

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Zela-Coila F, Sedano-Chiroque FL, Yamunaque-Carranza M, Alvarez Vilchez ML, Goicochea-Lugo S. Efecto de la invitación a realizarse colonoscopia como método de tamizaje para disminuir el riesgo y mortalidad de cáncer colorrectal (estudio NordICC): Lectura crítica. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 3 de mayo de 2024 [citado 3 de mayo de 2024];17(1). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2024.171.2107](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.171.2107)

Recibido / 08/07/2023

Aceptado / 24/03/2024

Publicación en Línea / 03/05/2024



Efecto de la invitación a realizarse colonoscopia como método de tamizaje para disminuir el riesgo y mortalidad de cáncer colorrectal (estudio NordICC): Lectura crítica.

[Effect of invitation to colonoscopy screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death (the NordICC study): Critical reading:]

Frank Zela-Coila ^{1,2,a}, Franshesca L. Sedano-Chiroque ^{1,3,4,a}, Mariela Yamunaque-Carranza ^{5,6,a}, Margarita Liz Alvarez Vilchez ^{7,8,a}, Sergio Goicochea-Lugo ^{6,9,b*}

1. Evidence Generation and Epidemiological Surveillance Unit, Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute, Trujillo, Peru.
2. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Agustinos, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Arequipa, Perú
3. Universidad César Vallejo, Piura, Perú
4. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad César Vallejo Filial Piura (SOCIEMUCV PIURA), Piura, Perú
5. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Veritas (SCIEMVE), Universidad de San Martín de Porres, Chiclayo, Perú
6. EviSalud – Evidencias en Salud, Lima, Perú.
7. Universidad Peruana Los Andes, Huancayo, Perú
8. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Los Andes (SOCIEMLA), Huancayo, Perú
9. Universidad San Ignacio de Loyola, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Lima, Perú.

^a Estudiante de Medicina, ^b Médico-cirujano

*** Correspondencia:**

Sergio Goicochea-Lugo

Correo: sgoicochealugo@gmail.com

Dirección: Jr. Pietro Marchand 217, San Borja, Lima, Perú.

ORCID y correos:

Frank Zela-Coila: <https://orcid.org/0000-0003-2805-9162>, fzela@unsa.edu.pe

Franshesca L. Sedano-Chiroque: <https://orcid.org/0000-0001-5551-244X>,
franshesca.sedano@gmail.com

Mariela Yamunaque-Carranza: <https://orcid.org/0000-0001-7215-2079>,
marie.94.yc@gmail.com

Margarita Liz Alvarez Vilchez : <https://orcid.org/0000-0002-2731-6414>,
margaritalvarezvilchez@gmail.com

Sergio Goicochea-Lugo: <https://orcid.org/0000-0002-0487-5547>,
sgoicochealugo@gmail.com

Conflictos de interés:

F.Z.C., F.S.C. y M.Y.C son miembros del órgano de apoyo del comité editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo a la fecha de realización del presente artículo.

Financiamiento:

La elaboración del presente artículo fue autofinanciada por los autores y se realizó en el marco de actividades del Critical Journal Med Club 2022, organizado por SCIEMVE, SOCIEMLA, CIESMED.

Contribución de autoría:

F.Z.C. y F.S.C conceptualizaron el presente artículo. Todos los autores redactaron el borrador inicial y revisaron la versión final del manuscrito.

Resumen del estudio valorado

Presentación: El estudio *NordICC* evaluó los efectos, a 10 años de seguimiento, de invitar a realizarse el tamizaje de cáncer colorrectal (CCR) mediante una sola colonoscopia en comparación con no realizarse el tamizaje en adultos de 55 a 64 años. **Conclusiones del estudio:** El riesgo de CCR fue menor en los invitados al tamizaje con colonoscopia en comparación con aquellos que no fueron invitados. **Comentario crítico:** Los criterios de elegibilidad no tan restrictivos se aproximaron a escenarios de vida real. Sin embargo, la inclusión de participantes con factores de riesgo para CCR y los efectos potencialmente diferentes en este subgrupo se desconocen. La invitación al tamizaje mediante una colonoscopia no tuvo beneficios clínicamente importantes en el riesgo de CCR, mortalidad por CCR, ni mortalidad por cualquier causa. En contraste, las complicaciones fueron infrecuentes o nulas. Además, el riesgo de sesgo fue alto en los dominios relacionados al cegamiento.

