)	OR 0.81 (0.59 a 1.12)[28]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Recurrencia local , Liang 2008											
7	Estudios aleatorizados	no serio	serio[24]	no serio	no serio	ninguna	34/680 (5%)	43/679 (6.3%)	OR 0.80 (0.5 a 1.29)[29]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia de metástasis a distancia, Liang 2008											
6	Estudios aleatorizados	no serio	serio[24]	no serio	no serio	ninguna	65/579 (11.2%)	71/584 (12.2%)	OR 0.90 (0.62 a 1.29)[30]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

[1] Presentan funnel plot simétrico.
[2] Prueba de heterogeneidad (x^2= 5.25, p=0.63, I^2= 0%); p=0.11
[3] El estudio de Milson reporta imprecisión.
[4] Sesgo de publicación no significativa.
[5] Prueba de heterogeneidad (p=0.30); p=0.005.
[6] No incluyen pruebas de sesgo de publicación.
[7] Prueba de heterogeneidad (x^2= 4.08, p=0.25, I^2= 26.5%); p=0.19
[8] No hay descripción de sesgo de publicación para mortalidad.
[9] Prueba de heterogeneidad (x^2= 1.02, p=0.31, I^2= 2%); p=0,75
[10] Prueba de heterogeneidad (x^2= 7.04, p=0.32, I^2= 14.8%); p=0.07
[11] El estudio de Kaiser presenta gran imprecisión.
[12] Evaluan heterogeneidad y sesgo de publicación.
[13] Modelo de efectos fijos.
[14] Se presenta imprecisión en los estudios primarios.
[15] Prueba de heterogeneidad (x^2= 6.15, p=0.05, I^2= 67.5%); p=0.44
[16] Solo se incluyeron estudios en idioma inglés.
[17] p=0.787, Modelo de efectos fijos.
[18] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.07, p=0.97, I^2= 0%); p=0,18.
[19] Prueba de heterogeneidad (x^2= 1.98, p=0.74, I^2= 0%); p= 0.28.

[20] Prueba de heterogeneidad (x^2= 1.98, p=0.74, I^2= 0%); p=0,28.
[21] Prueba de heterogeneidad (x^2= 7.27, p=0.06, I^2= 58.7%); p= 0.83.
[22] Prueba de heterogeneidad (x^2= 7.27, p=0.06, I^2= 58.7%); p=0,83.
[23] Prueba de heterogeneidad (x^2= 10.03, p=0.53, I^2= 0%); p=0.34
[24] Existe heterogeneidad no explicada. En el meta-análisis no es claro la descripción del número de pacientes con cáncer de colon y de manera separada con cáncer de recto
[25] Prueba de heterogeneidad (x^2= 9.09, p=0.34, I^2= 11.9%); p=0,58
[26] Prueba de heterogeneidad (x^2= 4.32, p=0.23, I^2= 30.5%); p=0.51
[27] Prueba de heterogeneidad (x^2= 4.84, p=0.30, I^2= 17.3%); p=0,44.
[28] Prueba de heterogeneidad (x^2= 8.92, p=0.44, I^2= 0%); p= 0.20.
[29] Prueba de heterogeneidad (x^2= 5.10, p=0.53, I^2= 0%); p=0.36
[30] Prueba de heterogeneidad (x^2= 2.55, p=0.77, I^2= 0%);p=0.56

Tabla 7.9.4 Cirugía abierta versus Cirugía laparoscópica en pacientes con Cáncer de colon

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de studios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía abierta	Cirugía laparoscópica	Relativo (IC 95%)		
Mortalidad global Kahnamoui, 2007											
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	ninguna	123/608 (20.2%)	138/586 (23.5%)	OR 0.757 (0.516 a 1.108)[2]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Mortalidad global, Bai 2010											
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna	268/1075 (24.9%)	283/1072 (26.4%)	RR 0.92 (0.76 a 1.12)[3]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Recurrencia global, Kahnamoui, 2007											
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	ninguna	1/159 (0.63%)	0/149 (0%)	OR 1.359 (0.21 a 8.803)[4]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia global, Bai 2010											
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[5]	ninguna	208/1075 (19.3%)	214/1072 (20%)	RR 0.96 (0.78 a 1.19)[6]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia local, Kahnamoui, 2007											
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	ninguna	7/201 (3.5%)	19/187 (10.1%)	OR 0.388 (0.17 a 0.886)[7]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

Recurrencia local, Bai 2010											
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna	43/1075 (4.1%)	47/1072 (4.4%)	RR 0.91 (0.59 a 1.39)[8]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Recurrencia de metástasis a distancia, Bai 2010											
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna	138/1075 (12.8%)	150/1072 (13.9%)	RR 0.90 (0.7 a 1.16)[9]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Mortalidad relacionada con cáncer de colon , Ma 2011											
6	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna[10]	173/977 (17.7%)	162/823 (19.7%)	OR 0.85 (0.66 a 1.09)[11]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Mortalidad relacionada con cáncer de colon, Kahnamoui, 2007											
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	ninguna	67/608 (11%)	91/586 (15.5%)	OR 0.668 (0.475 a 0.94)[12]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA

[1] Se incluyen estudios con amplio intervalo de confianza.
[2] Prueba de heterogeneidad (x^2= 3.78 p=0.28)
[3] Prueba de heterogeneidad (x^2= 3.50, p=0.17); I^2= 42.9%.
[4] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.35, p=0.94
[5] Presenta alto grado de heterogeneidad.
[6] Prueba de heterogeneidad (x^2= 5.13, p=0.08); I^2= 61%.
[7] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.81, p=0.93)
[8] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.58, p=0.75); I^2= 0%.
[9] Prueba de heterogeneidad (x^2= 2.15, p=0.34); I^2= 7%.
[10] Presentan funnel plot simétrico.
[11] Prueba de heterogeneidad (x^2= 6.19, p=0.29, I^2= 19.2%); p=0.20.
[12] Prueba de heterogeneidad (x^2= 2.55, p=0.28)

Tabla 7.9.5 Cirugía abierta vs Cirugía laparoscópica en pacientes con Cáncer de recto

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía abierta	Cirugía laparoscópica	Relativo (IC 95%)		
Mortalidad global, Ohtani 2011											
7	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	158/602 (26.2%)	137/546 (25.1%)	RR 0.80 (0.6 a 1.07)[2]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Mortalidad global, Gao 2006											
9	Estudios aleatorizados	muy serio[1,3]	no serio	no serio	serio[4]	sesgo de publicación[5]	1/254 (0.39%)	2/325 (0.62%)	OR 0.69 (0.09 a 5.34)[6]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Mortalidad relacionada con cáncer de recto, Ohtani 2011											
5	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	47/447 (10.5%)	42/335 (12.5%)	RR 0.71 (0.45 a 1.12)[7]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia global, Ohtani 2011											
7	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	134/656 (20.4%)	99/506 (19.6%)	RR 0.93 (0.68 a 1.25)[8]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia local, Ohtani 2011											
7	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	muy serio[9]	ninguna	45/739	40/598	RR 0.83 (0.52 a	⊕⊕OO	CRITICA

							(6.1%)	(6.7%)	1.31)[10]	BAJA	
Recurrencia local, Huang 2011											
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[16]	6/233 (2.6%)	11/230 (4.7%)	RR 0.55 (0.22 a 1.4)[17]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Recurrencia de metástasis a distancia, Ohtani 2011											
7	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	91/657 (13.9%)	71/509 (13.9%)	RR 0.89 (0.63 a 1.27)[11]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia libre de enfermedad a tres años luego de la cirugía, Ohtani 2011											
2	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	367/535 (68.6%)	202/283 (71.4%)	RR 0.90 (0.66 a 1.24)[12]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Supervivencia libre de enfermedad a cinco años luego de la cirugía, Ohtani 2011											
4	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	296/448 (66.1%)	259/375 (69.1%)	RR 1.17 (0.85 a 1.61)[13]	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Calidad de vida disfunción urinaria, Ohtani 2011											
3	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[9]	ninguna	37/267 (13.9%)	18/219 (8.2%)	RR 1.11 (0.57 a 2.19)[14]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Calidad de vida disfunción sexual, Ohtani 2011											
2	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[9]	ninguna	38/106 (35.8%)	10/72 (14.1%)	RR 4.06 (0.73 a 22.52)[15]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia de laparoscopia, Anderson 2008											
13	Estudios	serio[18]	serio[19]	no serio	no serio	ninguna	-	-	Porcentaje	⊕⊕OO	CRITICA

	aleatorizados								en el rango de 42 a 91	BAJA	
Supervivencia de cirugía abierta, Anderson 2008											
13	Estudios aleatorizados	serio[18]	serio[19]	no serio	no serio	ninguna	-	-	Porcentaje en el rango de 21 a 93	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia global a tres años , Huang 2011											
4	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[9]	sesgo de publicación[16]	-	-	HR 0.76 (0.54 a 1.07)[20]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Supervivencia libre de enfermedad a tres años , Huang 2011											
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[9]	sesgo de publicación[16]	-	-	HR 1.16 (0.61 a 2.2)[21]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

[1] Solo incluyen estudios en idioma inglés.
[2] Prueba de heterogeneidad (x^2= 3.33, p=0.50, I^2= 0%
[3] No describen los criterios de inclusión y exclusión.
[4] No se presenta funnel plot, por lo tanto no se puede establecer los intervalos de confianza de los ensayos clínicos controlados.
[5] No realizan pruebas para identificar sesgo de publicación.
[6] Prueba de heterogeneidad: p=0.51, valor p diferencia de grupos = 0.72.
[7] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.38, p=0.83, I^2= 0%
[8] Prueba de heterogeneidad (x^2= 2.12, p=0.91, I^2= 0%
[9] Incluyen estudios con amplios intervalos de confianza.
[10] Prueba de heterogeneidad (x^2= 3.56, p=0.83, I^2= 0%
[11] Prueba de heterogeneidad (x^2= 2.91, p=0.71, I^2= 0%
[12] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.24, p=0.62, I^2= 0%
[13] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.63, p=0.89, I^2= 0%
[14] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.99, p=0.61, I^2= 0%
[15] Prueba de heterogeneidad (x^2= 2.35, p=0.13, I^2= 57%
[16] Los autores indican que realizan pruebas de regresión ponderada pero no presentan sus resultados.
[17] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.88, p=0.83, I^2= 0%]), p=0.21

[18] Combinación de estudios aleatorizados y no aleatorizados.
[19] No es claro el tipo de supervivencia descrita por los autores.
[20] Prueba de heterogeneidad (p=0.95, I^2= 0%), p=0.11.
[21] Prueba de heterogeneidad (p=0.83, I^2= 0%), p=0.64.

Tabla 7.9.6 Cirugía robótica vs Cirugía laparoscópica en pacientes con Cáncer de recto

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía robótica	Cirugía laparoscópica	Relativo (IC 95%)		
Tiempo quirúrgico, Lin 2011											
41	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de publicación[5]	137	262	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Tiempo quirúrgico,Trastulli 2011											
71	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[7]	ninguna	341	461	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Conversión, Lin 2011											
61	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	sesgo de publicación[5]	5/268 (1.9%)	30/393 (7.6%)	OR 0.25 (0.11 a 0.58)[9]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Conversión, Trastulli 2011											
71	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	ninguna	7/341 (2.1%)	35/467 (7.5%)	OR 0.26 (0.12 a 0.57)[10]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Días de estancia hospitalaria, Lin 2011											

31	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de publicación[5]	67	121	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Días de estancia hospitalaria, Trastulli 2011											
71	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	ninguna	341	461	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Nodos linfáticos recolectados, Lin 2011											
41	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de publicación[5]	137	262	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Nodos linfáticos recolectados, Trastulli 2011											
71	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	no serio	ninguna	341	467	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Resección del margen circunferencial positivo, Lin 2011											
31	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de publicación[5]	2/118 (1.7%)	6/189 (3.2%)	OR 0.54 (0.12 a 2.39)[15]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Resección del margen circunferencial positivo, Trastulli 2011											
61	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	ninguna	22/316 (6.96%)	32/424 (7.54%)	OR 0.80 (0.34 a 1.90)[16]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Resección del margen distal, Lin 2011											
31	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de publicación[5]	99	178	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

Pérdida sanguínea, Lin 2011											
21	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de publicación[5]	67	121	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Goteo anastomótico, Trastulli 2011											
71	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	ninguna	22/316 -7%	32/424 (7.5%)	OR 0.91 (0.52 a 1.61)[19]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Infección de la herida, Trastulli 2011											
41	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	ninguna	5/192 (2.6%)	9/246 (3.7%)	OR 0.80 (0.26 a 2.46)[20]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Dias en iniciar transito intestinal con gases, Lin 2011											
21	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	sesgo de publicación[5]	67	121	-	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Morbilidad global, Trastulli 2011											
21	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	ninguna	30/152 (19.7%)	42/223 (18.8%)	OR 0.94 (0.55 a 1.58)[22]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Mortalidad global, Trastulli 2011											
41	estudios observacionales	serio[2]	serio[3]	no serio	serio[4]	ninguna	1/147 (0.68%)	1/226 (0.44%)	OR 1.29 (0.08 a 21.47)[23]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Complicaciones, Lin 2011											

81	estudios observacionales	serio[2]	muy serio[3,24]	no serio	no serio	sesgo de publicación[5]	59/268 -22%	76/393 (19.3%)	OR 1.05 (0.71 a 1.55)[25]	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

* DMP: Diferencia de Medias Ponderada

[1] No es claro el diseño de cada estudio incluido.

[2] Incluyen diseños aleatorios y no aleatorios.

[3] En los criterios de elegibilidad no describen las características clínicas de los pacientes.

[4] El intervalo de confianza es amplio.

[5] No describen análisis de sesgo de publicación.

[6] Prueba de heterogeneidad (x^2= 93.41, p<0.00001, I^2= 96.8%); p=0.19.

[7] Algunos estudios favorecen a la cirugía robótica y otros a la cirugía laparoscópica.

[8] Prueba de heterogeneidad (x^2= 140.58, p<0.00001, I^2= 96%); p=0.20.

[9] Prueba de heterogeneidad (x^2= 1.46, p=0.92, I^2= 0%); p=0.001.

[10] Prueba de heterogeneidad (x^2= 3.12, p=0.68, I^2= 0%); p=0.0007.

[11] Prueba de heterogeneidad (x^2= 11.49, p=0.003, I^2= 82.6%); p=0.97.

[12] Prueba de heterogeneidad (x^2= 15.48, p=0.02, I^2= 61%); p=0.23.

[13] Prueba de heterogeneidad (x^2= 5.24, p=0.16, I^2= 42.7%); p=0.46.

[14] Prueba de heterogeneidad (x^2= 10.07, p=0.12, I^2= 40%); p=0.58.

[15] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.21, p=0.90, I^2= 0%); p=0.42.

[16] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.94, p=0.92, I^2= 0%); p=0.62.

[17] Prueba de heterogeneidad (x^2= 5.62, p=0.06, I^2= 64.4%); p=0.46.

[18] Prueba de heterogeneidad (x^2= 2.14, p=0.14, I^2= 53.2%); p=0.24.

[19] Prueba de heterogeneidad (x^2= 5.78, p=0.45, I^2= 0%); p=0.76.

[20] Prueba de heterogeneidad (x^2= 0.37, p=0.95, I^2= 0%); p=0.70.

[21] Prueba de heterogeneidad (x^2= 3.66, p=0.06, I^2= 72.7%); p=0.65.

[22] p=0.95.

[23] p=0.86.

[24] No se describen el tipo de complicaciones agregadas.

[25] Prueba de heterogeneidad (x^2= 4.15, p=0.76, I^2= 0%); p=0.82.

Tabla 8.2.1Tratamiento neoadyuvanteen pacientes con cáncer de recto

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE , 2011
Fecha de búsqueda: 25 de febrero de 2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con tumor primario rectal resecable en la presentación	Radioterapia preoperatoria de curso corto versus cirugía sola Quimioterapia preoperatoria versus radioterapia preoperatoria de curso corto	Supervivencia libre de enfermedad Supervivencia global Calidad de vida Control local	No ofrecer radioterapia preoperatoria de curso corto o quimiorradioterapia a pacientes con cáncer rectal operable de bajo riesgo (ver tabla para grupos de riesgo), a menos que sean parte de un ensayo clínico. Ofrecer quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo antes de la cirugía para permitir respuesta tumoral y reducción del tamaño tumoral, (en lugar de la radioterapia preoperatoria de curso corto) para pacientes	**Radioterapia preoperatoria de curso corto versus cirugía sola.** La evidencia para esta comparación comprende una revisión sistemática (Wong et al., 2007) y datos desde seguimientos a largo término de dos ensayos aleatorizados (Peeters et al., 2007; Birgisson et al., 2005). Además hay una revisión sistemática (Birgisson et al., 2007) que valora los efectos adversos tardíos de la radioterapia preoperatoria (y postoperatoria) en pacientes tratados por cáncer rectal. La evidencia fue considerada de moderada a alta calidad según sistema GRADE (ver más adelante Tabla 8.2.2). Wong et al. (2007) calculó un Hazard Ratio combinado para supervivencia global a partir de 14 estudios de HR: 0.93 [IC 95%: 0.87-1.0] (p=0.04) en favor de la radioterapia preoperatoria de curso corto versus solo cirugía, sin embargo esto no puede replicarse usando datos de pacientes individuales. Datos a largo término de un estudio de Microcirugía endoscópica transanal no encontró una diferencia significativa en la tasa de supervivencia global entre los pacientes con radioterapia preoperatoria de curso corto comparada con pacientes quienes presentaron cirugía sola (64.2% versus 63.5%) (Peeters et al., 2007). Datos combinados para supervivencia libre de enfermedad indicaron una ventaja de la radioterapia preoperatoria de curso corto en la mejoría de la supervivencia libre de enfermedad ((HR: 0.87 [IC 95%: 0.78-0.98] (p=0.02)) pero hay una alta heterogeneidad entre los estudios por lo cual los resultados no son confiables. Los datos para la recurrencia local presentaron una alta heterogeneidad y no fue apropiada una combinación de los resultados. Sin embargo, datos adecuados muestran una reducción global en la tasa de malignidad	No descrito

			con cáncer rectal operable de alto riesgo (ver tabla para grupos de riesgo).	secundaria a favor de radioterapia preoperatoria de curso corto (HR: 0.89 [IC 95%: 0.82- 0.97] (p<0.001)). El efecto secundario de mayor frecuencia en la radioterapia preoperatoria de curso corto fue diarrea. Los pacientes en el grupo de cirugía experimentaron menos toxicidad postquirúrgica. Peeters et al. (2007) analizó datos a largo término de un estudio de Microcirugía endoscópica transanal no encontró una diferencia significativa en la tasa de supervivencia global entre los pacientes con radioterapia preoperatoria de curso corto comparado con los pacientes del grupo de solo cirugía (64.2% versus 63.5%). No encontraron diferencias en la supervivencia específica para cáncer a cinco años en pacientes irradiados versus no irradiados (75.4% versus 72.4%). Sin embargo, hay una reducción del 49% en la recurrencia local (p<0.001) para pacientes irradiados pero no una diferencia significativa en la tasa de recurrencia a distancia después de cinco años de seguimiento. La comparación de calidad de vida mostró una tendencia no significativa hacia peores resultados en pacientes irradiados. No se presentó mas cicatrices del esfínter anal en este grupo (33%) cuando se comparó con el grupo no irradiado (13%) y la mayoría presentó algún grado de incontinencia. Birgisson et al. (2005) observó un riesgo incrementado de infecciones en el grupo irradiado durante los primeros seis meses después del tratamiento (RR: 7.67 (IC 95%: 1.76-33.39)) y similitud en diagnósticos gastrointestinales (RR: 2.57 [IC 95%: 1.55-4.26]). Hay un incremento en el riesgo de infección no específica (n=10; RR: 8.06 [IC 95%: 1.02-63.69]) en el grupo irradiado aunque el riesgo de arritmia cardiaca se redujo (RR: 0.57 [IC 95%: 0.36-0.91]). En relación a diagnósticos gastrointestinales, el aumento de riesgos relativos fue observado en pacientes irradiados por obstrucción intestinal, náuseas y dolor abdominal no específico mientras el riesgo de hernia inguinal fue más bajo. Stephens et al. (2010) condujo un estudio controlado aleatorizado de calidad de vida en la que comparó la radioterapia preoperatoria de curso corto más cirugía versus cirugía y quimioterapia postoperatoria (si el tumor se encontraba dentro de 1 mm del margen de resección). Los participantes del estudio completaron dos cuestionarios (MOS SF-36 y QLQ-CR38) al inicio (n=1208), cada tres meses durante el primer año y cada seis meses hasta el tercer año (n=563 en el segundo año). En el efecto principal, el tratamiento irreversible que reduce la calidad de vida fue la disfunción sexual (p<0.001 para hombres, independiente de su grupo, entre el inicio y los tres meses) causada principalmente por la cirugía pero exacerbada por radioterapia (p<0.001 a los seis meses entre grupos). Hay una respuesta insuficiente en el grupo de mujeres para este resultado. En la función intestinal en pacientes sin estoma (o aquellos con un estoma temporal) no hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, el análisis por subgrupos sugirió que los pacientes del grupo con radioterapia preoperatoria de curso corto mas cirugía pudo haber experimentado un	

				incremento en "liberación involuntaria de heces", incluso dos años posterior al tratamiento (p=0.007). Generalmente, no hay diferente significativa en los grupos de tratamiento en la salud general global o calidad de vida. Aunque la calidad en el ensayo de estos datos fue buena, la pérdida de sensibilidad de los instrumentos de calidad de vida en los cuestionarios aplicados puede haber sido más sensible para detectar diferencias en los resultados. **Quimiorradioterapia preoperatoria versus radioterapia preoperatoria de curso corto** La evidencia para esta comparación comprende cuatro artículos (Pietrzak et al., 2007, Bujko et al., 2004, Bujko et al., 2005 and Bujko et al., 2006) que reportan diferentes resultados del mismo estudio comparando la quimiorradioterapia preoperatoria fraccionada versus radioterapia preoperatoria de curso corto. La evidencia fue considerada de alta calidad con el sistema GRADE(Ver más adelante Tabla GRADE 2 descrita en la GPC NICE 0011). Bujko et al. (2006) reportó una diferencia no significativa en la tasa de supervivencia a cuatro años (HR: 1.01 [IC 95%: 0.69-1.48]) ni en la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años (HR: 0.96 [IC 95%: 0.69-1.35]) entre los pacientes que habían recibido quimiorradioterapia preoperatoria comparada con radioterapia preoperatoria de curso corto. No hubo diferencia significativa en la incidencia de recurrencia local a cuatro años (HR: 0.65 [IC 95%: 0.32-1.28]), la incidencia cruda de enfermedad metastásica, toxicidad tardía (RR: 1.05 [IC 95%: 0.72-1.53]) o toxicidad tardía severa (RR: 1.43 [IC 95%: 0.67-3.07]). Bujko et al. (2004) no encontró una diferencia en la tasa de preservación del esfínter entre los pacientes que habían recibido radioterapia preoperatoria de curso corto y aquellos con quimiorradioterapia preoperatoria (61% versus 58%). Bujko et al. (2006) no encontró diferencia en la tasa de complicaciones postoperatorias o complicaciones severas, incluyendo la muerte, entre comparadores pero, infortunadamente, debido a que este no fue el resultado primario, el estudio no tenía poder para detectar una diferencia entre las intervenciones. Pietrzak et al., 2007 específicamente valoró la calidad de vida y no observó diferencia significativa en los puntajes promedios de la salud global/ calidad de vida (p=0.22) o por función anorrectal y sexual en pacientes con quimiorradioterapia preoperatoria o radioterapia preoperatoria de curso corto. Aproximadamente dos tercios de pacientes presentaron incontinencia fecal y gases, urgencia e inhabilidad para diferenciar entre heces y gases. Aproximadamente dos tercios de los encuestados afirmó que las alteraciones en la función anorrectal presentaba un impacto negativo en su calidad de vida, un 20% afirma un impacto considerable. La función anorrectal fue estimada como "buena" o "muy buena" en un 41% de los pacientes con radioterapia preoperatoria de curso corto frente a un 37% en los pacientes con quimiorradioterapia preoperatoria (p=0.52). Dos por ciento (n=2) de los pacientes puntuaron la función anorrectal como "inaceptable" y lamentaron la no realización	

				de un estoma. No hay diferencia significativa entre los dos grupos en relación al impacto en la función sexual (p=0.56 para hombres; p=0.1 para mujeres). **Relación de la evidencia a las recomendaciones** El grupo desarrollador consideró que los resultados de control local y tanto la toxicidad a corto como a largo plazo son los más importantes debido a que hay claridad en los resultados y presentan un mayor impacto en los pacientes en su calidad de vida. El grupo desarrollador acordó que el desarrollo potencial de un segundo cáncer fue importante pero había insuficientes datos para describir recomendaciones. La calidad global de la evidencia fue de moderada a alta según GRADE. La evidencia mostró el uso histórico de la radioterapia, la cirugía y la imagen. El grupo desarrollador era consciente que la radioterapia pélvica está asociada con una significativa morbilidad a largo término y la probabilidad de morbilidad es independiente del riesgo del paciente de recurrencia local. Sin embargo, los beneficios potenciales de radioterapia dependen del riesgo del paciente de recurrencia local y por lo tanto los beneficios clínicos y los daños necesitan ser considerados para cada uno de los tres grupos de riesgo en la formulación de recomendaciones. El grupo desarrollador notó que para los pacientes de bajo riesgo de recurrencia local, la incidencia de la morbilidad a largo término de la radioterapia es mayor que el beneficio potencial. El grupo decidió no recomendar radioterapia en este grupo de pacientes. Para aquellos pacientes con riesgo moderado de recurrencia local, el grupo desarrollador concluyó que la evidencia en ambos tipos de tratamiento de radioterapia ofrece beneficios equivalentes en la reducción de recurrencia local y similares riesgos de morbilidad. El grupo desarrollador notó que aunque la radioterapia preoperatoria de curso corto era menos costosa y más conveniente para los pacientes, habrá individuos cuyas características tumorales en la resonancia magnética (por ejemplo cT3d en una pelvis estrecha masculina, la preocupación por la extensión en el compromiso de ganglios linfáticos) generará la inquietud de que el tumor puede ser límite entre moderado y alto riesgo de recidiva local. La opinión del grupo desarrollador basado en la experiencia clínica es que estos pacientes serían mejor tratados por quimioterapia seguido por cirugía diferida. Por lo tanto, se acordó que era inapropiado recomendar sola radioterapia preoperatoria de curso corto para este grupo de pacientes. El grupo desarrollador también reconoció que puede haber pacientes en el grupo de riesgo moderado que pueden elegir, después de una discusión de los riesgos, para no tener tratamiento preoperatorio, sino ir directamente a cirugía. Por lo tanto, se recomendó que ambas opciones de tratamiento puedan ser consideradas. Para pacientes de alto riesgo de recurrencia local, el grupo desarrollador notó que no hay	

				evidencia directa de la efectividad de la radioterapia preoperatoria de curso corto. El grupo desarrollador era consciente de que la reducción en el riesgo de un margen positivo se vería facilitada por la reducción del tumor durante un intervalo apropiado antes de la cirugía. Puesto que había evidencia de la efectividad de quimiorradioterapia en grupo, y una pérdida de la evidencia para el uso de la radioterapia preoperatoria de curso corto, el grupo desarrollador decidió recomendar el uso de la quimiorradioterapia. El tamaño de la población de pacientes elegibles para las intervenciones preoperatorias para el cáncer rectal es pequeño comparado con otros tópicos en la guía y así este tópico fue considerado de baja prioridad para la evaluación económica.	

Tabla 8.2.2 . Tabla GRADE descrita en la GPC NICE 2011 para pacientes con cáncer rectal operable: radioterapia de curso corto versus cirugía sola (Tomado de Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. NICE 2011)

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad
No de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Radioterapia preoperativa de curso corto	Cirugía	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Supervivencia global Wong et al., 2007 (p=0.15)										
14	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	2027/3997 (50.7%)	1880/4635 (40.6%)	HR 0.93 (0.87 a 1)[1]	22 o menos por 1000 (mas de 0 a menos de 42)	ALTA
Supervivencia global a 5 años Peeters et al., 2007 (p=0.39)										
1	estudios aleatorizados	serio[2]	N/A	N/A	N/A	64.2%	63.5%	-	-	MODERADA
Mortalidad por causa específica, Wong et al., 2007 (p=0.016)										
4	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	467/1119 (41.7%)	508/1136 (44.7%)	HR 0.87 (0.78 a 0.98)[1]	44 o menos por 1000 (de 7 o menos a 77 o menos)	ALTA
Tasa de supervivencia específica para cáncer 5 años, Peeters et al., 2007 (p=0.26)										
1	estudios aleatorizados	serio[2]	N/A	N/A	N/A	75.4%	72.4%	-	-	MODERADA
Cualquier recurrencia, Wong et al., 2007 (p=0.0056)										
8	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	955/2576	1091/2601	HR 0.89 (0.82 a 0.97)[1]	36 o menos por 1000	

						(37.1%)	(41.9%)		(de 10 a menos a 60 o menos)	ALTA
Tasa de recurrencia de enfermedad distal 5 años, Peeters et al., 2007 (p=0.39)										
1	estudios aleatorizados	serio[2]	N/A	N/A	N/A	25.8%	28.3%	-	-	MODERADA
Recurrencia local, Wong et al., 2007 (p<0.00001)										
13	estudios aleatorizados	no serio	serio[3]	no serio	no serio	681/3709 (18.4%)	1034/3758 (27.5%)	HR 0.71 (0.64 a 0.78)[1]	71 o menos por 1000 (de 53 o menos a 89 o menos)	MODERADA
Tasa de recurrencia local a 5 años, Peeters et al., 2007 (p<0.001)										
1	estudios aleatorizados	serio[2]	N/A	N/A	N/A	5.6%	10.9%	-	-	MODERADA
Resecabilidad curativa, Wong et al., 2007 (p<0.059)										
15	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	3290/4228 (77.8%)	3203/4254 (75.3%)	RR 1.02 (1 a 1.05)	15 o menos por 1000 (de 0 o menos a 38 o menos)	ALTA
Cirugía preservadora de esfínteres , Wong et al., 2007										
15	estudios aleatorizados	no serio	serio[4]	no serio	no serio	1592/3950 (40.3%)	1657/3967 (41.8%)	RR 0.96 (0.88 a 1.04)	17 o menos por 1000 (de 17 o mas a 50 o menos)	MODERADA
Toxicidad aguda post quirúrgica , Wong et al., 2007 (p=0.00015)										
6	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	962/1836 (52.4%)	1128/1879 -60%	RR 0.88 (0.82 a 0.94)	72 o menos por 1000 (de 36 o menos a 108 o menos)	ALTA
Eventos adversos - riesgo de infección dentro de 6 meses posterior a cirugía, Birgisson et al., 2005, (p<0.01)										

1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	-	-	RR 7.67 (1.76 a 33.39)	-	ALTA
Eventos adversos -riesgo de diagnóstico gastrointestinal, Birgisson et al., 2005, (p<0.01)										
1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	-	-	RR 2.57 (1.55 a 4.26)	-	ALTA
Eventos adversos -riesgo de admisión hospitalaria, todas las admisiones, Birgisson et al., 2005										
1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	-	-	RR 1.07 (0.91 a 1.26)	-	ALTA
Eventos adversos -riesgo de admisión hospitalaria, admisiones tempranas, Birgisson et al., 2005 (p<0.05)										
1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	-	-	RR 1.64 (1.21 a 2.22)	-	ALTA

[1] La revisión de Cochrane (Wong et al, 2007) indica que los Hazard Ratio fueron calculados con el software RevMan; sin embargo, no es claro cuales datos fueron usados en el análisis.
[2] La aleatorización fue adecuada, el cegamiento no fue factible y la asignación no fue clara.
[3] Diferencias en las tasas de recurrencia con rangos entre 11 % a 54% (I2= 84%); los estudios presentan alta heterogeneidad y por lo tanto los resultados deben ser interpretados con precaución.
[4] Los datos fueron heterogéneos (I2= 40%) a través de los estudios para la cirugía con preservación de esfínter.

Tabla 8.2.3 Tabla GRADE descrita en la GPC NICE 2011 para pacientes con cáncer rectal operable: quimiorradioterapia versus radioterapia preoperatoria de curso corto (Tomado de Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. NICE 2011)

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto		Calidad
No de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimiorradioterapia preoperatoria	Radioterapia de curso corto	Relativo (IC 95%)	Absoluto	
Tasa de preservacion del esfínter, Bujko et al., 2004 (p=0.57)										
11	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	91/157 (58%)	95/155 (61.2%)	OR 0.93 (0.59 a 1.47)	1 o menos por 1000 (de 5 o menos a 6 o mas)	ALTA
Toxicidad aguda post-radioterapia grado III -IV, Bujko et al., 2004 (p<0.001)										
11	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	29/157 (18.5%)	5/155 (3.2%)	OR 6.8 (2.56 a 18.07)	70 o menos por 1000 (de 20 o mas a 180 o mas)	ALTA
Morbilidad post-operatoria, Bujko et al., 2005 (p=0.27)										
11	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	31/157 (21%)	39/155 (27%)	OR 0.73 (0.43 a 1.25)	61 o menos por 1000 (de 134 o menos a 52 o mas)	ALTA
Riesgo de muerte 4 años, Bujko et al., 2006										
1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	53/157 (33.8%)	52/155 (33.5%)	HR 1.01 (0.69 a 1.48)	0 o menos por 1000 (de 4 o menos a 6 o mas)	ALTA
Riesgo de muerte o recaida 4 años, Bujko et al., 2006										

1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	44.4%	41.6%	HR 1.12 (0.64 a 1.96)[2]	4 o mas por 1000 (de 91 o menos a 202 o mas)	ALTA
Recurrencia local 4 años, Bujko et al., 2006										
1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	15.6%	10.6%	HR 1.56 (0.68 a 3.60)[2]	53 o mas por 1000 (de 32 o menos a 221 o mas)	ALTA
Tasa de metástasis a distancia, Bujko et al., 2006										
1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	34.6%	31.4%	-		ALTA
Tasa de toxicidad tardía, Bujko et al., 2006										
1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	27%	28.3%	RR 0.94 (0.66 a 1.35)[2]	17 o mas por 1000 (de 97 o menos a 99 o mas)	ALTA
Tasa de toxicidad tardía severa, Bujko et al., 2006										
1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	7.1%	10.1%	RR 0.68 (0.33 a 1.41)[2]	33 o menos (de 69 o menos a 42 o mas)	ALTA
Riesgo de estoma permanente, Bujko et al., 2006										
1	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	51.6%	56.9%	RR 0.91 (0.74 a 1.12)[2]	-	ALTA
Calidad de vida, función anorrectal y sexual, Pietrzak et al., 2007										
13	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	-	-	-	-	ALTA
Calidad de vida, disfunción sexual masculina, función intestinal Stephens et al., 2010										
14	estudios aleatorizados	no serio	N/A	N/A	N/A	-	-	-	-	ALTA

[1] Odds ratios reportados por Ceelen et al., 2009.
[2] Las razones fueron calculadas de los datos reportados con el fin de informar la consistencia que comparaba la quimiorradioterapia con la radioterapia, y no al revés.

[3] Sin datos disponibles para registrar en GRADE. Todos los estudios incluidos son de un solo ensayo clínico controlado de alta calidad.
[4] Sin datos disponibles para registrar en GRADE.

