

Guía de Práctica Clínica

IETSI
EsSalud | INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento
inicial de cáncer de próstata localizado
y localmente avanzado



**BICENTENARIO
PERÚ 2021**



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO INICIAL DE CÁNCER DE
PRÓSTATA LOCALIZADO Y LOCALMENTE
AVANZADO**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 40

Mayo 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Eric Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Cuentas Jara Mariano Jaime, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Codier Mariaca Abel, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Velarde Ponce Luis Alberto, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Romero Pinedo Atilio Renan, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Livano Yberico Teófilo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Cuevas Muñoz Nelson, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Broncano Huasasquiche Oswaldo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Goicochea Lugo Sergio André, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Delgado Flores Carolina Jaqueline, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Stefany Salvador Salvador, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Santos Sánchez Vladimir, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Lourdes Carrera Acosta, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud

Revisor Metodológico

Dr. Álvaro Taype Rondán

Médico cirujano magister en Ciencias Epidemiológicas por la Universidad Peruana Cayetano Heredia

EviSalud – Evidencias en Salud

Perú

Revisor Externo

Dr. Fernando Quiroa Vera

Médico cirujano especialista en urología oncológica.

Médico asistente del Departamento de Urología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Perú

Dr. Martin Angel

Médico especialista en oncología médica.

Unidad de Tumores Genito Urinarios del Instituto Alexander Fleming

Argentina

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento inicial del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2021”

Agradecimientos

Agradecemos a Milton A. Romero-Robles, (Escuela de Medicina, Universidad Nacional del Santa. Nuevo Chimbote, Ancash, Perú) por su colaboración en la evaluación de la calidad de guías de práctica clínica y riesgo de sesgos de los estudios primarios.

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: lourdes.carrera@essalud.gob.pe

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

ÍNDICE

I.	Lista de recomendaciones y puntos de BPC.....	7
II.	Flujogramas	10
	Flujograma 1. Flujograma para tamizaje y diagnóstico de varones con sospecha de cáncer de próstata	10
	Flujograma 2. Flujograma de tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo	11
	Flujograma 3. Flujograma de tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio	12
	Flujograma 4. Flujograma de tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto y localmente avanzado.....	13
III.	Generalidades	14
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	14
	Objetivo y población de la GPC.....	14
	Usuarios y ámbito de la GPC	15
IV.	Métodos	15
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	15
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	16
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces	16
	d. Búsqueda de GPC previas.....	17
	e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	18
	i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:	19
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	19
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	19
	f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	20
	i. Evaluación de riesgo de sesgo.....	20
	ii. Evaluación de la certeza de la evidencia	21
	g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.	21
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	22
	i. Revisión externa.....	23
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	23
	Pregunta 1. En varones adultos, ¿se debería realizar tamizaje de cáncer de próstata?	23
	Pregunta 2. En varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía (US), ¿se debería realizar la biopsia por vía transperineal (TP) o transrectal (TR)?	44
	Pregunta 3. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) como primera opción terapéutica,	

¿qué nomograma se debería utilizar para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin o del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)? 53

Pregunta 4. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio o alto o localmente avanzado, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) más linfadenectomía pélvica (LP) como primera opción terapéutica, ¿se debería realizar linfadenectomía extendida (LPex) o linfadenectomía estándar (LPe)? 60

Pregunta 5. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de deprivación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga o corta duración? 70

Pregunta 6. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de deprivación androgénica (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA neoadyuvante o TDA concurrente y/o adyuvante? 91

VI. Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC..... 102

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica..... 102

VIII. Referencias..... 103

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO, Y TRATAMIENTO INICIAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de BPC