Palabras clave: Colonoscopia; Neoplasias Colorrectales; Tamizaje Masivo (DeCS - BIREME)

ABSTRACT

Presentation: The NordICC study aimed to evaluate the long-term effects, with a 10-year follow-up, of inviting individuals aged 55 to 64 years to undergo a single colonoscopy screening for colorectal cancer (CC) compared to those who were not invited and did not undergo screening. **Study findings:** The group that received the colonoscopy screening invitation had lower risk of CC in comparison to the group that did not undergo screening.

Critical commentary: The study's eligibility criteria closely resembled real-life scenarios. However, the inclusion of participants with CC risk factors and the potential differential effects in this subgroup remain unclear. The invitation for a single colonoscopy screening did not result in clinically important benefits in terms of CC risk, CC mortality, and all-cause mortality. On the other hand, complications associated with the screening procedure were infrequent or negligible. It is important to note a high risk of bias in the blinding-related domains.

Keywords: Colonoscopy; Colorectal Neoplasms; Mass Screening (MeSH - Medline)

PRESENTACIÓN DEL ARTÍCULO

Título descriptivo:

En el presente artículo exponemos la valoración de los resultados a 10 años de seguimiento del ensayo clínico aleatorizado (ECA) pragmático de la Iniciativa del Norte de Europa sobre el tamizaje para cáncer colorrectal (*Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer - NordICC*, por sus siglas en inglés. ClinicalTrials.gov: NCT00883792) (1).

Resumen estructurado del estudio valorado:

Objetivo: Evaluar los efectos de invitar a realizarse el tamizaje de base poblacional mediante una única colonoscopia en comparación a no invitar a realizarse el tamizaje, sobre el riesgo de cáncer colorrectal (CCR) y muerte relacionada al cáncer a 10 años de seguimiento, en adultos de 55 a 64 años. La pregunta en formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: desenlace u *outcome*) que abordó el artículo se detalla en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Pregunta en formato PICO abordada por el estudio NordICC (NCT00883792) y tiempo de seguimiento.

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces u <i>outcomes</i> (definición en el manuscrito o protocolo)	Tiempo de seguimiento
<p>Varones y mujeres de 55 a 64 años que no han recibido tamizaje previamente y que vivan en uno de los cuatro países donde el estudio se desarrolló.</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cirugía colorrectal previa. ● Necesidad de atención y servicios de enfermería de larga duración. ● Tratamiento con citotóxicos o radioterapia por enfermedades 	<p>Invitación a realizarse tamizaje de base poblacional mediante una única colonoscopia (grupo invitado).</p>	<p>No invitar a realizarse tamizaje de base poblacional (grupo atención habitual).</p> <p>Se brindó el cuidado usual acorde a las políticas de cada país (no realizar tamizaje).</p>	<p>Principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incidencia de CCR (diagnóstico definido según CIE-10). ● Mortalidad por CCR (no reportado). <p>Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad por cualquier causa (no reportado). ● Cambio en estilos de vida* (no reportado). ● Rendimiento o calidad de la colonoscopia (buena o muy buena preparación intestinal, intubación cecal, y frecuencia de 	<p>Reporte de resultados a 10 años de seguimiento.</p>

<ul style="list-style-type: none"> neoplásicas. ● Enfermedad cardíaca (NYHA III-IV) o pulmonar crónica grave. ● Terapia anticoagulante de por vida con Warfarina. ● Un evento coronario que requirió hospitalización durante los últimos 3 meses. ● Un evento cerebrovascular durante los últimos 3 meses. ● Residente en el extranjero. ● No respuesta al a carta de invitación o devolución. ● Fallecido. 			<p>detección de adenomas).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Complicaciones y eventos adversos de la colonoscopia (sangrado severo fue aquel que requirió tratamiento, y perforación). 	
<p>Abreviaturas: PICO: acrónimo de P: población, I: intervención, C: comparador, O: desenlace u <i>outcome</i>; NYHA: Clasificación funcional de la <i>New York Heart Association</i>; CCR: Cáncer colorrectal.</p> <p>*Se menciona en el protocolo, pero no se encuentra reportado en el manuscrito publicado.</p>				