Tabla 8.2.4 Tratamiento neoadyuvanteen pacientes con cáncer de recto

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE , 2011
Fecha de búsqueda: 25 de febrero de 2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con tumor primario de recto irresecable o con límites resecables en la presentación	Quimiorradioterapia preoperatoria versus radioterapia preoperatoria sola en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado Quimiorradioterapia preoperatoria versus cirugía inmediata en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado	Supervivencia global Recurrencia local Supervivencia libre de enfermedad	Discuta el riesgo de recurrencia local y toxicidad tardía con los pacientes con cáncer rectal luego de la discusión con el equipo multidisciplinario. Ofrecer quimiorradioterapia preoperatoria con un intervalo antes de la cirugía para permitir respuesta tumoral y reducción del tamaño tumoral, para pacientes con cáncer rectal avanzado de alto riesgo (ver tabla para grupos de riesgo). No ofrezca quimiorradioterapia únicamente para facilitar la cirugía de preservación del esfínter a pacientes con cáncer rectal. No ofrezca	Hay un gran volumen de evidencia de calidad variada del tratamiento preoperatorio en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (radioterapia-quimioterapia o quimioterapia) versus cirugía inmediata, aunque el volumen y calidad de la evidencia depende de la comparación en particular de cada investigación. En relación a la quimioterapia preoperatoria versus radioterapia preoperatoria sola, una revisión Cochrane (Ceelen et al., 2009) estaba disponible con una serie de ensayos clínicos. En relación a la quimioterapia preoperatoria versus la cirugía sola hay estudios de series de casos disponibles. Una revisión Cochrane (Wong et al., 2007) se encuentra disponible para proporcionar evidencia de radioterapia preoperatoria versus cirugía sola. No hay evidencia disponible sobre quimioterapia preoperatoria versus cirugía sola en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado. Tampoco existen estudios que comparen la quimioterapia preoperatoria con la radioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado. **Quimiorradioterapia preoperatoria versus radioterapia preoperatoria sola en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado** No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en términos de supervivencia global (OR combinado, 1.00 (IC 95%: 0.74 – 1.36). Una diferencia significativa en las tasas de recurrencia local a 5 años fue observada en pacientes en el grupo de radioterapia comparada con los pacientes en el grupo de quimiorradioterapia (OR 0.53 (IC 95%: 0.39 – 0.72), p<0.001). En Broendengen et al. (2008), describe una diferencia significativa en supervivencia específica de cáncer a	No descrito

			rutinariamentequimioterapia preoperatoria sola a pacientes con cáncer de recto localmente avanzado a menos que sean parte de un ensayo clínico.	favor del grupo de quimiorradioterapia; OR 2.15 (IC 95%: 1.2 – 3.84), p=0.01. Utilizando los datos de dos estudios, Ceelen et al, 2009 informó que no hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años entre los grupos de radioterapia y quimiorradioterapia OR 1.11 (IC 95%: 0.92 – 1.34), p= 0.27. El análisis combinado mostró una diferencia significativa en la respuesta patológica completa a favor de la quimiorradioterapia: 0R 3.46 (IC 95%: 2.46 – 4.86), p<0.00001. El análisis combinado mostró tasas significativamente más altas de toxicidad grado III/IV en el grupo de quimiorradioterapia; OR 4.51 (IC 95%: 2.15 – 9.49), p<0.005, aunque hubo una heterogeneidad significativa en los datos combinados (I^2=77%). **Quimiorradioterapia preoperatoria versus cirugía inmediata en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado** Hay poca evidencia y toda la evidencia presenta un número pequeño de estudios de series de casos, tanto prospectivo como retrospectivo. Los números incluidos en los estudios fueron pequeños en su mayor parte y el reporte de los objetivos y resultados no son claros ni detallados, en muchos casos. La evidencia para esta sección debe ser interpretada y usada con precaución. No hay diferencia significativa ni en la supervivencia global (p=0.09) o supervivencia libre de recaída (p=0.1) entre los pacientes que experimentaron mayores complicaciones y aquellos sin complicaciones mayores. No hay datos para los grupos en la supervivencia global por lo tanto no puede ser calculada (Chessin et al., 2005). En un estudio de casos de segunda serie (Coco y col., 2006), la supervivencia global actuarial a 5 años fue de 75.5%, a 7 años fue de 67.8% y a 10 años fue de 60.4%; la supervivencia relacionada con cáncer actuarial a 5 años fue de 77.9%, a 7 años fue de 70% y a 10 años fue de 65.8%. Mermershtain et al. (2005) informó una supervivencia global a 5 años de 70% y a 8 años del 58% en una serie retrospectiva de casos de 30 pacientes. Una serie de casos retrospectiva (Twu et al., 2009) comparó pacientes que respondieron a quimiorradioterapia con pacientes que no respondieron y no encontraron diferencia significativa entre los dos grupos en relación con la supervivencia global, aunque una diferencia significativa en la tasas de recurrencia local fue observada a favor de los pacientes que respondieron a la quimiorradioterapia (p=0.002). Chessin et al. (2005) no reportó una diferencia significativa en la supervivencia libre	

				de recaída de los pacientes que experimentaron una complicación postoperatoria mayor y pacientes que no la presentaron. En una serie de casos retrospectiva de 43 pacientes (Twu et al., 2009), la supervivencia libre de enfermedad fue mayor en el grupo de pacientes que respondieron a la quimiorradioterapia comparada con aquellos pacientes que no respondieron a la quimiorradioterapia (p=0.06). En una revisión retrospectiva (Klos y col., 2010) pacientes (n=390) tratados por cáncer rectal T3 o T4 y/o con compromiso de nodos linfáticos recibieron quimioterapia neoadyuvante (5- Fluororuracilo) antes de la escisión mesorrectal total (EMT) mientras que pacientes con T1 y T2 y sin sospecha de compromiso de nódulos recibieron EMT directamente. El tiempo hasta la muerte, la recurrencia local o a distancia no fue significativamente diferente entre los grupos pero el pronóstico es más desfavorable para los pacientes con ganglios positivos independiente del grupo (Klos et al., 2010). **Radioterapia preoperatoria versus cirugía inmediata en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado** Wong et al. (2007) reportó una hazard ratio combinado (de 14 estudios) para la mortalidad global de 0.93 (IC 95%: 0.87 – 1) a favor de la radioterapia preoperatoria. La magnitud del beneficio en la supervivencia fue modesto en la mejoría de la supervivencia del 2% a los 5 años y 2% de mejoría a los 8 años. El análisis por subgrupos sugiere que los estudios sin escisión mesorrectal total (EMT), presentan una mayor dosis de efectividad biológica y de los campos de tratamiento focalizados en el pelvis posterior, los cuales mostraron un beneficio significativo. Las tasas de recurrencia oscilan entre 11% a 54%.Todos menos un estudio incluido en la revisión Cochrane (Wong et al, 2007) reportó un beneficio a favor de la radioterapia preoperatoria aunque una significativa heterogeneidad fue observada entre los estudios (p<0.05). El Hazard Ratio fue de 0.71 (IC 95%: 0.64 – 0.78). De 15 estudios, Wong et al (2007) reportaron un riesgo relativo combinado para la resección curativa de 1.02 (IC 95%: 1 – 1.05) a favor del tratamiento preoperatorio (homogeneidad X^2=14.94; p=0.38; I^2=6%). Los datos de la resecabilidad global no pudo ser agrupado debido a la heterogeneidad (Homogeneidad X^2=39.59;	

				p=0.00004; I^2=72%). La proporción de pacientes que experimentaron toxicidad oscilaba entre 20% a 84%, siendo el efecto más común reportado diarrea (20%) (Wong et al,2007). La proporción de pacientes sin toxicidad postoperatoria favoreció el grupo de la cirugía sola; a partir de 6 estudios con un riesgo relativo de 0.88 (IC 95%: 0.82 – 0.94) (Wong et al,2007). Stephens et al. (2010) condujo un estudio de calidad de vida dentro de un ensayo clínico controlado que comparó radioterapia preoperatoria de curso corto antes de la cirugía versus la cirugía y quimioterapia post-operatoria (si el tumor se encontraba 1 mm. dentro del margen de resección). Los participantes del estudio completaron dos cuestionarios (MOS SF-36 y QLQ-CR38) al inicio del estudio (n=1208), cada tres meses durante el primer año y cada 6 meses hasta los 3 años (n=563 a los 2 años). El principal efecto del tratamiento irreversible que reduce la calidad de vida fue la disfunción sexual (p<0.001 para hombres, independiente del grupo, entre el inicio del estudio y tres meses) causada primariamente por la cirugía pero exacerbada por radioterapia (p<0.001 a los 6 meses entre los grupos). La función intestinal de aquellos pacientes sin un estoma (o en aquellos que el estoma fue reversible) no fue significativamente diferente entre los brazos de tratamiento. Sin embargo, el análisis de subgrupos sugiere que los pacientes en radioterapia preoperatoria de curso corto y llevados luego a cirugía pueden haber experimentado un aumento en la "liberación involuntario de heces" incluso dos años después del tratamiento (p=0.007). Por lo general, no hay una diferencia significativa en los grupos de tratamiento relacionada con salud general global o la calidad de vida. **Quimioterapia con Capecitabina** Nueve ensayos fase II con un total de 470 pacientes, todos con similares criterios de inclusión y exclusión, estaban disponibles para este tema (Elwanis et al., 2009; DeBruin et al., 2008; De Paoli et al., 2006; Desai et al., 2007; Kim et al., 2005; Koeberle et al., 2008, Machiels et al., 2005; Rodel et al., 2003; Velenik et al., 2006). A partir de ocho estudios reportan toxicidades grado III/IV en 13.2% (62/470) de los pacientes (rango 1-43%) (Elwanis et al., 2009; DeBruin et al., 2008; Desai et al., 2007; Kim et al., 2005; Koeberle et al., 2008; Machiels et al., 2005; Rodel et al., 2003; Velenik et al., 2006). Un estudio (De Paoli et al., 2006) no reportó toxicidad	

				grado III/IV. La toxicidad más comúnmente reportada fue diarrea; otras toxicidades reportadas incluyeron anemia, dermatitis por radiación y leucopenia. La tasa de preservación del esfínter fue reportado en cuatro estudios y osciló entre 36% a 74%, aunque en el estudio que reportó un 74% no es claro si esta es la tasa de cirugía preservadora de esfínteres o la tasa de éxito de la cirugía preservadora de esfínteres (Elwanis et al., 2009; Kim et al., 2005; Rodel et al., 2003; Velenik et al., 2006).	

Tabla 8.2.5 Tratamiento neoadyuvanteen pacientes con cáncer de recto

Estudio: Quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes sometidos a cirugía por cáncer rectal (y por supuesto descritos en las imágenes como cáncer T3/T4 y/o metástasis ganglionares) Pacientes sometidos a escicisión local por cáncer rectal	Radioterapia adyuvante preoperatoria con o sin quimioterapia	Recurrencia local	Todos los pacientes sometidos a cirugía por cáncer rectal (y por supuesto descritos en las imágenes como cáncer T3/T4 y/o metástasis ganglionares) deben ser considerados para radioterapia adyuvante preoperatoria con o sin quimioterapia En pacientes en los que se prevé escisión local por cáncer rectal, se debe considerar quimioterapia preoperatoria. . (III - C).	Durante muchos años se ha considerado que la radioterapia adyuvante administrada antes o después de la cirugía reduce el riesgo de recurrencia local luego de la escisión radical de cáncer de recto. Hay buena evidencia que el tratamiento preoperatorio es superior al tratamiento post-operatorio (SIGN 2003; NCCN 2010b) y se deduce que para todos los pacientes con cáncer de recto (y por supuesto descritos en las imágenes como cáncer T3/T4 y/o metástasis ganglionares) se debe considerar radioterapia preoperatoria con o sin quimioterapia concomitante (I-A). No es posible describir el régimen debido a que depende de la evaluación individual preoperatoria del tumor, la condición física del paciente (en particular con respecto a la quimioterapia), y de los protocolos locales.	I - A III - C

Tabla 8.2.6 Quimiorradioterapia de curso largo o radioterapia versus cirugía sola en pacientes con cáncer de recto estadio II y III

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Recurrencia Local dos años , Merkel 2010							
3	estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	OR 6.46 (2.83 a 16.24)	⊕⊕OO BAJA
Recurrencia Local tres años , Merkel 2010							
2	estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	OR 5.88 (1.54 a 16.67)	⊕⊕OO BAJA
Recurrencia Local cinco años , Merkel 2010							
2	estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	OR 4.61 (1.66 a 14.95)	⊕⊕OO BAJA

[1] El estudio incluyó todo tipo de diseños.
[2] No hay claridad en el estadiaje del paciente.
[3] No describe la identificación del sesgo de publicación

Tabla 8.4.1 Indicación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectalestadio II

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: National Institute for Health and Clinical Excellence NICE, Noviembre 2011
Fecha de búsqueda: 02/2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncerde colon estadio II de alto riesgo	Quimioterapia adyuvante	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Recurrencia	Considere quimioterapia adyuvante posterior a cirugía para pacientes con cáncer de colon estadio II de alto riesgo. Discuta completamente los riesgos y beneficios con el paciente.	Hubo poco evidencia con la cual abacar este tópico y lo que estaba disponible consistió ante todo en evidencia indirecta de pobre calidad. Hubo tres análisisagrupados (no sistemáticos) que proporcionaron alguna evidencia indirecta (Erlichman et al., 1999; Labianca et al., 1995; Mamounas et al., 1999), un ensayo aleatorizado (O.Connell et al., 1997) y dos series de caso (una prospectiva y otra retrospectiva) que añadieron evidencia indirecta limitada y de pobre calidad (Lin et al., 2009; Yoshimatsu et al., 2006). Toda la evidencia incluida fue considerada de moderada a baja calidad para todos los desenlaces a través de la evaluación con el sistema GRADE, debido principalmente a la naturaleza indirecta de la evidencia y al número pequeño de pacientes en cada estudio relevante. Esta pregunta estuvo enfocada en evaluar los beneficios, si los hay, de la quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de colon estadio II de alto riesgo. No hay una definición estándar de pacientes estadio II de alto riesgo, sin embargo hay un número de factores pronósticos que son considerados indicadores de alto riesgo incluyendo invasión vascular extra mural, pobre diferenciación/grado 3, perforación/estadio T4, invasión perineural, tumores	Moderada a Baja

				obstructivos, tumores mucinosos, inestabilidad micro-satélite y proliferación tumoral. <u>Supervivencia Global, Supervivencia Libre de Enfermedad/Recurrencia</u> De un análisis agrupado (Labianca, 1995) diseñado para determinar la eficacia de fluorouracilo y altas dosis de ácido folínico posterior a cirugía en cáncer de colon estadios Dukes B y C, se observó que el fluorouracilomás ácido folínico aumentaba significativamente la supervivencia global y libre de eventos. Para los pacientes Dukes B solo el Hazard Ratio (HR) para la supervivencia libre de evento sin estratificar fue 0.84 (0.62-1.12) y el HR para supervivencia global fue 0.91 (0.63-1.34). De un segundo análisis agrupado de ensayos comparando fluorouracilomás ácido folínico contra no terapia adyuvante en pacientes Dukes B2 (T3-4 N0M0) (Erlichman, 1999), no hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de evento o global entre pacientes recibiendo quimioterapia adyuvante y los que no la recibieron. El grado del tumor fue un predictor independiente tanto para supervivencia global (HR global ajustado 0.86 IC 90% 0.68-1.07, p=0.13) como supervivencia libre de evento (HR global ajustado 0.88, IC 90% 0.72-1.07, p=0.137) sin embargo no fue estadísticamente significativo. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de evento (p<0.001 a dos colas) y supervivencia global (p<0.01 a dos colas) entre pacientes con tumores bien/moderadamente diferenciados y pacientes con tumores pobremente diferenciados. Este estudio no presenta resultados por separado para estadio T4, ni separa los resultados para otros factores de interés por grupo de tratamiento o control. Un tercer análisis comparó si los pacientes con Dukes B se benefician de quimioterapia adyuvante y evaluó la magnitud del beneficio comparado con pacientes Dukes C (Mamounas, 1999). El análisis incluyó cierto número de ensayos pero solo dos eran relevantes para este tema; por lo que se reportan los resultados de cada estudio por separado y lo globales, pero debe tenerse	

				precaución en el momento de interpretar estos resultados globales. De un ensayo incluido, la administración de adyuvancia con semustine, vincristine y 5-fluorouracilo resultaron en una mejoría del 7% en la supervivencia sobre cirugía sola (p=0.07). Para pacientes Dukes B la mejoría absoluta en la supervivencia fue 3% (p=0.73) comparado con 9% (p=0.05) para pacientes Dukes C. En el segundo ensayo relevante, la administración peri-operatoria de 5-fluorouracilo resultó en una mejoría absoluta de 7% en la supervivencia sobre cirugía sola (p=0.08). Hubo un 12% de mejoría en la supervivencia para pacientes Dukes B (p=0.005) y 2% para Dukes C (p=0.81) con 5-fluorouracilo perioperatorio comparado con cirugía sola. La administración de 5-fluorouracilo perioperatorio por 7 días resultó en una reducción del 51% en la mortalidad para pacientes Dukes B comparado con una reducción del 4% en pacientes Dukes C. En la población total (de los cuatro ensayos incluidos), 26% de Dukes B y 28% de pacientes Dukes C tuvieron características de alto riesgo. En pacientes Dukes B sin características de alto riesgo hubo una reducción del 32% en la mortalidad (OR acumulado 0.68, IC 95% 0.5-0.92, p=0.01) comparado con una reducción del 20% en mortalidad (OR acumulado 0.8, IC 95% 0.55-1.77, p=0.26). La reducción en la mortalidad se tradujo en una mejoría absoluta en la supervivencia de 5% para cada categoría de riesgo. De una serie de casos prospectiva (Lin, 2009) el análisis univariado mostró lesión T4 (p=0.024), invasión linfovascular (p=0.022), obstrucción en la presentación (p=0.008) y componente mucinoso más del 50% (p=0.032) fueron significativamente asociados con una supervivencia libre de enfermedad disminuida. En el análisis multivariado, la invasión linfovascular y la obstrucción fueron factores independientes asociados con la supervivencia libre de enfermedad disminuida. Cuando se consideró pacientes con al menos un factor de riesgo siendo de alto riesgo, una diferencia significativa de 3años en la supervivencia libre de enfermedad fue observada entre los pacientes con factores de altoriesgo	

				(84.7%) y pacientes sin estos factores (95%) (p=0.001). Una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad fue observada para pacientes con factores no de alto riesgo, pacientes con un factor de alto riesgo y pacientes con más de un factor de alto riesgo (p=0.003). No hubo diferencia significativa en la supervivencia para pacientes estadio II recibiendo quimioterapia adyuvante comparado con pacientes que no recibieron, sin embargo en el subgrupo de pacientes con factores de alto riesgo, se reportó un beneficio significativo de 3 años de supervivencia libre de enfermedad (96.4% vs. 84.7%, p=0.045) y un beneficio de 5 años de supervivencia global (100% vs. 86.4%, p=0.015) a favor de quimioterapia adyuvante. Una serie de casos con 299 pacientes (Yoshimatsu, 2006) observó que la invasión profunda, número de nodos diseccionados y quimioterapia adyuvante fueron factores pronósticos en pacientes Dukes B, siendo la invasión profunda la mas significativa (p=0.0186). Considerando pacientes con tumor expuesto en la serosa o invasión de otros órganos como alto riesgo y pacientes con invasión tumoral debajo de la serosa como bajo riesgo, se observó que para pacientes en el grupo de alto riesgo hubo una diferencia significativa en 5 años de supervivencia para pacientes recibiendo quimioterapia adyuvante (75.8%) y pacientes no recibiendo quimioterapia (44%) (p=0.0008). En un meta-análisis (Des Guetz, 2009), se evaluó si pacientes con inestabilidad micro-satelital (IMS) y estabilidad micro-satelital (EMS) se benefician similarmente de la quimioterapia adyuvante, encontrándose una interacción estadísticamente significativa lo que supone que la quimioterapia no tuvo un efecto entre los pacientes IMS comparado con un efecto benéfico en pacientes EMS (HR para supervivencia libre de recaídas 0.77, IC 95% 0.68-0.87, p<0.001). A partir de 6 estudios el HR para supervivencia global fue 0.7 (IC 95% 0.44 – 1.09) y de 5 estudios, el HR para supervivencia libre de recaídas fue 0.96 (IC	

				95% 0.62-1.49) Este estudio incluyó pacientes con cáncer de colon y recto estadio II y III, y estudios por subgrupos no fueron realizados; lo que hace cuestionable su utilidad en proporcionar evidencia para esta tópico. <u>Toxicidad</u> Los efectos tóxicos de la quimioterapia fueron gastrointestinales y consistieron en náuseas, estomatitis y diarrea (Erlichman et al, 1999; Francini et al, 1994; Labianca et al, 1995; O'Connell et al, 1997). No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento en ninguno de los estudios incluidos y la mayoría de los síntomas de toxicidad fueron manejables. Las recomendaciones para pacientes con cualquier número de características de pobre pronóstico sugieren que estos pacientes podrían ser candidatos para quimioterapia adyuvante, sin embargo, debe aclararse que a pesar que estas características pueden ser pronósticas, no hay información que sugiera que son predictores de la respuesta a la quimioterapia adyuvante, ni se puede estimar la magnitud del riesgo conferido por esta características con la información actual. Sin ninguna evidencia directa demostrando un beneficio en la supervivencia de la quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo y sus efectos tóxicos, podría ser razonable recomendar en contra del uso del tratamiento adyuvante. Pacientes y oncólogos que estén preparados para aceptar los resultados en enfermedad estadio III como evidencia indirecta de los beneficios de quimioterapia adyuvante, están justificados en considerar el uso de esta terapia en pacientes estadio II, teniendo en cuenta que la magnitud del beneficio medido en mejoría absoluta en la supervivencia, es pequeño. El enfoque óptimo recomendado es animar a los pacientes con enfermedad estadio II de alto riesgo a participar en ensayos clínicos aleatorizados.	

Tabla 8.4.2 Indicación de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectalestadio II

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: National Institute for Health and Clinical Excellence NICE, Noviembre 2011
Fecha de búsqueda: 02/2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer rectal estadio II	Estadficación patológica Quimioterapia adyuvante	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad	Evaluar la estadificación patológica posterior a cirugía antes de decidir ofrecer o no quimioterapia adyuvante. Considerar quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer rectal estadio II de alto riesgo y todos los estadios III para reducir el riesgo de recurrencia sistémica.	Hubo un número moderado de estudios para abarcar este tópico, consistiendo principalmente en ensayos aleatorizados y análisis agrupados de ensayos (QUASAR CollaborativeGroup, 2007; Bosset et al., 2006; Cionini et al., 2001; Fisher et al., 1988; Akasu et al., 2006; Sakamoto et al., 2004; Sakamoto et al., 1999; Glimelius et al., 2005). Hubo una revisión sistemática (Germond et al., 1998) la cual fue conducida como parte de un programa de guías canadiense, disponible para este tema, sin embargo los resultados de esta revisión deben ser considerados como indirectos ya que no todos los estudios incluidos en el análisis fueron directamente relevantes para el tópico en cuestión. Por esta razón los estudios relevantes fueron extraídos y evaluados individualmente y si era posible incluidos en un análisis agrupado. Esta revisión sistemática identificó tres ensayos aleatorizados comparando quimioterapia adyuvante contra cirugía sola y reportó un OR de 0.64 (IC 95% 0.48-0.85) a favor de quimioterapia adyuvante, representando un incremento absoluto en la supervivencia a 5 años de 9% (Germond et al., 1998). Una actualización de la revisión sistemática (1998 – 2001) identificó 4 meta-análisis y 3 ensayos aleatorizados, sin embargo no se hicieron actualizaciones en el	Moderada

				meta-análisis. A pesar de evaluar el efecto de la quimioterapia adyuvante, ninguna recomendación fue hecha en la guía relacionada al uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal resecado. Un total de tres ensayos proporcionaron datos que permitieron que un análisis agrupado fuera conducido para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad/recurrencia (Bosset et al, 2006; Fisher et al., 1988 and QUASAR CollaborativeGroup, 2007). La calidad de los estudios incluidos en el análisis agrupado fue considerada moderada de acuerdo a la evaluación con sistema GRADE. <u>Supervivencia</u> El ensayo QUASAR aleatorizó 3329 pacientes de los cuales 948 tenían cáncer rectal o colorrectal; de éstos 424 pacientes fueron aleatorizados a quimioterapia adyuvante o cirugía sola. El riesgo relativo de muerte por cualquier causa en pacientes con cáncer rectal fue 0.77 (IC 95% 0.54-1.00; p=0.05) aunque las investigaciones por subgrupo (solo recto y solo colon) de mortalidad fueron menos confiables que las de recurrencia debido a un menor efecto del tratamiento. Bosset reportó no interacción significativa entre los efectos de tratamientos preoperatorios y postoperatorios sobre supervivencia global (p=0.43) o supervivencia libre de progresión (p=0.50). La tasa de supervivencia global fue 64.8% para los dos grupos recibiendo radioterapia preoperatoria y 65.8% en los dos grupos recibiendo quimiorradioterapia. Las curvas de supervivencia no difirieron significativamente (p=0.84). El HR para muerte en los grupos de quimiorradioterapia comparado con el de los grupos deradioterapiafue1.02 (IC 95% 0.83-1.26). La tasa de supervivencia global fue 63.2% en los dos grupos que no recibieron quimioterapia adyuvante y 67.2% en los grupos que recibieron quimioterapia (p=0.12). El HR para muerte en los grupos de quimioterapia adyuvante fue 0.85 (IC 95% 0.68-1.04).	

				La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los grupos de radioterapia preoperatoria fue 54.4% y en los grupos de quimiorradioterapia fue 56.1% (p=0.52). El HR fue 0.84 (IC 95% 0.78-1.13) para quimiorradioterapia comparada con radioterapia preoperatoria. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los dos grupos de no adyuvancia con quimioterapia fue 52.2% y en los grupos de tratamiento adyuvante fue 58.2% (p=0.13). El HR fue 0.87 (IC 95% 0.72-1.04) para quimioterapia adyuvante comparado con no adyuvancia. De Fisher et al. 1988, 191 pacientes fueron aleatorizados a cirugía sola y 193 pacientes fueron aletorizados para recibir quimioterapia adyuvante. Hubo una mejoría global en la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de quimioterapia (p=0.006). Comparando quimioterapia vs cirugía sola el odds acumulado a 5 años fue 1.5 (IC 95% 1.13-1.99). Hubo una ventaja en la supervivencia global con quimioterapia (p=0.05). El odds acumulado a 5 años comparando los tiempos de supervivencia fue 1.3 (IC 95% 0.95-1.79). De un análisis agrupado de datos de ensayos (Sakamoto et al, 2004) el HR de supervivencia global fue 0.89 (IC 95% 0.8-0.99, p=0.04) con heterogeneidad no significativa entre los efectos de los tratamientos en diferentes ensayos. Sakamoto reportó un HR de supervivencia libre de progresión de 0.85 (IC 95% 0.77-0.93, p<0.001) con heterogeneidad no significativa entre los efectos de los diferentes ensayos. Cionini et al 2001 reportó una supervivencia global a 5 años de 67.3% con factores pronósticos significativos incluyendo estadio T, resección abdomino perineal, disminución del estadio y pN+. <u>Recurrencia</u> Del ensayo QUASAR, el riesgo relativo RR para recurrencia en los dos primeros años posteriores a la aleatorización con quimioterapia en pacientes con estadio III de cáncer rectal fue 0.44 (IC 95%, 0.18-1.06, p=0.02) y para	

pacientes con estadio II fue 0.57 (IC 95%, 0.38-0.89, p=0.007).

El RR de recurrencia con quimioterapia comparada con observación sola en pacientes con cáncer rectal fue 0.68 (IC 95% 0.52-0.88, p=0.004).Aunque este estudio se refiere al desenlace como recurrencia, se juzgó que se refería a supervivencia libre deenfermedad/recurrencia y fue incluido en el análisis como supervivencia libre de enfermedad.

Bosset et al 2006, reportó recurrencia local separadamente para los cuatro grupos de tratamiento debido a indicaciones de interacción entre quimioterapia preoperatoria y postoperatoria (p=0.009).

Grupos de tratamiento	Recurrencias locales	IC 95%
Radioterapia preoperatoria	17.1%	12.3 -21.9
Quimiorradioterapia preoperatoria	8.7%	4.9 – 12.6
Radioterapia preoperatoria con quimioterapia adyuvante	9.6%	5.7 – 13.5
Quimiorradioterapia preoperatoria con quimioterapia adyuvante	7.6%	4.2 – 11

p=0.002 para la comparación entre el grupo recibiendo radioterapia preoperatoria sola y los otros tres grupos de tratamiento.

Cionini et al 2001, reportó diferencias no significativas en la tasa de recurrencia con 71 recurrencias en cada brazo.

Análisis agrupado

El análisis agrupado de ensayos obtuvo un HR de 0.8 (IC 95% 0.69-0.92) para supervivencia global a favor de quimioterapia adyuvante aunque ninguno de los ensayos individuales mostró un beneficio estadísticamente significativo de la quimioterapia adyuvante. Usando la supervivencia global a 5 años para el brazo control (63.2%) de Bosset et al., 2006, esto se traduce en una reducción

				absoluta en el riesgo de muerte dentro de 5 años de un 4.3% (IC 95% 2.4-9.7%) para pacientes recibiendo quimioterapia adyuvante. El número necesario a tratar fue 23 (IC 95% 10.3-42) para prevenir una muerte adicional dentro de 5 años. Para supervivencia libre de enfermedad/recurrencia, el análisis agrupado resultó en HR de 0.77 (IC 95%, 0.68-0.88) lo cual se traduce en una reducción absoluta en el riesgo de recurrencia dentro de 5 años de 8.4% (IC 95%, 4.2-12%); usando la supervivencia libre de enfermedad a 5 años reportada por Bosset et al., 2006 y el hazard ratio del análisis agrupado. El número necesario a tratar fue 12 (IC 95%, 9-24) para prevenir una recurrencia adicional dentro de 5 años. <u>Calidad de vida</u> Un ensayo reportó calidad de vida como un desenlace, sin embargo fue reportado para la población total (colon y recto); las mediciones de calidad de vida relacionadas directamente con la toxicidad esperada (por ejemplo diarrea, náusea, vómito, dolor en la boca, fatiga, pérdida de apetito y funcionamiento social) fueron peores en el grupo de quimioterapia que en el de observación ($p<0.01$) aunque solo durante el curso del tratamiento quimioterapéutico.	

Tabla 8.4.3 Quimioterapia adyuvante sistémica basada en fluoropirimidinas vs Observación en pacientes con CCR estadio II resecado

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia adyuvante sistémica basada en fluoropirimidinas	Observación	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de enfermedad, IMPACT 1, 1995 en Jonker 2008									
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	0/1493 (0%)[2]	-	HR 0.84 (0.62 a 1.12)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, IMPACT 1, 1995 en Jonker 2008									
5	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio[3]	0/1493 (0%)[2]	-	HR 0.91 (0.63 a 1.34)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de enfermedad, IMPACT 2, 1999 en Jonker 2008									
5	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	0/1016 (0%)[2]	-	HR 0.88 (0.74 a 1.07)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, IMPACT 2, 1999 en Jonker 2008									
5	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	0/1016 (0%)[2]	-	HR 0.86 (0.68 a 1.07)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de enfermedad, Gill, 2004 en Jonker 2008									
7	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[4]	0/3302 (0%)[2]	-	HR 0.831 (0 a 0)[4,5]	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Gill, 2004 en Jonker 2008									
7	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[4]	0/3302 (0%)[2]	-	HR 0.855 (0 a 0)[4,6]	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con un límite inferior menor a 0,75

[2] Corresponde al total de los participantes, no se reporta discriminadamente el número de pacientes por grupo de intervención

[3] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con un límite inferior <0,75 y un límite superior >1,25

[4] No se reporta intervalo de confianza
[5] Reporta valor p=0.0490
[6] Reporta valor p=0.1127

Tabla 8.4.4 Quimioterapia adyuvante fluoropirimidinas más oxaliplatino vs Fluoropirimidinas solas en pacientes con CCR estadio II resecado

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia adyuvante fluoropirimidinas más oxaliplatino	Fluoropirimidinas solas	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de enfermedad en estadio II alto riesgo, Jonker 2008									
11	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[2]	-[3]	-[3]	HR 0.74 (0.52 a 1.06)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de enfermedad en estadio II bajo riesgo, Jonker 2008									
11	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio[4]	-[3]	-[3]	HR 1.22 (0.66 a 2.26)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia global, Jonker 2008									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[5]	-[3]	-[3]	HR 1.00 (0 a 0)[6]	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] Se consideró estadio II alto riesgo cuando los pacientes presentaban al menos una de las siguientes características: T4, perforación del tumor, obstrucción del colon, tumor pobremente diferenciado, invasión venosa, o menos de 10 nodos linfáticos examinados.
[2] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye la unidad con un límite inferior menor a 0,75
[3] No se reporta el número de participantes
[4] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye la unidad con un límite inferior <0,75 y un límite superior >1,25
[5] No se reporta intervalo de confianza
[6] Reporta valor p=0.996

Tabla 8.4.5 Quimioterapia adyuvante fluoropirimidinas másirinotecan vs Fluoropirimidinas solas en pacientes con CCR estadio II resecado

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia adyuvante fluoropirimidinas másirinotecan	Fluoropirimidinas solas	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de enfermedad, Jonker 2008									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	-[2]	-[2]	HR 0.80 (0 a 0)[3]	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] No se reporta intervalo de confianza alrededor del estimador
[2] No se reporta el número de participantes
[3] Reporta valor p=0.184

Tabla 8.4.6 GRADE Quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal estadio II

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia adyuvante	Control	Relativo (IC 95%)	
Tasa de recurrencia local o distante, Supervivencia global y libre de progresión, Lavery 2011									
1	Estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	-[2]	-[2]	-[3]	⊕OOO MUY BAJA

[1] Aunque se usó una base de datos alimentada prospectivamente, el estudio fue retrospectivo. No se presenta el tipo de tratamiento neoadyuvante, ni la adyuvancia utilizada (lo cual es importante para conocer las diferencias en términos de efectividad entre distintos regímenes de quimioterapia). No se incluyó en el análisis pacientes que abandonaron el tratamiento. La evaluación del desenlace se realiza con el conocimiento previo del estado de exposición por parte del evaluador y no se reconoce a éste como un factor que haya influenciado la medición del desenlace.
[2] No se reporto el número de participantes
[3] No se reportaron resultados para cada desenlace

Tabla 8.6.1 Quimioterapia adyuvante con FU/Leu vs Observación solaen pacientes con CCR estadio II

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia adyuvante con FLUOROURACILO/Leu	Observación sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de enfermedad, Figueredo 2008									
1	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	0/1016 (0%)[2]	-	HR 0.82 (0.65 a 1.04)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de enfermedad, IMPACT 2, Marsoni 2001									
5	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	0/507 0%)[4]	0/509 (0%)[4]	HR 0.83 (0.72 a 1.07)[3]	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia global, IMPACT 2, Marsoni 2001									
5	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	0/507 (0%)[4]	0/509 (0%)[4]	HR 0.86 (0.68 a 1.07)[3]	⊕⊕⊕⊕ ALTA

[1] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con un límite inferior <0,75
[2] Número de participantes total, no se reporta discriminadamente el número de pacientes por grupo de intervención
[3] Intervalo de confianza al 90%
[4] Número total en el grupo de intervención, no se reporta número de eventos

Tabla 8.6.2 Quimioterapia adyuvante con FU/Leu o FU /Lev vs Cirugía sola en pacientes con CCR estadio II y III

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia adyuvante con FU/Leu o FU/Lev	Cirugía sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de enfermedad, Gill 2004										
7	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[2]	0/1681 0%[3]	0/1621 0%[3]	HR 0.70 (0.63 a 0.78)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia global, Gill 2004										
7	Estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[2]	0/1681 0%[3]	0/1621 0%[3]	HR 0.74 (0.66 a 0.83)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de enfermedad, IMPACT 1, Marsoni 2001										
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna	0/730 0%[3]	0/757 0%[3]	HR 0.65 (0.54 a 0.78)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia global, IMPACT 1, Marsoni 2001										
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna	0/730 0%[3]	0/757 0%[3]	HR 0.76 (0.61 a 0.96)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

[1] La revisión sistemática no incluye una descripción completa de la metodología utilizada, no se reporta como se realizó la búsqueda de estudios relevantes, no se presenta la calidad metodológica ni son claros los criterios de inclusión de los estudios primarios.
[2] No se tuvieron en cuenta estudios como: 1) Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al.Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocolo C-01. J Natl Cancer Inst 1988; 80(1): 30 - 6. 2) Wolmark B, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocolo C-03. J ClinOncol 1993; 11(10): 1879 - 87.
[3] Número total en el grupo de intervención, no se reporta número de eventos

Tabla 8.6.3 Quimioterapia adyuvante sistémica regímenes basados en 5 fluorouracilo/Leu en pacientes con CCR estadio II

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia adyuvante sistémica regímenes basados en 5 fluorouracilo/Leu	Control	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Figueredo 2008									
5	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	238/1282 (18.6%)	252/1280 (19.7%)	RR 0.94 (0.8 a 1.1)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Tabla 8.6.4 Quimioterapia sistémica adyuvante con regímenes basados en 5 fluorouracilo/Leucovorina o 5 fluorouracilo/levamisol vs Cirugía sola en pacientes ancianos con CCR estadio II y III