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Tamizaje		
Pregunta 1: En varones adultos, ¿se debería realizar tamizaje de cáncer de próstata?		
En varones adultos sin factores de riesgo para cáncer de próstata, sugerimos no realizar sistemáticamente el tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático específico (<i>Prostatic Specific Antigen, PSA</i>) y/o tacto rectal. La decisión de realizar el tamizaje debe ser individualizada, luego de informar sobre los beneficios y daños al paciente.	Recomendación condicional en contra	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
En varones adultos con al menos un factor de riesgo para cáncer de próstata (afrodescendientes o historia familiar de cáncer de próstata), recomendamos realizar el tamizaje de cáncer de próstata con PSA, el cual se puede complementar con tacto rectal a criterio del médico tratante.	Recomendación fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
Respecto al grupo etario al cual brindar tamizaje: <ul style="list-style-type: none"> Informe sobre los beneficios y daños del tamizaje a varones partir de los 45 años si tienen algún factor de riesgo. Informe sobre los beneficios y daños del tamizaje a varones de entre 55 a 69 años sin factores de riesgo. Tome una decisión individualizada para ofrecer tamizaje a varones de 70 a más años, teniendo en cuenta las comorbilidades y expectativa de vida del paciente. 	BPC	
En varones en quienes se decida realizar el tamizaje de cáncer de próstata y se obtenga un resultado negativo, considerar realizar el tamizaje anualmente o cada dos a cuatro años. Para decidir la frecuencia del tamizaje considere la presencia de factores de riesgo, y preferencias del paciente.	BPC	
Ante un resultado positivo en el tamizaje (PSA ≥ 4 ng/ml con o sin tacto rectal anormal), según los niveles de PSA y sintomatología del paciente, considere descartar otras posibles causas de elevación del PSA (infecciosas o inflamatorias como prostatitis, hiperplasia prostática benigna, e infección urinaria; y no infecciosas como instrumentación o cirugía reciente del tracto urinario) y repetir el tamizaje para confirmar el resultado.	BPC	
Diagnóstico		
Pregunta 2: En varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía (US), ¿se debería realizar la biopsia por vía transperineal (TP) o transrectal (TR)?		
En varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía, sugerimos realizar la biopsia sistemática por vía TP o TR con extracción de 12 a 14 cilindros.	Recomendación condicional a favor de cualquiera de	Moderada (⊕⊕⊕⊖)

	las intervenciones	
<p>Considerar los siguientes criterios para decidir por alguno de los dos tipos de abordaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Experiencia del profesional de salud en el uso de la vía de abordaje. • Tolerabilidad al dolor del paciente. • Presencia de factores de riesgo de sangrado (ej. uso de anticoagulantes o enfermedades predisponentes) o de infecciones (ej. diabetes mellitus, portadores de catéteres urinarios, prostatitis concurrente) del paciente. • Presencia de los recursos humanos y logísticos necesarios para realizar el procedimiento. 	BPC	
<p>Antes de realizar la biopsia por vía TP o TR, brindar un esquema de profilaxis antibiótica de forma individualizada, tomando en cuenta la vía de abordaje para la biopsia, la sospecha de resistencia bacteriana a quinolonas, y las contraindicaciones para el uso de algún antibiótico.</p>	BPC	
Tratamiento inicial		
<p>Pregunta 3: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) como primera opción terapéutica, ¿qué nomograma se debería utilizar para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin o del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)?</p>		
<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar PR como primera opción terapéutica, sugerimos utilizar cualquiera de los tres nomogramas evaluados para predecir infiltración de linfonodos pélvicos, en el siguiente orden de preferencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Briganti 2. MSKCC 3. Partin 	<p>Recomendación condicional a favor de cualquiera de las tres pruebas diagnósticas</p>	<p>Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>Considere realizar la PR más linfadenectomía pélvica cuando el riesgo de infiltración de linfonodos calculado por los nomogramas sean mayores a los siguientes puntos de corte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5,0% cuando se utilice el nomograma Briganti • 2,0% cuando se utilicen los nomogramas MSKCC o Partin 	BPC	
<p>Pregunta 4: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio, alto o localmente avanzado, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) más linfadenectomía pélvica (LP) como primera opción terapéutica ¿se debería realizar linfadenectomía pélvica extendida (LPex) o linfadenectomía pélvica estándar (LPe)?</p>		
<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio, alto o localmente avanzado, en quienes, como primera opción terapéutica, se decida realizar PR más LP dado el alto riesgo de infiltración linfática (> 2,0% con el nomograma MSKCC o Partin, o > 5,0% con el nomograma Briganti), recomendamos realizar linfadenectomía pélvica extendida.</p>	<p>Recomendación fuerte a favor</p>	<p>Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>Pregunta 5: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de deprivación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga o corta duración?</p>		