Métodos: Se incluyeron a varones y mujeres de 55 a 64 años sin antecedente de tamizaje de CCR, residentes en Polonia, Noruega, Suecia, o los Países Bajos entre 2009 y 2014. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir una invitación para realizarse una única colonoscopia (grupo invitado) o a no recibir la invitación y no tamizarse (grupo de atención habitual) en una proporción de 1:2 y estratificado por edad, sexo y país. Los programas de tamizaje se implementaron tempranamente en áreas geográficas en donde no se enrolaban participantes y la edad de los participantes no permitía que sean elegibles para los nuevos programas de tamizaje que se introdujeran en sus zonas de residencia. En base a ello, ninguno de los participantes que se inscribieron en el ensayo fue elegible para otro programa de detección de CCR fuera del ensayo durante el tamizaje o el seguimiento. Los desenlaces principales fueron el riesgo de CCR y muerte relacionada al cáncer, mientras que los desenlaces secundarios fueron la muerte por cualquier causa, calidad del procedimiento de colonoscopia y complicaciones del procedimiento. Los autores planificaron evaluar los desenlaces a 10 años y 15 años de seguimiento.

Resultados: Participaron 84 585 adultos de los países mencionados a excepción de Países Bajos por motivos legislativos sobre la protección de datos. De los participantes incluidos, 28 220 fueron asignados al grupo invitado y 56 365 al grupo de atención habitual. De los participantes en el grupo invitado, 11 843 (42,0%) se sometieron a una colonoscopia luego de la invitación, aceptabilidad que fue variable entre los países (desde 33,0% en Polonia a 60,7% en Noruega).

En el análisis por intención a tratar, el riesgo de CCR en el grupo invitado fue 0,98% y en el grupo de atención habitual fue 1,20% (Riesgo Relativo [RR]: 0,82; Intervalo de Confianza al 95% [IC 95%]: 0,70 a 0,93). El riesgo de mortalidad por CCR en el grupo invitado fue 0,28% y en el grupo de atención habitual fue 0,31% (RR: 0,90; IC 95%: 0,64 a 1,16). El riesgo de muerte por cualquier causa en el grupo invitado fue 11,03% y en el grupo de atención habitual fue 11,04% (RR: 0,99; IC 95%: 0,96 a 1,04). Respecto a las complicaciones, 15 participantes (0,13%) tuvieron sangrado mayor después de la eliminación de pólipos. No se produjeron perforaciones ni muertes relacionadas con el tamizaje durante los 30 días posteriores a la colonoscopia.

Conclusiones: El estudio concluyó que “El riesgo de CCR a los 10 años de seguimiento fue menor en los participantes que fueron invitados a someterse a una colonoscopia en comparación con aquellos que no recibieron este procedimiento”.

COMENTARIO CRÍTICO

Evaluación de reporte

De acuerdo con la guía *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) para el adecuado reporte de ECAs pragmáticos (2), el estudio cumple con reportar completamente 14 ítems y parcialmente 4 ítems, de un total de 22 ítems evaluados (**Material suplementario 1**). Los autores no reportaron la definición para todos los desenlaces, el procedimiento de ocultamiento de asignación, proceso de cegamiento, la figura del flujo de selección de participantes, ni la discusión sobre la validez externa de los resultados.

Comentario sobre la población

El estudio *NordICC* utilizó criterios de elegibilidad no tan restrictivos para simular escenarios de vida real. Sin embargo, no proporciona información sobre la presencia de participantes con factores de riesgo para CCR, la frecuencia de estos, ni análisis de subgrupos en base a la presencia de estos factores. Reportar ello es importante ya que la magnitud de los efectos puede ser diferente para cada subgrupo y, en consecuencia, las recomendaciones sobre el uso de una intervención pueden ser diferentes (3).

Otro aspecto importante sobre las características de los participantes es conocer cuál fue el riesgo o incidencia de los desenlaces en el grupo control (riesgo basal del desenlace) ya que la magnitud de los efectos absolutos varía en poblaciones con riesgos basales diferentes al del estudio (4). Por consiguiente, la decisión sobre brindar o no el tamizaje puede depender de cuán

valiosa sea esta reducción del riesgo para cada población o paciente. En este sentido, el riesgo basal de la incidencia de CCR, mortalidad por CCR, y mortalidad por cualquier causa en los participantes del estudio *NordICC* fue similar a lo reportado por otros ECA que evaluaron la eficacia de distintas pruebas de tamizaje de CCR en países europeos y de Norteamérica (5). En contraste, en América Latina y el Caribe el riesgo basal de los desenlaces podría tender a ser ligeramente menor en comparación a lo reportado por el estudio *NordICC* (6).