Valoración de calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia sistémica adyuvante regímenes basados en 5 fluorouracilo/Leucovorina o 5 fluorouracilo/levamisol	Cirugía sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Sargent 2011										
7	Estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio	serio[2]	no serio	sesgo de publicación[3]	0/3351 (0%)[4]	-	HR 0.76 (0.68 a 0.85)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia libre de enfermedad, Sargent 2011										
7	Estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio	serio[2]	no serio	sesgo de publicación[3]	0/3351 (0%)[4]	-	HR 0.68 (0.6 a 0.76)	⊕OOO MUY BAJA

[1] No se tuvieron en cuenta bases de datos como EMBASE o LILACS , la búsqueda no define el lenguaje primario, no se describe la estrategia utilizada, tampoco la fecha de búsqueda.
[2] La búsqueda esta más planteada al beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes mayores de 70 años, los datos extrapolados para la conclusión corresponden a una serie de estudios donde se incluyen grupos etáreos por encima de los 50 años en estadios II y III, la búsqueda no incluye estudios específicos para pacientes mayores de 70 años ni para estadios específicos de la enfermedad
[3] Estudios importates como el QUASAR, Impact B2 A study of theStockholm Colorectal Cancer Study Group, and the Netherlands Adjuvant Colorectal Cancer Study, no fueron tenidos en cuenta
[4] Corresponde al total de participantes, no se reporta discriminadamente el número de pacientes incluidos en cada grupo de intervención, ni el número específico de eventos

Tabla 8.6.5 Opciones de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio II y III

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: National Institute for Health and Clinical Excellence NICE, Noviembre 2011
Fecha de búsqueda: 02/2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer de colon estadio III	Capecitabina FOLFOX	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Tasa de recurrencias Toxicidad Calidad de vida	Las siguientes son recomendadas como opciones para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon estadio III (Dukes C) posterior a cirugía para esta condición: ▪ Capecitabina como monoterapia ▪ Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico La elección de tratamiento adyuvante debe ser realizada conjuntamente por el individuo y los clínicos responsables del tratamiento. La decisión debe ser tomada posterior a una discusión informada entre los clínicos y el paciente; esta discusión debe tener en cuenta las contraindicaciones y el perfil de efectos secundarios del agente(s) y el método de administración, como también el estado clínico y las preferencias del individuo.	Estas recomendaciones son de *Capecitabine and oxaliplatin in the adjuvant treatment of stage III (Dukes C) colon cancer, NICE technology appraisal guidance 100 (NICE 2006).*Han sido incorporadas en esta guía (Colorectalcancer: the diagnosis and management of colorectal cáncer, NICE 2011) en línea con los procedimientos de NICE para desarrollar guías de práctica clínica, y la evidencia para soportar estas recomendaciones puede encontrarse en www.nice.org.uk/TA100: Capecitabina Un ensayo clínico controlado abierto aleatorizado, con 1987 participantes, el ensayo de quimioterapia adyuvante – Xeloda (X-ACT), investigó la eficacia y seguridad del tratamiento con capecitabina versus tratamiento con 5 fluorouracilo/Leu en adyuvancia postoperatoria. La mediana de edad de los participantes fue de 62 años en el brazo de capecitabina y 63 años en el brazo de 5 fluorouracilo/Leu. Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 3.8 años, 35% de los pacientes en el brazo de capecitabina habían experimentado recurrencia de la enfermedad (recaída o nueva recurrencia de cáncer de colon) ó fallecido, comparado con 39% en el brazo de 5 fluorouracilo/Leu. Elhazard ratio para recurrencia fue 0.87 (IC 9%, 0.75 a 1.00).Análisis actualizados, no especificados en el protocolo, pusieron de manifiesto que a mayor tiempo de seguimiento (mínimo 3 años y mediana de 4.4 años) la capecitabina se mantuvo tan efectiva como el 5 fluorouracilo/Leu.	No descrito

				Los datos sobre supervivencia global no estaban maduros en el momento de los análisis primarios (especificados) y secundarios (ad hoc). Sin embargo, a una mediana de 3.8 años de seguimiento, 80% y 77% de los pacientes se encontraban vivos en los brazos de capecitabina y 5 fluorouracilo/Leu, respectivamente. La calidad de vida fue evaluada utilizando el cuestionario de la EuropeanOrganizationforResearch and Treatment of CancerQuality of Life (EORTC-QLQ-C30), siendo el estado de salud global el parámetro primario para la evaluación de calidad de vida. En ambos grupos de tratamiento, los puntajes para el estado de salud global fueron constantes a través del tiempo (desde el inicio hasta 25 semanas de tratamiento del ensayo) y no hubo mayores (estadísticamente significativas) diferencias entre los grupos. Estomatitis severa y pérdida de cabello fueron significativamente más comunes en los participantes tratados con 5 fluorouracilo/Leu. Además, la neutropenia, como un evento clínico adverso que requiera intervención médica, fue significativamente menos frecuente en los participantes tratados con capecitabina. Los únicos eventos adversos relacionados con el tratamiento que ocurrieron de forma estadísticamente significativa más frecuentemente con capecitabina que con 5 fluorouracilo/Leu fueron el síndrome mano-pie ($p<0.001$) e hiperbilirrubinemia. <u>Oxaliplatino</u> Dos ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon oxaliplatino con tratamiento estándar fueron identificados. El primero fue el Estudio Internacional Multicéntrico de Oxaliplatino/5- Fluorouracilo y Leucovorina en el ensayo de tratamiento adyuvante en cáncer de colon (MOSAIC). (Este fue abierto y tuvo 2246 participantes – 60% con estadio III y los restantes con estadio II de cáncer de colon). El segundo ensayo fue el NationalSurgicalAdjuvantBreast and Bowel Project (NSABP C-07). (Este tuvo 2492 participantes – 71% con estadio II y el resto con estadio II de cáncer de colon). El ensayo NSABP C-07 solo estaba disponible en forma de resumen. En el ensayo MOSAIC, oxaliplatino fue combinado con 5 fluorouracilo/Leu en el régimen *de Gramon*ty fue comparado con 5 fluorouracilo/Leu solo (también administrado en el régimen *de Gramont*). En el ensayo NSABP C-07, el tratamiento estándar consistió en 5 fluorouracilo/Leu administrado en un régimen en bolo (Roswell Park) y fue comparado con oxaliplatino en combinación con el mismo régimen en bolo. La mediana de la edad de los participantes del ensayo MOSAIC fue 61 y 60 años en los grupos de	

				oxaliplatino más 5-fluorouracilo/Leu y 5-fluorouracilo/Leu solo, respectivamente. NSABP C-07 no reportó las edades en la línea de base. Datos sobre calidad de vida no fueron registrados en ningún ensayo. En ambos ensayos la adición de oxaliplatino a 5 fluorouracilo/Leu, aunque administrada a través de los diferentes regímenes, llevó a una reducción estadísticamente significativa en la tasa de recaídas en comparación con la monoterapia con 5 fluorouracilo/Leu. El análisis de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años mostró un hazard ratio para recurrencia de 0.77 (IC 95%, 0.65 a 0.91) en el ensayo MOSAIC (mediana de seguimiento 37.9 meses; análisis por intención a tratar), y 0.79 (IC 95%, 0.67 a 0.93)en el ensayo NSABP C-07 (mediana de seguimiento 34 meses, análisis por protocolo). Análisis adicionales en el ensayo MOSAIC mostraron una reducción del 24% en la tasa de recaída (mejoró supervivencia libre de enfermedad) en una mediana de tiempo de seguimiento de 4 años (hazard ratio para recurrencia 0.76; IC 95%, 0.65 a 0.90) Respecto asupervivencia global para MOSAIC no se encontraban datos maduros al momento, y los análisis interinos a los 3 años y 4 años no reportaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre los grupos de estudio; 88.2% y 87.0% siguen con vidaa los 38 meses en los brazos de oxaliplatino más 5 fluorouracilo/Leu y 5 fluorouracilo/Leu solo, respectivamente, y un hazard ratio de morir de 0.89 (IC 95%, 0.72 a 1.09) en el análisis a 4 años favoreciendo la adición de oxaliplatino. El resumen del estudio NSABP C-07 no informó la supervivencia global. Solo en el estudio MOSAIC fueron pre-especificados subgrupos por estadio de la enfermedad, con resultados reportados por separado. Para participantes con cáncer de colon estadio III, el hazard ratio para recurrencia fue 0.76 (IC 95%, 0.62 a 0.92) a 3 años, y 0.75 (IC 95%, 0.62 a 0.90) a 4 años. Los porcentajes de personas que experimentaron recaída o muerte en los brazos de oxaliplatino más 5 fluorouracilo/Leu y 5 fluorouracilo/Leu solo fueron 26.9% y 33.5%, respectivamente. El hazard ratio de muerte para los pacientes en estadio III en MOSAIC fue de 0.86 (IC 95%: 0,66 a 1,11) a los 3 años. En el ensayo MOSAIC mas participantes descontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos en el grupo de oxaliplatino más 5 fluorouracilo/Leu (14.4%) que en el grupo recibiendo monoterapia con 5 fluorouracilo/Leu (5.6%). Neutropenia y parestesias son las toxicidades más reportadas para oxaliplatino más 5 fluorouracilo/Leu. Neuropatía periférica grado 3 fue observada en 12.4% de los pacientes durante el tratamiento (mediana de número de ciclos: 12; equivalente a 6 meses de quimioterapia), y 1.1% y 0.5% de pacientes a los	

				12 y 18 meses de seguimiento, respectivamente. Otros eventos adversos frecuentes en el grupo de oxaliplatino más 5 fluorouracilo/Leu fueron diarrea, náuseas y vómito. Neurotoxicidad grado 3 fue observada en 8% de los pacientes recibiendo oxaliplatino más 5 fluorouracilo/Leu en el ensayo NSABP C-07 en comparación con 1% de pacientes recibiendo 5 fluorouracilo/Leu solo. Después de 1 año de seguimiento la neuropatía grado 3 en el grupo de oxaliplatino más 5 fluorouracilo/Leu permaneció en el 0.5% de los pacientes.	

Tabla 8.6.6 Quimioterapia adyuvante con Oxaliplatino más5 fluorouracilo/Leu vs 5 fluorouracilo/Leu sola en pacientes con CCR estadios II y III

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia adyuvante con Oxaliplatino más5 fluorouracilo/Leu	5 fluorouracilo/Leu sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de enfermedad, Pandor 2006									
3	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	776/3446 (22.5%)	957/3453 (27.7%)	HR rango de 0.65 a 0.93[1]	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia global, Pandor 2006									
2	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[2]	309/2246 (13.8%)	340/2246 (15.1%)	HR rango de 0.71 a 1.13[3]	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] Ensayo MOSAIC: HR 0.77 (IC 95% 0.65 - 0.91, p=0.002); ensayo NSABP C-07: HR 0.79 (0.67 - 0.93, p<0.004); ensayo MOSAIC análisis ad hoc: HR 0.76 (0.65 - 0.90, p=0.0008)
[2] Los intervalos de confianza alrededor de los estimadores reportados para cada uno de los estudios incluidos incluyen no efecto con límites inferiores <0.75
[3] Ensayo MOSAIC: HR 0.90 (IC 95% 0.71 - 1.13); ensayo MOSAIC análisis ad hoc: HR 0.89 (0.72 - 1.09, p=0.236)

Tabla 8.6.7 Quimioterapia adyuvante con Oxaliplatino más5 fluorouracilo/Leu vs 5 fluorouracilo/Leu sola en pacientes con CCR estadio III

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia adyuvante con Oxaliplatino más5 fluorouracilo/Leu	5 fluorouracilo/Leu sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de enfermedad, Pandor 2006									
2	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	381/1344 (28.3%)	478/1350 (35.4%)	HR rango de 0.62 a 0.92[1]	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia global, Pandor 2006									
1	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[2,3]	104/672 (15.5%)	119/675 (17.6%)	HR 0.86 (0.66 a 1.11)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] Ensayo MOSAIC: HR 0.77 (IC 95% 0.62 - 0.92); ensayo MOSAIC análisis ad hoc: HR 0.75 (0.62 - 0.90, p=0.002)
[2] Número de eventos <300
[3] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con límite inferior <0.75

Tabla 8.6.8 Quimioterapia adyuvante basada en 5 fluorouracilo solo o en combinación con otras drogas en pacientes con CCR estadio III

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia adyuvante basada en 5 fluorouracilo solo o en combinación con otras drogas	Control	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global. Dubé 1997									
29	Estudios aleatorizados	muy serio[2]	no serio	serio[3]	no serio	0/12079 (0%)[4]	-	OR 0.91 (0.83 a 0.99)	⊕OOO MUY BAJA

[1] No se reporta los regímenes específicos de quimioterapia utilizados
[2] La mayoría de estudios de esta revisión toman datos de intervenciones previas a 1997 con modelos de aplicación de esquema de quimioterapia no tenidos en cuenta a la fecha; no discrimina apropiadamente las intervenciones y no define grupos de riesgo que podrían beneficiarse más con la intervención.
[3] No se definen claramente las intervenciones para estadios II o III.
[4] Corresponde al total de los participantes, no se reporta de forma discriminada el número de pacientes para cada grupo de intervención

Tabla 8.6.9 GRADE No 8. Capecitabina vs 5 fluorouracilo en pacientes con CCR estadio III

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Capecitabina	5 fluorouracilo	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Cassidy 2011									
1	Estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	319/1004 (31.8%)	351/983 (35.7%)	HR 0.86 (0.74 a 1.01)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] El intervalo de confianza alrededor del estimador, incluye no efecto con un límite inferior <0.75

Tabla 8.6.10 GRADE Capecitabina mas oxaliplatino vs Fluorouracilo mas ácido folínico en pacientes con cáncer de colon estadio III

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Capecitabina mas oxaliplatino	Fluorouracilo mas ácido folínico	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de enfermedad, Haller 2011									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	295/944 (31.3%)	353/942 (37.5%)	HR 0.80 (0.69 a 0.93)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia global, Haller 2011									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	197/944 (20.9%)	255/942 (27.1%)	HR 0.87 (0.72 a 1.05)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con un limite inferior <0.75

Tabla 8.7.1 Radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Radioterapia adyuvante	Control	Relativo (IC 95%)	
Tasa de mortalidad, Gray 2001									
9	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	618/1074 (57.5%)	635/1083 (58.6%)	Reducción riesgo4.6%	⊕⊕⊕O MODERADO
Tasa de recurrencia local, Gray 2001									
7	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1,2]	114/966 (11.8%)	173/980 (17.7%)	Reducción riesgo 36.9%	⊕⊕⊕O MODERADO

[1] No se reportan intervalos de confianza
[2] Número de eventos <300

Tabla 8.8.1 Opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: National Institute for Health and Clinical Excellence NICE, Noviembre 2011
Fecha final de búsqueda: 02/2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

<table>
<tr><th>Población</th><th>Intervención</th><th>Desenlace</th><th>Recomendación</th><th>Evidencia en la que se basa la recomendación</th><th>Nivel de la evidencia</th></tr>
<tr>
<td>Pacientes con cáncer colorrectal avanzado y metastásico</td>
<td>FOLFOX(ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino)

FOLFIRI(ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan)

XELOX(capecitabina más oxaliplatino)

XELIRI (capecitabina mas irinotecan)

Irinotecan como monoterapia</td>
<td>Respuesta tumoral, Supervivencia global, Supervivencia libre de progresión, Toxicidad, Calidad de vida</td>
<td>Al ofrecer múltiples drogas quimioterapéuticas a pacientes con cáncer colorrectal avanzado y metastásico considerar una de las siguientes secuencias de quimioterapia a menos que están contraindicadas:
• FOLFOX (ácido folínico más fluorouracilo más oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de monoterapia con Irinotecan como tratamiento de segunda línea ó
• FOLFOX como primera línea de tratamiento luego FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como segunda línea de tratamiento ó
• XELOX (capecitabina más</td>
<td>Aunque hay datos sobre la elección de regímenes de quimioterapia para tratar pacientes con cáncer colorrectal avanzado y metastásico,ninguno de los estudios identificados por la revisión sistemática proporcionó un análisis comprensivo con el cual responder directamente la pregunta de la revisión. En ausencia de evidencia directa comparable, un ejercicio de modelamiento indirecto conocido como Comparación Combinada de Tratamiento (Mixed Treatment Comparison) fue llevado a cabo para abordar este tema y hacer uso de todos los datos disponibles. El resultado de este ejercicio fue para informar la toma de decisiones relativas a las combinaciones y secuencias óptimas de quimioterapia para el manejo de cáncer colorrectal avanzado. Las comparaciones combinadas e indirectas fueron modeladas para estimar efectos relativos a una línea de base común para los desenlace tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Secuencias de tratamiento quimioterapéutico de interés
<table>
<tr><th>Estrategia</th><th>Primera línea</th><th>Segunda línea</th></tr>
<tr><td>1</td><td>FOLFOX</td><td>FOLFIRI</td></tr>
<tr><td>2</td><td>FOLFOX</td><td>XELIRI</td></tr>
<tr><td>3</td><td>FOLFOX</td><td>IRINOTECAN</td></tr>
<tr><td>4</td><td>XELOX</td><td>FOLFIRI</td></tr>
<tr><td>5</td><td>XELOX</td><td>XELIRI</td></tr>
<tr><td>6</td><td>XELOX</td><td>IRINOTECAN</td></tr>
<tr><td>7</td><td>FOLFIRI</td><td>FOLFOX</td></tr>
</table>
</td>
<td>Alta</td>
</tr>
</table>

			oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, seguido de FOLFIRI (ácido folínico más fluorouracilo más irinotecan) como segunda línea de tratamiento Decida cual combinación y secuencia de quimioterapia emplear después de una discusión completa de los efectos secundarios y las preferencias del paciente.	<table><tr><td>8</td><td>FOLFIRI</td><td>XELOX</td></tr><tr><td>9</td><td>XELIRI</td><td>FOLFOX</td></tr><tr><td>10</td><td>XELIRI</td><td>XELOX</td></tr></table> Un total de veintitrés estudios conformaron la red de evidencia para el análisis de tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión para tratamiento de primera línea (Colucci et al., 2005; Comella et al., 2005; Comella et al., 2009; Cunningham et al., 2009; Diaz-Rubio et al., 2007; Douillard et al., 2000; Ducreux et al., 2010; Falcone et al., 2007; Gennatas et al., 2006; Giachetti et al., 2000; Goldberg et al., 2004; Goldberg et al., 2006; de Gramont et al., 2000; Hochster et al., 2008; Kohne et al., 2005; Kohne et al., 2008; Koopman et al., 2007; Martoni et al., 2006; Porschen et al., 2007, Saltz et al., 2000; Seymour et al., 2007; Souglakos et al., 2006; Tournigand et al., 2004). Para el análisis de la efectividad de tratamiento de segunda línea, la búsqueda de ECAs identificó cuatro estudios en los cuales dos tratamientos de interés se habían comparado específicamente como segunda línea de tratamiento (Halleret al., 2008; Kim et al., 2009; Rothenberget al., 2008; Rougieret al., 1998). Sin embargo en la verificación de los criterios de inclusión para estos estudios, se observó que todos los pacientes en estos ensayos habían recibido monoterapia con irinotecan ó 5-fluorouracilo como tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal avanzado. Por lo tanto estos estudios no reflejaron las secuencias específicas de tratamiento de interés y fueron excluidos del análisis. La únicafuente de información sobre tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global de la segunda línea de las secuencias de tratamiento de interés fue de estudios secuenciados prospectivamente. Tres ensayossecuenciados prospectivamente estaban disponibles (Tournigandet al., 2004; Koopmanet al., 2007; Seymour et al., 2007) y reportaron datos sobre la tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión después de la primera y segunda línea. Sin embargo, Seymour *et al*. 2007 no comparó ninguna secuencia de interés o cualquier secuencia común a los otros dos ensayos, y por esto fue excluido del espacio de evidencia. Los ensayos restantes proporcionaron evidencia solo en tres de las diez secuencias de interés y no forman una red conectada de evidencia.	

Calidad de la evidencia

Todos los estudios que fueron identificados para inclusión en las comparaciones de tratamiento mixto o indirecto eran ECAs y fueron evaluados utilizando la lista de chequeo metodológica de NICE para ensayos clínicos aleatorizados. Todos los estudios incluidos fueron considerados metodológicamente sólidos. La evaluación de calidad de los ensayos individuales incluidos en la comparación combinada de tratamiento mostró que todos eran de alta calidad metodológica.

Tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión de primera línea de tratamiento

Resumen de tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión para primera línea de tratamiento

Tratamiento	**Tasa de respuesta (OR con ICr* 95%)**	**PFS (HR con ICr* 95%)**
FOLFOX	1	1
XELOX	0.79 (0.63, 0.98)	1.07 (0.92, 1.25)
FOLFIRI	0.74 (0.61, 0.91)	1.09 (0.94, 1.26)
XELIRI	0.80 (0.23, 2.89)	1.43 (0.82, 2.48)

*** ICr, intervalo de credibilidad**

Tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global

Resumen de tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión para segunda línea de tratamiento (comoparte de una secuencia) y supervivencia global para las secuencias de tratamiento

Secuencias de tratamiento	**Tasa de respuesta para segunda línea de tratamiento (OR con ICr* 95%)**	**Supervivencia libre de progresión para segunda línea de tratamiento (HR con ICr* 95%)**	**Supervivencia global para secuencias de tratamiento (HR con ICr* 95%)**
FOLFOX/XELOX luego FOLFIRI/XELIRI	1	1	1

FOLFOX/XELOX luego irinotecan	4.80 (0.75, 18.28)	1.45 (0.94, 2.23)	0.96 (0.68, 1.37)
FOLFIRI/XELIRI luego FOLFOX/XELOX	5.72 (1.21, 19.67)	1.68 (1.26, 2.23)	0.96 (0.74, 1.24)

*ICr, intervalo de credibilidad

En la primera línea de tratamiento, los resultados de la comparación combinadade tratamientos, sugieren que FOLFOX estaba asociado con una mayor probabilidad de ser el régimen más efectivo con respecto a tasas de respuesta como a supervivencia libre de progresión. El pequeño beneficio en favor de FOLFOX fue también evidente cuando se compararon tasas de respuesta de la segunda línea, sin embargo no fue el caso con respecto a supervivencia libre de progresión de segunda línea.
Para el desenlace supervivencia global, las comparaciones indirectas del tratamiento sugirieron que no hay diferencias entre las secuencias de tratamiento de interés.

Toxicidad
Para los regímenes de primera línea, la toxicidad grado 3/4 que fueron más comúnmente reportados a través de todos los tratamientos incluyeron diarrea (de 15.6% para FOLFOX a 30.3% para XELIRI), neutropenia (de 7.6% para XELOX a 28.7% para FOLFOX) y neuropatía periférica (de 16.3% para FOLFOX a 18.3% para XELOX)
En la segunda línea de tratamiento, neutropenia grado 3/4 fue una de las toxicidades reportadas más frecuentemente (de 22% para irinotecan a 33% para FOLFOX). También fue notorio que la monoterapia con irinotecan estuvo asociada con una tasa más alta de diarrea grado 3/4 (22%) que otros tratamientos.

Calidad de Vida
Sólo un ensayo comparó dos tratamientos de interés (FOLFOX y XELOX) y solamente para la primera línea (Comella at al., 2009). Para comparar calidad de vida entre brazos, cuestionarios de línea de base fueron diligenciados por un total de 312 pacientes (97% de la población total de pacientes) y nuevamente a las 8, 16 y 24 semanas después del tratamiento (EORTC-QLQ-C30 versión 3). El ítem de línea de base y los puntajesno

				difirieron significativamente entre los dos brazos. No se observaron diferencias significativas en el cambio de las puntuaciones individuales entre los dos brazos aparte de la constipación (p=0.001) y la puntuación del ítem de financiación (p=0.004). Una mayor proporción de pacientes en el brazo de XELOX mostró un deterioro del puntaje de estado global de salud/calidad de vida después de 16 y 24 semanas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.	

Tabla 8.8.2 Opciones de tratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Estudio: Guidance on the use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer, TA 61
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: National Institute for Health and Clinical Excellence NICE, Mayo 2003
Fecha de búsqueda: No disponible
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colorrectal avanzado y metastásico	Capecitabina	Respuesta tumoral Supervivencia global Supervivencia libre de prgresión Toxicidad Calidad de vida	La terapia oral ya sea con capecitabina o tegafur con uracilo (en combinación con ácido folínico)es recomendada como una opción para el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico. La elección del régimen (fluorouracilo/ácido folínico [5-FU/AF] intravenoso o una de las terapias orales) debe ser realizada conjuntamente por el individuo y el clínico(s) responsable(s) del tratamiento. La decisión debe tomarse después de una discusión informada entre el clínico(s) y el paciente; esta discusión debe tener en cuenta las contraindicaciones y el perfil de efectos secundarios de los agentes, así como el estado clínico y preferencias del individuo.	Tres estudios relacionados con el uso de capecitabina como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico fueron identificados, dos ensayos controlados aleatorizados ECAs fase III (Hoff et al, 2001; Van Cutsem et al, 2001) y un estudio de datos agrupados (Twelves, 2002) (no se identificaron meta-análisis) de estos dos ensayos clínicos. Ambos ensayos clínicos que reclutaron 602 y 605 individuos fueron idénticos en el diseño y compararon capecitabina con un régimen intravenoso (Mayo) de 5-FU/Leu. La calidad de los ECAs fue evaluada utilizando los criterios JADAD. El puntaje JADAD para ambos ensayos fue 3, indicando que los estudios eran de calidad moderada. Ninguno de los estudios era doble ciego, lo cual resultó en pérdida de puntos de acuerdo a estos criterios. Sin embargo, el cegamiento sería prácticamente imposible cuando se comparan un fármaco oral con un régimen en bolo intravenoso. El problema del cegamiento fue parcialmente resuelto mediante el uso de un Comité de Revisión Independiente (CRI) para evaluar las tasas de respuesta. El reporte de datos agrupados no utilizó técnicas de meta-análisis por lo que no era apropiado evaluarlo como si fuera un meta-análisis sino como un gran ECA. En este caso, los datos agrupados recibieron un puntaje de 3 de acuerdo con los criterios JADAD, de nuevo indicando calidad moderada. <u>Tasas de respuesta tumoral</u> En el estudio Hoff, las tasas de respuesta global fueron 24.8% (IC 95%, 20.1 a 30.1) para capecitabina y 15.5% (IC 95%, 11.6 a 20.1) para 5-FU/Leu (p =	Moderada

				0.005) al ser evaluadas por los investigadores. Cuando fueron evaluadas por el CRI, las tasa de respuesta global fueron 25.8% (IC 95%, 21.0 a 31.2) para capecitabina y 11.6% (IC 95%, 8.2 a 15.7) para 5-FU/Leu (p = 0.0001). En el estudio Van Cutsem, tasa de respuesta global evaluadas por los investigadores fueron significativas para capecitabina en 26.6% (IC 95%, 21.7 a 32.0) compradas con 5-FU/Leu en 17.9% (IC 95%, 13.8 a22.8) (p = 0.013). Sin embargo en la evaluación por CRI las tasas de respuesta fueron 18.9% (IC 95%, 14.7 a 23.8) para capecitabina comparada con 15.0% (IC 95%, 11.1 a 19.5) para el grupo de5-FU/Leu (no significativa). En el estudio Twelves, los datos delos dos estudios anteriores fueron agrupados. Las tasas de respuesta global evaluadas por los investigadores fueron significativamente mejores para el brazo de capecitabina (25.7%) comparado con el brazo de 5-FU/Leu (16.7%) (p<0.0002). Las tasas de respuesta global evaluadas por el CRI también fueron significativamente mejores para el brazo de capecitabina (22.4%) comparado con el grupo 5-FU/Leu (13.2%) (p<0.0001). Los intervalos de confianza no fueron reportados. <u>Duración de la respuesta</u> Ambos estudios, Hoff y Van Cutsem, reportaron diferencias no significativas en la media de duración de la respuesta entre los grupos de capecitabina y 5-FU/Leu. En el estudio Hoff, la mediana de duración de la respuesta [respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP)] fue 9.1 meses en el grupo de capecitabina (54 eventos) y 9.5 meses en el grupo de 5-FU/Leu (30 eventos) (p=0.37). En el estudio Van Cutsem, la mediana en pacientes respondiendo (RC y RP) fue 7.2 meses en el grupo de capecitabina y 9.4 en el de 5-FU/Leu (p =0.17). La duración de respuesta no fue reportada por Twelves. <u>Tiempo hasta la progresión de la enfermedad o muerte</u> Los tres estudios reportaron diferencias no significativas en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o muerte entre los grupos de capecitabina y 5-FU/Leu. Para el estudio Hoff, la mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad o muerte fue 4.3 (IC 95%, 4.1 a 5.1) meses para el grupo de capecitabina y 4.7 (IC 95%, 4.3 a 5.5) meses para el grupo de 5-FU/Leu. El estudio Van Cutsem reportó una mediana para el grupo de capecitabina de 5.2 meses y para el grupo de 5-FU/Leu de 4.7 meses. El tiempo hasta la falla terapéutica en los tres estudios tampoco mostró	

				diferencias significativas entre los grupos de capecitabina y 5-FU/Leu. En el estudio Hoff, el grupo de capecitabina tuvo un tiempo hasta la falla del tratamiento de 4.1 meses y el grupo de 5-FU/Leu de 3.1 meses. El estudio Van Cutsem tuvo un tiempo hasta la falla terapéutica de 4.2 meses para el grupo de capecitabina y 4.0 meses para el de 5-FU/Leu. Supervivencia La mediana de la supervivencia global fue equivalente para los grupos de capecitabina y 5-FU/Leu en los tres estudios. Los valores fueron 12.5 y 13.3 meses, respectivamente, en el estudio Hoff; 13.2 y 12.1 meses, respectivamente, en el estudio Van Cutsem; y 12.9 y 12.8 meses, respectivamente, en el reporte de datos agrupados Twelves. Toxicidad El estudio Hoff reportó que los pacientes en el grupo de capecitabina tuvieron una incidencia significativamente más baja de cualquier grado de diarrea, estomatitis, náuseas y alopecia comparado con el grupo de 5-FU/Leu (p=0.0002). Los pacientes en el grupo de capecitabina tuvieron una incidencia significativamente más alta de síndrome mano-pie que el grupo de 5-FU/Leu. Considerando las toxicidades grado 3, estomatitis (15.3 versus 3%) y neutropenia (valores no reportados) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de 5-FU/Leu (p =0.0001). El síndrome mano-pie grado 3 (18.1 versus 0.7%) (p<0.00001) e hiperbilirrubinemia grado3-4 fueron más frecuentemente reportados en el grupo de capecitabina que en el de 5-FU/Leu. Menor número de pacientes requirió hospitalización por toxicidad relacionada con el tratamiento en el grupo de capecitabina que en el de 5-FU/Leu (11.4 versus 20.4%) (p=0.003). El estudio Van Cutsem también reportó significativamente menos estomatitis y alopecia de cualquier grado en el grupo de capecitabina (p<0.00001). El síndrome mano-pie fue de nuevo más frecuente en el grupo de capecitabina comparado con el de 5-FU/Leu (p<0.00001). El grupo de capecitabina tuvo una menor incidencia de estomatitis grado 3-4 (1 versus 13%) y neutropenia (valores no resportados) (p<0.00001), pero mayor incidencia de síndrome mano-pie grado 3 (16.2 versus 0.3%) (p<0.00001) e hiperbilirrubinemia no complicada grado 3-4 (p<0.0001). Los pacientes en el grupo de capecitabina tuvieron menos hospitalizaciones debido a efectos adversos (11.8 versus 15.7%) (valor$p$ no reportado). El estudio Twelves reportó una incidencia significativamente más baja de	

				diarrea, estomatitis, náuseas y alopecia en el grupo de capecitabina comparado con el de 5-FU/Leu. Neutropenia grado 3-4 también ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de 5-FU/Leu. El síndrome mano-pie y la hiperbilirrubinemia grado 3 ocurrieron más frecuentemente en el grupo de capecitabina. Hospitalizaciones por efectos adversos fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de capecitabina (11.6 versus 18%) (p=0.002).La mortalidad relacionada con el tratamiento fue 1% para cada grupo. <u>Calidad de vida relacionada con la salud</u> La calidad de vida fue evaluada en ambos ECAs, sin embargo los datos no fueron publicados. Ambos midieron la calidad de vida utilizando el cuestionario de la European Organization for Research and Treatment ofCancer Quality of Life (EORTCQLQ-C30). Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la calidad de vida global entre los grupos de capecitabina y 5-FU/Leu. Ningún estudio publicado sobre calidad de vida relacionada con la salud para capecitabina fue identificado en las búsquedas de literatura.	