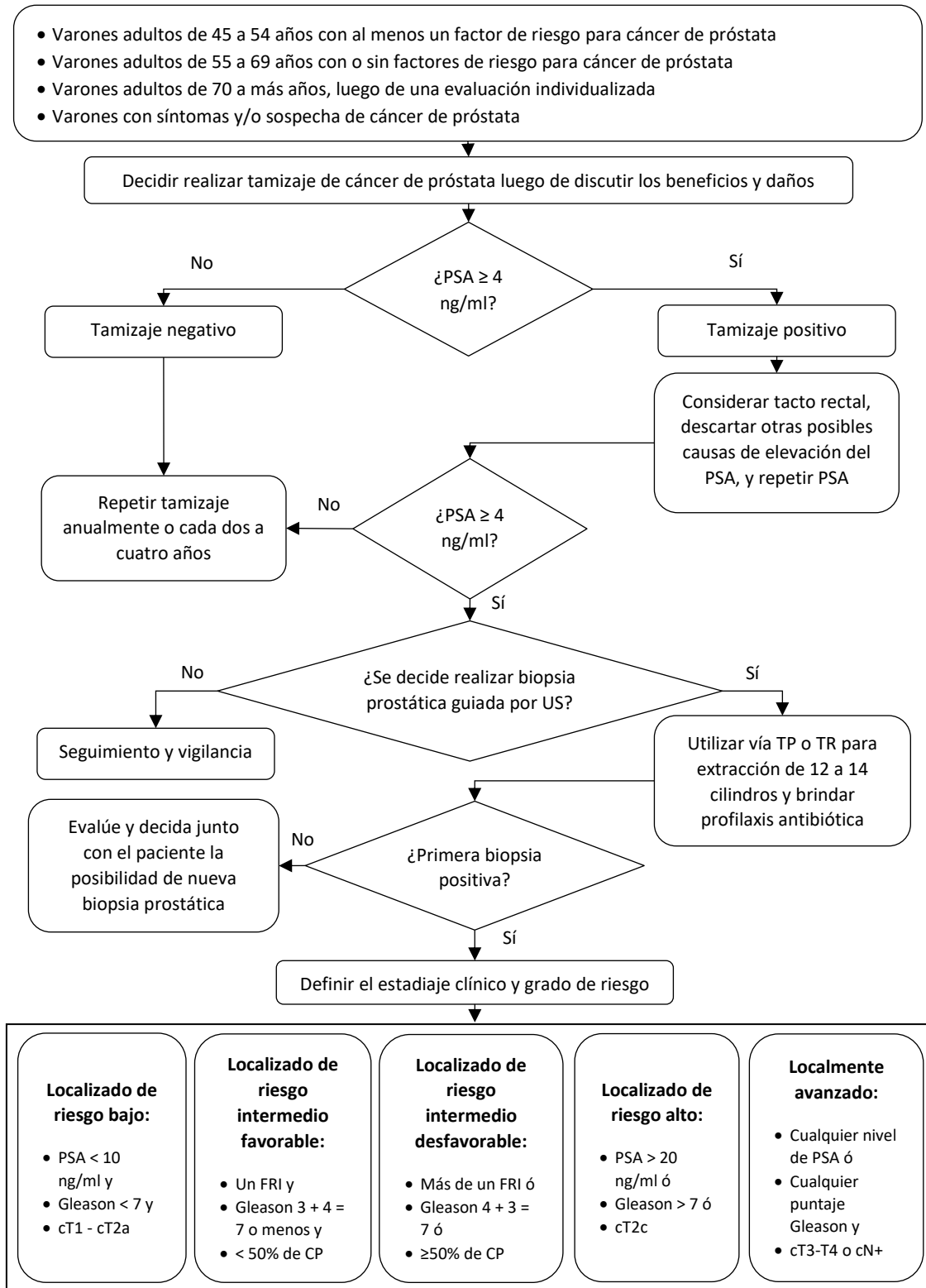
<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio favorable o desfavorable, en quienes se decida brindar RT más TDA como opción terapéutica inicial, sugerimos brindar TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (4 a 6 meses) en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 a 36 meses).</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p>	<p>Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA como opción terapéutica inicial, recomendamos brindar TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 a 36 meses) en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (4 a 6 meses).</p>	<p>Recomendación fuerte a favor</p>	<p>Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>
<p>En aquellos varones con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable que no tengan caída adecuada de los niveles de PSA (cerca de 0 ng/ml) luego de la RT más TDA, considerar reevaluar los beneficios y daños para decidir brindar TDA de larga duración (24 a 36 meses) u otra alternativa terapéutica.</p>	<p>BPC</p>	
<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado, no sometidos a cirugía prostática, en quienes se decida brindar RT como opción terapéutica inicial, considere brindar RT conformada a dosis total de 72 a 80 Gy, en 36 a 40 fracciones.</p>	<p>BPC</p>	
<p>Considerar utilizar los siguientes fármacos y dosis para brindar TDA con bloqueo hormonal completo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina: acetato de leuprorelina 7,5 mg cada mes por vía IM o triptorelina 3,75 mg cada mes por vía IM. • Un antiandrógeno: flutamida 250 mg cada 08 horas por VO o bicalutamida a 50 mg cada 24 horas por VO 	<p>BPC</p>	
<p>Pregunta 6: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de deprivación androgénica (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA neoadyuvante o TDA concurrente y/o adyuvante?</p>		
<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (favorable o desfavorable), en quienes se decida brindar RT más TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración, recomendamos iniciar la TDA de forma concurrente y/o adyuvante a la RT en lugar de iniciarla de forma neoadyuvante.</p>	<p>Recomendación fuerte a favor</p>	<p>Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración, la evidencia disponible al momento no permite emitir una recomendación sobre si se debiera iniciar la terapia hormonal de forma concurrente, adyuvante o neoadyuvante.</p>	<p>BPC</p>	

* Recomendación basada en evidencias (R) o punto de buena práctica clínica (BPC) basada en consenso.