Comentario sobre la intervención y comparador

El estudio no evalúa directamente la eficacia de la colonoscopia, sino los efectos de implementar un programa de tamizaje de base poblacional que utiliza la colonoscopia como prueba de tamizaje. El tamizaje poblacional es aquel que se brinda a una población predefinida, de forma universal y en el que el juicio clínico no se aplica para decidir a quién ofrecerlo (7). Por ende, los resultados son principalmente útiles para decidir sobre la implementación de esta intervención como política pública. Sin embargo, los hallazgos del estudio también pueden utilizarse para decisiones individuales.

Respecto a la aceptabilidad de la prueba, el 42% de los invitados al tamizaje aceptó realizarse una colonoscopia y esto varió entre los países incluidos. Sin embargo, esta variabilidad no influyó en los resultados del estudio ya que los efectos fueron consistentes entre países con diferente aceptabilidad a la colonoscopia.







Para minimizar el riesgo de que los resultados estén sesgados por la variabilidad de los procedimientos de colonoscopia se debe asegurar el cumplimiento de estándares de calidad. Los autores reportaron la frecuencia de casos en los que la preparación intestinal fue buena o muy buena (91,2%), y midieron indicadores de calidad de la colonoscopia como la frecuencia de intubación cecal (96,8%) y de detección de adenomas (30,7%) (1). Los resultados en dichos indicadores fueron aceptables teniendo como referencia que frecuencias de intubación cecal $\geq 90\%$ y frecuencias de detección de adenomas de 15 a 19% o $\geq 25\%$, se asocian a un menor riesgo de diagnosticar CCR después de un tamizaje con colonoscopia negativo (8).



El comparador fue no invitar a realizarse el tamizaje y, acorde a las políticas de cuidado habitual de los países en donde se desarrolló el estudio durante el periodo 2009 a 2014, los participantes no fueron tamizados excepto cuando su condición clínica lo ameritó (grupo intención habitual). Los investigadores minimizaron el riesgo de que algún participante del grupo de atención habitual se realice la colonoscopia. Si esto ocurriera, el potencial beneficio de la intervención se vería subestimado (9). La frecuencia de la “contaminación” del grupo control en estudios oncológicos es variable y no siempre es reportada. Por ejemplo, una revisión sistemática (RS) que incluyó ECAs sobre tamizaje de cáncer de pulmón encontró que dos de los cinco estudios incluidos no reportaba la frecuencia de contaminación del grupo control y ésta varió de 1,2% a 20,3% (10). En este sentido, si bien los investigadores del estudio *NordICC* utilizaron estrategias para minimizar el riesgo de contaminación, no reportan la frecuencia de contaminación del grupo de atención habitual.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para analizar el riesgo de sesgo del estudio, se usó la herramienta de Cochrane *Risk of Bias Tool 1.0* (11). Los resultados se presentan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Riesgo de sesgo del estudio NordICC (NCT00883792) evaluado con la herramienta de Cochrane 1.0

Dominio	Riesgo de Sesgo*	Motivo
1. Generación de la secuencia aleatoria		Organizaciones independientes en cada país que participó del estudio realizaron el proceso de aleatorización. No se detalla sobre el método para la generación de la secuencia aleatoria. Sin embargo, las entidades externas suelen utilizar métodos aleatorios para generar la secuencia. Por ello, se consideró que la generación de la secuencia aleatoria probablemente fue adecuada (1,3).
2. Ocultamiento de la asignación		No se detallan los métodos utilizados para el ocultamiento de la asignación. Sin embargo, mencionan que organizaciones independientes de cada país se encargaron del proceso de aleatorización, el cual incluye el ocultamiento de la asignación. Por ello, se consideró que la secuencia probablemente sí se ocultó adecuadamente por la entidad externa (1).
3. Cegamiento de los participantes		Los participantes no fueron cegados. Sin embargo, no se les informó sobre su enrolamiento en el estudio y del seguimiento posterior, excepto por 6900 de 17 596 participantes de Noruega, que eran parte del grupo control (1,3). La falta de cegamiento podría influir en que los participantes cambien su conducta respecto al uso de pruebas de tamizaje para CCR y sobre el autocuidado de su salud.
4. Cegamiento del personal del estudio		El personal del estudio no fue cegado (1,3). Las creencias o conocimientos podrían influir en la forma en que recopilan la información de los desenlaces.
5. Cegamiento de los evaluadores del desenlace		Los evaluadores del desenlace no fueron cegados (1,3). El conocimiento sobre quién fue invitado y quién no, podría influir en que los evaluadores del desenlace tengan conductas diferenciadas al realizar los procedimientos para la detección de CCR o establecer que un fallecimiento fue por CCR.
6. Datos del desenlace incompletos		Hubo pérdidas menores a 10% en cada grupo: <ul style="list-style-type: none"> ● Grupo intervención: 0,6% (175/ 28 220) ● Grupo control: 0,7% (419/ 56 365) Las causas fueron porque fallecieron o recibieron el diagnóstico de CCR después de la aleatorización y asignación (1). Se realizaron análisis por intención a tratar, lo cual permitió incluir los datos de los participantes que inicialmente se asignaron a cada brazo del estudio, pero no continuaron en este por diferentes razones.