Tabla 8.8.3 FOLFOX vs 5FU/Leu o monoterapia con oxaliplatino en pacientes con Cáncer colorrectal metastásico resistentes a primera línea de tratamiento con FOLFIRI

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	FOLFOX	5fu/Leu o monoterapia con oxaliplatino	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de progresión, Rothenberg 2003 en Roqué 2009									
1	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio	muy serio[2]	no serio	-	-	Mediana en meses en el rango de 2.7 a 4.6[3]	⊕OOO MUY BAJA
Tasa de respuesta tumoral, Rothenberg 2003 en Roqué 2009									
1	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio	muy serio[2]	no serio	25/1000 (2.5%)	32/1050 -3%	Porcentaje de respuesta tumoral en el rango de 0 a 9.9[4]	⊕OOO MUY BAJA

[1] Se compararon múltiples intervenciones activas y también el mejor cuidado de soporte. Varios de los desenlaces no pudieron ser meta-analizados.
[2] Son múltiples las intervenciones y los protocolos de quimioterapia incluyen varios medicamentos a distintas dosis, lo que se constituye en comparaciones indirectas.
[3] Mediana de supervivencia libre de progresión. 5FU/Leu: 2.7 meses (IC95% 1.8-3.0, p=0.0001); Oxaliplatino 1.6 meses (IC 95% 1.4-2.7, p=0.03); FOLFOX 4.6 meses (IC 95% 4.2-6.1)
[4] Tasa de respuesta tumoral parcial: 5FU/Leu 0%; Oxaliplatino 1.3% (IC 95% 0.1-4.6); FOLFOX 9.9% (IC 95%5.65-51.8)

Tabla 8.8.4 FOLFOX vs Irinotecan en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de progresión, Pitot 2005 en Roqué 2009							
1	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio	muy serio[2]	no serio	Mediana en meses en el rango de 4 a 5.2[3]	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global, Pitot 2005 en Roqué 2009							
1	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio	muy serio[2]	no serio	Mediana en meses en el rango de 13.5 a 14.7[4]	⊕OOO MUY BAJA
Tasa de respuesta tumoral, Pitot 2005 en Roqué 2009							
1	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio	muy serio[2]	no serio	Porcentaje de respuesta tumoral en el rango de 15 a 27[5]	⊕OOO MUY BAJA

[1] Se compararon múltiples intervenciones activas y también el mejor cuidado de soporte. Varios de los desenlaces no pudieron ser meta-analizados.
[2] Son múltiples las intervenciones y los protocolos de quimioterapia incluyen varios medicamentos a distintas dosis, lo que se constituye en comparaciones indirectas.
[3] Mediana de supervivencia libre de progresión: FOLFOX 5.2 meses; Irinotecan 4.0 meses; IC no reportados
[4] Mediana de supervivencia global: FOLFOX 13.5 meses, Irinotecan 14.7 meses, IC no reportados
[5] Tasa de respuesta tumoral: FOLFOX 27%, Irinotecan 14.7%, IC no reportados

Tabla 8.8.5 FOLFOX vs FU/Leu en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	FOLFOX	FU/Leu	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta tumoral, Chen 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio[2]	serio[3]	no serio	238/718 (33.1%)	93/703 (13.2%)	OR 4.02 (2.37 a 6.82)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad - Neutropenia, Chen 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	serio[3]	serio[4]	210/718 (29.2%)	34/703 (4.8%)	OR 21.69 (4.82 a 97.5)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad - Trombocitopenia, Chen 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	serio[3]	serio[4]	31/718 (4.3%)	9/703 (1.3%)	OR 3.97 (1.32 a 11.93)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad - Anemia, Chen 2010									
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	serio[3]	serio[5]	11/459 (2.4%)	8/500 (1.6%)	OR 1.38 (0.57 a 3.38)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad - Náuseas, Chen 2010									
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	serio[3]	serio[5]	35/610 (5.7%)	24/600 (4%)	OR 1.45 (0.85 a 2.48)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad - Vómito, Chen 2010									

4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	serio[3]	no serio[6]	40/618 (6.5%)	18/601 (3%)	OR 2.24 (1.27 a 3.95)[7]	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad - Diarrea, Chen 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[8]	serio[3]	serio[5]	93/718 (13%)	50/701 (7.1%)	OR 2.61 (0.74 a 9.2)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad neurológica, Chen 2010									
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	serio[3]	no serio[6]	68/618 (11%)	0/601 0%	OR 37.84 (9.37 a 152.86)[9]	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad relacionada con modificación de la dosis, Chen 2010									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	serio[3]	no serio[6]	74/258 (28.7%)	15/243 (6.2%)	OR 6.22 (3.44 a 11.25)[9]	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad relacionada con interrupción, Chen 2010									
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio[10]	serio[3]	no serio[6]	69/567 (12.2%)	22/550 -4%	OR 3.13 (1.36 a 7.19)[11]	⊕⊕OO BAJA

[1] La búsqueda no incluyó EMBASE. No meta-analizaron algunos desenlaces secundarios que eran importantes: supervivencia libre de progresión y supervivencia global (se limitan a decir que hubo diferencia ssgnificativa en la supervivencia libre de progresión sin diferencia significativa en la supervivencia global.
[2] El valor de I^2 fue 64.7%, lo cual sugiere que estos estudios no debieron ser agrupados ya que el grado de heterogeneidad es un poco alto, sin embargo no fue significativa (p=0.06).
[3] En los distintos ensayos clínicos incluídos se utilizaron dosis diferentes de los agentes de quimioterapia
[4] Número de eventos <300
[5] IC 95% incluye no efecto. Número de eventos <300
[6] Aunque el número de eventos es <300, el IC 95% alrededor del estimador agrupado no incluye no efecto
[7] p=0.006
[8] Valor de I^2 de 89.5, p<0.00001
[9] p<0.00001
[10] El valor de I^2 fue 55.1%, lo cual podría sugerir que estos estudios no debieron ser agrupados ya que el grado de heterogeneidad es un poco alto, sin embargo no fue significativa (p=0.08).
[11] p=0.007

Tabla 8.8.6 Regímenes de quimioterapia basados en Capecitabina vs Regímenes de quimioterapia basados en 5FU en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Regímenes de quimioterapia basados en Capecitabina	Regímenes de quimioterapia basados en 5FU	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia a 1 año, Ling 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	208/332 (62.7%)	227/338 (67.2%)	OR 0.82 (0.59 a 1.12)[3]	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia a 2 años, Ling 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[2,4]	119/332 (35.8%)	135/338 (39.9%)	OR 0.84 (0.61 a 1.15)[5]	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia a 3 años, Ling 2011									
1	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[6]	49/158 (31%)	43/164 (26.2%)	OR 1.26 (0.78 a 2.05)[7]	⊕⊕OO BAJA
Tasa de respuesta, Ling 2011									
10	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	964/2630 (36.7%)	954/2630 (36.3%)	OR 1.02 (0.9 a 1.14)[8]	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4, Ling 2011									

10	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[9]	no serio	no serio	712/2629 (27.1%)	819/2628 (31.2%)	OR 0.78 (0.59 a 0.92)	⊕⊕OO BAJA
Tasa global de muertes relacionadas con el tratamiento, Ling 2011									
7	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[4,6]	48/2410 (2%)	43/2398 (1.8%)	OR 1.11 (0.73 a 1.68)[10]	⊕⊕OO BAJA

[1] No se describe completamente la estrategia de búsqueda para ensayos clínicos. No se incluyó en la búsqueda la base de datos EMBASE. No se presenta evaluación de la calidad de los ensayos incluidos.
[2] El IC 95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, con un límite inferior <0.75
[3] p=0.21
[4] Número de eventos <300
[5] p=0.27
[6] El IC 95% alrededor del estimador incluye no efecto, con límite superior >1.25
[7] p=0.34
[8] p=0.80
[9] Valor de I^2 fue 57.3%, p=0.01
[10] p=0.63

Tabla 8.8.7 Capecitabina vs 5FU/Leu en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	**Diseño**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Incertidumbre de evidencia directa**	**Imprecisión**	**Capecitabina**	**5FU/Leu**	**Relativo (IC 95%)**	
Tasa de respuesta, Ling 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	132/603 (21.9%)	92/604 (15.2%)	OR 1.56 (1.16 a 2.09)	⊕⊕OO BAJA

[1] No se describe completamente la estrategia de búsqueda para ensayos clínicos. No se incluyó en la búsqueda la base de datos EMBASE. No se presenta evaluación de la calidad de los ensayos incluidos.
[2]Número de eventos<300

Tabla 8.8.8 Capecitabina más oxaliplatino en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Capecitabina más oxaliplatino	Control	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Cao 2010									
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	-[14]	-[14]	HR 1.04 (0.95 a 1.14)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Arkenau 2008									
5	estudios aleatorizados	serio[2]	no serio	no serio	no serio	0/1283 0%[14]	0/1271 0%[14]	HR 1.05 (0.95 a 1.15)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Cao 2010									
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	-[14]	-[14]	HR 1.08 (0.98 a 1.18)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Arkenau 2008									
5	estudios aleatorizados	serio[2]	no serio	no serio	no serio	0/1297 0%[14]	0/1278 0%[14]	HR 1.05 (0.97 a 1.14)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta global, Cao 2010									
6	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[3]	475/1105 (43%)	506/1091 (46.4%)	OR 0.87 (0.73 a 1.03)	⊕⊕OO BAJA

Tasa de respuesta, Ling 2011									
6	estudios aleatorizados	serio[4]	no serio	no serio	no serio	802/1965 (40.8%)	830/1958 (42.4%)	OR 0.93 (0.82 a 1.06)[5]	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta, Arkenau 2008									
5	estudios aleatorizados	serio[2]	no serio	no serio	no serio	279/676 (41.3%)	318/656 (48.5%)	OR 0.74 (0.6 a 0.92)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tiempo hasta la falla del tratamiento, Cao 2010									
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	-[14]	-[14]	HR 1.10 (1.01 a 1.2)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 - Anemia, Cao 2010									
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[3,6,7]	10/547 (1.8%)	9/541 (1.7%)	OR 1.09 (0.45 a 2.64)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Trombocitopenia, Cao 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[6]	68/1202 (5.7%)	37/1190 (3.1%)	OR 1.87 (1.24 a 2.81)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Trombocitopenia, Arkenau 2008									
6	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio[8]	85/1325 (6.4%)	42/1303 (3.2%)	OR 2.07 (1.42 a 3.03)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 - Neutropenia, Cao 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[9]	no serio	no serio	72/1202 (6%)	371/1190 (31.2%)	OR 0.20 (0.07 a 0.53)	⊕⊕OO BAJA

Toxicidad grado 3/4 - Neutropenia, Arkenau 2008									
6	estudios aleatorizados	serio[1]	muy serio[10]	no serio	no serio	85/1282 (6.6%)	408/1263 (32.3%)	OR 0.15 (0.11 a 0.19)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Náuseas, Cao 2010									
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[3,6]	38/982 (3.9%)	48/970 (4.9%)	OR 0.77 (0.5 a 1.2)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Vómito, Cao 2010									
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[6,7]	45/982 (4.6%)	46/970 (4.7%)	OR 0.97 (0.94 a 1.47)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Diarrea, Cao 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[11]	no serio	serio[3,7]	174/1044 (16.7%)	128/1026 (12.5%)	OR 1.18 (0.6 a 2.33)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Diarrea, Arkenau 2008									
6	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[12]	no serio	no serio	230/1318 (17.5%)	178/1299 (13.7%)	OR 1.34 (1.08 a 1.66)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Síndrome mano-pie, Cao 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	51/1202 (4.2%)	13/1190 (1.1%)	OR 3.90 (2.13 a 7.12)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 - Síndrome mano-pie, Arkenau 2008									
6	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio[8]	60/1317	17/1296	OR 3.54 (2.07 a 6.05)	⊕⊕⊕O

						(4.6%)	(1.3%)		MODERADA
Toxicidad grado 3/4 - Neuropatía, Cao 2010									
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[3,7]	61/1189 (5.1%)	59/1183 -5%	OR 0.98 (0.52 a 1.2)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Neuropatía, Arkenau 2008									
6	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio[13]	no serio	serio[3,6,7]	109/1317 (8.3%)	110/1298 (8.5%)	OR 0.97 (0.73 a 1.28)	⊕⊕OO BAJA

[1] No se describe una estrategia de búsqueda exhaustiva para ensayos clínicos.
[2] No se reportan la evaluación de calidad de los estudios seleccionados
[3] El IC 95% alrededor del estimador incluye no efecto, con un límite inferior <0.75
[4] No se describe completamente la estrategia de búsqueda para ensayos clínicos. No se incluyó en la búsqueda la base de datos EMBASE. No se presenta evaluación de la calidad de los ensayos incluidos.
[5] p=0.28
[6] Número de eventos <300
[7] El IC 95% alrededor del estimador incluye no efecto, con un límite superior >1.25
[8] Aunque el número de eventos es <300, el IC 95% alrededor del estimador no incluye no efecto
[9] Valor de I^2 no reportado, valor p para heterogeneidad p=0.000
[10] Valor de I^2 de 91.3%, p<0.00001
[11] Valor de I^2 no reportado, valor p para heterogeneidad p=0.001
[12] Valor de I^2 de 75.9%, p=0.0009
[13] El valor de I^2 fue 52.9%, lo cual sugiere que estos estudios no debieron ser agrupados ya que la heterogeneidad es un poco alta, sin embargo no fue significativa p=0.06
[14] No reporta número de eventos

Tabla 8.8.9 Capecitabina másirinotecan vs 5-fluorouracilo másirinotecan en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Capecitabina másirinotecan	5-fluorouracilo másirinotecan	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta, Ling 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	30/62 (48.4%)	32/68 (47.1%)	OR 1.06 (0.53 a 2.1)[3]	⊕⊕OO BAJA

[1] No se describe completamente la estrategia de búsqueda para ensayos clínicos. No se incluyó en la búsqueda la base de datos EMBASE. No se presenta evaluación de la calidad de los ensayos incluidos.
[2] IC 95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, con límite superior >1.25
[3] p=0.88

Tabla 8.8.10 XELOX vs FUOX en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	XELOX	FUOX	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Zhao 2010									
4	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio	no serio[2]	no serio	866/1241 (69.8%)	847/1240 (68.3%)	RR 1.02 (0.97 a 1.07)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia libre de progresión, Zhao 2010									
5	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio	no serio[2]	no serio	1067/1303 (81.9%)	1086/1296 (83.8%)	RR 0.98 (0.94 a 1.01)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Tasa de respuesta, Zhao 2010									
10	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio	no serio[2]	no serio	695/1593 (43.6%)	752/1615 (46.6%)	RR 0.94 (0.87 a 1.01)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Toxicidad - Anemia, Zhao 2010									
6	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio	no serio[2]	muy serio[3,4]	13/711 (1.8%)	10/702 (1.4%)	RR 1.03 (0.59 a 2.58)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad - Leucopenia, Zhao 2010									

6	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio	no serio[2]	no serio[5]	7/550 (1.3%)	23/577 (4%)	RR 0.41 (0.18 a 0.95)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Toxicidad - Trombocitopenia, Zhao 2010									
9	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio	no serio[2]	no serio[5]	84/1562 (5.4%)	44/1548 (2.8%)	RR 1.89 (1.33 a 2.69)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Toxicidad - Neutropenia, Zhao 2010									
6	estudios aleatorizados	no serio[1]	serio[6]	no serio[2]	no serio	80/1265 (6.3%)	375/1261 (29.7%)	RR 0.29 (0.15 a 0.55)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad - Diarrea, Zhao 2010									
10	estudios aleatorizados	no serio[1]	serio[7]	no serio[2]	serio[8]	255/1593 (16%)	202/1615 (12.5%)	RR 1.11 (0.77 a 1.59)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad - Vómito, Zhao 2010									
9	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio	no serio[2]	serio[4,8]	96/1531 (6.3%)	91/1559 (5.8%)	RR 1.11 (0.84 a 1.45)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad - Estomatitis, Zhao 2010									
6	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio	no serio[2]	serio[4,9]	13/1184 (1.1%)	25/1175 (2.1%)	RR 0.53 (0.27 a 1.01)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad - Síndrome mano-pie, Zhao 2010									
10	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio	no serio[2]	no serio[5]	91/1593 (5.7%)	26/1615 (1.6%)	RR 3.40 (2.25 a 5.15)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Toxicidad - Neurotoxicidad, Zhao 2010									
6	estudios aleatorizados	no serio[1]	no serio[10]	no serio[2]	serio[3]	69/1098 (6.3%)	75/1091 (6.9%)	RR 0.95 (0.55 a 1.62)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] Se realiza adecuada descripción de los desenlaces primarios y secundarios, de igual manera se informa como se realiza el proceso de selección y calificación de los artículos incluidos en la evaluación final.
[2] La evidencia confronta las principales intervenciones con capecitabina (Fuox, CELOX) con comparadores adecuados incluyendo esquema como FOLFOX 4 o FOLFOX 6
[3] El IC 95% alrededor del estimador incluye no efecto, con límite inferior <0.75 y límite superior >1.25
[4] Número de eventos <300
[5] Aunque el número de eventos es <300, el IC 95% alrededor del estimador agrupado no incluye no efecto
[6] Valor de I^2 de 79%, p=0.0006
[7] Valor de I^2 de 66%, p=0.003
[8] El IC 95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, con límite superior >1.25
[9] El IC 95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, con límite inferior <0.75
[10] El valor de I^2 fue 59%, lo cual sugiere que estos estudios no debieron ser agrupados ya que la heterogeneidad es un pocoalta, sin embargo, no fue significativa p=0.04

Tabla 8.8. 11 Irinotecanmás 5-FU/Leuvs. Oxaliplatino más 5-FU/Leu en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad							Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Zhuang 2010								
5	estudios aleatorizados	muy serio[1]	serio[2]	muy serio[3]	no serio	reporte de publicación[4]	HR 1.28 (1.13 a 1.45)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad - Náuseas/emesis, Zhuang 2010								
7	estudios aleatorizados	muy serio[1]	serio[5]	muy serio[3]	no serio	reporte de publicación[4]	HR 1.99 (1.19 a 3.31)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad -Diarrea, Zhuang 2010								
7	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio[6]	muy serio[3]	no serio	reporte de publicación[4]	HR 1.83 (1.38 a 2.44)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad - Leucopenia, Zhuang 2010								
7	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio[7]	muy serio[3]	serio[8]	reporte de publicación[4]	HR 1.50 (0.81 a 2.78)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad - Trombocitopenia, Zhuang 2010								
7	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio[9]	muy serio[3]	no serio	reporte de publicación[4]	HR 0.19 (0.05 a 0.64)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad - Neutropenia, Zhuang 2010								
7	estudios	muy serio[1]	serio[10]	muy serio[3]	serio[11]	reporte de publicación[4]	HR 0.65 (0.41 a	⊕OOO

	aleatorizados						1)	MUY BAJA
Toxicidad - Anemia, Zhuang 2010								
7	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio[12]	muy serio[3]	serio[8]	reporte de publicación[4]	HR 0.55 (0.2 a 1.49)	⊕OOO MUY BAJA

[1] No está claramente establecido el impacto de los diferentes regímenes en la comparación cuando se mencionan los esquemas en combinación de Oxaliplatino vs Irinotecan, dando especial relevancia a los estudios de Goldberg y Comella en donde se comparan regímenes de quimioterapia con oxaliplatino altamente efectivos como FOLFOX vs regímenes menos efectivos como IFL. No establece de forma apropiada una evaluación de sensibilidad en el impacto del desenlace de supervivencia global en ausencia del estudio de Tournigand.
[2] No se reporta test de heterogeneidad
[3] Lo comparadores no son apropiados ya que no se tuvieron en cuenta en el análisis la inclusión de estudios con regímenes de quimioterapia con Irinotecan altamente efectivos como FOLFIRI.
[4] No está claramente establecido porque es excluido el estudio de Tournigand, el cual puede ser marco de referencia para intervenciones como FOLFIRI y FOLFOX en prímera línea.
[5] No se reporta valor de I^2, los autores describen heterogeneidad, p=0.083
[6] No se reporta valor de I^2, los autores describen homogeneidad, p=0.522
[7] No se reporta valor de I^2, los autores describen homogeneidad, p=0.318
[8] El IC 95% alrededor del estimador incluye no efecto, con límite superior >1.25
[9] No se reporta valor de I^2, los autores describen homogeneidad, p=0.881
[10] No se reporta valor de I^2, los autores describen heterogeneidad, p=0.002
[11] El IC 95% alrededor del estimador incluye no efecto, con límite inferior <0.75
[12] No se reporta valor de I^2, los autores describen homogeneidad, p=0.832

Tabla 8.8.12 GRADEFOLFOXIRI vs FOLFIRI u otro régimen de quimioterapia en CCR

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	FOLFOXIRI	FOLFIRI u otro régimen de quimioterapia	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Montagnani 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	-[2]	-	HR 0.71 (0.55 a 0.91)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Montagnani 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio[3]	no serio	no serio	-[2]	-	HR 0.72 (0.6 a 0.88)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta tumoral, Montagnani 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio[4]	132/259 (51%)	90/268 (33.6%)	OR 2.05 (1.44 a 2.91)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de resección, Montagnani 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio[4]	30/259 (11.6%)	12/268 (4.5%)	OR 2.79 (1.39 a 5.58)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] Se incluye descripción de la metodología usada, pero no de forma completa. Los estudios incluidos tienen un riesgo moderado de sesgo debido a que no fueron ciegos y no se enunció en ellos el procedimiento de aleatorización.
[2] No se reporta la población total
[3] El valor de I^2 fue 51%, lo que sugiere un poco de heterogeneidad, sin embargo no fue significativo, p=0.15
[4] Aunque el número de eventos es <300, el IC 95% alrededor del estimador agrupado no incluye no efecto

[5] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con límite superior >1.25
[6] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con límite inferior <0.75

Tabla 8.8.13 Opciones detratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer.TA118 Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer.
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: National Institute for Health and Clinical Excellence NICE, Noviembre 2011
Fecha de búsqueda: 02/2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colorrectal metastásico	Cetuximab	Supervivencia global Tiempo hasta la progresión Tasa de respuesta tumoral	Cetuximab en combinación con irinotecan no es recomendado para la segunda línea o para tratamiento subsecuente de cáncer colorrectal metastásico posterior a la falla de un régimen de quimioterapia que contenga irinotecan.	El reporte para esta evaluación, presentado al comité evaluador NICE, fue preparado por School of Health and RelatedResearch (ScHARR), Universidad de Sheffield: • Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The use of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer, 21 February 2006. <u>Cetuximab</u> El grupo evaluador o identificó estudios que compararan cetuximab con tratamientos actuales estándares (los cuales en el caso de tratamiento de segunda línea y subsecuente, son FOLFOX y activo/mejor cuidado de soporte, respectivamente). Un ECA, el estudio BOND, fue identificado, en éste cetuximab combinado con irinotecan fue comparado con monoterapia con cetuximab (n=329). En este estudio los participantes en el brazo de monoterapia podían recibir irinotecan adicional a su régimen de tratamiento sobre la progresión de su enfermedad. Tres estudios de un solo brazo tambien fueron identificados, de los cuales dos midieron el efecto de la monoterapia con cetuximab /uno con 346 participantes y otro con 57) y uno midió el efecto de cetuximab combinado con irinotecan (n=138). El desenlace primario para todos los estudios fue tasa de respuesta tumoral. En el ECA no hubo diferencia estadísticamente signigicativa en la mediana de	No descrito

				supervivencia global entre los grupos de tratamiento. La mediana de supervivencia global fue 8.6 meses en el brazo de cetuximab más irinotecan y 6.9 meses en el de monoterapia con cetuximab (HR 0.91, IC 95% 0.68-1.21). En los estudios de un solo brazo de monoterapia con cetuximab, la mediana de supervivencia fue 6.6 meses (IC 95% 5.6-7.6) en el estudio más grande y 6.4 meses (IC 95% 4.1-10.8) en el mas pequeño. En el estudio de un solo brazo de cetuximab mas irinotecan, la mediana de supervivencia global fue 8.4 meses (IC 95% 7.2-10.3). En el ECA hubo diferencia estadísticamente significativa en la mediana de tiempo hasta la progresión entre los grupos de tratamiento. La mediana de tiempo hasta la progresión fue 4.1 meses en el brazo de cetuximab combinado con irinotecan y 1.5 meses en el de monoterapia con cetuximab /HR 0.54, IC 95% 0.42-0.71). La mediana de tiempo hasta la progresión fue reportada en dos de los estudios de un solo brazo: 1.4 meses (IC 95% 1.3-2.8) en el estudio mas grande de monoterapia con cetuximab y 2.9 meses (IC 95% 2.6-4.1) para cetuximab mas irinotecan. Los cuatro estudios de cetuximab midieron la tasa de respuesta tumoral. En el ECA hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento. La tasa de respuesta tumoral fue 2.9% en el brazo de cetuximab combinado con irinotecan y 10.8% en el de monoterapia con cetuximab (diferencia incremental 12.1%, IC 95% 4.1-20.2). Las tasas de respuesta tumoral en los estudios de un solo brazo fueron 8.8% (IC 95% 2.9-19.3) y 12.0% (IC 95% 8.4-15.4) en los dos estudios de monoterapia con cetuximab, y 15.2% (IC 95% 9.7-22.3) en el estudio que combinó cetuximab con irinotecan. En el ECA la incidencia de algunos eventos adversos fue mas alta en pacientes recibiendo cetuximab mas irinotecan comparados con aquellos recibiendo cetuximab solo: eventos adversos grado 3 y 4 (65.1% vs 43.5%); diarrea (21.2% vs 1.7%); neutropenia (9.4% vs 0%); rash tipo acné grado 3 o 4 (9.4% vs 5.2%). El comité evaluador NICE, luego de la revisión y análisis de la evidencia clínica y evaluación económica de bevacizumab y cetuximab presentadas por el fabricante, concluyó que estos no serían un uso costo-efectivo de los recursos del Servicio Nacional de Salud (NHS) en el Reino Unido, por lo tanto no los recomienda.	

Tabla 8.8.14 Quimioterapia 1° línea más Bevacizumab vs Quimioterapia 1° línea sola en Cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia 1° línea más Bevacizumab	Quimioterapia 1° línea sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Wagner 2009										
4	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	ninguna	0/1273 0%[22]	0/1253 0%[22]	HR 0.81 (0.73 a 0.9)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Welch 2010										
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio[2]	no serio	no serio	ninguna	0/1205 0%[22]	0/1217 0%[22]	HR 0.79 (0.65 a 0.96)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia global, Li 2011										
3	estudios aleatorizados	muy serio[3]	serio[4]	muy serio[5]	no serio	reporte de publicación[6]	0/890 0%[22]	0/902 0%[22]	HR 0.79 (0.61 a 0.97)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global, Loupakis 2010										
4	estudios aleatorizados	serio[7]	no serio	no serio	no serio	reporte de publicación[8]	0/1273 (0%)[9, 22]	0/1253 (0%)[9, 22]	HR 0.78 (0.66 a 0.94)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión, Wagner 2009										
4	estudios aleatorizados	no serio	serio[10]	serio[1]	no serio	ninguna	0/1273 0%[22]	0/1253 0%[22]	HR 0.61 (0.45 a 0.83)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresion, Welch 2010										
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[11]	no serio	no serio	ninguna	0/1205 0%[22]	0/1217 0%[22]	HR 0.63 (0.43 a 0.91)	⊕⊕⊕O MODERADA

Supervivencia libre de progresión, Li 2011										
3	estudios aleatorizados	muy serio[3]	serio[12]	muy serio[5]	no serio	reporte de publicación[6]	0/983 0%[22]	0/994 0%[22]	HR 0.65 (0.42 a 0.88)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia libre de progresión, Loupakis 2010										
4	estudios aleatorizados	serio[7]	no serio	no serio	no serio	reporte de publicación[8]	0/1273 (0%)[9, 22]	0/1253 (0%)[9, 22]	HR 0.62 (0.48 a 0.69)	⊕⊕OO BAJA
Tasa de respuesta, Wagner 2009										
4	estudios aleatorizados	no serio	serio[13]	serio[1]	serio[14]	ninguna	557/1268 (43.9%)	509/1250 (40.7%)	OR 1.41 (0.92 a 2.15)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad - mortalidad a 60 dias, Wagner 2009										
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	serio[15]	ninguna	31/1187 (2.6%)	44/1176 (3.7%)	OR 0.70 (0.44 a 1.11)	⊕⊕OO BAJA
Tasa de respuesta, Welch 2010										
4	estudios aleatorizados	no serio	serio[16]	no serio	no serio[17]	ninguna	558/1273 (43.8%)	508/1253 (40.5%)	RR 1.24 (0.94 a 1.64)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta, Li 2011										
3	estudios aleatorizados	muy serio[3]	serio[18]	muy serio[5]	serio[14]	reporte de publicación[6]	468/1169 (40%)	416/1148 (36.2%)	OR 1.32 (0.89 a 1.98)	⊕OOO MUY BAJA
Tasa de respuesta global, Loupakis 2010										
5	estudios aleatorizados	serio[7]	no serio	no serio	serio[14]	reporte de publicación[8]	0/1273 (0%)[19, 22]	0/1253 (0%)[19, 22]	RR 1.16 (0.97 a 1.38)	⊕OOO MUY BAJA
Tasa de respuesta parcial, Loupakis 2010										

4	estudios aleatorizados	serio[7]	no serio	no serio	no serio	reporte de publicación[8]	0/1273 (0%)[20, 22]	0/1253 (0%)[20, 22]	RR 1.24 (1.06 a 1.46)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad - muertes relacionadas con el tratamiento, Wagner 2009										
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	serio[14,15]	ninguna	27/1187 (2.3%)	29/1176 (2.5%)	OR 0.93 (0.55 a 1.58)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad - interrupción del tratamiento, Wagner 2009										
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	ninguna	260/1254 (20.7%)	183/1211 (15.1%)	OR 1.50 (1.21 a 1.86)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad - Eventos adversos grado 3/4, Wagner 2009										
4	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	ninguna	1027/1254 (81.9%)	892/1211 (73.7%)	OR 1.65 (1.36 a 2)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad - Eventos adversos grado 3/4, Li 2011										
3	estudios aleatorizados	muy serio[3]	no serio[21]	muy serio[5]	no serio	reporte de publicación[6]	940/1154 (81.5%)	818/1107 (73.9%)	RR 1.12 (1.03 a 1.21)	⊕OOO MUY BAJA

[1] En los distintos ensayos incluídos hay dosis diferentes del bevacizumab y distintas combinaciones de quimioterapia.
[2] El valor de I^2 fue 55.5%, lo cual podría sugerir que estos estudios no debieron ser agrupados ya que el grado de heterogeneidad es un poco alto, sin embargo no fue significativo (p=0.11).
[3] No está claramente definida la pregunta de la revisión ya que se habla de evaluar el beneficio de la intervención en primera línea, sin embargo, no se define en que términos (supervivencia global libre de progresión, toxicidad) en la evaluación del desenlace primario. Por otra parte en la descripción de la selección de artículos se incluyen apartes que no permiten establecer el riesgo de toxicidad en poblaciones tales como pacientes mayores de 65 años , o la eficacia en combinación con otros agentes de quimioterapia altamente eficaces o en la combinación con otros anticuerpos monoclonales. No están claramente identificadas las causas de exclusión de artículos de relevancia dentro de la evaluación de eficacia en primera línea de tratamiento en la combinación con otros agentes de quimioterapia. No está claramente definido el grupo de comparación en la búsqueda sistemática.
[4] Valor de I^2 de 70%, p=0.04
[5] Los resultados se basan en tres ensayos clínicos, dos de los cuales son ensayos Fase II que no incluyen dentro del grupo comparador agentes de quimioterapia altamente eficaces.
[6] No se incluyen artículos fundamentales y de relevancia clínica tales como el estudio BICC-C (J ClinOncol. 2007;25(30):4779), el estudio BEAT (Ann Oncol. 2009;20(11):1842),TREE 1 (J ClinOncol. 2008;26(21):3523), ECOG 3200,Hurwitz H (N Engl J Med. 2004;350(23):2335), Tebbutt NC (J ClinOncol. 2010;28(19):3191.), Vincenzi B (Cancer. 2009;115(20):4849.), que son de relevancia clínica en la evaluación de la eficacia en el tratamiento con Bevacizumab.
[7] No está claramente establecido cuales fueron los criterios de exclusión de la mayoría de los artículos para la evaluación de supervivencia libre de progresión.
[8] Faltaron incluirse estudios como: Fuchs (J ClinOncol. 2007;25(30):4779.), Hochster (J ClinOncol. 2008;26(21):3523.),Fuchs CS (J ClinOncol. 2008;26(4):689.),Goldberg (J ClinOncol. 2004;22(1):23.),Van Cutsem (nnOncol. 2009;20(11):1842.), relevantes para la evaluación.

[9] Población total, N=2624
[10] Valor de I^2 de 84%, p=0.00036
[11] Valor de I^2 de 80.4%, p=0.006
[12] Valor de I^2 de 88%, p=0.0003
[13] Valor de I^2 de 76%, p=0.01
[14] El IC 95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, con límite superior >1.25
[15] El IC 95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, con límite inferior <0.75
[16] Valor de I^2 de 77.1%, p=0.004
[17] Aunque el IC 95% alrededor del estimador incluye no efecto, se registraron mas de 300 eventos
[18] Valor de I^2 de 72%, p=0.03
[19] Población total, N=2728
[20] Población total, N=1336
[21] El valor de I^2 fue 54%, lo cual sugiere un poco de heterogeneidad, sin embargo no fue significativa, p=0.11
[22] No se reporta número de eventos

Tabla 8.8.15 Quimioterapia 2° línea más Bevacizumab vs Quimioterapia 2° línea sola en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia 2° línea más Bevacizumab	Quimioterapia 2° línea sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Wagner 2009									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	0/286 0%[5]	0/291 0%[5]	HR 0.75 (0.63 a 0.89)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Welch 2010									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	0/286 0%[5]	0/291 0%[5]	HR 0.75 (0.63 a 0.89)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia libre de progresion, Wagner 2009									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	0/286 0%[5]	0/291 0%[5]	HR 0.61 (0.51 a 0.73)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresion, Welch 2010									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	0/280 0%[5]	0/279 0%[5]	HR 0.61 (0.5 a 0.74)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Tasa de respuesta tumoral, Wagner 2009									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	65/237 (27.4%)	25/215 (11.6%)	OR 2.87 (1.73 a 4.76)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta tumoral, Welch 2010									

1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio[2]	65/286 (22.7%)	25/291 (8.6%)	RR 2.65 (1.72 a 4.07)[3]	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Toxicidad - mortalidad a 60 dias, Wagner 2009									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	serio[4]	14/287 (4.9%)	11/285 (3.9%)	OR 1.28 (0.57 a 2.86)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad - muertes relacionadas con el tratamiento, Wagner 2009									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	1/287 (0.35%)	0/285 0%	OR 2.99 (0.12 a 73.69)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad - interrupción del tratamiento, Wagner 2009									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	serio[4]	67/287 (23.3%)	68/285 (23.9%)	OR 0.97 (0.66 a 1.43)	⊕⊕OO BAJA
Toxicidad - evento adverso grade 3/4, Wagner 2009									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	216/287 (75.3%)	174/285 (61.1%)	OR 1.94 (1.36 a 2.78)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] En los distintos ensayos incluídos hay dosis diferentes del bevacizumab y distintas combinaciones de quimioterapia.
[2] Aunque el número de eventos es menor a 300, el IC 95% alrededor del estimador no incluye no efecto
[3] p<0.00001
[4] IC 95% amplio, inclusión de no efecto. Número de eventos <300
[5] No se reporta número de eventos

Tabla 8.8.16 Quimioterapia más Bevacizumab vs Quimioterapia sola en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia más Bevacizumab	Quimioterapia sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	muy serio[1]	no serio	serio[2]	no serio	reporte de publicación[3]	-	-	HR 0.80 (0.71 a 0.91)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global, Cao 2009										
4	estudios aleatorizados	no serio	no serio[4]	no serio	no serio	ninguna	-	-	HR 0.77 (0.67 a 0.89)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia libre de progresión, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[5]	serio[2]	no serio	reporte de publicación[3]	-	-	HR 0.62 (0.52 a 0.74)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia libre de progresión, Cao 2009										
5	estudios aleatorizados	no serio	serio[6]	no serio	no serio	ninguna	-	-	HR 0.66 (0.56 a 0.77)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta global, Cao 2009										
5	estudios aleatorizados	no serio	no serio[7]	no serio	no serio	ninguna	623/1559 (40%)	533/1544 (34.5%)	OR 1.50 (1.06 a 2.1)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Mortalidad a 60 dias, Cao 2009										

4	estudios aleatorizados	no serio	no serio[8]	no serio	serio[9]	ninguna	45/1491 (3%)	55/1508 (3.6%)	OR 0.82 (0.55 a 1.23)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 - Eventos adversos grado 3/4, Cao 2009										
5	estudios aleatorizados	no serio	no serio[10]	no serio	no serio	ninguna	1243/1559 (79.7%)	1066/1544 (69%)	OR 1.79 (1.52 a 2.11)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Toxicidad grado 3/4 - Trombosis venosa, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[11]	serio[2]	serio[12,13]	reporte de publicación[3]	134/1411 (9.5%)	105/1402 (7.5%)	RR 1.23 (0.93 a 1.62)[14]	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Trombosis arterial, isquemia, ACV, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[11]	serio[2]	serio[13]	reporte de publicación[3]	67/1698 (3.9%)	40/1687 (2.4%)	RR 1.57 (1.07 a 2.32)[14]	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Embolismo pulmonar, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[11]	serio[2]	serio[12,13]	reporte de publicación[3]	19/560 (3.4%)	22/571 (3.9%)	RR 0.86 (0.47 a 1.58)[14]	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Eventos trombóticos, Cao 2009										
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio[15]	no serio	serio[13]	ninguna	83/1053 (7.9%)	48/1028 (4.7%)	OR 1.75 (1.21 a 2.53)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 – Sangrado, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[11]	serio[2]	serio[12,13]	reporte de publicación[3]	40/1541 (2.6%)	22/1531 (1.4%)	RR 1.69 (0.91 a 3.12)[14]	⊕OOO MUY BAJA

Toxicidad grado 3/4 - Sangrado, Cao 2009										
4	estudios aleatorizados	no serio	no serio[16]	no serio	serio[13]	ninguna	40/1491 (2.7%)	22/1508 (1.5%)	OR 1.87 (1.1 a 3.16)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 – Diarrea, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[11]	serio[2]	serio[12]	reporte de publicación[3]	186/560 (33.2%)	166/571 (29.1%)	RR 1.07 (0.83 a 1.36)[14]	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Diarrea, Cao 2009										
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio[17]	no serio	serio[12]	ninguna	186/574 (32.4%)	152/552 (27.5%)	OR 1.26 (0.97 a 1.63)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 – Hipertensión, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[11]	serio[2]	serio[13]	reporte de publicación[3]	114/1541 (7.4%)	25/1531 (1.6%)	RR 4.27 (2.8 a 6.51)[14]	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Hipertensión, Cao 2009										
5	estudios aleatorizados	no serio	no serio[18]	no serio	serio[13]	ninguna	114/1559 (7.3%)	28/1544 (1.8%)	OR 4.19 (2.76 a 6.36)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 – Leucopenia, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[11]	serio[2]	serio[12,13]	reporte de publicación[3]	153/560 (27.3%)	132/571 (23.1%)	RR 1.18 (0.97 a 1.43)[14]	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Leucopenia, Cao 2009										
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio[19]	no serio	serio[12]	ninguna	153/574	131/552	OR 1.28 (0.96 a 1.69)	⊕⊕⊕O

							(26.7%)	(23.7%)		MODERADA
Toxicidad grado 3/4 – Proteinuria, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[11]	serio[2]	serio[12,13]	reporte de publicación[3]	10/1474 (0.68%)	3/1461 (0.21%)	RR 2.14 (0.66 a 6.95)[14]	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad grado 3/4 - Proteinuria, Cao 2009										
4	estudios aleatorizados	no serio	no serio[20]	no serio	serio[12,13]	ninguna	10/1491 (0.67%)	3/1508 (0.2%)	OR 1.87 (1.1 a 3.16)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 - Interrupción del tratamiento, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	serio[2]	no serio	reporte de publicación[3]	265/1541 (17.2%)	215/1531 -14%	RR 1.21 (1.03 a 1.43)	⊕OOO MUY BAJA

[1] Algunos estudios evaluados en la revisión corresponden a estudios Fase II, los comparadores utilizan estrategias de intervención no altamente eficaces en el brazo control en tres de los seis estudios evaluados
[2] La eficacia de la intervención con Bevacizumab se generaliza a partir de estudios donde se evalúa principalmente como desenlace primario la toxicidad y se excluyen estudios donde se evalúa de forma importante la eficacia de la intervención al compararse con esquema de tratamiento de mayor impacto en objetivos primarios como supervivencia global o libre de progresión.
[3] En esta revisión no se incluyeron otros estudios de relevancia clínica como el estudio BICC-C (J ClinOncol. 2007;25(30):4779), el estudio BEAT (Ann Oncol. 2009;20(11):1842), TREE 1 (J ClinOncol. 2008;26(21):3523), ECOG 3200 que pueden ser de relevancia clínica en la evaluación de la eficacia en el tratamiento con Bevacizumab.
[4] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.08, no significativo
[5] Valor de I^2 fue 73%, p=0.001
[6] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.00
[7] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.667, no significativo
[8] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.12, no significativo
[9] Número de eventos <300
[10] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.39, no significativo
[11] Valor de I^2 y valor p de test de heterogeneidad no reportado
[12] IC 95% incluye no efecto, con límite superior >1.25
[13] Número de eventos <300
[14] Valor p no reportado
[15] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.70, no significativo
[16] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.30, no significativo
[17] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.17, no significativo
[18] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.47, no significativo
[19] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.59, no significativo
[20] Valor de I^2 no reportado, valor p de test de heterogeneidad p=0.53, no significativo

Tabla8.8.17 1°línea con 5FU/Leu más Bevacizumabvs. 5FU/Leu solo en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	1° línea con 5FU/Leu más Bevacizumab	5FU/Leu solo	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de progresión, Wagner 2009									
2	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	0/172 0%[5]	0/141 0%[5]	HR 0.51 (0.37 a 0.7)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Wagner 2009									
2	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	serio[2]	0/172 0%[5]	0/141 0%[5]	HR 0.80 (0.59 a 1.09)	⊕⊕OO BAJA
Tasa de respuesta tumoral, Chen 2010									
5	estudios aleatorizados	serio[3]	no serio	serio[4]	no serio	238/718 (33.1%)	93/703 (13.2%)	OR 4.02 (2.37 a 6.82)	⊕⊕OO BAJA

[1] En los distintos ensayos incluidos hay dosis diferentes del bevacizumab y distintas combinaciones de quimioterapia.
[2] IC 95% amplio, inclusión de no efecto
[3] La búsqueda no incluyó EMBASE. No meta-analizaron algunos desenlaces secundarios que eran importantes: supervivencia libre de progresión y supervivencia global (se limitan a decir que hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión sin diferencia significativa en la supervivencia global.
[4] En los distintos ensayos clínicos incluidos se utilizaron dosis diferentes de los agentes de quimioterapia
[5] No se reporta número de eventos

Tabla 8.8.18 Quimioterapia de 1° línea con Irinotecan, 5FU/Leu más Bevacizumabvs. Irinotecan, 5FU/Leu solo en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia de 1° línea con Irinotecan, 5FU/Leu más Bevacizumab	Irinotecan, 5FU/Leu solo	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de progresión, Wagner 2009									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	0/402 0%	0/411 0%	HR 0.54 (0.45 a 0.65)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Wagner 2009									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	0/402 0%	0/411 0%	HR 0.66 (0.54 a 0.81)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] En los distintos ensayos incluidos hay dosis diferentes del bevacizumab y distintas combinaciones de quimioterapia.

Tabla 8.8.19 Quimioterapia de 1° línea con Oxaliplatino más Bevacizumabvs Oxaliplatino solo en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia de 1° línea con Oxaliplatino más Bevacizumab	Oxaliplatino solo	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de progresión, Wagner 2009										
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	ninguna	0/699 0%[9]	0/701 0%[9]	HR 0.83 (0.74 a 0.94)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Wagner 2009										
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	serio[1]	no serio	ninguna	0/699 0%[9]	0/701 0%[9]	HR 0.89 (0.78 a 1.02)	⊕⊕⊕O MODERADA
Toxicidad grado 3/4 – sangrado, Galfrascoli 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[2]	serio[3]	serio[4]	serio[5,6]	reporte de publicación[7]	40/1541 (2.6%)	22/1531 (1.4%)	RR 1.23 (0.93 a 1.62)[8]	⊕OOO MUY BAJA

[1] En los distintos ensayos incluidos hay dosis diferentes del bevacizumab y distintas combinaciones de quimioterapia.
[2] Algunos estudios evaluados en la revisión corresponden a estudios Fase II, los comparadores utilizan estrategias de intervención no altamente eficaces en el brazo control en tres de los seis estudios evaluados
[3] Valor de I^2 y valor p de test de heterogeneidad no reportado
[4] La eficacia de la intervención con Bevacizumab se generaliza a partir de estudios donde se evalúa principalmente como desenlace primario la toxicidad y se excluyen estudios donde se evalúa de forma importante la eficacia de la intervención al compararse con esquema de tratamiento de mayor impacto en objetivos primarios como supervivencia global o libre de progresión.
[5] IC 95% incluye no efecto, con límite superior >1.25
[6] Número de eventos <300
[7] En esta revisión no se incluyeron otros estudios de relevancia clínica como el estudio BICC-C (J ClinOncol. 2007;25(30):4779), el estudio BEAT (Ann Oncol. 2009;20(11):1842),TREE 1 (J ClinOncol. 2008;26(21):3523), ECOG 3200 que pueden ser de relevancia clínica en la evaluación de la eficacia en el tratamiento con Bevacizumab.
[8] Valor p no reportado
[9] No se reportanúmero de eventos

Tabla 8.8.20 Quimioterapia 1° línea más Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab) vs Quimioterapia 1° línea sola en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia 1° línea más Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab)	Quimioterapia 1 línea sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Wang 2011										
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	reporte de publicación[2]	1272[3]		HR 0.87 (0.77 a 0.98)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia global, Loupakis 2011										
6	estudios aleatorizados	serio[4]	no serio	no serio	no serio	ninguna	2630[5]		HR 1.04 (0.94 a 1.16)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Wang 2011										
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	reporte de publicación[2]	1609[6]		HR 0.87 (0.76 a 1)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión, Loupakis 2011										
5	estudios aleatorizados	serio[4]	serio[7]	no serio	no serio	ninguna	3722[8]		HR 1.04 (0.96 a 1.13)	⊕⊕OO BAJA
Tasa de respuesta global, Loupakis 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[4]	no serio	no serio	no serio	ninguna	5426[9]		RR 1.08 (1.02 a 1.14)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] No se evalúa la calidad de los estudios incluídos, ni se presenta completamente la estrategia de búsqueda de ensayos clínicos. No se incluyen varios ensayos que son relevantes.
[2] Faltó incluir en este meta-análisis al menos 3 ensayos clínicos que fueron negativos para los anticuerpos anti EGFR, lo cual pudo incidir en sus resultados. Faltaron los dos estudios que compararon quimioterapia con bevacizumab, con o sin anticuerpos anti EGFR (un estudio con cetuximab y uno con panitumumab): Hecht JR et al.A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J ClinOncol 2009; 27: 672-80. El otro estudio es el de Tol J et al.Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360: 563-572. Además faltó el estudio Nordic VII que había sido presentado en ESMO en el año 2010, y que también fue negativo.
[3] Población total, N=1272
[4] No se presenta evaluación de la calidad de los artículos incluidos.
[5] Población total, N=2630
[6] Población total, N=1609
[7] No se reportó el valor de I^2, se reporta valor p significativo del test de heterogeneidad, p =0.003
[8] Población total, N=3722
[9] Población total, N=5426

Tabla 8.8.21 Quimioterapia 2° línea más Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab) vs Quimioterapia 2° línea sola en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia 2° línea más Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab)	Quimioterapia 2° línea sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Wang 2011										
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	reporte de publicación[2]	2484[3]		HR 0.94 (0.85 a 1.03)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión, Wang 2011										
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	reporte de publicación[2]	2484[3]		HR 0.73 (0.65 a 0.82)	⊕⊕OO BAJA

[1] No se evalúa la calidad de los estudios incluidos, ni se presenta completamente la estrategia de búsqueda de ensayos clínicos. No se incluyen varios ensayos que son relevantes.
[2] Faltó incluir en este meta-análisis al menos 3 ensayos clínicos que fueron negativos para los anticuerpos anti EGFR, lo cual pudo incidir en sus resultados. Faltaron los dos estudios que compararon quimioterapia con bevacizumab, con o sin anticuerpos anti EGFR (un estudio con cetuximab y uno con panitumumab): Hecht JR et al.A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J ClinOncol 2009; 27: 672-80. El otro estudio es el de Tol J et al.Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360: 563-572. Además faltó el estudio Nordic VII que había sido presentado en ESMO en el año 2010, y que también fue negativo.
[3] Población total, N=2484

Tabla 8.8.22 Quimioterapia o mejor cuidado de soportemás Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab) vs Quimioterapia o mejor cuidado de soporte solos en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia o mejor cuidado de soportemás Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab)	Quimioterapia o mejor cuidado de soporte solos	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta global, Nie 2009									
6	estudios aleatorizados	no serio	muy serio[1]	no serio	no serio	482/1900 (25.4%)	334/1897 (17.6%)	OR 3.36 (1.42 a 7.95)	⊕⊕OO BAJA
Tasa de respuesta - Cetuximab, Nie 2009									
4	estudios aleatorizados	no serio	serio[2]	no serio	no serio	221/1141 (19.4%)	92/1140 (8.1%)	OR 3.76 (1.5 a 9.43)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta - Panitumumab, Nie 2009									
2	estudios aleatorizados	no serio	serio[3]	no serio	muy serio[4]	261/759 (34.4%)	242/757 -32%	OR 5.55 (0.09 a 337.77)	⊕OOO MUY BAJA
Toxicidad global - Eventos adversos grado 3/4, Nie 2009									
7	estudios aleatorizados	no serio	serio[5]	no serio	no serio	1489/2092 (71.2%)	1138/2094 (54.3%)	OR 2.23 (1.74 a 2.86)	⊕⊕⊕O MODERADA

Toxicidad - Diarrea, Nie 2009									
6	estudios aleatorizados	no serio	serio[6]	no serio	no serio	1124/1805 (62.3%)	1008/1809 (55.7%)	OR 1.36 (1.03 a 1.8)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Toxicidad - Reacciones en piel, Nie 2009									
6	estudios aleatorizados	no serio	muy serio[7]	no serio	no serio	1476/1861 (79.3%)	367/1862 (19.7%)	OR 33.47 (14.81 a 75.61)	⊕⊕◯◯ BAJA

[1] Valor de I^2 de 90.9%, p<0.00001
[2] Valor de I^2 de 83.1%, p=0.0005
[3] valor de I^2 de 88.4%, p=0.003
[4] El IC 95% alrededor del estimador incluye no efecto, con límite inferior<0.75 y superior >1.25
[5] Valor I^2 de 59%, p=0.02
[6] Valor de I^2 de 58.5%, p=0.03
[7] Valor de I^2 de 90.2%, p<0.00001

Tabla 8.8.23 Quimioterapia o mejor cuidado de soporte más Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab) vs Quimioterapia o mejor cuidado de soporte solos en pacientes con Cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo

Valoración de calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia o mejor cuidado de soporte más Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab)	Quimioterapia o mejor cuidado de soporte solos	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Wang 2011										
5	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	reporte de publicación[4]	5049[5]		HR 0.84 (0.7 a 1.01)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global, Loupakis 2011										
6	estudios aleatorizados	serio[6]	muy serio[7]	no serio	no serio	ninguna	2943[8]		HR 0.95 (0.87 a 1.04)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia libre de progresión, Wang 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[9]	no serio	no serio	reporte de publicación[4]	6569[10]		HR 0.64 (0.51 a 0.81)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia libre de progresión, Loupakis 2011										
6	estudios aleatorizados	serio[6]	muy serio[7]	no serio	no serio	ninguna	2943[8]		HR 0.91 (0.84 a 0.99)	⊕OOO MUY BAJA
Tasa de respuesta global, Loupakis 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[6]	serio[11]	no serio	no serio	ninguna	3257[12]		RR 1.16 (1.09 a 1.24)	⊕⊕OO BAJA

[1] No se evalúa la calidad de los estudios incluidos, ni se presenta completamente la estrategia de búsqueda de ensayos clínicos. No se incluyen varios ensayos que son relevantes.
[2] Valor de I^2 de 74%, p=0.04

[3] El IC 95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, y su límite inferior en <0.75
[4] Faltó incluir en este meta-análisis al menos 3 ensayos clínicos que fueron negativos para los anticuerpos anti EGFR, lo cual pudo incidir en sus resultados. Faltaron los dos estudios que compararon quimioterapia con bevacizumab, con o sin anticuerpos anti EGFR (un estudio con cetuximab y uno con panitumumab): Hecht JR et al.A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J ClinOncol 2009; 27: 672-80. El otro estudio es el de Tol J et al.Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360: 563-572. Además faltó el estudio Nordic VII que había sido presentado en ESMO en el año 2010, y que también fue negativo.
[5] Población total
[6] No se presenta evaluación de la calidad de los artículos incluidos.
[7] No se reporta valor de I^2, valor p de test de heterogeneidad significativo, p<0.001
[8] Población total, N=2943
[9] Valor de I^2 de 86%, p<0.00001
[10] Población total, N=6569
[11] No se reporta valor de I^2, valor p de test de heterogeneidad significativo, p<0.003
[12] Población total, N=3257

Tabla 8.8.24 Quimioterapia o mejor cuidado de soporte más Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab) vs Quimioterapia o mejor cuidado de soporte solos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS mutado

Valoración de calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia o mejor cuidado de soporte más Anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y Panitumumab)	Quimioterapia o mejor cuidado de soporte solos	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Wang 2011										
5	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	reporte de publicación[2]	5049[3]		HR 0.98 (0.88 a 1.08)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión, Wang 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio[4]	no serio	no serio	reporte de publicación[2]	6569[5]		HR 1.08 (0.94 a 1.25)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia global, Loupakis 2011										
6	estudios aleatorizados	serio[6]	no serio	no serio	no serio	ninguna	2014[7]		HR 1.04 (0.95 a 1.13)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Loupakis 2011										
6	estudios aleatorizados	serio[6]	no serio	no serio	no serio	ninguna	2014[7]		HR 1.13 (1.02 a 1.24)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta global, Loupakis 2011										
7	estudios aleatorizados	serio[6]	no serio	no serio	no serio	ninguna	2220[8]		RR 0.91 (3 a 1.01)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] No se evalúa la calidad de los estudios incluidos, ni se presenta completamente la estrategia de búsqueda de ensayos clínicos. No se incluyen varios ensayos que son relevantes.
[2] Faltó incluir en este meta-análisis al menos 3 ensayos clínicos que fueron negativos para los anticuerpos anti EGFR, lo cual pudo incidir en sus resultados. Faltaron los dos estudios que compararon quimioterapia con bevacizumab, con o sin anticuerpos anti EGFR (un estudio con cetuximab y uno con panitumumab): Hecht JR et al.A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J ClinOncol 2009; 27: 672-80. El otro estudio es el de Tol J et al.Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360: 563-572. Además faltó el estudio Nordic VII que había sido presentado en ESMO en el año 2010, y que también fue negativo.
[3] Población total, N=5049
[4] El valor de I^2 fue 51%, sugiriendo un poco de heterogeneidad, sin embargo no fue significativo, p=0.06
[5]Poblacion total, N=6569
[6] No se presenta evaluación de la calidad de los artículos incluidos.
[7] Población total, N=2014
[8] Población total, N=2220

Tabla 8.8.25 AcMo anti-EGFR vs No AcMo anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	AcMo anti-EGFR	No AcMo anti-EGFR	Relativo (IC 95%)	Calidad
Tasa de respuesta, Petrelli 2011									
6	estudios aleatorizados	no serio	serio[1]	no serio	no serio	773/1608 48.10%	564/1646 34.30%	RR 1.69 (1.2 a 2.38)	⊕⊕⊕◯ MODERADO
Supervivencia libre de progresión, Petrelli 2011									
6	estudios aleatorizados	no serio	serio[2]	no serio	no serio	-	-	HR 0.65 (0.51 a 0.83)	⊕⊕⊕◯ MODERADO
Supervivencia global, Petrelli 2011									
6	estudios aleatorizados	no serio	serio[3]	no serio	no serio	-	-	HR 0.84 (0.73 a 0.98)	⊕⊕⊕◯ MODERADO

[1] Valor de I^2 91%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p<0.00001
[2] Valor de I^2 88%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p<0.00001
[3] Valor de I^2 71%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.004

Tabla 8.8.26 Cetuximab mas terapia estándar (quimioterapia o mejor cuidado de soporte) vs Terapia estándar sola en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Cetuximab mas terapia estándar (quimioterpia o mejor cuidado de soporte)	Terapia estándar sola	Relativo (IC 95%)	Calidad
Tasa de respuesta, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[1]	no serio	no serio	474/870 54.50%	381/919 41.50%	RR 1.35 (0.96 a 1.89)	⊕⊕⊕O MODERADO
Supervivencia libre de progresión, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[2]	no serio	serio[3]	-	-	HR 0.64 (0.41 a 1.01)	⊕⊕OO BAJO
Supervivencia global, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[4]	no serio	serio[3]	-	-	HR 0.79 (0.59 a 1.07)	⊕⊕OO BAJO

[1] Valor de I2 86%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.0008
[2] Valor de I2 93%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p<0.00001
[3] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con un límite inferior <0.75
[4] Valor de I^2 87%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.0004

Tabla 8.8.27 Panitumumab más terapia estándar (quimioterapia o mejor cuidado de soporte) vs Terapia estándar sola en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Panitumumab mas terapia estándar (quimioterpia o mejor cuidado de soporte)	Terapia estándar sola	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[1]	no serio	serio[2]	299/738 40.50%	183/727 25.20%	RR 3.00 (10.2 a 1.89)	⊕⊕OO BAJO
Supervivencia libre de progresión, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[3]	no serio	no serio	-	-	HR 0.65 (0.47 a 0.89)	⊕⊕⊕O MODERADO
Supervivencia global, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	-	-	HR 0.87 (0.77 a 0.99)	⊕⊕⊕⊕ ALTO

[1] Valor de I^2 95%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p<0.00001
[2] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con un límite superior >1.25
[3] Valor de I^2 83%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.003

Tabla 8.8.28 AcMo anti-EGFR mas quimioterapia de 1° línea vs quimioterapia de 1° línea sola en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	AcMo anti-EGFR mas quimioterapia de 1° línea	Quimioterapia de 1° línea sola	Relativo (IC 95%)	Calidad
Tasa de respuesta, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[1]	no serio	no serio	634/1077 58.90%	536/1137 47.10%	RR 1.24 (1.04 a 1.48)	⊕⊕⊕O MODERADO
Supervivencia libre de progresión, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[2]	no serio	serio[3]	-	-	HR 0.80 (0.64 a 1)	⊕⊕OO BAJO
Supervivencia global, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[4]	no serio	no serio	-	-	HR 0.89 (0.75 a 1.06)	⊕⊕⊕O MODERADO

[1] Valor de I^2 80%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.007
[2] Valor de I^2 78%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.001
[3] El valor del intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con un límite inferior <0.75
[4] Valor de I^2 67%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.05

Tabla 8.8.29 AcMo anti-EGFR más quimioterapia de 2° línea o subsecuentes vs quimioterapia de 2° línea o subsecuentes sola en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	AcMo anti-EGFR mas quimioterapia de 2° línea o subsecuentes	Quimioterapia de 2° línea o subsecuentes sola	Relativo (IC 95%)	Calidad
Tasa de respuesta, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	139/531 26.20%	28/509 5.50%	RR 10.94 (1.5 a 77.11)	⊕⊕⊕O MODERADO
Supervivencia libre de progresión, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[2]	no serio	no serio	-	-	HR 0.51 (0.35 a 0.76)	⊕⊕⊕O MODERADO
Supervivencia global, Petrelli 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[3]	no serio	no serio	-	-	HR 0.78 (0.57 a 1.06)	⊕⊕⊕O MODERADO

[1] Número de eventos <300
[2] Valor de I^2 85%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.001
[3] Valor de I^2 78%, lo cual sugiere que los estudios no debieron ser agrupados por un grado alto de heterogeneidad, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.01

Tabla 8.8.30 Quimioterapia más Cetuximab vs Quimioterapia sola o sin Cetuximab en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia más Cetuximab	Quimioterapia sola o sin Cetuximab	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Zhang 2011									
2	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	0/1247 0%[8]	0/1249 0%[8]	HR 0.95 (0.87 a 1.05)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia global, Liu 2010									
2	estudios aleatorizados	no serio	serio[1]	no serio	no serio	-[8]	-[8]	HR 0.90 (0.81 a 1)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Zhang 2011									
3	estudios aleatorizados	no serio	serio[2]	no serio	no serio	0/1416 0%[8]	0/1417 0%[8]	HR 0.80 (0.67 a 0.95)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Liu 2010									
4	estudios aleatorizados	no serio	serio[3]	no serio	no serio	-[8]	-[8]	HR 0.68 (0.63 a 0.73)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta global , Zhang 2011									
4	estudios aleatorizados	no serio	serio[4]	no serio	no serio	479/1453 (33%)	324/1454 (22.3%)	RR 1.93 (1.14 a 3.26)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta global, Liu 2010									
6	estudios aleatorizados	no serio	serio[5]	no serio	no serio	666/2113 (31.5%)	476/2115 (22.5%)	OR 2.19 (1.3 a 3.68)	⊕⊕⊕O MODERADA

Toxicidad - Eventos adversos grado 3/4, Liu 2010									
7	estudios aleatorizados	no serio	serio[6]	no serio	no serio	1406/2296 (61.2%)	981/2280 (43%)	OR 2.32 (1.59 a 3.39)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Toxicidad – Rash acneiforme, Liu 2010									
7	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	muy serio[7]	247/1688 (14.6%)	5/1671 (0.3%)	OR 51.37 (22.75 a 116.02)	⊕⊕◯◯ BAJA

[1] El valor de I2 fue 77.3% , lo cual sugiere que estos estudios no debieron ser agrupados ya que el grado de heterogeneidad es alto, a pesar de no ser significativo p=0.036
[2] Valor de I^2 de 69%, p=0.04
[3] Valor de I^2 de 82.5%, p=0.001
[4] Valor de I^2 de 91%, p=0.00001
[5] Valor de I^2 de 86.7%, p<0.00001
[6] Valor de I^2 de 81.5%, p<0.00001
[7] Aunque el número de eventos <300, el IC 95% alrededor del estimador no incluye no efecto
[8] No se reporta número de eventos

Tabla 8.8.31 Quimioterapia más Cetuximab vs Quimioterapia sola en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia más Cetuximab	Quimioterapia sola	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Zhang 2011									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	0/172 0%[4]	0/176 0%[4]	HR 0.84 (0.64 a 1.11)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Zhang 2011									
2	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	0/233 0%[4]	0/249 0%[4]	HR 0.64 (0.5 a 0.84)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Tasa de respuesta global, Zhang 2011									
2	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio[2]	139/233 (59.7%)	103/249 (41.4%)	RR 1.44 (1.2 a 1.73)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Toxicidad - eventos adversos grado 3/4, Liu 2010									
7	estudios aleatorizados	no serio	serio[3]	no serio	no serio	1406/2296 (61.2%)	981/2280 (43%)	OR 2.32 (1.59 a 3.39)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] El IC95% alrededor del estimador incluye no efecto con un limite inferior <0.75
[2] Aunque el número de eventos es <300, el IC95% alrededor del estimador no incluye no efecto
[3] Valor de I^2 de 81.5%, p<0.00001
[4] No se reporta número de eventos

Tabla 8.8.32 Quimioterapia más Cetuximab vs Quimioterapia sola en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS mutado

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia más Cetuximab	Quimioterapia sola	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta global, Zhang 2011									
2	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	55/157 -35%	58/134 (43.3%)	RR 0.81 (0.61 a 1.08)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Zhang 2011									
2	estudios aleatorizados	no serio	no serio[2]	no serio	serio[3]	0/157 0%	0/134 0%	HR 1.37 (0.81 a 2.31)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Zhang 2011									
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[4]	0/105 0%	0/87 0%	HR 1.03 (0.74 a 1.44)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] Número de eventos <300; el IC95% alrededor del estimador incluye no efecto con un límite inferior <0.75
[2] El valor de I^2 fue 61%, lo cual sugiere que estos estudios no debieron ser agrupados ya que el grado de heterogeneidad es un poco alto, sin embargo no fue significativo p=0.11
[3] El IC95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto
[4] El IC95% alrededor del estimador incluye no efecto con un límite inferior <0.75 y límite superior >1.25

Tabla 8.8.33 Quimioterapia 1° línea más Panitumumab vs Quimioterapia 1° línea sin Panitumumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia 1° línea más Panitumumab	Quimioterapia 1° línea sin Panitumumab	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de progresión, Ibrahim 2011									
3	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	-	-	HR 1.13 (0.73 a 1.74)[4]	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global, Ibrahim 2011									
3	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[5]	no serio	serio[6]	-	-	HR 1.24 (0.65 a 2.36)	⊕OOO MUY BAJA
Tasa de respuesta objetiva, Ibrahim 2011									
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio[7]	no serio	serio[3]	311/583 (53.3%)	301/592 (50.8%)	OR 1.10 (0.88 a 1.39)	⊕⊕OO BAJA

[1] La revisión no deja claro los criterios de evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados, ni define claramente el desenlace primario a evaluar en cada uno de los estudios, como tampoco el análisis de desenlaces secundarios.
[2] Valor de I^2 de 83%, p=0.003
[3] El IC 95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, con límite superior >1.25
[4] p=0.59
[5] Valor de I^2 de 86%, p=0.0008
[6] El IC 95% alrededor del estimador agrupado incluye no efecto, con límite inferior <0.75 y límite superior >1.25
[7] El valor de I^2 fue 54%, lo cual sugiere un poco de heterogeneidad, sin embargo no fue significativa, p=0.11

Tabla 8.8.34 Quimioterapia 2° línea o subsecuente más Panitumumab vs Quimioterapia 2° línea o subsecuente sin Panitumumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Quimioterapia 2° línea o subsecuente más Panitumumab	Quimioterapia 2° línea o subsecuente sin Panitumumab	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de progresión, Ibrahim 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	-	-	HR 0.58 (0.36 a 0.93)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia global, Ibrahim 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	-	-	HR 0.90 (0.76 a 1.05)[3]	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta objetiva, Ibrahim 2011									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio[4]	no serio	no serio[5]	125/421 (29.7%)	29/388 (7.5%)	OR 5.63 (3.63 a 8.75)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] La revisión no deja claro los criterios de evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados, ni define claramente el desenlace primario a evaluar en cada uno de los estudios, como tampoco el análisis de desenlaces secundarios.
[2] Valor de I^2 87%, p=0.006
[3] p=0.18
[4] El valor de I^2 fue 61%, lo cual sugiere que estos estudios no debieron ser agrupados ya que la heterogeneidad es un pococ alta, sin embargo no fue significativa p=0.11
[5] Aunque el número de eventos es <300, el IC 95% alrededor del estimador no incluye no efecto

Tabla 8.8.35 Cetuximab mas Irinotecan vs Monoterapia con Cetuximab en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de progresión, Cunningham 2004							
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	HR 0.54 (0.42 a 0.71)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia global, Cunningham 2004							
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	serio[1]	HR 0.91 (0.68 a 1.21)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con límite inferior <0.75.

Tabla 8.8.36 Cetuximab más mejor cuidado de soporte vs Mejor cuidado de soporte solo en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Jonker 2007							
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	HR 0.77 (0.64 a 0.92)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia libre de progresión, Jonker 2007							
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	HR 0.68 (0.57 a 0.80)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Tabla 8.8.37 Panitumumab más mejor cuidado de soporte vs Mejor cuidado de soporte en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Van Cutsem 2007							
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	HR 1.00 (0.82 a 1.22)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Supervivencia libre de progresión, Van Cutsem 2007							
1	estudios aleatorizados	no serio	no serio	no serio	no serio	HR 0.54 (0.44 a 0.66)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Tabla 8.8.38 Opciones detratamiento sistémico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: National Institute for Health and Clinical Excellence NICE, Noviembre 2011
Fecha de búsqueda: 02/2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colorrectal avanzado y metastásico	Raltitrexed	Respuesta tumoral Supervivencia global Supervivencia libre de progresión Toxicidad Calidad de vida	Considere la posibilidad de raltitrexedsólo para pacientes con cáncer colorrectal avanzado que no toleran el 5-fluouracilo y ácido folínico o en quienes estos fármacosno son adecuados (por ejemplo, pacientes que desarrollan cardiotoxicidad). Discutacompletamente los riesgos y beneficios del raltitrexed con el paciente. Recopilar prospectivamente datos sobre calidad de vida, toxicidad, tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global para todos los pacientes tomando raltitrexed.	No hay evidencia de buena calidad con la cual abordar esta pregunta (*¿Cuál es el tratamiento más efectivo para pacientes con cáncer colorrectal avanzado cuando regimenes basados en5-FU/LV no son tolerados o su uso es inapropiado?*) con el cuerpo de evidencia incluyendo un ensayo clínico aleatorizado que compara raltitrexed con 5FU/LV, del cual los resultados del brazo de raltitrexed proporcionaron evidencia indirecta (Popov et al., 2008), un ensayo clínico aleatorizado fase II (Feliu et al., 2005) comparando raltitrexed más oxaliplatino con raltitrexed másirinotecan, y un pequeño número de ensayos no aleatorizados fase II(Aparicio et al., 2005; Chiara et al., 2005; Cortinovis et al., 2004; Feliu et al., 2004; Laudani et al., 2004; Maroun et al., 2006; Santini et al., 2004; Vyzula et al., 2006). <u>Raltitrexed solo</u> A partir de un ensayo aleatorizado en el cual el riesgo de sesgo no esevaluable con precisión debido a un pobre reporte (Popov, 2008), comparando raltitrexed con 5FU/LV, se obtuvo evidenciaindirecta de la eficacia y toxicidad del raltitrexed. Para los pacientes recibiendo tratamiento con raltitrexed, eventos adversos serios fueron reportados en un 16.3%, muertes relacionadas con el tratamiento fueron reportadas en 2.2% (n=20). De las 20 muertes consideradas relacionadas con raltitrexed, 11 fueron asociadas con una mayor desviación del protocolo. La tasa desupervivencia libre de recurrencias a 5 años fue de 47.8% [IC 95%: 42.3–53%] para pacientes recibiendo raltitrexed. En la población por intención a tratar la tasa de supervivencia a 5 años fue 61.9% [IC 95%: 55.4–66.1%] (Popov*et al.*, 2008).	No descrito

				Raltitrexed más Oxaliplatino De un ensayo aleatorizado fase II comparando raltitrexed más oxaliplatino con raltitrexed másirinotecan(Feliu et al, 2005), la tasa de respuesta global en el brazo deraltitrexed más oxaliplatinofue 46% (IC 95%: 29.5%-57.7%). Control de la enfermedad (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad progresiva) fue alcanzado en 69% de los pacientes y una mediana de tiempo a la progresión de 8.2 meses. 65% de los pacientes experimentaron toxicidad y hubo una muerte por esta causa. En tres estudios (Cortinovis et al (2004), Santini et al (2004), y Laudani et al (2004)) se reportaron tasas de respuesta global que oscilaron entre 29%-45.5%. En cuatro estudios (Cortinovis et al (2004), Vyzula et al (2006), Santini et al (2004), y Laudani et al (2004)) se reportaron medianas de tiempo hasta la progresión entre 18 semanas – 7 meses y reportaron una mediana de supervivencia global entre 54.4 – 15 meses. Raltitrexed más Irinotecan De un ensayo clínico aleatorizado fase II comparando raltritexed mas oxaliplatino con raltitrexed mas irinotecan(Feliu et al, 2005), la tasa de respuesta global en el brazo de raltitrexed mas irinotecan fue de 34%(IC 95%: 19.8%-48.4%).Control de la enfermedad (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad progresiva) fue alcanzado en67% de los pacientes y la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 8.8 meses. 70% de los pacientes experimentaron toxicidad y hubo 3 muertes por esta causa. En tres estudios el (Feliu et al, 2004; Chiara et al, 2005y Aparicio et al, 2005) el rango de respuesta completa fue de 27%-34%. Feliu et al (2004) reportó una supervivencia libre de progresión de 11.1 meses, Chiara et al (2005) reportó una mediana de supervivencia libre de progresión de 5 meses y Aparicio et al (2005) reportó una mediana de tiempo hasta la progresión de 6.3 meses (IC 95% 4-8.6 meses). Raltitrexed más Oxaliplatino mas Irinotecan Maroun et al (2006), reportó una tasa de respuesta global de 1 a 45% (IC 95%, 31% – 68%), mediana del tiempo hasta la progresión de 7.3 meses (IC95% 6.51-9.2 meses) y una mediana de supervivencia global de 16.6 meses (IC 95%, 13.5 – 21.3).	

Tabla 8.9.1 GRADE Quimioterapia paliativa en pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado o cáncer colorrectal metastásico

Valoración de calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia indirecta	Imprecisión	Quimioterapia paliativa	Control	Relativo (IC 95%)	
Mortalidad a 6 meses, Best 2008									
6	Estudios aleatorizados	serio[1]	serio[2]	no serio	serio[3]	128/440 (29.1%)	129/328 (39.3%)	RR 0.73 (0.61 a 0.89)	⊕OOO MUY BAJA
Mortalidad a 12 meses, Best 2008									
6	Estudios aleatorizados	serio[1]	serio[4]	no serio	no serio	271/440 (61.6%)	237/328 (72.3%)	RR 0.83 (0.75 a 0.91)	⊕⊕OO BAJA
Mortalidad a 18 meses, Best 2008									
4	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[5]	no serio	no serio	177/227 78%	178/218 (81.7%)	RR 0.95 (0.86 a 1.03)	⊕⊕OO BAJA
Mortalidad a 24 meses, Best 2008									
4	estudios	serio[1]	no serio[6]	no serio	no serio	198/227	198/226	RR 0.99 (0.93 a	⊕⊕⊕O

	aleatorizados					(87.2%)	(87.6%)	1.06)	MODERADA
Progresión a 6 meses, Best 2008									
3	estudios aleatorizados	serio[1]	muy serio[7]	no serio	no serio	116/203 (57.1%)	157/204 77%	RR 0.74 (0.66 a 0.84)	⊕OOO MUY BAJA
Progresión a 12 meses, Best 2008									
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	81/119 (68.1%)	99/118 (83.9%)	RR 0.81 (0.7 a 0.93)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] Lo estudios incluidos en esta revisiónfueron heterogéneos en términos de la población de pacientes, las intervenciones y el grupo de control considerado. Algunos estudios incluyeron sólo los pacientes con enfermedad metastásica limitada al hígado, mientras que otros incluyeron a pacientes con enfermedad localmente avanzada y metástasis generalizadas

[2] El valor de I^2 fue 69%, valor p=0,01

[3] Número de eventos <300

[4] El valor de I^2 fue 78%, valor p=0,00045

[5] El valor de I^2 fue 70%, valor p=0,02

[6] Aunque el valor de I2 fue 55%, sugiriendo que los estudios no debieron ser agrupados por heterogeneidad, el test de heterogeneidad no fue significativo, valor p=0.08

[7] El valor de I^2 fue 96%, valor p<0,00001

Tabla 8.10.1 Eficacia de cetuximab en pacientes KRAS nativo vs Eficacia de cetuximab en pacientes KRAS mutado en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Eficacia de cetuximab KRAS nativo	Eficacia de cetuximab KRAS mutado	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta global, Chuko 2010										
18	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	sesgo de publicación[3]	515/1246 (41.3%)	121/782 (15.5%)	OR 7.32 (4.22 a 12.72)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia libre de progresión, Chuko 2010										
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio[4]	no serio	no serio	sesgo de publicación[3]	0/334 0%[7]	0/212 0%[7]	HR 0.44 (0.3 a 0.63)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia global, Chuko 2010										
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[3]	0/183 0%[7]	0/105 0%[7]	HR 0.51 (0.38 a 0.69)	⊕⊕OO BAJA
Tasa de respuesta global, Ibrahim 2010										
10	estudios	serio[5]	serio[6]	no serio	no serio	ninguna	431/937	143/617	OR 3.72 (2.04 a	⊕⊕OO

	aleatorizados						46%	23.2%	6.78)	BAJA

[1] La búsqueda no fue detallada ni exahustiva. Además en el resumen de las conclusiones no se presenta una información clara.
[2] Valor de I^2 60%, test de heterogeneidad significativo, p=0.0005
[3] No se incluyeron estudios como el COIN (que ya estaba disponible para la fecha de realización de metaanálisis). La búsqueda solo se realizó en una base de datos.
[4] Aunque el valor de I^2 fue 56% lo que puede sugerir un grado de heterogeneidad un poco alto, esta no fue significativa, p=0.10
[5] Incluyó estudios no aleatorizados y en algunos desenlaces les dio el mismo peso que a ensayos clínicos aleatorizados.
[6] Valor de I^2 de 60%, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.007
[7] No se reporta número de eventos

Tabla 8.10.2 Eficacia de cetuximab en pacientes KRAS mutado vs Eficacia de cetuximab en pacientes KRAS nativo en cáncer colorrectal metastásico

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Eficacia de cetuximab KRAS mutado	Eficacia de cetuximab KRAS nativo	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta global, Qiu 2010									
22	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	119/829 (14.4%)	529/1359 (38.9%)	RR 0.24 (0.16 a 0.38)	⊕OOO MUY BAJA
Superivencia libre de progresión, Qiu 2010									
7	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	-	-	HR 1.94 (1.62 a 2.33)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global, Qiu 2010									
4	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	-	-	HR 2.17 (1.72 a 2.74)	⊕OOO MUY BAJA

[1] El diseño de los estudios incluidos no corresponde a ensayos clínicos. Inclusión de estudios retrospectivos en su mayoria, 18 estudios restrsopectivos y 4 prospectivos.