7. Reporte selectivo de resultados (desviaciones al protocolo)		No se evidenció variaciones entre a los desenlaces principales a reportar y los publicados, ni al tamaño de muestra mínimo requerido (1,3).
Otros sesgos		No se excluyeron participantes de forma inapropiada. El diseño pragmático del estudio y el tipo de tamizaje evaluado intentaron simular escenarios de vida real. No se detectaron diferencias importantes en las características basales entre los participantes del grupo invitado y el grupo de atención habitual. No se detectaron conflictos de interés o financiamiento que pueda influenciar en los resultados.
*Los círculos verdes (+) indican bajo riesgo de sesgo, los rojos (-) indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos (?) indican riesgo de sesgo poco claro.		

El riesgo de sesgo del estudio *NordICC* fue alto en los dominios relacionados al cegamiento. La falta de cegamiento de los participantes puede influir en su conducta sobre el uso de tamizaje de CCR y autocuidados. Al respecto, los autores mencionan que no se informó a los pacientes sobre su enrolamiento ni seguimiento posterior, excepto por un subgrupo de participantes de Noruega, los cuales eran conscientes de ello. Debido a que los resultados fueron similares entre los participantes de Noruega y los de otros países participantes (1), la falta de cegamiento probablemente no influyó de forma importante en los resultados.

La falta de cegamiento del personal del estudio y los evaluadores del desenlace puede influir en que recopilen la información y tengan conductas diferenciadas al realizar los procedimientos para la detección de CCR, o al establecer que un fallecimiento fue por CCR. Sin embargo, debido a la naturaleza objetiva de los desenlaces “riesgo de CCR” y “mortalidad por todas las causas”, es poco probable que la falta de cegamiento haya influido de forma importante en sus resultados. Por otro lado, para el desenlace de “mortalidad por CCR” no hay suficiente información para evaluar si alguno de los criterios del desenlace estaría influenciado por la subjetividad del evaluador al no estar cegado.

Comentario sobre los desenlaces

Si bien la mortalidad específica por cáncer es el desenlace principal frecuentemente elegido en ensayos clínicos sobre tamizaje, puede ser objeto de sesgos que sobrestimen o subestimen el efecto de la intervención. Esto se debe a que la medición del desenlace depende de identificar correctamente criterios específicos para concluir que la muerte es por cáncer y excluye fallecimientos producto de complicaciones de las pruebas de tamizaje o por eventos adversos del sobreuso de tratamientos (12). Al respecto, los autores no especifican la definición ni criterios utilizados para definir mortalidad por CCR.

Por otro lado, los ensayos necesitan estar potenciados para identificar diferencias en el desenlace de mortalidad por cualquier causa. Para ello, se requiere grandes tamaños de muestra y tiempos de seguimiento generalmente prolongados. Por ejemplo, se necesitarían 600 000 participantes por grupo y un tiempo de seguimiento de 15 a 20 años para encontrar efectos en

mortalidad por cualquier causa con el uso del tamizaje de CCR (12). En este sentido, el ECA evaluado no calcula el tamaño de muestra para mortalidad por cualquier causa y los resultados son a 10 años de seguimiento.