Tabla 8.10.3 Cetuximab vs No cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal KRAS nativo

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Cetuximab	No cetuximab	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta global, Chuko 2010										
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[2]	251/508 (49.4%)	181/518 (34.9%)	OR 2.08 (1.58 a 2.73)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión, Chuko 2010										
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[2]	0/712 0%[9]	0/455 0%[9]	HR 0.53 (0.37 a 0.76)	⊕⊕OO BAJA
Tasa de respuesta global, Ibrahim 2010										
4	estudios aleatorizados	serio[3]	no serio	no serio	no serio	ninguna	340/673 (50.5%)	250/716 (34.9%)	OR 2.10 (1.42 a3.1)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Ibrahim 2010										
4	estudios	serio[3]	serio[4]	no serio	no serio	ninguna	0/666	0/708	HR 0.64 (0.42 a	⊕⊕OO

	aleatorizados						0%[9]	0%[9]	0.97)	BAJA
Supervivencia global, Ibrahim 2010										
3	estudios aleatorizados	serio[3]	no serio[5]	no serio	no serio	ninguna	0/508 0%[9]	0/552 0%[9]	HR 0.72 (0.56 a 0.93)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Van Cutsem 2009										
2	estudios aleatorizados	serio[6]	no serio[7]	no serio	no serio	sesgo de publicación[8]	0/398 0%[9]	0/447 0%[9]	HR 0.81 (0.69 a 0.94)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión, Van Cutsem 2009										
2	estudios aleatorizados	serio[6]	no serio[7]	no serio	no serio	sesgo de publicación[8]	0/398 0%[9]	0/447 0%[9]	HR 0.66 (0.55 a 0.8)	⊕⊕OO BAJA
Tasa de respuesta, Van Cutsem 2009										
2	estudios aleatorizados	serio[6]	no serio[7]	no serio	no serio	sesgo de publicación[8]	0/398 0%[9]	0/447 0%[9]	OR 2.16 (1.64 a 2.86)	⊕⊕OO BAJA

[1] La búsqueda no fue detallada ni exahustiva. Además en el resumen de las conclusiones no se presenta una información clara.
[2] No se incluyeron estudios como el COIN (que ya estaba disponible para la fecha de realización del meta-análisis). La búsqueda solo se realizó en una base de datos.
[3] Incluyó estudios no aleatorizados y en algunos desenlaces les dio el mismo peso que a ensayos clínicos aleatorizados.
[4] Valor de I^2 91%, Test de heterogeneidad significativo, valor p<0.00001
[5] Aunque el valor de I^2 fue 61%, sugiriendo un grado de heterogeneidad un poco alto, esta no fue significativa, valor p=0.07
[6] No se llevó a cabo una búsqueda sistemática, sino que se incluyeron sólo dos estudios (los dos que mejores resultados han encontrado con cetuximab).
[7] Los autores señalan que las pruebas de heterogeneidad no indicaron un a diferencia en el efecto del tratamiento a través de losestudios; sin embargo, no se reporta I^2, valor p no significativo.
[8] Se incluyeron sólo dos ensayos clínicos de forma arbitraria, sin realizar una búsqueda sistemática.
[9] No se reporta número de eventos

Tabla 8.10.4 Cetuximab vs No cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal KRAS mutado

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Cetuximab	No cetuximab	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta global, Chuko 2010										
4	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[2]	101/336 (30.1%)	122/325 (37.5%)	OR 0.67 (0.47 a0.95)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión, Chuko 2010										
3	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	serio[3]	sesgo de publicación[2]	0/712 0%[5]	0/455 0%[5]	HR 1.19 (0.85 a1.66)	⊕OOO MUY BAJA
Tasa de respuesta global, Ibrahim 2010										
4	estudios aleatorizados	serio[4]	no serio	no serio	no serio	ninguna	139/470 (29.6%)	161/433 (37.2%)	OR 0.67 (0.5 a0.9)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión, Ibrahim 2010										
4	estudios aleatorizados	serio[4]	no serio	no serio	no serio	ninguna	0/464 0%[5]	0/426 0%[5]	HR 1.22 (1.02 a1.46)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global, Ibrahim 2010										
3	estudios aleatorizados	serio[4]	no serio	no serio	no serio	ninguna	0/366 0%[5]	0/318 0%[5]	HR 1.06 (0.9 a1.25)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] La búsqueda no fue detallada ni exahustiva. Además en el resumen de las conclusiones no se presenta una información clara.

[2] No se incluyeron estudios como el COIN (que ya estaba disponible para la fecha de realización del meta-análisis). La búsqueda solo se realizó en una base de datos.

[3] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con un límite superior >1.25
[4] Incluyó estudios no aleatorizados y en algunos desenlaces les dio el mismo peso que a ensayos clínicos aleatorizados.
[5] No se reporta número de eventos

Tabla 8.10.5AcMo anti-EGFR vs No AcMo anti-EGFR en pacientes con Cáncer colorrectal metastásico de acuerdo a mutación KRAS

Valoración de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	AcMo anti-EGFR	No AcMo anti-EGFR	Relativo (IC 95%)	
Sensibilidad estado KRAS, Linardou 2008										
8	estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna	-	-	Sensibilidad 0.47 (0.43 a 0.52)	⊕⊕OO BAJA
Especificidad estado KRAS, Linardou 2008										
8	estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguna	-	-	Especificidad 0.93 (0.83 a 0.97)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión en pacientes KRAS nativo en 3° línea de tratamiento, Vale 2011										
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	0/1035 (0%)[2]	-	HR 0.43 (0.35 a 0.52)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global en pacientes KRAS nativo en 3° línea de tratamiento, Vale 2011										
2	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[3]	no serio	no serio	ninguna	0/1035 (0%)[2]	-	HR 0.76 (0.62 a 0.92)	⊕⊕OO BAJA

Supervivencia libre de progresión en pacientes KRAS mutado en 3° línea de tratamiento, Vale 2011										
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	0/1035 (0%)[2]	-	HR 0.99 (0.8 a 1.23)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia global en pacientes KRAS mutado en 3° línea de tratamiento, Vale 2011										
2	estudios aleatorizados	serio[1]	no serio	no serio	no serio	ninguna	0/1035 (0%)[2]	-	HR 1.00 (0.8 a 1.26)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresión en pacientes KRAS nativo, Lin 2011										
8	estudios aleatorizados	serio[4]	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[5]	0/1545 0%	0/1551 0%	HR 0.66 (0.53 a 0.82)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión en pacientes KRAS mutado, Lin 2011										
8	estudios aleatorizados	serio[4]	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[5]	0/829 0%	0/831 0%	HR 1.07 (0.91 a 1.27)	⊕⊕OO BAJA
Supervivencia libre de progresión en pacientes KRAS nativo, Adelstein 2011										
11	estudios aleatorizados	no serio	serio[6]	no serio	no serio	ninguna	0/4436 (0%)[2]	-	HR 1.11 (0.97 a 1.27)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresion en pacientes KRAS mutado, Adelstein 2011										
11	estudios aleatorizados	no serio	serio[6]	no serio	no serio	ninguna	0/3119 (0%)[2]	-	HR 0.8 (0.64 a 0.99)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasas de respuesta en pacientes KRAS nativo, Adelstein 2011										

11	estudios aleatorizados	no serio	serio[6]	no serio	no serio	ninguna	0/4436 (0%)[2]	-	Diferencias entre tasas de respuesta 11% (5 a17)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasas de respuesta en pacientes KRAS mutado, Adelstein 2011										
11	estudios aleatorizados	no serio	serio[6]	no serio	no serio	ninguna	0/3119 (0%)[2]	-	Diferencias entre tasas de respuesta 3% (1 a 6)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] No estan claramente documentados los criterios de inclusión o exclusión para la selección de artículos, no define claramente la pregunta de investigación la cual se infiere a partir de datos presentados, si bien trata y tiene en cuenta los estudios más relevantes al respecto no quedan claramente definido los criterios de evaluación de calidad de cada uno de los artículos seleccionados.
[2] Corresponde a la totalidad de pacientes.
[3] Valor de I^2 88%, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.004; lo cual sugiere que estos estudios no debieron ser agrupados por un alto grado de heterogeneidad.
[4] No define claramente los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos incluidos finalmente dentro de la revisión.
[5] No se incluye el estudio Nordic VII
[6] No se reporta resultado de test de heterogeneidad, ni valor de I^2.

Tabla 8.10.6 AcMo anti-EGFR mas terapia estandar en KRAS nativo vs AcMo anti-EGFR mas terapia estandar en KRAS mutado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	AcMo anti-EGFR mas terapia estandar en KRAS nativo	AcMo anti-EGFR mas terapia estandar en KRAS mutado	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de progresión, Adelstein 2011									
11	estudios aleatorizados	no serio	serio[1]	no serio	no serio	-	-	HR 0.71 (0.57 a0.9)	⊕⊕⊕O MODERADA
Tasa de respuesta, Adelstein 2011									
11	estudios aleatorizados	no serio	serio[1]	no serio	no serio	-	-	Diferencias entre tasas de respuesta 15% (8 a22)	⊕⊕⊕O MODERADA

[1] No se reporta resultado de prueba de heterogeneidad ni valor de I^2

Tabla 8.10.7 Eficacia de AcMo anti-EGFR en pacientes KRAS mutado vs Eficacia de AcMo anti-EGFR en pacientes KRAS nativo en cáncer colorrectal avanzado

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Eficacia de AcMo anti-EGFR en pacientes KRAS mutado	Eficacia de AcMo anti-EGFR en pacientes KRAS nativo	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global, Dahabreh 2011									
13	estudios aleatorizados	no serio	serio[1]	no serio	no serio	0/1695 (0%)[2]	-	HR 1.79 (1.48 a2.17)	⊕⊕⊕O MODERADA
Supervivencia libre de progresion, Dahabreh 2011									
16	estudios aleatorizados	no serio	serio[3]	no serio	no serio	0/1945 (0%)[2]	-	HR 2.11 (1.74 a2.55)	⊕⊕⊕O MODERADA
Sensibilidad, Dahabreh 2011									
22	estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	0/2242 (0%)[4]	-	Sensibilidad 0.49 (0.43 a0.55)	⊕⊕OO BAJA
Especificidad, Dahabreh 2011									
22	estudios observacionales	no serio	no serio	no serio	no serio	0/2242 (0%)[4]	-	Especificidad 0.87 (0.97 a0.55)	⊕⊕OO BAJA

[1] Valor de I^2 56%, test de heterogeneidad significativo, valor p=0.007

[2] Corresponde al total de pacientes

[3] Valor de I^2 57%, test de heterogenidad significativo, valor p=0.003
[4] Corresponde al total de pacientes

Tabla 8.10.8 AcMo anti-EGFR en BRAF mutado vs AcMo anti-EGFR en BRAF nativo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico de acuerdo a mutación KRAS

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	AcMo anti-EGFR en BRAF mutado	AcMo anti-EGFR en BRAF nativo	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta objetiva en pacientes KRAS nativo, Mao 2011									
4	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	0/40 (0%)[2]	122/336 (36.3%)	RR 0.14 (0.04 a 0.53)	⊕OOO MUY BAJA
Tasa de respuesta objetiva en pacientes independiente de estado KRAS, Mao 2011									
4	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	14/48 (29.2%)[2]	158/472 (33.5%)	RR 0.86 (0.57 a 1.3)	⊕OOO MUY BAJA

[1] El diseño de los estudios incluidos no corresponde a ensayos clínicos aleatorizados. Información inadecuada de los datos de supervivencia impide cualquier validez de la condición de BRAF en la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con anti-EGFR AcMo. Sólo tres estudios presentaron datos sobre Hazard Ratio (HR) con un IC 95% para la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (OS). Por lo tanto, no se realizaron análisis agrupado para HR. Además los resultados se basaron en estimaciones no ajustadas.

[2] Corresponde a la totalidad de pacientes.

Tabla 8.10.9 Inestabilidad Microsatelital (IMS) en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante vs IMS en pacientes no tratados con quimioterapia adyuvante en cáncer colorrectal (estadios II y III)

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	IMS en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante	IMS en pacientes no tratados con quimioterapia adyuvante	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de recaída, Des Guetz 2009[a]									
5	estudios observacionales[1]	serio[2]	no serio	no serio[3]	no serio[4]	-	-	HR 0.96 (0.62 a1.49)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global, Des Guetz 2009a									
5	estudios observacionales[1]	serio[2]	no serio	no serio[3]	no serio[5]	-	-	HR 0.70 (0.44 a1.09)	⊕OOO MUY BAJA

[1] De los estudios incluidos solo se reporta que 2 eran ensayos clínicos aleatorizados, el resto se reporta que corresponden a tipo de diseño metodológico prospectivo o inclusión consecutiva de pacientes

[2] Se agruparon ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales. No se presentaron todos los desenlaces claramente. Es decir, no se presentó claramente la diferencia en supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global en ambos tipos de pacientes: los de alta inestabilidad microsatelital y los de estabilidad microsatelital. La información presentada no es completa, sin embargo apunta hacia que sí es un factor predictor de respuesta.

[3] Los distintos estudios incluidos analizaron la inestabilidad microsatelital con técnicas diferentes, con sensibilidades y especificidades distintas.

[4] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con límite superior <0.75 y límite inferior >1.25

[5] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con límite superior <0.75

Tabla 8.10.10 Inestabilidad microsatelital vs Estabilidad microsatelital en pacientes recibiendo quimioterapia para cáncer colorrectal metastásico

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Inestabilidad microsatelital	Estabilidad microsatelital	Relativo (IC 95%)	
Tasa de respuesta, Des Guetz 2009b									
6	estudios aleatorizados	serio[1]	serio[2]	serio[3]	serio[4]	-	-	HR 0.82 (0.65 a1.03)	⊕OOO MUY BAJA

[1] En la comparación de los grupos de pacientes con estabilidad microsatelital y aquellos con inestabilidad microsatelital sólo se pudo meta-analizar un desenlace: tasas de respuesta.
[2] No se reporta resultado de test de heterogeneidad, ni valor de I^2
[3] Hay distintos métodos con diferentes sensibilidades y especificidades para evaluar el grado de inestabilidad de microsatélites.
[4] El intervalo de confianza alrededor del estimador incluye no efecto, con límite inferior <0.75

Tabla 8.10.11. Inestabilidad microsatelital vs Estabilidad microsatelital en pacientes recibiendo quimioterapia para cáncer colorrectal

Valoración de la calidad						No de pacientes		Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Inestabilidad microsatelital	Estabilidad microsatelital	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia global (estadios I - IV), Popat 2005									
34	estudios observacionales	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	0/7642 (0%)[2]	-	HR 0.65 (0.59 a0.71)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia libre de enfermedad (estadios I - IV), Popat 2005									
8	estudios observacionales	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	0/7642 (0%)[2]	-	HR 0.67 (0.53 a0.83)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global (estadios II - III), Popat 2005									
13	estudios observacionales	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	0/2935 (0%)[2]	-	HR 0.67 (0.58 a0.78)	⊕OOO MUY BAJA
Supervivencia global (estadios IV), Popat 2005									
4	estudios observacionales	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	-	-	HR 0.64 (0.46 a0.89)	⊕OOO MUY BAJA

[1] En su mayoría los estudios incluidos no corresponden a ensayos controlados aleatorizados; se agruparon ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales. La búsqueda sólo se realizó en una base de datos. No se presenta la calidad de los estudios.
[2] Corresponde a la totalidad de los pacientes

Tabla 9.1.1 Estrategia de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal tratado

Estudio: Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: NICE , 2011
Fecha de búsqueda: 25 de febrero de 2011
Lugar en el que se realizó: Reino Unido

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes tratados de cáncer colorrectal sometidos a tratamiento con intención curativa	Seguimiento	Supervivencia global a cinco años Supervivencia libre de enfermedad Recurrencia	Ofrecer seguimiento a todos los pacientes con cáncer colorrectal primario sometidos a tratamiento con intención curativa. Iniciar el seguimiento con una visita clínica de 4 a 6 semanas luego del tratamiento potencial mente curativo. Ofrecer a los pacientes vigilancia regular con: • un mínimo de dos tomografías computarizadas de tórax, abdomen y pelvis en los primeros tres años y • pruebas regulares de antígeno carcinoembrionario	**Pregunta de investigación: En pacientes asintomáticos quienes han sido sometidos a tratamiento con intención curativa para cáncer colorrectal, cual es el (los) método(s), frecuencia y duración de seguimiento?** Dos meta-análisis resumen los resultados de ensayos clínicos del uso de seguimiento intensivo luego de resección curativa para cáncer colorrectal (Tjandra and Chan, 2007; Jefferyet al., 2007). Un procotolo para seguimiento intensivo no fue definido debido a que los estudios en el meta-análisis usaban diferentes protocolos. Por lo tanto, los resultados de los meta-análisis deben ser interpretados como una evaluación del principio de seguimiento intensivo versus seguimiento menos intensivo en lugar de la evaluación de seguimientos de regímenes específicos debido a que los estudios incluidos son heterogéneos. Hay una calidad de evidencia moderada de un beneficio significativo de la supervivencia global a cinco años con seguimiento intensivo(Tjandra and Chan, 2007; Jefferyet al., 2007). Calidad de baja evidencia sugiere que hay incertidumbre en cuanto a si más seguimiento intensivo da un beneficio en la supervivencia específica de la enfermedad cuando se compara con menos seguimiento (Jefferyet al., 2007). Hay evidencia de moderada calidad de que el número de todas las recurrencias detectadas es similar con el seguimiento intensivo y el seguimiento mínimo (Jefferyet al., 2007 and Tjandra and Chan, 2007). Hay calidad de baja evidencia de que más recurrencias sintomáticas son significativamente detectadas en el grupo de seguimiento intensivo. El tiempo hasta la recurrencia es significativamente menor con el seguimiento intensivo pero la evidencia es de baja calidad (Jefferyet al., 2007; Tjandra and Chan, 2007). Hay evidencia de	No se describe nivel de evidencia en esta guía

			(al menos cada seis meses en los primeros tres años). Ofrecer una colonoscopia devigilancia en el primer año luego del tratamiento inicial. Si esta investigación es normal considereseguimiento colonoscópico al cabo de cinco años, y, posteriormente, según lo determinado por las redes en cáncer. El momento de la vigilancia para los pacientes con adenomas posteriores debe ser determinadopor el estado de riesgo del adenoma. Iniciar una nueva investigación si existe alguna sospecha clínica, radiológica o bioquímica de enfermedad recurrente. Detener el seguimiento regular: • cuando el paciente y el profesional de	baja calidad en relación al número de procedimientos curativos que llegaron a recurrencia significativamente mayor con el seguimiento intensivo (Jefferyet *al.*, 2007; Tjandra and Chan, 2007). Un solo estudio prospectivo comparativo de estudio de cohorte fue identificado durante la búsqueda de actualización (Laubert*et al.*, 2010), el cual reportó una supervivencia global a cinco años significativamente mejor en grupo de seguimiento intensivo versus el grupo de seguimiento mínimo y el grupo de no seguimiento (p<0.001), aunque no hay un diferencia estadísticamente significativa en la tasa de resección de enfermedad recurrente R0 entre los grupos. Seguimiento intensivo versus seguimiento menos intensivo A partir de dos revisiones sistemáticas y un meta-análisis (Jefferyet *al.*, 2007; Tjandra and Chan, 2007) un mayor seguimiento intensivo se asoció con la mejoría en la supervivencia global a cinco años.Jefferyet *al.* (2007) registró un odds ratio de 0.73 [95% CI: 0.59-0.91] en favor del seguimiento más intensivo lo que se traduce en una diferencia de riesgo de -0.06 [95%CI: -0.11 a -0.73].Tjandra and Chan (2007)reportó mejoría en la supervivencia global a cinco años para seguimientos intensivos versus seguimientos menos intensivos(OR 0.74 [95% CI: 0.59-0.93]. No hubo diferencias significativas en el número de recurrencias detectadas cuando se compara el seguimiento más intensivo con el seguimiento menos intensivo, aunqueTjandra and Chan (2007) reportó que el seguimiento más intensivo detectó significativamente más recurrencias asintomáticas que en el grupo de seguimiento menos intensivo; odds ratio 3.42 [95% CI: 2.17-5.41]. **Pruebas específicas** Hay muy poca evidencia que soporte el uso de cualquier prueba específica en el seguimiento; un solo estudio reportó el uso de la colonoscopia como parte del seguimiento. En el examen de la intensidad de la colonoscopia (es decir, más colonoscopias versus menos colonoscopias) hay evidencia de baja calidad que la vigilancia colonoscópica intensiva no ofrece ninguna ventaja en la supervivencia global versus la vigilancia colonoscópica menos intensiva, no hubo evidencia en el incremento del número de recurrencias detectadas (Wang *et al.*, 2009). **Complicaciones** Un estudio reportó eventos adversos luego del seguimiento. Dos perforaciones y dos	

			salud han discutido y acordado que los posibles beneficios no compensan los riesgos de nuevas pruebas o • cuando el paciente no puede tolerar otros tratamientos. **Seguimiento para metástasis extra-hepáticas** Si el diagnóstico de recidivas extrahepáticas es incierto, mantener al paciente en examen clínico y ofrecer imágenes repetidas a intervalos acordados entre el profesional de la salud y el paciente.	sangrados gastrointestinales de un total de 731 colonoscopias. **Calidad de vida** Un estudio (597 pacientes) reportó un pequeño incremento significativo en la calidad de vida de pacientes asociados con una mayor frecuencia de visitasde seguimiento (Kjeldsen*et al.*, 1997). Un segundo estudio (203 pacientes) reportó no diferencias en la calidad de vida, ansiedad, depresión y satisfacción de pacientes en el seguimiento en diferentes sitios de práctica (médicos generales/ hospital) (Wattchow*et al.*, 2006).	

Tabla 9.1.2 Estrategia de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal tratado

Estudio Cross-Sectional Imaging in Colorectal Cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Cancer Care Ontario Abril 12, 2006
Fecha de búsqueda: 1980 hasta septiembre de 2004
Lugar en el que se realizó: Canadá

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Paciente con alto riesgo de recaída. Paciente con alto riesgo de recaída con comorbilidades Pacientes con bajo riesgo de recurrencia	Seguimiento con: Tomografía computarizada Resonancia magnética Ecografíahepática Radiografía de tórax, abdomen y pelvis Antígeno carcinoembrionario	Sensibilidad Especificidad Valor PredictivoPositivo Valor PredictivoNegativo	El panel de imágenes apoya las recomendaciones del PEBC Gastrointestinal Cancer DSG'spara el seguimiento cada seis meses durante tres años después de la cirugía y posteriormente cada año durante dos años. Las recomendaciones de esta guía son las siguientes: 1. En pacientes que están en alto riesgo de recaída (estadios IIb y III de la enfermedad) y que son aptos y están dispuestos a someterse a	Pregunta: ¿Cuál es el rol de la tomografía computarizada, la resonancia magnética y le ecografía en la detección de enfermedad recurrente durante el seguimiento de pacientes en quienes se ha completado el tratamiento primerio de cáncer, y cuál debe ser la frecuencia de las pruebas durante el seguimiento? El grupo de cáncer gastrointestinal PEBC condujo una revisión sistemática para evaluar la literatura en el impacto de la supervivencia en el seguimiento del cáncer colorrectal, actualizada a enero de 2004 (Figueredo,2003). Se encontraron seis ensayos aleatorizados que comparaban programas de seguimiento menos intensivo o mínimo versus programas más intensivos luego de resección curativa. Más de 1150 pacientes fueron seguidos por más de cinco años calculando tasas de recurrencia y tasas de supervivencia a cinco años. Solo dos de los ensayos detectaron beneficios estadísticamente significativos a favor del programa de seguimiento más intensivo, pero cuando los datos son combinados, un mejoría significativa fue demostrada a favor del programa de seguimiento más intensivo (riesgo relativo global=0.80, IC al 95%, 0.70 a 0.91; p=0.0008). Aunque las tasas de recurrencia fueron similares en ambos tipos de programas de seguimiento, las recurrencias asintomáticas y re-operaciones fueron más comunes en pacientes con el seguimiento más intensivo. Los ensayos estadísticamente significativos incluyeron antígeno carcinoembrionario sanguíneo e imágenes hepáticas mientras que los ensayos no estadísticamente significativos no incluyeron estas pruebas. Basado en la evidencia de estos estudios, el grupo desarrollador recomendó el	

			investigaciones y tratamiento: - La evaluación clínica es recomendada cuando los síntomas ocurren por lo menos seis meses durante los primeros tres años o anualmente durante al menos cinco años; - Durante el seguimiento, los pacientes pueden tener antígeno carcinoembrionario, radiografía de tórax, y ecografía hepática; - Cuando las recurrencias de la enfermedad son detectadas, los pacientes deben ser valorados por un equipo oncológico multidisciplinario, que incluye equipo quirúrgico, radioterapeuta, y oncólogos para determinar las mejores opciones de tratamiento. En pacientes con	seguimiento de los pacientes con estadio IIb y III cada seis meses por tres años, y anualmente por dos años adicionales. El seguimiento debe incluir imágenes de sección transversales del abdomen con ecografía. En el estadio II incluye la penetración a través de la pared intestinal (T3 o t4), ganglios linfáticos negativos (N0) y no metástasis (M0). Estadio IIb se presenta una manera más agresiva, por ejemplo, con obstrucción completa intestinal o con penetración, mientras que estadio IIa se presenta de una manera menos agresiva. Para pacientes con más bajo riesgo de recurrencia (estadio I y IIa) o aquellos con comorbilidades que perjudican una cirugía futura, solo visitas anuales o cuando los síntomas ocurren son recomendadas. Ofrecer ecografías son menos precisas que la tomografía computarizada o la resonancia magnética para predecir las metástasis hepáticas, es probable que también sea valido para metástasis hepáticas desarrolladas después de la cirugía curativa. Además, la ecografía no es capaz de evaluar la enfermedad pélvica recurrente seguida de la cirugía rectal o sigmoide. Por lo tanto, lo más probable reemplazar al menos una ecografía abdominal bianual con una tomografía computarizada o resonancia magnética abdominal y pélvica. **Pregunta:** Cual es el rol de la tomografía computarizada, la resonancia magnéticay la ecografía para evaluar a pacientes que desarrollaron síntomas de enfermedad recurrente o elevaron marcadores bioquímicos luego de tratamiento primario para el cáncer? Hay evidencia de tres series de caso en el uso de tomografía computarizada o resonancia magnética para detectar enfermedad recurrente; seguido del cambio en imágenes clínicas o aumento de marcadores bioquímicos (es decir, antígeno carcinoembrionario) para pacientes con cáncer rectal (ver Tabla 6, página 11 GPC CCR 2006).No hay evidencia de una marcada diferencia entre latomografía computarizada y resonancia magnética parar detectar recurrencia aunque la resonancia magnética es más útil debido a una mayor capacidad teórica para diferenciar tejido cicatrizal de la recurrencia. El grupo desarrollador no tiene conocimiento de ensayos en curso que comparen la diferencia de imágenes para cáncer colorrectal. Sin embargo, los resultados delMagneticResonanceImaging and Rectal CancerEuropeanEquivalenceStudy (MERCURY), lanzado en enero de 2002 en 11 clínicas europeas, puede ser relevante para este informe. El estudio MERCURY evalúa la utilidad de la resonancia magnética para el estadiaje preoperatorio para pacientes con cáncer rectal, incluyendo la	

			alto riesgo de recaída pero con comorbilidades que pueden interferir con las pruebas prescritas o con el tratamiento potencial para recurrencia, o quienes no están dispuestos a someterse a pruebas prescritas o tratamiento potencial para lasrecurrencias: Haga una evaluación clínica anual osi hay síntomas sugestivos de recaída. Para pacientes con bajo riesgo de recurrencia (estadios I y Ia) o aquellos con comorbilidades que afecten cirugías futuras, se recomienda solo visitas anuales o cuando se presenten síntomas. En todos los	evaluación del estado del margen mesorrectal (Brown,2005). Además, aunque no es un estudio de imágenes, los resultados del ensayo aleatorizadoCAN-NCIC-C016 de radioterapia preoperatoria versus quimioradioterapia postoperatoria selectiva en pacientes con cáncer rectal operable puede encontrar que el estado del margen mesorrectal en gran medida provoca las tasas de recurrencias locales. Esto puede modificar la intención y la selección de las pruebas para el estadiaje local de cáncer de recto.	

			pacientes con cáncer colorrectal resecable (estadios I, II y III), la colonoscopia antes o dentro de los seis meses de la cirugía inicial. Dado que la ecografía es por lo general incapaz de detectar recurrencias locales de cáncer de colon o recto, y debido a que el propósito del seguimiento es el de identificar la enfermedad recurrente resecable, y reconociendo que con la ayuda de la tomografía computarizada o resonancia magnética versus ecografía en la detección de metástasis hepáticas, se recomienda: - En pacientes conalto riesgo de recaída (estadios IIb y III) yque son aptos y están dispuestos a		

			someterse a investigaciones y tratamiento : -Tomografía computarizadao resonancia magnética abdominal y pélvica anual por al menos cinco años. Esto quitaría la necesidad de una de las ecografías bi-anuales hepáticas en los primeros tres años post-operatorios y ecografías hepáticas en el cuarto y quinto año post-operatorio.		

Tabla 9.1.3 Estrategia de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal tratado

Estudio: Follow-up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Cancer Care Ontario – 2012
Fecha de búsqueda: 06/2011
Lugar en el que se realizó: Canada

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con tratamiento completopara estadios II o III y sin evidencia de enfermedad	Seguimiento	Recurrencia	Se debe realizar una consulta clínica junto con exploración física y la prueba de laboratorio ACE cada seis meses durante cinco años. Aparte del ACE, no se recomienda la realización de un cuadro hemático completo o de cualquier otra prueba en sangre para la vigilancia de rutina. No se recomienda una prueba de sangre oculta en heces (SOMF) para la vigilancia de rutina.	Se seleccionaron once guías de práctica que abordaban con preguntas clínicas este tema y que fueron validadas para su uso por parte de los clínicos. Posteriormente se encontraron 4 ensayos nuevos y dos resúmenes. La guía de la ASCO (Desch y col, 2005) recomienda una consulta y examen físico cada tres a seis meses durante los primeros tres años y luego cada seis meses durante dos años más. Después del quinto año, el cronograma de exámenes adicionales queda a discreción del médico. La ASCO también recomienda la prueba de ACE cada tres meses en los pacientes con estadio II o III de la enfermedad, por lo menos durante tres años. El cronograma recomendado por la NCCN (NCCN, 2010) y la guía australiana (Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005) para los exámenes físicos durante un máximo de cinco años es similar al de la ASCO, excepto que la frecuencia se reduce después de dos años, y ambos recomiendan las pruebas de ACE en cada consulta. La guía actualizada del CCO recomienda hacer la prueba del ACE y un examen físico cuando el paciente se encuentra sintomático o cada seis meses en los tres primeros años y luego anualmente hasta por lo menos cinco años (Figueredo y col, 2010). La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) tiene normas diferentes para el cáncer de recto (Glimelius, Pahlman y Cervantes, 2010) y de colon (Labianca y col, 2010). Para el cáncer de colon, las recomendaciones son similares a las de la ASCO y la NCCN: examen físico y pruebas de ACE cada seis meses durante tres años y luego cada seis a 12 meses durante los años cuatro y cinco, para los sobrevivientes del cáncer rectal sólo se recomienda someterse a un examen físico cada seis meses durante dos años.	Adaptada de guías fuente sin indicar el nivel de evidencia
			Se recomienda un TAC de tórax y abdomen cada año durante tres años.	Las guías de la ASCO (Desh y col, 2005) y de la NCCN (NCCN, 2010) recomiendan la realización de una tomografía computarizada de abdomen cada año durante tres años para los sobrevivientes de cáncer de colon. Las recomendaciones de las guías ESMO son similares, pero	

			Una tomografía computarizada pélvica también se recomienda con la misma frecuencia si el tumor primario se localizaba en el recto. Si los recursos locales y/o las preferencias del paciente excluyen el uso del TAC, un ultrasonido puede sustituir el TAC de abdomen y de pelvis y una radiografía de tórax puedesustituir el TAC de tórax.Una frecuencia razonable para estas pruebas es cada seis a doce meses durante tres años y luego anualmente durante el cuarto y quinto año de seguimiento	con fechas de inicio más cortas entre los intervalos: cada seis a 12 meses para los tres primeros años. La guía australiana (Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee, 2005) recomienda una tomografía computarizada de hígado para los sobrevivientes de CCR, pero no propone ninguna frecuencia de realización. La ASCO recomienda un TAC de tórax al año durante tres años. La ESMO (Labianca y col, 2010) sugiere una tomografía computarizada de tórax cada seis a 12 meses durante los primeros tres años en sobrevivientes de cáncer de colon que se encuentren en mayor riesgo de recurrencia e imágenes de pulmón a uno y tres años después de la cirugía para sobrevivientes de cáncer de recto. La NCCN recomienda una tomografía computarizada pélvica sólo para cáncer de recto (NCCN, 2010) al igual que la ASCO (Desh y col, 2005) indica que la tomografía computarizada de pelvis puede considerarse para los sobrevivientes de cáncer de recto. La guía del CCO (Figueredo y col, 2010) recomienda un ultrasonido de hígado cada seis meses durante los primeros tres años y luego anualmente por un total de al menos cinco años. La guía ESMO sugiere que un ultrasonido con contraste podría sustituir a un TAC abdominal.	
			Se debe realizar una colonoscopia de seguimiento aproximadamente un año después de la cirugía inicial. La frecuencia de las colonoscopiasposteriores de vigilancia debe depender de los resultados de la anterior, pero por lo general se debe realizar cada cinco años si los resultados de la anterior son normales.	La guía de la NCCN (NCCN, 2010) recomienda una colonoscopia al año uno, y después cuando sea clínicamente indicado. La guía del PEBC (Figueredo y col, 2010) recomienda una colonoscopia al año, siempre y cuando se encuentren pólipos, y si no hay pólipos, la colonoscopia se debe repetir cada tres a cinco años. Las guías de la ASCO (Desch, 2006), la Australiana (Australia and Australian Cancer Network, 2005), de la American Cancer Society (ACS) (Rex,2006) y de la ESMO (Glimelius,2010; Labianca,2010) recomiendan enfoques similares: una colonoscopia tres años después de la cirugía y luego cada cinco años si los resultados son normales.	