Comentario sobre los resultados en los desenlaces principales y secundarios

Al momento de interpretar estos resultados es útil basarse en los efectos absolutos (como la diferencia absoluta de riesgos, expresada en disminución porcentual o como cantidad de casos por cada 1000 personas) en lugar de los relativos (como el RR) ya que la percepción de la magnitud de los efectos relativos puede ser engañosa (4). Por ejemplo, en el estudio *NordICC*, la reducción relativa del riesgo de desarrollar CCR es 18% menor en el grupo que recibió la invitación para el tamizaje. Sin embargo, esto se traduce en una disminución absoluta del riesgo de 0.2% a partir del riesgo basal (ver **Tabla 3**).

Además, se deben contextualizar los resultados según la importancia clínica para los pacientes. Para ello, se determina si el estimado puntual de los efectos absolutos supera o no diferencias mínimas importantes (DMI) para cada desenlace. La DMI es el mínimo valor del efecto que un paciente percibe como beneficioso o perjudicial (13).

En base a lo anterior, para esta valoración crítica evaluamos la relevancia clínica de los resultados utilizando DMI consensuadas por especialistas clínicos para la misma pregunta PICO (14). Para los desenlaces de riesgo de CCR, mortalidad por CCR y mortalidad por cualquier causa, se consideró que el tamizaje tuvo un beneficio clínicamente importante cuando la diferencia absoluta de riesgos fue -1% (10 casos menos por 1000 personas) o menos. Por el contrario, se consideró que el tamizaje un daño clínicamente importante cuando la diferencia absoluta de riesgos fue +1% (10 casos más por 1000 personas) o más. Por último, se consideró que tamizaje no tuvo un efecto clínicamente importante cuando la diferencia absoluta no superó ninguno de los DMI.

Considerando los riesgos basales para los desenlaces mencionados, invitar a los participantes a realizarse una única colonoscopia en lugar de no invitarlos a realizarse el tamizaje, no tuvo beneficios clínicamente relevantes en la incidencia de CCR, mortalidad por CCR, ni mortalidad por cualquier causa a 10 años de seguimiento. Estos resultados fueron consistentes tanto en el análisis por intención a tratar como en el análisis por protocolo (ver **Tabla 3**).

Respecto a las complicaciones, el sangrado severo fue infrecuente y no se reportaron casos de perforación en los 30 días posteriores a la colonoscopia. Estos resultados concuerdan con lo reportado en una RS que incluyó seis estudios observacionales en los que se realizaron 467 139 colonoscopias en total. En la RS la frecuencia de sangrado severo varió de 0,17% a 0,36% y la frecuencia de perforación varió de 0,76% a 0,85% a 30 días de seguimiento (15). Si bien pueden esperarse resultados similares en otros contextos diferentes a los europeos, es recomendable contextualizar los resultados del estudio contrastándolos con datos locales, ya que la experiencia de los especialistas y/o los recursos logísticos puede influir en su frecuencia de presentación.

Tabla 3. Resumen de los efectos en desenlaces primarios y secundarios a 10 años de seguimiento adaptado a partir del estudio NordICC (NCT00883792) y contextualización con diferencias clínicas importantes.

Tipo de análisis estadístico	Desenlaces a 10 años de seguimiento	Brazos del estudio NordICC		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC 95%)	Representación gráfica de la diferencia absoluta de riesgos e IC 95%
		Grupo invitado (n=28 220)	Grupo de AH (n=56 365)			
Por intención a tratar	Incidencia de CCR (1)	(259 casos) 0,98%	(622 casos) 1,20%	RR: 0,82 (0,70 a 0,93)	RA: -0,22% (-0,37 a -0,07) [2 casos menos por cada 1000 personas (de 1 menos a 4 menos)]	<p>Beneficio clínicamente importante Efecto no clínicamente importante Daño clínicamente importante</p> <p>DMI: -1% -0,5% RA: 0% +0,5% DMI: +1%</p>
	Mortalidad por CCR (2)	(72 casos) 0,28%	(157 casos) 0,31 %	RR: 0,90 (0,64 a 1,16)	RA: -0,03% (-0,11 a +0,05) [0 casos menos por cada 1000 personas (de 1 menos a 0)]	
	Mortalidad por cualquier causa (3)	(3036 casos) 11,03%	(6079 casos) 11,04%	RR: 0,99 (0,96 a 1,04)	RA: -0,01% (-0,47 a +0,44) [1 caso menos por cada 1000 personas (de 4 menos a 4 más)]	
Por protocolo*	Incidencia de CCR (4)	(102 casos) 0,84%	(622 casos) 1,22%	RR: 0,69 (0,55 a 0,83)	RA: -0,38% (-0,58 a -0,20) [4 casos menos por cada 1000 personas (de 5 menos a 2 menos)]	
	Mortalidad por CCR (5)	(17 casos) 0,15%	(157 casos) 0,30%	RR: 0,50 (0,27 a 0,77)	RA: -0,15% (-0,24 a -0,07) [2 casos menos por cada 1000 personas (de 2 menos a 1 menos)]	
	Mortalidad por	No reportado				