			Sino se realizó una colonoscopia completa, en el curso del diagnóstico y la estadificación (por ejemplo, debido a una obstrucción las guías incluidas consistentemente mencionan que se debería hacer una colonoscopia dentro de los seis meses siguientes de haber completado la terapia primaria.		
			En la opinión de los autores expertos, cualquier síntoma nuevo y persistente o que empeore, garantiza el considerar una recurrencia, en especial: - Dolor abdominal, especialmente en el cuadrante superior derecho o en el flanco (zona del hígado). - Tos seca. - Síntomasvagos constitucionales tales como: fatiga, náuseas. - Pérdida de peso inexplicable. - Signos y/o síntomas específicos paracáncer rectal: dolor pélvico, ciática, dificultad para	No se encontraron guías de práctica clínica que abordaran los signos o síntomas de recurrencia del CCR. De igual manera, la búsqueda de revisiones sistemáticas relacionado con los signos y síntomas de recurrencia del CCR no arrojó ningún resultado. El Grupo de Trabajo decidió no llevar a cabo una revisión sistemática de estudios de menor calidad. Las recomendaciones presentadas se elaboraron sobre la base de la opinión de expertos y se refinaron a través de un proceso de consenso informal. A Cada uno de los miembros del Grupo de Trabajo se le solicitó una lista de los signos y síntomas comunes de la recurrencia del CRC, con base en su experticia clínica y su experiencia. Estas listas fueron compiladas, y a través de un proceso de consenso informal, surgió un listado conjunto de signos y síntomas comunes de la recurrencia del CCR. En esta lista se consignaron los signos y síntomas que el Grupo de Trabajo acordó por unanimidad son los más comunes y probables para indicar recurrencia. El Grupo concluyó que los pacientes con cualquier síntoma nuevo y persistente o que empeora debe reportar estos síntomas a su médico.	Consenso informal de Expertos

			orinar o defecar. No hay señales de síntomas específicos para el cáncer de colon que no fueran aplicables también al cáncer de recto.		

Tabla 9.1.4 Estrategia de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal tratado

Estudio: PET Imaging in Colorectal Cancer
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: Cancer Care Ontario, Noviembre de 2010
Fecha de búsqueda: Mayo de 2010
Lugar en el que se realizó: Canadá

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Pacientes con cáncer colorrectal tratados con cirugía curativa en alto riesgo de recurrencia	Seguimiento con: PET	Especificidades Precisión Sensibilidad	El PET no es recomendado como rutina de vigilancia en pacientes con cáncer colorrectal tratados con cirugía curativa en alto riesgo de recurrencia. El PET es recomendado para determinar el sitio de recurrencia en presencia deaumento del antígeno carcinoembrionario (ACE) cuando una serie de análisis convencionales no identifican enfermedad metastásica.	Una revisión sistemática con 13 estudios primarios y dos estudios primarios adicionales mostraron que el PET tenía una sensibilidad para detectar la recurrencia mayor o igual al 85% y especificidades que varían desde 43% a 90%. La precisión y la sensibilidad fueron superiores para la tomografía computarizada y similar a la resonancia magnética. Dos estudios registraron la habilidad del PET parar detectar lesiones menores de 1 cm fue pobre. La actualización de la búsqueda identificó un ensayo clínico aleatorizado (Sobhani et al, 2008),el cual evaluó el rol del PET en la vigilancia del cáncer colorrectal en pacientes sometidos a cirugía curativa y que presentaban alto riesgo de recurrencia. En general, no hay diferencia en la tasa de recurrencia con la adición del PET a seguimiento convencional, pero hay una significativa mejoría en el tiempo para la detección de recurrencia y en el número de pacientes tratados con cirugía potencialmente curativa. El tamaño de muestra pequeña (n=130) impide conclusiones definitivas en el rol del PET como parte de la vigilancia del cáncer colorrectal.	Generada en consenso de expertos

Tabla 10.1.1 Ejercicio de intensidad moderada (20-30 min durante 3-5 veces en la semana) vs No realizar ejercicio enpacientes supervivientes de cáncer colorrectal

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Absoluto	
Calidad de vida: FACT-C, Courneya 2003							
1	estudios aleatorizados[1]	muy serio[2,3,4]	no serio	no serio	no serio	Diferencia de promedio -1.3(IC 95% -7.8 a5.1)[5]	⊕⊕OO BAJA
Satisfacción con la escala SWLS (Satisfaction with life Scale), Courneya 2003							
1	estudios aleatorizados[1]	muy serio[2,3,4]	no serio	no serio	no serio	Diferencia de promedio -0.8 (IC 95% - 2.8 a 1.2)[6]	⊕⊕OO BAJA
Depresión medida con Centre for Epidemiological Studies Depression scale , Courneya 2003							
1	estudios aleatorizados[1]	muy serio[2,3,4]	no serio	no serio	no serio	Diferencia de promedio -0.5 (-3.8 a 5)[7]	⊕⊕OO BAJA
Ansiedad , Courneya 2003							
1	estudios aleatorizados[1]	muy serio[2,3,4]	no serio	no serio	no serio	Diferencia de promedio -0.6 (-4.8a 6)[8]	⊕⊕OO BAJA

Fatiga , Courneya 2003							
1	estudios aleatorizados[1]	muy serio[2,3]	no serio	no serio	no serio	Diferencia de promedio 0.6 (IC 95% - 4.4a 5.6)[9]	⊕⊕OO BAJA

[1] Estudio primario: Ensayo clínico.
[2] Los autores no describen cálculo de tamaño de muestra.
[3] En el grupo experimental no se supervisó el ejercicio realizado por cada paciente.
[4] Grupo experimental: Grupo con programa de ejercicio personalizado para ser realizado en casa.
[5] Valor p= 0.679
[6] Valor p= 0.427.
[7] Valor p= 0.792.
[8] Valor p= 0.828.
[9] Valor p= 0.810.

Tabla 10.1.2Actividad física post-diagnóstico mayor a 3 MET – Horas por semana vs actividad física post-diagnóstico mayor o igual a 18 MET–Horas por semana en mujeres con diagnóstico de cáncer colorrectal

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Mortalidad por cáncer colorrectal primer año, Meyerhardt 2006							
1	estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	HR 0.54 (0.25 a 1.19)[3]	⊕⊕OO BAJA
Mortalidad global primer año, Meyerhardt 2006							
1	estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	HR 0.51 (0.29 a 0.91)[4]	⊕⊕OO BAJA
Mortalidad por cáncer colorrectal segundo año, Meyerhardt 2006							
1	estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	HR 0.36 (0.12 a 1.13)[5]	⊕⊕OO BAJA
Mortalidad global segundo año, Meyerhardt 2006							
1	estudios observacionales	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	HR 0.39 (0.2 a 0.78)[6]	⊕⊕OO BAJA

[1] No se realiza subanálsis por estadiaje.
[2] La mayoría de las pacientes se encontraban en estadio I y II por lo que la mayoría tendría como tratamiento primario la cirugía. Diferentes resultados son posibles en pacientes con tratamiento de quimioterapia adyuvante.
[3] p = 0.08.
[4] p = 0.02.

[5] p =0.05.
[6] p = 0.01.

TABLA 10.1.3 Actividad física de 18 a 26.9 MET-hora total por semana vs actividad física de menos de 3 MET-hora total por semana para cáncer colorrectal estadio III

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo (IC 95%)	
Supervivencia libre de enfermedad, Meyerhardt 2006							
1	estudios observacionales	serio[1,2]	no serio	no serio	no serio	HR 0.51 (0.26 a 0.97)	⊕⊕OO BAJA

[1] Las actividades descritas por los participantes son autoreportadas; esto puede generar sesgo de información.
[2] Cada paciente realiza diferentes actividades físicas y no se realiza la medición sobre una actividad estandarizada.

Tabla 10.1.4 Programa de entrenamiento de esfínter (Ejercicios de piso pélvico y terapia Biofeedback) en pacientes con cáncer colorrectal irradiados y no irradiados

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo	
Incontinencia fecal en pacientes irradiados luego de 3 semanas de entrenamiento medido con la Escala MCIS (Modified Cleveland Incontinence Score) , Allgayer 2005							
1	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	Promedio basal 7.4 ± 2.2 a 9.3 ± 2.5 (p<0.001)	⊕⊕OO BAJA
Incontinencia fecal en pacientes no irradiados luego de 3 semanas de entrenamiento medido con la Escala MCIS (Modified Cleveland Incontinence Score) , Allgayer 2005							
1	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	Promedio basal 8.6±2.8a 11.5 ± 2.6 (p<0.001)	⊕⊕OO BAJA
Incontinencia fecal en pacientes irradiados luego de 1 año de entrenamiento medido con la Escala MCIS (Modified Cleveland Incontinence Score) , Allgayer 2005							
1	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	Promedio 8.1 ± 3.6	⊕⊕OO BAJA
Incontinencia fecal en pacientes no irradiados luego de 1 año de entrenamiento medido con la Escala MCIS (Modified Cleveland Incontinence Score) , Allgayer 2005							
1	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	Promedio 10.5 ± 4.4	⊕⊕OO BAJA

[1] No describen el beneficio de la terapia en los grupos en conjunto (Pacientes irradiados versus no irradiados) con una prueba estadística.

Tabla 10.1.5 Terapia Biofeedback en pacientes con síndrome de resección anterior luego de una cirugía oncológica rectal

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Relativo	
Incontinencia fecal , Kim 2011							
1	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	Pretratamiento 13.0±5.2 a Postratamiento 8.4±6.0	⊕⊕OO BAJA

[1] No presentan grupo control.

Tabla 10.1.6 Terapia Biofeedback en pacientes con cáncer de recto y resección anterior

Valoración de la calidad						Efecto	Calidad
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre de evidencia directa	Imprecisión	Absoluto	
Frecuencia de deposiciones en el día , Ho 1996							
1	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	De 8.7 (±2.1) a 4.6 (±1.2) [2]	⊕⊕OO BAJA
Frecuencia de incontinencia en el día, Ho 1996							
1	estudios observacionales	serio[1]	no serio	no serio	no serio	De 2.7 (±0.8) a 0.4 (±0.2) [2]	⊕⊕OO BAJA

[1] El número de pacientes incluidos es pequeño (7 pacientes).
[2] $p < 0.05$ usando pruebas de Wilcoxon y McNemar.

Tabla 13.1.1 Estándares de calidad del reporte histopatológico en el cáncer colorrectal en biopsias diagnósticas, resección de pólipos, piezas quirúrgicas, y otros especímenes

Estudio: Qualityassurance in colorectalcancer screening and diagnosis
Tipo de estudio: Guía de práctica clínica
Autor y fecha de publicación: IARC – 2010
Fecha de búsqueda: 12/2008
Lugar en el que se realizó: Transnacional

Población	Intervención	Desenlace	Recomendación	Evidencia en la que se basa la recomendación	Nivel de la evidencia
Individuos con sospecha o diagnóstico de cáncer colorrectal	Reporte histopatológico	Calidad	Debido a la mejorada reproducibilidad diagnóstica de la clasificación revisada de Viena,se recomienda el uso de esta clasificación en un formato modificado para lesiones detectadas en la tamización para asíasegurar una comunicacióninternacional constante y la comparación de la histopatología de biopsias y especímenes de resección (IV - B).	Un adenoma colorrectal se define como una lesión en el colon o el recto queinequívocamente contiene neoplasias epiteliales. La clasificación de los adenomas debería incluir la clasificación de la neoplasia de acuerdo con la clasificación revisada de Viena que ha sido modificada por las directrices europeas para obtener un sistema de dos niveles de neoplasias de bajo y alto grado. Este sistema de clasificación modificado se propone minimizar la variación intra e inter-observador y facilitar el manejo de las lesiones detectadas endoscópicamente al mejorar la correlación entre la histopatología de las biopsias y los especímenes de resección. Tominaga y col. (2009) realizaron una investigación prospectiva para determinar la eficacia de la clasificación revisada de Viena en el diagnóstico de lesionesneoplásicas epiteliales del colon y recto; se analizaron lesiones intramucosas vs carcinomas submucosos invasivos (sensibilidad 22.2% (IC:95% :3.0-41.4); PPV:100%; especificidad:100%; VPN: 71.4%(IC:95%: 58.8-84.1) y lesiones intramucosas vs lesiones invasivas de la mucosa y mas allá (Sensibilidad: 59,7% (IC 95% :51.7-67.7), VPP: 100% Especificidad: 100%, VPN: 37,6% (IC 95% :27.7-47.4). Se concluyó que la clasificación revisada de Viena para biopsias frías de especímenes tiene un alto valor predictivo positivo en el diagnóstico del cáncer colorrectal invasivo de la mucosa y mas allá de ésta. La clasificación de dos niveles de lasneoplasiasde la mucosa colorrectalrecomendada en las directrices europeas se basa en la Clasificación revisada de Viena que ha mejorado la reproducibilidad diagnóstica, particularmente para lesiones no polipoides (Schlemper y	(IV – B)
			Sólo se deberíanutilizar dos grados de neoplasia colorrectal (bajogrado y alto grado), parareducir al mínimo el error intraobservador e interobservador (V - B).		(V - B)

				col, 2000; Schlemper, Kato y Stolte, 2001; Dixon, 2002; Stolte 2003; Suzuki y col 2006). El sistema recomendado de clasificación de dos niveles permite también la traducción de los hallazgos histopatológicos de los patólogos occidentales y japoneses en un sistema uniforme para la clasificación de las lesiones neoplásicas colorrectales. Hay pocos datos disponibles con respecto a la reproducibilidad diagnóstica de la clasificación de Viena en comparación con el estándar y/o clasificación de la OMS de las neoplasias colorrectales.Schlemper y col(2000) estudiaron el acuerdo interobservadores entre patólogos usando la clasificación occidental, japonesa y de Viena para neoplasias epiteliales gastrointestinales; se encontró que para especímenes colorrectales, los patólogos con un punto de vista occidental diagnosticaron carcinomas definitivos o sospechados en el 5-40% de las lesiones colorrectales, los patólogos con un punto de vista japonés diagnosticaroncarcinomas definitivos o sospechados en 45-75% de la lesiones colorrectales. El porcentaje de especímenes sobre los cuales hubo acuerdo fue del 45% (Valores Kappa: 0,27 (IC 95% 0.04-0.49). El porcentaje de especímenes sobre los cuales hubo un acuerdo siguiendo la clasificación de Viena (cuando la valoración original de los especímenes se reagrupo dentro de las categorías propuesta por la clasificación de Viena fue del 65% (Valores Kappa: 0,47 (IC 95% 0.18-0.76). En el estudio de casos y controles de Suzuki (2006) se estudió también el acuerdo interobservador entre patólogos británicos y japoneses para especímenes de pólipos y se encontró que al aplicar la clasificación revisada de Viena se resolvían parcialmente las discrepancias en el diagnóstico histológico (clasificación convencional para patólogos británicos: Kappa: 0,63 para pólipos británicos; Kappa: 0,50 para pólipos japoneses; clasificación convencional para patólogosJaponés: Kappa: 0,06 para pólipos británicos; Kappa: 0,37 para pólipos japoneses. Con la clasificación de Viena para patólogos británicos: Kappa: 0,75 para pólipos británicos (P = 0,03), Kappa: 0,61 para pólipos japoneses (p = 0,05); con la clasificación de Viena para los patólogos japoneses: Kappa: 0,53 para pólipos británicos (P <0,001), Kappa: 0,64 para pólipos japoneses (p <0,001)). La clasificación revisada de Viena recomendada se presenta de una manera simplificada y adecuada para la detecciónyy el diagnóstico, mediante la eliminación de la categoría indefinida entre "negativo para neoplasia" y "neoplasia de bajo grado " pues es una categoría queseeligecon muy poca frecuencia. Excluyéndola se reduce el número de categorías y se simplifican las subsecuentes opciones de tratamiento. Las ventajas de la versión revisada de la clasificación de Viena sobre la cual se basa la clasificación de tamizaje europeo, son que mejora la reproducibilidad de diagnóstico (Schlemper et al.2000; Dixon 2002; Stolte 2003; Suzuki et al. 2006). El formato modificado con una	

				clasificación de dos niveles paraneoplasiasde la mucosa colorrectal tiene como objetivo reducir aún más la variación entre observadores. En el estudio de Fenger y col (1990) se valoró el acuerdo intra e interobservador entre patólogos para la clasificación de la displasia usando dos sistemas de clasificación Konishi-Morson (KM) y el sistema Kosuka (KS). Con el sistema KM de tres categorías el acuerdo intraobservador tuvo una K: 0.78, 0.81 y el acuerdo interobservador tuvo una K: 0.48 (IC95%0.35-0.61). Al disminuir a dos categorías el sistema KS, el acuerdo interobservador tuvo una K: 0.80. Con el sistema Kosuka el acuerdo intraobservador tuvo una K: 0.70, 0.68 y el acuerdo interobservador tuvo una K: 0.42 (IC95% 0.31-0.52). Se concluyo entonces que al modificar el sistema KS a dos categorías se obtenía una excelente reproducibilidad interobservador.	
			Los términos adenocarcinoma intramucoso o carcinoma in situ no deberían utilizarse (VI – B)	En histopatología, la entidad de carcinoma in situ se define generalmente como un carcinoma confinado a la capa epitelial. En un epitelio escamoso tal entidad puede ser fácilmente diagnosticada. En un epitelio cilíndrico, una entidad similar debería también existir en teoría. Sin embargo, hasta la fecha no existen criterios precisos que permitan el diagnóstico y que permitanalhistopatólogo distinguir entre una neoplasia intraepitelial dealto grado de un carcinoma de la mucosa,el cual es invasivo en la lámina propia. Por lo tanto, a lo largo del tracto gastrointestinal, el uso del término *carcinoma in situ*, no se recomienda para lesiones en el epitelio cilíndrico. Eltérmino *carcinoma intramucoso* es ampliamente introducido en el tracto gastrointestinal superior, pero aún no en el tracto gastrointestinal inferior. Se prefiere el término neoplasia de la mucosa a neoplasia intraepitelialdado que una displasia de alto grado puede contener una neoplasia epitelial e invasión en la lámina propia, según la clasificación TNM. El término carcinoma intramucoso debería ser sustituido porneoplasia de alto gradode la mucosade acuerdo con la clasificación de la OMS y la clasificación modificada de neoplasia recomendada en las directrices europeas basadaenla clasificación revisada de Viena. Se reconoce que esto no permitirá una comparación detallada con las series japonesas que, a diferencia de EE.UU. y Europa, puede diagnosticarun carcinoma en casos de neoplasia, sin invasión de la submucosa, o incluso sobre la base de una marcada atipia intraepitelial. La clasificación TNM (clasificación TNM de los tumores malignos, 5ª edición 1997, la clasificación TNM de los tumores malignos, 6 ª edición 2002; Clasificación TNM de los tumores malignos, 7 ª edición 2009) permite el carcinoma in situ (Tis), pero esto no mejora en la versión revisada dela clasificación de Viena y no debería ser utilizada.	(VI - B)
			Se debería utilizar La definición de la OMS de adenocarcinomacolorrectal:"una		(VI - A)

			invasión de células neoplásicas a través de la muscularismucosae hasta la submucosa"(VI - A)		
			Los adenocarcinomas deberían ser reportados de acuerdo con la clasificación TNM. La versión del TNM a ser usada debería decidirse a nivel nacional y debería ser inidicada por ejemplo, pT1 pN0 pMX (Versión 5) o pT4 pM1 pN2 (versión 7). Esto puede abreviarse aún más a pT1N0MX (V5) o pT4N2M1 (V7) (VI - B).	La estadificación del cáncer colorrectal puede hacerse por medio de diferentes sistemas. Los dos sistemas utilizados en Europa son el TNM y la antigua clasificación de Dukes. Originalmente, el sistema de clasificación de Dukes ubica a los pacientes en una de tres categorías (estadios A, B, C). Este sistema fue modificado posteriormente al dividir el estadio C en C1 y C2 y al adicionar un cuarto estadio (D). Recientemente, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el American JointCommitteeonCancer (AJCC) han introducido el sistema de estadificación TNM, que ubica a los pacientes en uno de cuatro estadios (I al IV). El TNM es superior al Dukes, debido a la mayor información que produce, pero en la actualidad hay temas más importantes debido a laperiódica reclasificación de este sistema que puede conducir a la migración de estadios. El TNM tiene diferentes versiones, por lo que la versión utilizada debe señalarse entre paréntesis (por ejemplo, V5, V6, V7). Sin embargo, existen diferencias entre las versiones,particularmente con respecto a las notas sobre la clasificación T y N. También hay variaciones entre países en cuanto a la clasificación TNM que se utiliza. En EE.UU se utiliza la versión 7 mientras que en Europa es más popular la versión 5. El TNM 7 parece ser más subjetivo que el TNM 5 debido a las notas de laclasificación N y a la categoría N1c, promoviendo la migración del estadio II al III (Quirke y col 2007;.Jass y col. 2008; Quirke y col. 2010). Los resultados nacionales deberían ser reportados con la versión del TNM utilizado en ese país.	(VI - B)
			Se debería utilizar la clasificación de la OMS de los adenomas en tubulares, tubulo-vellosos y vellosos (VI - A)	Clásicamente, los adenomas se clasifican en tubular, túbulo-velloso o tipos de vellosidades y la demarcación entre los tres se basa en las proporciones relativas de los componentes tubulares y vellosos, de acuerdo con la "regla del 20%", descrita en la clasificación de tumores en el tracto digestivode la OMS (OMS 2000). Por lo menos el 20% del volumen estimado de un adenoma debería ser velloso para ser clasificado como un adenoma túbulo-velloso y el 80% velloso para ser clasificado como un adenoma velloso. Todas las otras lesiones se clasifican como tubulares (WHO 2000). La reproducibilidad de las vellosidades aumentan cuando se colapsan las categorías en sólo dos: Tubular frente a cualquier componente velloso (es decir, > 20% velloso)	(VI - A)
			Debido al alto riesgo de cáncer colorrectal asociado con lesiones planas y/o deprimidas, estas deberían ser reportadas	El papel del patólogo en la evaluación deadenomas no polipóides es confirmar la naturaleza adenomatosa de la lesión y determinar el grado de neoplasia, así como la profundidad de la depresión en el caso de unalesiónno polipoide deprimida. Dado que la expresión "adenoma plano" no está bien definida, se recomienda agrupar a todas las	(V - B)

			como lesionesno polipoides (III) y adicionalmente, clasificadas con la clasificación de París (V - B)	lesiones adenomatosos que no sean polipoides en la categoría de "adenomas no polipoides" y evitar el término "plano". Los adenomas no polipoides corresponden a un diagnóstico endoscópico de neoplasias en los subtipos IIa, IIb y IIc, según la clasificación de París. Los adenomas completamente planos (tipo IIb) y las lesiones deprimidas (tipo IIc) rara vez se encuentran en el colon y el recto, mientras que las lesiones ligeramente elevadas (tipo IIa) son frecuentes. En la literatura, la altura de los adenomas no polipoides se ha descrito histológicamentecomo no superior a dos veces la altura de la mucosa normal, midiendo así menos de 3 mm de altura. Esta definición puede ser difícil de aplicar, debido a artefactos de fijación y a lesiones ligeramente deprimidas dado que la mucosa adyacente puede ser más delgada que el epitelio normal. El diagnóstico endoscópico de una lesión no polipoide debería ser reportado de acuerdo a la clasificación de París (The Paris Classification2003, Suzuki et al 2006; Kudo et al 2008;Soetikno et al 2008). No se lograron encontrar estudios que aborden específicamente el tema de las diferencias en las tasas de detección deneoplasias colorrectales no polipoides entre los diferentestipos de programas de tamización (SOMF vs SF vs TAC), aunquerecientemente el estudiotransversal de Soetikno (2008) reportó la prevalencia de neoplasias colorrectales no polipoides en sujetos con al menos una neoplasia colorrectal superficial (Total: 9.35%, (IC 95% 8,05% -10,78%), Flat: 8.58%, IC 95% 7,33% - 9,96%), Deprimidas: 0.99%, (IC 95%, 0,59% - 1,56%) y sólo tumores de forma no polipoide: 5%, (IC 95% 3,94% -5,99%). Las lesiones deprimidas (tipo IIc) deberían mencionarse en el reporte histológico para correlaciones clínico-patológicas. Se debe tener cuidado con las lesiones deprimidas centralmente, especialmente cuando la depresión es más profunda que la mitad de la lesión adyacente. Estas lesiones han reportado presentar una mayor frecuencia deneoplasias de alto grado y de invasión a un tamaño menor que otras lesiones planas o deprimidas (Kudo et al, 2008). Los adenomas no polipoides pueden mostrar la denominada extensión lateral con mala delimitación de los márgenes, haciendo difícil la remoción endoscópica.	
			El patólogo debería verificar la remoción completa de las lesiones neoplásicas (márgenes libres) y la ausencia de invasión de la submucosa en especímenes de biopsias. En la actualidad se recomienda un	Es importante registrar si la profundidad (basal) del margen de resección está involucrada por el tumor invasivo (esa puede ser una razón para cirugía adicional) y si el margen de resección lateral de la mucosa esta involucrado por un carcinoma o una neoplasia pre-existente de la mucosa (en cuyo casose puede intentar una escisión local adicional)	(VI - B)

			margen de sección de 1 mm (VI - B). Los casos de extirpación incompleta o de incertidumbre sobre la invasión de la submucosa deberían destacarse en el informe de patología (VI - B)		
			Se debería realizar el subestadiaje de los cánceres T1 para determinar el riesgo de enfermedad residual. Se debería considerar el método apropiado que puede variar dependiendo de la morfología de la lesión (Kikuchi/Haggitt o medición). En la actualidad se recomienda para lesiones no polipoides los estadios de Kikuchi y paralesiones pedunculadas los de Haggitt (VI – C). Las características de alto riesgo para enfermedad residual tales como un borde de sección ≤1 mm, la pobre diferenciación y la invasión linfática y vascular se deben reportar (V - B). Se debería consultar un equipo multidisciplinario sobre si es recomendable o no realizar resección quirúrgica de un adenocarcinoma pT1; si la resección quirúrgica se recomienda, se debe considerar la posibilidad de obtener la opinión de un segundo histopatólogo dado que existe	Los tumores pT1 ofrecen muchas dificultades en un programa de tamización y la evidencia actual para el manejo de estas lesiones es escasa y se basa en pacientes sintomáticos (Coverlizza y col 1989; Cooper y col 1995; Volk y col 1995; Blumbergy col 1999; Hassan y col 2005). Con respecto a la correlación entre los desenlaces clínicos y la patología del tumor, se observó una clara indicación de un mayor riesgo de enfermedad residual, metástasis ganglionar, metástasis hematógena y mortalidad de la polipectomía endoscópica y la subsecuente resección quirúrgica de tumores pobremente diferenciados (es decir, tumores con resección incompleta, pobre grado de diferenciación histológica, invasión linfática y venosa y tumor en ciernes). En la revisión sistemática de Hassan (2005) se evaluó la asociación entre cualquier factor histológico de riesgo y la presentación de desenlaces no deseados en pacientes con pólipos malignos invasivos. El análisis mostró que los diferentes factores de riesgo histológicos están claramente vinculados con los desenlaces clínicos. Un margen de resección positivo es altamente predictivo de enfermedad local (margen de resección positivo:30,4%(p <0,05), Negativo: 2,8%, odds ratio: 15, IC 95% 5.3-42.7), la presencia de carcinoma pobremente diferenciado se asocia principalmente con una mayor mortalidad por cáncer (Pobre diferenciación positiva: 14,6% (p <0,05), Negativa: 1,8%, odds ratio: 9,2, (IC 95% 4.7-18.3), y la invasión vascular, con un mayor riesgo de metástasis en ganglios linfáticos (Positiva: 35,3% (p <0,05), Negativa: 7,2%, odds ratio: 7, (IC 95% 2,6-19,2). Estas observaciones sugieren claramente que después de la polipectomía endoscópica, los tres factores de riesgo deben ser evaluados simultáneamente por el patólogo. Algunas características de la patología, tales como un tumor en ciernes y la invasión linfática y venosa aparecen como posibles factores pronósticos para el riesgo incrementado de metástasis en ganglios linfáticos, sin embargo, no se puede establecer una directriz clara ya que esta correlación no es estadísticamente significativa en todos los estudios. El método más adecuado para el subestadiaje y el grado de diferenciación	(VI - C), (V - B) y (VI - A)

			variación en la evaluación de las características de alto riesgo (VI - A)	depende de la morfología de la lesión y la profundidad de la invasión, por ejemplo los niveles de Kikuchi no polipoides, y los niveles de Haggittpolipoides. Subestadiaje pT1 En el estudio retrospectivo de Nascimbeni (2002) se encontró que la frecuencia de metástasis linfática en tumores pT1 que involucraban la mucosa a nivel superficial, medio y a un tercio de profundidad, por ejemplo los niveles de Kikuchi sm1, sm2 y sm3 (Kudo 1993; Kikuchi y col. 1995) era del 2%, 8% y 23% respectivamente. En lesiones pedunculadas polipoides, Haggit identificó el nivel de invasión dentro del tallo del pólipo como importante para la predicción de desenlaces y encontró que el nivel 4 de invasión, en el quel el tumor se extiende mas allá del tallo del pólipo hacia la submucosa pero no invade las muscularis propia, era un factor adverso (Haggitt y col. 1985). Sin embargo, tanto elsistema Kikuchi (paratumores no polipoides) como elHaggitt (para tumores pediculados) pueden ser difíciles de utilizar en la práctica, sobre todo si hay fragmentación u orientación deficiente del tejido, y un estudio encontró metástasis de ganglios linfáticos en el 6/24lesionesnivel 3Haggitt. Más recientemente Ueno y col. (2004) han propuesto que el uso de la profundidad (> 2000 µm) y el ancho (> 4000 µm) de la invasión medida en micras más allá de la muscularis mucosa proporciona una evaluación más objetiva de la metástasis linfática(2,5% vs 18,2% cuando el ancho de la invasión de la submucosa <o ≥4000µm, respectivamente, y 3,9% vs 17,1%, cuando la profundidad de la invasión de la submucosa es < o >2000 µm, respectivamente, y este enfoque ha sido adoptado en Japón. Cada clasificación tiene sus ventajas y desventajas. Kikuchi no puede utilizarse en ausencia de la muscularis propia; Haggitt no es aplicable en lesiones no polipoides, y la medición depende de una submucosa reconocible a partir de la cual medir. En vista de la incertidumbre y la falta de consenso, aún no se puede dar una recomendación firme basada en la evidencia para un método de valoración de invasión local. En la actualidad se recomienda el estadiaje de Kikuchi para lesiones no polipoides y Haggitt para lesiones pedunculadas. Grado del tumor en lesiones pT1 Los carcinomas pobremente diferenciados se identifican por la presencia de cualquiertúbulo a menudo pequeño, irregularmente plegado y deformado o la falta de una formación tubular que muestra un pleomorfismo citológicamente marcado. En ausencia de buena evidencia se recomienda que se debería aplicar un grado de pobre diferenciación en un cáncer polipoide cuando en cualquier área de la lesión se considere	

				que esta muestra escasa diferenciación. La diferenciación pobre debería ser igual a las categorías de la OMS para tumores pobres e indiferenciados (Washington y col. 2009). La frecuencia no debería exceder el 20%. De acuerdo con la clasificación de la OMS (WHO 1989), el cernimiento de las células tumorales en la parte delantera de la invasión no debería influir en la clasificación del tumor. Invasión linfovascular en adenocarcinomas pT1 La invasión definitiva de los espacios vasculares del endotelio en la submucosa es generalmente considerada como un riesgo significativo para metástasis de ganglios linfáticos o a distancia. A veces el artefacto de retracción alrededor de los agregados tumorales puede hacer la valoración incierta, en tal caso esta incertidumbre debería ser registrada y la observación debería ser interpretada por una junta multidisciplinar a la luz de otras características histológicas adversas. Involucramiento del margen en adenocarcinomas pT1 Ha habido una discusión considerable y controversial en la literatura sobre que grado de aclaramiento podría considerarse como aceptable en los tumores que se extienden cerca del margen profundo de la submucosa (Cooper y col. 1998). Es importante que el aclaramiento se mida y registre en el informe. Todos acordarían en que un aclaramiento de 0 mm, y la mayoría acordaría que un aclaramiento de <1 mm es una indicación para terapia adicional, otros usarían <2 mm. Se recomienda que el aclaramiento de 1 mm o menos indique el involucramiento del margen. Sin embargo, esto puede ser manejado al remover cualquier pólipo residual endoscópicamente. Tumor de células en ciernes en adenocarcinomas pT1 El tumor de células en ciernes, es decir, la presencia de pequeñas islas o solo la infiltración de células tumorales en la parte delantera de la invasión tumoral, se ha descrito en la literatura japonesa como un factor pronóstico desfavorable si está presente en un grado marcado. En el estudio de Sakuragi (2003), se evaluó la incidencia de metástasislinfática sobre la base de la presencia de varias características patológicas entre ellas,la infiltración de células tumorales en la parte delantera de la invasión tumoral; se encontró que esta característica se hacía presente en el 21.1% de los casos y ausente en el 2.5% (p<0.001). De manera similar la investigación deUeno(2004) estudió la prevalencia de metástasislinfática sobre la base de la presencia de varias características patológicas entre ellas el tumor de células en ciernes; esta característica se encontró negativa en 8% (OR (análisis univariado): 8,4 (IC 95%: 3,7 a 18,9) p <0,0001) de los casos y positiva en el 42.1% (OR (análisis multivariado): 3,7 (IC 95% 1.4 a 9.9), p = 0,008). Finalmente en el estudio de Masaki (2006) se asoció el número de cernimientos	

				con la presencia de metástasis linfática (número de cernimientos de acuerdo a la invasión linfática: positivo (n=13): 17±5, negativo (n=60): 8±1, p=0.165 y metástasis linfática de acuerdo al número de cernimientos: positiva: 26±10, negativa: 9±1, p=0.026). El cernimiento ha sido evaluado, como leve, moderado o marcado, o como presente o ausente (Deinlein y col. 2003; Wang y col. 2005). Sin embargo, su reproducibilidad ha sido criticada, elcriterio diagnóstico varía (Prall, 2007) y la capacidad de predecir la metástasis en comparación con los factores discutidos previamente no ha sido probada. Se necesita más investigación en esta área para identificar el método óptimo y su reproducibilidadantes que las células tumorales en ciernes se recomienden para uso rutinario como un indicador de metástasis.	
			El patólogo debería medir cuidadosamente el tamaño de las lesiones al mm más próximo en la lámina de hematoxilina y eosina, o en el espécimen fijado cuando la mayor dimensión de la lesión no puede ser medida en la lámina. Las mediciones de endoscopia son menos precisas y sólo deben utilizarse cuando sea estrictamente necesario, por ejemplo, si la lesión está fragmentada (III - B). Dadas las pequeñas dimensiones de la capa submucosa, la infiltración dentro del nivel de la submucosa se debe medir en micras desde la línea de fondo de la muscularis mucosae (VI - B)	El tamaño (diámetro más grande) es una medida objetiva importante realizada por el patólogo mucho mejor desde la lámina de la muestra como se recomienda en las directrices de la Unión Europea para el tamizaje de cáncer de mama (EC Working Groupon Breast Screening Pathology, 2006). Las mediciones de endoscopia son menos precisas y sólo deberían utilizarse cuando sea estrictamente necesario. Schoen y colaboradores (1997) compararon las medidas estimadas de diez endoscopistas y un patólogo independiente y el efecto de la fijación en formol sobre el tamaño del pólipo y la variabilidad entre los observadores. El acuerdo interobservadores entre patólogos y las mediciones post formol del investigador mostraron que 55 de 57 pólipos (97%) estaban dentro de ± 0.3 cm. Los endoscopistas erróneamente estimaron 11 de 56 pólipos (20%)(Diferencia>0,3 cm del examinador independiente). El tamaño del pólipo fue subestimado en tres casos (rango 0,5 a0,9 cm) y sobreestimado en ocho (rango de 0,4 a0,8 cm). En 5 de 11 casos (46%), esta inexactitud alteró la clasificación del tamaño del pólipo a través de un umbral de 1 cm. Las mediciones de patología son auditables, precisas, fáciles de realizar y permiten evaluar el tamaño del componente adenomatoso de lesiones mixtas. Aunque la calidad de la evidencia es baja, hay algunos indicios de que las diferentes modalidades de medición avanzada de adenomas (medición endoscópica vs la del patólogo antes y después de la fijación, preparación de la lámina), puede afectar la reproducibilidad del diagnóstico y la tasa de detección de adenomas avanzados. Una sobreestimación o subestimación de un pólipo grande o pequeño es importante cuando el juicio erróneo cruza el umbral de 10 mm. Parece que el uso de la medición del patólogo es actualmente la más exacta. Si la lesión es demasiado grande para la dimensión máxima a ser medida por este método, debido a que ésta no puede ser representada en una sola lámina, se deberían utilizar las mediciones tomadas en el momento de la disección del espécimen. Si una biopsia es recibida o el espécimen es fragmentado, debería indicarse que no se	(III - B) y (VI - B)
			Los programas deberían tener una política sobre la metodología de, y deberíanmonitorear regularmente la exactitud de las mediciones de tamaño de las		(VI – B)

			lesionesremovidas endoscópicamente. La desviación entre el tamaño real y las mediciones de los patólogos y endoscopistas debe ser minimizada. Las decisiones de tratamiento que dependen del tamaño de la lesión deberían tener en cuenta el potencial de imprecisión en la medición del tamaño. El equipo multidisciplinario debería considerar apartarse de las categorías de tamaño recomendadas en los algoritmos de tratamiento y vigilancia, si la revisión de un caso indica que haysuficiente razón para dudar de la exactitud de la medición. Tales casos deben ser llevados a junta de expertos para la toma de decisiones. (VI - B)	puede evaluar con precisión el tamaño por el patólogo y se deberían utilizar entonces las mediciones de endoscopia. Las mediciones deben excluir el tallo, si se compone de mucosa normal sin embargo la distancia al margen de resección debería tenerse en cuenta. El tamaño de los adenomas se utiliza para determinar la necesidad de vigilancia y por lo tanto debe ser medido con precisiónal milímetro más cercano (y no redondeado a los 5 o 10 mm mas cercanos). Cuando la lesión es mixta o sólo parte de la lesión es adenomatosa, la medición debería realizarse en elcomponente adenomatoso. Se debería dar el tamaño de la lesión en milímetros. El tamaño debería ser cuidadosamente medido identificando el diámetro máximo del componente adenomatoso así como la distancia al margen de la resección (s) dentro de un mm.	
			Todas las biopsias y las lesiones identificadas en un programa de tamizaje y la subsecuente resección de especímenes deberían ser reportadas en un informe o formato electrónico (IV - B) de manera oportuna y en un mínimo del 100% de todos los casos. El formato debería ser enviado al médico de referencia, al registro de cáncer pertinente y al programa de tamización. (VI - B)	El reporte de alta calidad de la información del cáncer colorrectal es muy importante tanto para los clínicos que tratan a los pacientes como para el registro del cáncer. La introducción de un modelo de datos "mínimos" permite una información más completa en comparación con la interpretación de informes de texto libre por parte del personal médico (Quirke& Williams, 1998; Cross, Feeley & Angel, 1998; Rigby y col. 1999; Branston y col 2002; Oppong y col 2002; Beattie y col 2003; Wei et al 2004; Eon et al 2006). En el ensayo clínico de Branston (2002) 16 laboratorios de patología de hospitales de Gales, fueron asignados aleatoriamente para reportar muestras de resecciones de cáncer de mama o colorrectales por medio de un formato electrónico o un informe de texto libre. El uso de un formato predefinido similar a los emitidos por el Colegio Real de Patólogos (Quirke& Williams, 1998) condujo a un incremento del 28,4% (IC 95% 15,7% - 41,2%) en reportar de manera completa un conjunto mínimo de datos requeridos para el registro del cáncer y un incremento del 24,5% (IC 95%: 11,0% -38,0 %) en el informe completo de los datos mínimos necesarios para el manejo del paciente.	(IV - B) y (VI - B)

				Dos estudios de cohortes(Rigby y col. 1999; Oppong y col 2002) evaluaron la calidad y exhaustividad de los informes después de la introducción del formato del Royal College of Surgeons/Association of Coloproctology. Se observó una disminución importante en el número de ítems ausentes (de 85% a 18% después de la introducción del formato, p <0,001), con un aumento estadísticamente significativo en el reporte de los márgenes de resección circunferencial, el estado del nodo apical y la invasión vascular. Por otra parte, durante una auditoría, Cross, Feeley & Angel (1998)investigaron el efecto de la introducción de las guías publicadas en formato de libro y en formato de diagrama de flujo, y la introducción de un primer formato (desarrollado por el departamento de auditoría) y un segundo formato (Royal College of Surgeons/Association of Coloproctology). Todas las intervenciones produjeron un cierto incremento en la tasa de inclusión de algunas características, pero sólo con la introducción del primer formato estas tasas se aproximaron al 100% para todos los ítems. Las tasas de inclusión fueron 100% para todos los ítems en todos los casos reportados usando un formato. En el período final de la auditoría, el 96% de los especímenes fueron reportados usando un formato. El estudio retrospectivo comparativo de Beattie(2003) confirmó esta tendencia, registrando un aumento estadísticamente significativo en el reporte de antecedentes de anormalidades patológicas(enfermedad diverticular, adenomas sincrónicos, colitis ulcerosa), diferenciación histológica, invasión vascular extramural, estadio de Dukes,estadio TNM, ganglio apical y mediana del número de nódulos, después de la introducción de un formato estándar de patología. Los estudios de auditoría de corte transversal y basados en la población de Wei (2004) y Eon (2006) reportaron una mejoría de la calidad y la exhaustividad de los informes histopatológicos del cáncer colorrectal. El estudio de Wei (2004)encontró un acoplamiento limitado para las descripciones de cómo se recibía una muestra (68%), de cómo era identificado el espécimen (71%), la profundidadmacroscópica de la penetración (82%), la aparición de serosa adyacente al tumor (50%) y el estado del intestino residual (73%). Los demás criterios se reportaron en más del 90% de los pacientes. Por último el estudio de Eon (2006) confirmó que la calidad y exhaustividad de los informes histopatológicos del cáncer colorrectal es baja, ya pesar de su valor documentado como un importante predictor de recurrencia local, la participación del margen circunferencial se omite con demasiada frecuencia.	

				Todas las biopsias y las lesiones identificadas en un programa de tamizaje y la subsecuente resección de especímenes deberían ser reportadas en un informe o formato electrónico (IV - B) de manera oportuna y en un mínimo del 90% de todos los casos. El formato debería ser enviado al médico de referencia, al registro de cáncer pertinente y al programa de tamización.	
			La correlación entre el diagnóstico histológico de biopsias y las resecciones debería reportarse. Cualquier falta de correlación debe ser discutida por un equipo multidisciplinario y los resultados de esta discusión deberían documentarse (III - B)	Los estudios han mostrado discrepancia entre la histopatología de las biopsias y la eliminación total por polipectomía, resección endoscópica mucosa y especímenes quirúrgicos. El estudio transversal de Gondal encontró que las biopsias de pólipos eran menos precisas para establecer de un diagnóstico definitivo, que cuando el pólipo completo era examinado. En particular,el diagnóstico basado en la biopsia subestimó el diagnóstico histopatológico en cerca del 10% de los adenomas colorrectales detectados por tamización con sigmoidoscopia flexible, mientras que la neoplasia avanzada fue subestimada en más del 60%.La invasión de la sub-mucosa fue detectada en muestras quirúrgicas en más del 25% de los casos con neoplasias mucosas (Tominagay col. 2009). Por lo tanto la correlación entre el diagnóstico histológico de biopsias y las resecciones debería reportarse. Cualquier falta de correlación debe ser discutida por un equipo multidisciplinario y los resultados de esta discusión deberían documentarse	(III - B)

Anexo 16. Listas de chequeo grade

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Evaluación de la calidad de la evidencia para REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS - SISTEMA GRADE	
Por favor escriba en los espacios resaltados o marque la opción según corresponda	
IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	
AUTOR(ES)	
TÍTULO	
REVISTA:	AÑO
VOLUMEN NÚMERO PÁGINAS	
Pregunta de investigación (diligenciado por el grupo metodológico)	
Evaluación clínica Evaluación metodológica	
Fecha de diligenciamiento Año Mes Día	

Instructivo: A continuación encontrará los ocho factores que disminuyen o aumentan la calidad de la evidencia de la revisión sistemática. Usted como clínico calificará cuatro de ellos:

VALORACIÓN GENERAL DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA
FACTORES QUE DISMINUYEN LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA
PRIMER COMPONENTE: RIESGO DE SESGO. Usted debe evaluar si la revisión sistemática tuvo limitaciones en el diseño o ejecución que fueron lo suficientemente serios para disminuir la calidad de la evidencia en este estudio.
Las opciones de calificación de este dominio son: Serio, muy serio, no existe riesgo de sesgo. Haga el chequeo de las siguientes consideraciones para responder el riesgo de sesgo. VALIDEZ DEL ESTUDIO:

1. ¿La revisión sistemática aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada?	
2. ¿La revisión sistemática incluye una descripción de la metodología utilizada?	
3. ¿La búsqueda fue detallada y exhaustiva paralocalizar estudios relevantes?	
4. ¿Los estudios primarios son de alta calidad metodológica (Criterios de inclusión y exclusión adecuados, validez de los estudios primarios, evaluación libre de sesgos)?	
5.¿Las evaluaciones de los estudios son reproducibles (Realizar el mismo procedimiento metodológico obteniendo los mismos resultados)?	

RESULTADOS:
6. ¿Los resultados fueron similares entre los estudios primarios y permiten hacer una combinación razonable? |
APLICABILIDAD DE RESULTADOS A PACIENTES
7. ¿Todos los resultados clínicamente importantes fueron considerados? |
8. ¿Puedo aplicar los resultados a mi práctica clínica? | Si☐ No ☐
Una vez evaluados los anteriores parámetros, seleccione una calificación general para el Riesgo de Sesgo, de acuerdo a las siguientes opciones: 1. Si usted considera que cualquier limitación es despreciable elija *No existe riesgo de sesgo*. 2. Si usted considera que hubo limitaciones serias elija *Serio* 3. Si usted considera que hubo limitaciones muy serias elija *Muy serio*
Calificación: Explique su elección en el espacio para comentarios cada vez que disminuya la calidad de la evidencia por cualquier razón, debido a que es importante para los demás entender su elección
Comentarios
SEGUNDO COMPONENTE: INCONSISTENCIA. (Calificada por metodólogos).
TERCER COMPONENTE: INCERTIDUMBRE EN CUANTO A SI LA EVIDENCIA ES DIRECTA ("indirectness")
Usted debe evaluar si la evidencia responde directamente la pregunta clínica que los autores de la revisión sistemática se plantearon y si cualquier "evidencia indirecta" disponible puede ser lo suficientemente seria para disminuir la calidad de la evidencia. 1. Si usted considera que la evidencia es directa elija *No*. 2. Si usted tiene serias dudas acerca de la dirección de la evidencia elija *Serio.* 3. Si usted tiene dudas muy serias acerca de la dirección de la evidencia elija *Muy serio.*
Calificación: , Explique su elección en el espacio para comentarios cada vez que disminuya la calidad de la evidencia por cualquier razón, debido a que es importante para los demás entender su elección
Comentarios
CUARTO COMPONENTE: IMPRECISIÓN(Calificada por metodólogos)
Calificación:
QUINTO COMPONENTE: SESGO DE PUBLICACIÓN Definición. El sesgo de publicación es una subestimación sistemática o una sobrestimación del efecto subyacente benéfico o perjudicial debido a la publicación selectiva de estudios.
Usted debe evaluar una probabilidad de sesgo de publicación y si el sesgo de publicación puede haber sido lo suficientemente serio para disminuir la calidad de la evidencia. 1. Si usted considera que no hay evidencia de sesgo de publicación elija *No detectado*. 2. Si usted considera que hay una alta o muy alta probabilidad de sesgo de publicación elija *Fuertemente sospechado*
¿Conoce usted algún estudio relevante que no se haya sido incluido en esta revisión sistemática? Tenga en cuenta que los potenciales estudios que usted incluiría deben cumplir con los criterios de inclusión y exclusión definidos en la revisión | Si☐ No☐

sistemática.		
¿Usted considera que hubo una inclusión selectiva de estudios publicados por parte de los autores de la revisión sistemática?	Si☐ No☐	
Una vez evaluados los anteriores parámetros, seleccione una calificación general para el *Sesgo de Publicación*, de acuerdo a las siguientes opciones: Calificación: ,Explique su elección en el espacio para comentarios cada vez que disminuya la calidad de la evidencia por cualquier razón, debido a que es importante para los demás entender su elección		
Comentarios		

FACTORES QUE AUMENTAN LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA
SEXTO COMPONENTE TAMAÑO DEL EFECTO. NOTA: Solo califique este factor cuando la revisión sistemática o el meta-análisis sea de estudios observacionales. Solo estudios que no hayan presentado disminución por los anteriores componentes puede aumentar el nivel en este componente. Cuando estudios observacionales metodológicamente fuertes que obtienen estimaciones grandes o muy grandes y las estimaciones de magnitud del efecto de un tratamiento o exposición son consistentes, podemos confiar en los resultados. En estas situaciones, el diseño del estudio débil es poco probable que explique todo el aparente daño o beneficio, aún cuando los estudios observacionales son susceptibles de proporcionar una sobre estimación del efecto verdadero.
Usted debe evaluar si el efecto fue grande o muy grande y si es así aumente la calidad de la evidencia de la siguiente manera: 1. Si el efecto no fue grande (RR entre0.5 a 2)elija *No.* 2. Si el efecto fue grande (RR > 2 o <0.5 (basado en la evidencia consistente de al menos dos estudios, sin confusiones plausibles)) elija *Grande (+1)* 3. Si el efecto fue muy grande (RR > 5 o <0.2 (basado en evidencia directa sin amenazas a la validez)) elija *Muy grande (+2)* Nota:Cuando los eventos del grupo control no son frecuentes, el OR y el HR pueden asumirse que son iguales al RR para la aplicación de este criterio.
Calificación: ,Explique su elección en el espacio para comentarios cada vez que disminuya la calidad de la evidencia por cualquier razón, debido a que es importante para los demás entender su elección
Comentarios
SÉPTIMO COMPONENTEFactores de confusión plausibles. No aplica para Revisiones sistemáticas
OCTAVO COMPONENTE Evidencia de gradiente dosis respuesta. No aplica para Revisiones sistemáticas
CONCLUSIONES
Resuma las conclusiones de los autores.

COMENTARIOS DEL EVALUADOR
Agregue cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio.

ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS

Evaluación de la calidad de la evidencia para ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS- SISTEMA GRADE	
Por favor escriba en los espacios resaltados o marque la opción según corresponda	
IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	
AUTOR(ES)	
TÍTULO	
REVISTA:	AÑO
VOLUMEN NÚMERO PÁGINAS	
Pregunta de investigación (diligenciado por el grupo metodológico)	
Evaluación clínica Evaluación metodológica	
Fecha de diligenciamiento Año Mes Día	
VALORACIÓN GENERAL DEL ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	
PRIMER COMPONENTE: RIESGO DE SESGO. Usted debe evaluar si el ensayo clínico aleatorizado tuvo limitaciones en el diseño o ejecución que fueron lo suficientemente serios para disminuir la calidad de la evidencia en este estudio.	
Las opciones de calificación de este dominio son: Serio, muy serio, no existe riesgo de sesgo. Haga el chequeo de las siguientes consideraciones para responder el riesgo de sesgo. VALIDEZ DEL ESTUDIO:	

En un ensayo clínico bien conducido...	Calificación
1. El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada	
2. La asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento es aleatorizada	
3. Se utiliza un método adecuado de ocultamiento o enmascaramiento	
4. Tantos los sujetos como los investigadores se mantuvieron cegados durante el curso del estudio	

5. Los grupos de tratamiento y control tienen características basales similares al inicio del estudio		
6. La única diferencia entre los grupos es el tratamiento bajo investigación		
7. Todos los desenlaces de interés son medidos de forma estandarizada, válida y confiable		
8. ¿Qué porcentaje de individuos enrolados en cada brazo del estudio se perdieron antes de que el estudio se completara?	% No reportado ☐	
9. Todos los sujetos son analizados en el grupo al que ellos fueron asignados de forma aleatoria (esto se conoce como análisis por intención de tratar)		
10. En los casos en los que el estudio es llevado a cabo en más de un sitio, los resultados son comparables entre todos los sitios		

Una vez evaluados los anteriores parámetros, seleccione una calificación general para el Riesgo de Sesgo, de acuerdo a las siguientes opciones:
1. Si usted considera que cualquier limitación es despreciable elija *No existe riesgo de sesgo*.
2. Si usted considera que hubo limitaciones serias elija *Serio*
3. Si usted considera que hubo limitaciones muy serias elija *Muy serio*

Calificación: Explique su elección en el espacio para comentarios cada vez que disminuya la calidad de la evidencia por cualquier razón, debido a que es importante para los demás entender su elección

Comentarios

CONCLUSIONES

Resuma las conclusiones de los autores.

COMENTARIOS DEL EVALUADOR

Agregue cualquier comentario sobre su propia evaluación del estudio.

Anexo 17. Clasificación tnm séptima edición

CANCER DE COLON

Definiciones TNM

El AJCC designó la estadificación mediante la clasificación TNM para definir el cáncer de colon. La misma clasificación se usa tanto para la estadificación clínica como patológica.

Cuadro 1. Tumor primario[a]

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.[b]
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propria.
T3	El tumor invade a través de la muscularis propria hacia los tejidos pericolorrectales.
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.[c]
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.[c,d]

[a]Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164.

[b]Tis incluye células cancerosas confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la mucosa de la lámina propia (intramucosa) sin diseminación a través de la mucosa muscular hacia la submucosa.

[c]La invasión directa en T4 incluye invasión de otros órganos u otros segmentos rectocolónicos como resultado de una diseminación directa a través de la serosa, según se haya confirmado mediante examen microscópico (por ejemplo, invasión del colon sigmoideo por un carcinoma del ciego) o por cánceres en un sitio retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras a causa de una diseminación más allá de la muscularis propria (es decir, respectivamente, hasta un tumor en la pared posterior del colon descendente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, o cáncer rectal mediano o distal con invasión de la próstata, vesículas seminales, cuello uterino o vagina).

[d]Tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras, de forma macrocítica, se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación deberá ser pT1–4a dependiendo de la profundidad anatómica de la invasión de la pared. Las clasificaciones V y L se deberán usar para identificar la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular mientras que el factor específico PN se deberá usar para la invasión perineural.

Cuadro 2. Ganglios linfáticos regionales (N)[a,b]

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Hay metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Hay metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Hay depósito(s) tumoral(es) en la subserosa o en los tejidos mesentéricos o pericolónicos no peritonealizados, o en los tejidos perirrectales, sin metástasis ganglionar regional.
N2	Hay metástasis en ≥4 ganglios linfáticos regionales.
N2a	Hay metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Hay metástasis en ≥7 ganglios linfáticos regionales.

[a]Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164.

[b]Un nódulo peritumoral satélite en el tejido adiposo pericolorrectal de un carcinoma primario sin prueba histológica de un ganglio linfático residual en el nódulo puede representar una diseminación no continua, invasión venosa con diseminación extravascular (V1/2) o un ganglio linfático totalmente reemplazado (N1/2). Los nódulos reemplazados se deben contar de forma separada como nódulos positivos en la categoría N, mientras que las diseminaciones no contiguas o la invasión venosa se deben clasificar y contar en la categoría de factor de sitio específico Depósitos tumorales.

Cuadro 3. Metástasis a distancia (M)[a]

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia.
M1a	La metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).
M1b	Hay metástasis en >1 órgano o sitio, o el peritoneo.

[a]*Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164.*

Cuadro 4. Estadio anatómico/Grupos de pronóstico[a,b]

Estadio	T	N	M	Dukes[c]	MAC[c]
0	Tis	N0	M0	--	--
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	--	--
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	--	--

[a]*Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164.*
[b]*cTNM es la clasificación clínica y pTNM es la clasificación patológica. El prefijo "y" se usa para aquellos cánceres que se clasifican luego de un pretratamiento neoadyuvante (por ejemplo, ypTNM). Los pacientes que tienen una respuesta patológica completa (ypT0, N0,cM0) pueden ser similares al grupo en estadios 0 o 1. El prefijo "r" se deber usar en aquellos cuyos cánceres recidivaron luego de un intervalo sin enfermedad (rTNM).*
[c]*Dukes B es una combinación de los mejores (T3, N0, M0) y los peores (T4, N0, M0) grupos pronósticos, como el Dukes C (cualquier T, N1, M0 y cualquier T, N2, M0). MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.*

CANCER DE RECTO

Definiciones TNM

El AJCC designó los estadios mediante la clasificación TNM para definir el cáncer de recto.[1] Se usa la misma clasificación tanto para el estadio clínico como patológico.[1]

Cuadro 1. Tumor primario[a]

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.[b]
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia.
T3	El tumor invade los tejidos pericolorrectales a través de la muscularis propia.
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.[c]
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.[c,d]

[a]*Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164.*
[b]*Tis incluye células cancerosas confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la mucosa de la lamina propia (intramucosa) sin diseminación hacia la submucosa a través de la mucosa muscular.*
[c]*La invasión directa en T4 incluye invasión de otros órganos u otros segmentos rectocolónicos como resultado de una diseminación directa a través de la serosa, según se haya confirmado mediante examen microscópico (es decir, invasión del colon sigmoideo por un carcinoma del seco) o, por cánceres en un sitio retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras a causa de una diseminación más allá de la muscularis propia (es decir, un tumor en la pared posterior del colon descendiente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, respectivamente; o cáncer de recto a una distancia media o distante con invasión de la próstata, las vesículas seminales, el cuello uterino o la vagina).*
[d]*Un tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras de forma macroscópica se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación debe ser pT1–4a según la profundidad anatómica de la invasión de la pared. Las clasificaciones V y L se deben usar para identificar la*

presencia o ausencia de invasión vascular o linfática, mientras que el factor específico PN se debe usar para la invasión perineural.

Cuadro 2. Ganglios linfáticos regionales (N)[a,b]

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales.
N2	Metástasis en ≥4 ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en ≥7 ganglios linfáticos regionales.

[a]Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164.
[b]Un nódulo perituмoral satélite en el tejido adiposo pericolorrectal de un carcinoma primario sin prueba histológica de un ganglio linfático residual en el nódulo puede representar diseminación no continua, invasión venosa con diseminación extravascular (V1/2) o un ganglio linfático totalmente sustituido (N1/2). Los nódulos sustituidos se deben contar de forma separada como nódulos positivos en la categoría N, mientras que las diseminaciones no contiguas o invasiones venosas se deben clasificar y contar en la categoría de factor de sitio específico Depósitos tumorales.

Cuadro 3. Metástasis a distancia (M)[a]

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).
M1b	Metástasis en >1 órgano o sitio, o el peritoneo.
[a]Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164.	

Cuadro 4. Estadio anatómico/Grupos de pronóstico[a,b]

Estadio	T	N	M	Dukes[c]	MAC[c]
0	Tis	N0	M0	--	--
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	--	--
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	--	--

[a]Reproducido con permiso del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164.
[b]cTNM es la clasificación clínica y pTNM es la clasificación patológica. El prefijo "y" se usa para aquellos cánceres que se clasifican luego de un pretratamiento neoadyuvante (es decir, ypTNM). Los pacientes que tienen una respuesta patológica completa (ypT0, N0, cM0) pueden ser similares al grupo de estadio 0 o 1. El prefijo "r" se debe usar para aquellos cánceres que recidivaran luego de un intervalo sin enfermedad (rTNM).
[c]Dukes B es una combinación de los mejores (T3, N0, M0) y los peores (T4, N0, M0) grupos de pronóstico como lo es el Dukes C (cualquier T, N1, M0 y cualquier T, N2, M0). MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.

Anexo 18. Protocolo de patología para el estudio de especímenesdepacientes con cáncer primario de colon y recto

POLIPOS

1) TIPO DE PROCEDIMIENTO

___Biopsia diagnóstica
___Biopsia excisional (POLIPECTOMIA)
___No determinado

2) UBICACIÓN ANATOMICA DE LA LESION (POLIPO)

___ Íleon terminal
___ Ciego
___ Apéndice Cecal
___ Colon derecho (ascendente)
___Angulo hepático
___ Colon transverso
___ Angulo esplénico
___ Colon izquierdo (descendente)
___ Colon sigmoide
___ Recto
___ Canal anal
___ Otros (especifique) _____
___ No especificado

3) INTEGRIDAD DEL ESPECIMEN

___ Intacto
___ Fragmentado

4) MEDIDAS DEL POLIPO

Dimensión mayor: ___ cm
Dimensiones adicionales: ___ x ___ cm
___ No se puede determinar

5) CONFIGURACION DEL POLIPO

___ Pediculado- Longitud del tallo: ___ cm
___ Sésil

6) TIPO DE POLIPO

___ Pólipo hiperplásico
___AdenomaTubular
___Adenoma velloso

___Adenoma Túbulo- velloso
___Adenoma/Pólipo serrado tradicional
___Adenoma serrado sésil
___ Pólipo Hamartomatoso
___ Pólipo mixto
___ Indeterminado
___ Otros pólipos (pólipo juvenil.)

Especifique_____

___Otras lesiones polipoides no epiteliales

___ Lipoma
___ Leiomioma
___ Ganglioneuroma
___ Schwannoma gastrointestinal
___ Neurofibroma
___ GIST
___ Perineurinoma
___ Pólipo fibroblástico
___ Tumor vascular
___ Tumor de la vaina nerviosa epitelioide
___ Pólipo inflamatorio

7) CARCINOMA INVASIVO ASOCIADO

___Si Dimensión mayor___ cm
Dimensiones adicionales ___ x ___ cm
___ No
___ No es possible determinar

8) TIPO HISTOLOGICO

___ Adenocarcinoma
___ Adenocarcinoma mucinoso
___ Carcinoma de células en anillo de sello
___ Carcinoma de células pequeñas
___ Carcinoma escamocelular
___ Carcinoma adenoescamoso
___ Carcinoma medular
___ Carcinoma indiferenciado
___ Otros (especifique): _____
___ Carcinomatipo no determinado

9) GRADO HISTOLOGICO

___ Bajo grado (bien a moderadamente diferenciado)
___ Alto grado (pobremente moderado a indiferenciado)
___ No aplicable

10) EXTENSION MICROSCOPICA DEL TUMOR

___ Lamina propria
___ Muscularis de la mucosa
___ Submucosa
___ Muscularis propria
___ No puede determinarse

11) NIVEL DE HAGGITT (PARA ADENOMAS PEDICULADOS)

Nivel 1 (Invasión de la Submucosa pero limitado a la cabeza del pólipo)
Nivel 2 (Invasión del cuello del pólipo)
Nivel 3 (Invasión del tallo del pólipo)
Nivel 4 (Invasión de la base del pólipo, sin comprometer, la muscular propia de la pared)

12) MARGENES

Margen profundo (Margen del pedículo)
___ Sin compromiso por carcinoma invasivo - Distancia del carcinoma invasivo al margen: ___ mm
___Compromiso por carcinoma invasivo
___ No puede determinarse
___ No aplica

Margen lateral/ mucosa
___ Sin compromiso por carcinoma invasivo - Distancia del carcinoma invasivo al margen: ___ mm
___ Compromiso por carcinoma invasivo
___ Compromiso por adenoma
___ No puede determinarse
___ No aplica

13) INVASION LINFOVASCULAR

___ No identificada
___ Presente

___ Indeterminada

14) HALLAZGOS PATOLOGICOS ADICIONALES

___ No identificados
___ Enfermedad intestinal inflamatoria intestinal cronica: ___ Activa ___ Quiescente
___ Otros (especifique): _____

15) ESTUDIOS ADICIONALES

Especifique: _____
___ No realizados

ESPECIMEN DE RESECCIÓN DE COLON Y RECTO

1) ESPECIMEN

___ Íleon terminal
___ Ciego
___ Apéndice cecal
___ Colon derecho (ascendente)
___Angulo hepático
___ Colon transverso
___ Angulo esplénico
___ Colon izquierdo (descendente)
___ Colon sigmoide
___ Recto
___ Canal anal
___ Otros (especifique) _____
___ No especificado

2) PROCEDIMIENTO

__ Colectomia derecha
__ Colectomia transverso
__ Colectomia izquierda
__ Resección segmentaria
__Sigmoidectomia
__ Colectomia total
___ Resección anterior de recto
___ Resección Abdomino-perineal
___ Resección transanal
___ Otro (Especifique):_____

3) MEDIDAS DEL ESPECIMEN

Longitud: ____
Diámetros máximos: ___

4) LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

___ Íleon terminal
___ Ciego
___ Apéndice Cecal
___ Colon derecho (ascendente)
___Angulo hepático
___ Colon transverso
___ Angulo esplénico
___ Colon izquierdo (descendente)
___ Colon sigmoide
___ Recto
___ Canal anal
___ Otros (especifique) _____
___ No especificado

5) TAMAÑO DEL TUMOR
Dimensión mayor: ___ cm
Dimensiones adicionales: ___ x ___ cm
___ No se puede determinar

6) PERFORACIÓN MACROSCOPICA DEL TUMOR
__ Presente
__ No evidente
__ No se puede determinar

7) ESTADO DEL MESORRECTO
__ No aplica
__ Completo
__ Casi completo
__ Incompleto
__ No se puede determinar

8) TIPO HISTOLOGICO

___ Adenocarcinoma
___ Adenocarcinoma mucinoso
___ Carcinoma de células en anillo de sello
___ Carcinoma de células pequeñas
___ Carcinoma escamocelular
___ Carcinoma adenoescamoso
___ Carcinoma medular
___ Carcinoma indiferenciado
___ Otros (especifique): _____
___ Carcinomatipo no determinado

9) GRADO HISTOLOGICO

___ Bajo grado (bien a moderadamente diferenciado)
___ Alto grado (pobremente moderado a indiferenciado)
___ No aplicable

10) OTROS HALLAZGOS HISTOLOGICOS:

___ Respuesta linfocitica intratumoral
___ Respuesta linfocitica peritumoral
___ Otras áreas de diferenciación tumoral

11) EXTENSIÓN MICROSCOPICA DEL TUMOR
__ No puede ser evaluada
__ No hay tumor residual
__ Carcinoma Intramucoso (Tumor limitado a al lamina propia)
__ Invasión a la Submucosa
__ Invasión de la capa muscular propia sin sobrepasarla
__ Invasión atreves de la capa muscular propia, a la grasa suberosa o grasa perirrectal
__ Invasión tumoral del peritoneo visceral
__ Invasión tumoral de otras estructuras anatómicas u órganos vecinos (especifique):_____

12) BORDES DE SECCIÓN

Borde proximal:
___ Comprometido
___ Libre

Borde distal:
___ Comprometido
___ Libre

Borde circunferencial (radial) o mesentérico:
___ Comprometido
___ Libre

Borde lateral (En resecciones trasanales)
___ Comprometido
___ Libre

13) EFECTO POSTRATAMIENTO
__ No aplica
__ Presente
- Respuesta completa
- Respuesta moderad
- Respuesta mínima

Anexo 19. Participantes taller análisis de barreras y formulaciòn de estrategias

Participantes Taller Análisis de Barreras y Formulación de Estrategias Generalespara la Implementación de las Guías de Práctica Clínica en Cáncer
19 AGOSTO DE 2011 -FEDESALUD-

NOMBRE	CARGO	ENTIDAD
Adriana Garzón	Directora	Fundación Simmon
Arleth Mercado Arias	Coordinadora de Investigación y Desarrollo.	Gestar Salud
Carolina Wiesner	Salubrista público	Instituto Nacional de Cancerología
Claudia Lucia Quintero Zuluaga	Jefe de Servicios Médicos y Sedes	Servicio Occidental de Salud SOS EPS
Edgar Cabal Quiceno	Presidente	Federación Médica Colombiana
Elisa Monsalve	Dirección Medica	AMBUQ
Esperanza Peña Torres	Epidemiólogo Clínico	Instituto Nacional de Cancerología
Fabián Casas	Gerente Asegurados	ASMET SALUD
Felipe Zamora	Asesor Medico	Roche
Fernando Perry Perry	Cirujano mastólogo. Coordinador grupo de mastología	Instituto Nacional de Cancerología
Francy Licet Villamizar Gómez	Coordinador Metodológico	Instituto Nacional de Cancerología
Gina A. Vargas S.	Equipo de seguimiento GAI-Colciencias Min protección	Colciencias
Inés Elvira Ordóñez Lega	Directora Medica	AFIDRO
Isabella Rivas	Asesor médico Científico	Bristol Myers
Jackeline Mesa	Coordinadora Red Ramos	Fundación Simmon
Jaime Duarte Agudelo	Director Medico	Liga Colombiana Contra el Cancer
John Alberto Marulanda	Director de Salud	Liga Colombiana Contra el Cáncer
Jorge Andrés Mesa	Patología	Sociedad Colombiana de Patología
Jorge Duarte Rueda	Coordinador Medico	ACEMI

Participantes Taller Análisis de Barreras y Formulación de Estrategias Generalespara la Implementación de las Guías de Práctica Clínica en Cáncer
19 AGOSTO DE 2011 -FEDESALUD-

Juan Camilo Fuentes	Profesional de la salud en atención primaria	Instituto Nacional de Cancerología
Juan Guillermo Cataño	Líder de la GAI	Instituto Nacional de Cancerología
Juan Sebastián Castillo	Coordinador metodológico	Instituto Nacional de Cancerología
Justo Paz	Gerente de Servicios de Salud	Mutual Ser
Leonardo Arregoces	Asesor	Ministerio de Salud y Protección Social
María Clara Pinzón	Crónicas	Ministerio de Salud y Protección Social/Organización Panamericana de la Salud
María de Jesús Olivo	Profesional especializado	Secretaría Distrital de Salud de Bogotá
Mariela de Romero	Vicepresidenta	Asociación Colombiana de Pacientes Ostomizados
Mario Arturo González	Profesional especializado	Secretaría Distrital de Salud de Bogotá
Martha Liliana Papagayo	Enfermera oncóloga	ANEC
Mery Barragán	Directora del Programa de Salud	Colciencias
Nancy Arias	Nutricionista	Fundación Simmon
Oscar Andrés Gamboa	Coordinador Modelamiento	Instituto Nacional de Cancerología
Patricia Tamayo	Enfermera oncóloga	Fundación Simmon
Ricardo Borda	Paciente	-
Said Cure Molina		Secretaria Salud de Medellín
Sandra Marcela Camacho Rojas	Directora Médica	ACEMI
Santiago Herrán	Asesor Medico	Laboratorio Boehringer
José Miguel Abad	Director Científico	EPS SURA
María Claudia Ramírez	Vicepresidente	Asociación Colombiana Mastología
Magda Jeanette Alba	Epidemióloga	Instituto Nacional de Cancerología
Fabio Vargas	Medico Auditor	EPS ECOOPSOS
Miguel Uprimny	Asesor	ASOCAJAS

Participantes Taller Análisis de Barreras y Formulación de Estrategias Generalespara la Implementación de las Guías de Práctica Clínica en Cáncer
19 AGOSTO DE 2011 -FEDESALUD-

Diana Cortés	MD Epidemiólogo	Sanitas EPS
Martha Liliana Díaz	Directora de Gestión	Sanitas EPS
María Isabel García	Directora Nacional Atención en Salud	Coomeva EPS
Jacqueline Acosta	Directora Planeación	Famisanar EPS
Shirly Torres	Trabajadora Social	Hospital Santa Clara
José Ivo Montaño	Coordinador Medico	Cuenta Alto Costo
Silvia Rodriguez	Enfermera	AEOC
Delma Lucia Zea	Oncóloga	Hospital San Ignacio
David Scott Jervis	Director de Calidad	COOSALUD
Beatriz Najar Sánchez	Auditora	Secretaria Salud de Boyacá
Iván Mauricio Muñoz Galindo	Profesional Salud Publica	Salud Total EPS

Anexo 20. Instituciones y asociaciones de pacientes o cuidadores participantes en descripción de necesidades en la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación

Estrategia de participación	Rol	Institución o Asociación de pacientes o cuidadores	Número participantes por Institución o Asociación
Entrevista	Paciente	Fundacion Santa Fe de Bogotá	1
	Cuidador	Fundacion Santa Fe de Bogotá	1
Grupos focales	Paciente	Asociacion Colombiana de Ostomizados	3
		ASUFINC (Asociacion de Usuarios y Familiares de pacientes del INC-ESE)	2
		Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el mejoramiento Oncológico)/REMOS (Red de mejoramiento y acceso a la salud del paciente con cancer gastrointestinal)	2
		Particular	2
	Cuidador	Asociacion Colombiana de Ostomizados	4
		ASUFINC (Asociacion de Usuarios y Familiares de pacientes del INC-ESE)	3
		Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el mejoramiento Oncológico)/REMOS (Red de mejoramiento y acceso a la salud del paciente con cancer gastrointestinal)	1
		Particular	1
Validación	Paciente	Asociacion Colombiana de Ostomizados	1
		Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el mejoramiento Oncológico)/REMOS (Red de mejoramiento y acceso a la salud del paciente con cancer gastrointestinal)	1