	cualquier causa		
<p>Abreviaturas: AH: Atención habitual (grupo que no recibió la invitación para tamizaje); CCR: Cáncer colorrectal; DMI: Diferencia mínima importante; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo; RA: Riesgo atribuible o diferencia absoluta de riesgos (se puede expresar mediante la disminución porcentual [%] o como cantidad de casos por cada 1000 personas). *La frecuencia de los desenlaces se calcula con diferente número de participantes por brazo del estudio. Nota: En la representación gráfica de la diferencia absoluta de riesgos, los números en paréntesis hacen mención a los efectos para cada uno de los desenlaces con la misma numeración presentados en la columna de “desenlaces a 10 años de seguimiento”.</p>			



Financiamiento y conflictos de interés

El estudio fue financiado por diferentes instituciones europeas, asimismo, algunos de los autores reportaron trabajar para empresas que distribuyen equipos médicos. Sin embargo, de acuerdo con el protocolo, cada país fue el responsable de financiar los insumos para la intervención (1). En base a ello, es poco probable que el financiamiento o conflictos de interés hayan influenciado en los resultados, como puede ocurrir en estudios patrocinados por industrias (16).

Otros estudios

El estudio *NordICC* es el primer ECA que evalúa la invitación a realizarse tamizaje con colonoscopia en comparación a no realizarse el tamizaje. Los estudios que abordaron esta pregunta previamente son estudios observacionales de cohortes principalmente (17).

Se pueden tomar decisiones sobre la eficacia de las intervenciones en base a estudios observacionales. Sin embargo, estos estudios pueden presentar resultados incorrectos al sobreestimar o subestimar el efecto real de una intervención debido a variables confusoras no medidas o controladas inadecuadamente (18). En este sentido, la eficacia del tamizaje con colonoscopia tendió a sobreestimarse en los estudios observacionales en comparación a lo reportado por el ECA. Los estudios observacionales reportaron que la probabilidad de CCR y mortalidad por CCR fue 53% (Razón de *hazards* [HR]: 0,47; IC 95%: 0,39 a 0,57) y 68% (HR: 0,32; IC 95% 0,24 a 0,45) menor, respectivamente, en aquellos que recibieron el tamizaje con colonoscopia (17), mientras que el ECA reportó que la probabilidad de estos desenlaces fue 18% (RR: 0,82; IC 95%: 0,70 a 0,93) y 10% menor (RR: 0,90; IC 95%: 0,64 a 1,16), respectivamente.

¿Cómo utilizar estos resultados? De la evidencia a la decisión

En base a estos resultados, la decisión de brindar o no la invitación para realizarse el tamizaje de CCR mediante una única colonoscopia en lugar de no brindarla puede enfocarse desde el punto de vista individual o poblacional.

Desde el punto de vista individual, se debe brindar la información sobre la magnitud de los beneficios y los posibles daños o complicaciones, así como su importancia clínica. La decisión se centrará en el balance entre los beneficios y daños, pero también tomará en cuenta las preferencias y valores de los pacientes (19). Para ello, es importante considerar si existen otras alternativas de tamizaje, cuyos beneficios en la mortalidad por cualquier causa estén respaldadas por evidencia, como la sigmoidoscopia flexible o la prueba de sangre oculta en heces (20).

Desde el punto de vista poblacional, además de los beneficios, daños, y preferencias de los pacientes, se debe considerar el uso de recursos y la relación costo-efectividad de la intervención para evaluar si los recursos que se invertirán en implementarla son aceptables para los beneficios encontrados (19). Por lo tanto, la decisión podría variar dependiendo de los recursos disponibles y márgenes de costo-efectividad en cada contexto.

Finalmente, al momento, se desconocen los resultados a un tiempo de seguimiento más prolongado, no se cuenta con otros ECA con los que contrastar los resultados presentados por *NordICC*, y la eficacia del tamizaje con colonoscopia ofrecida más de una sola vez es incierta. Por ello, se debe reevaluar la decisión sobre brindar el tamizaje de CCR mediante una colonoscopia a medida que nueva evidencia se publique.

Conclusión

El ECA valorado críticamente reportó que, a 10 años de seguimiento, el riesgo de CCR fue menor entre las personas invitadas a realizarse tamizaje con una única colonoscopia en comparación con aquellas que recibieron la atención habitual y no se tamizaron. Sin embargo, estos efectos no suponen un beneficio clínicamente relevante. Además, la invitación a realizarse el tamizaje no tuvo beneficios clínicamente relevantes en la mortalidad por CCR, ni mortalidad por cualquier causa. En cuanto a las complicaciones de la colonoscopia, éstas fueron infrecuentes o nulas. Finalmente, el riesgo de sesgo fue alto en los dominios sobre el cegamiento de los participantes, personal del estudio y evaluadores del desenlace.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1547–56. DOI: 10.1056/NEJMoa2208375
2. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ*. 2008;337:a2390. DOI: 10.1136/bmj.a2390
3. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet Lond Engl*. 2005;365(9454):176–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17709-5
4. Witte LPW, Tikkinen KAO, Guyatt GH, Malde S. Evidence-based urology: importance of relative vs absolute effect. *Eur Urol Focus*. 2021;7(6):1226–9. DOI: 10.1016/j.euf.2021.09.022
5. Jodal HC, Helsingen LM, Anderson JC, Lytvyn L, Vandvik PO, Emilsson L. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(10):e032773. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032773
6. Piñeros M, Laversanne M, Barrios E, Cancela M de C, Vries E de, Pardo C, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. *Lancet Reg Health – America*. Elsevier; 2022;13. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100294
7. Gunnarson M, Kapeller A, Zeiler K. Ethico-Political Aspects of Conceptualizing Screening: The Case of Dementia. *Health Care Anal*. 2021;29(4):343–59. DOI: 10.1007/s10728-021-00431-3
8. Lund M, Trads M, Njor SH, Erichsen R, Andersen B. Quality indicators for screening colonoscopy and colonoscopist performance and the subsequent risk of interval colorectal cancer: a systematic review. *JBIS Database Syst Rev Implement Rep*. 2019;17(11):2265–300. DOI: 10.11124/JBISRIR-2017-003927
9. Magill N, Knight R, McCrone P, Ismail K, Landau S. A scoping review of the problems and solutions associated with contamination in trials of complex interventions in mental health. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):4. DOI: 10.1186/s12874-018-0646-z
10. Brodersen J, Voss T, Martiny F, Siersma V, Barratt A, Heleno B. Overdiagnosis of lung cancer with low-dose computed tomography screening: meta-analysis of the randomised clinical trials. *Breathe Sheff Engl*. 2020;16(1):200013. DOI: 10.1183/20734735.0013-2020
11. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(oct18 2):d5928–d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928

12. Heijnsdijk EAM, Csanádi M, Gini A, ten Haaf K, Bendes R, Anttila A, et al. All-cause mortality versus cancer-specific mortality as outcome in cancer screening trials: A review and modeling study. *Cancer Med*. 2019;8(13):6127–38. DOI: 10.1002/cam4.2476
13. McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA*. 2014;312(13):1342–3. DOI: 10.1136/ebmental-2020-300164
14. Helsingen LM, Zeng L, Siemieniuk RA, Lytvyn L, Vandvik PO, Agoritsas T, et al. Establishing thresholds for important benefits considering the harms of screening interventions. *BMJ Open*. 2020;10(12):e037854. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037854
15. Huffstetler AN, Fraiman J, Brownlee S, Stoto MA, Lin KW. An Estimate of Severe Harms Due to Screening Colonoscopy: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med JABFM*. 2023;36(3):493–500. DOI: 10.3122/jabfm.2022.220320R2
16. Fundytus A, Wells JC, Sharma S, Hopman WM, Del Paggio JC, Gyawali B, et al. Industry Funding of Oncology Randomised Controlled Trials: Implications for Design, Results and Interpretation. *Clin Oncol*. 2022;34(1):28–35. DOI: 10.1016/j.clon.2021.08.003
17. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(19):1978–98. DOI: 10.1001/jama.2021.4417
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407–15. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
19. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719–25. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
20. Bénard F, Barkun AN, Martel M, Renteln DV. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):124–38. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.124