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

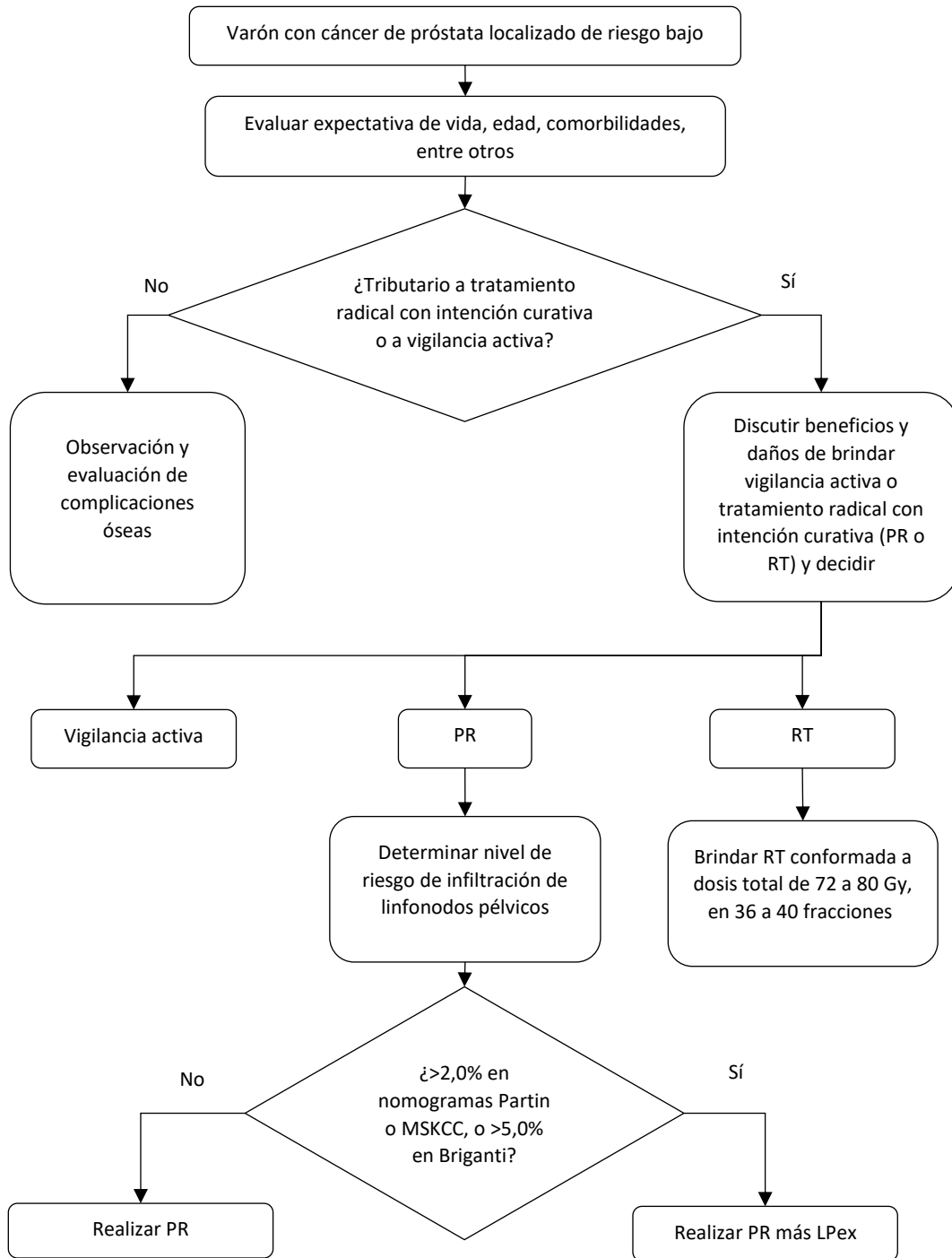
II. Flujogramas

Flujograma 1. Flujograma para tamizaje y diagnóstico de varones con sospecha de cáncer de próstata



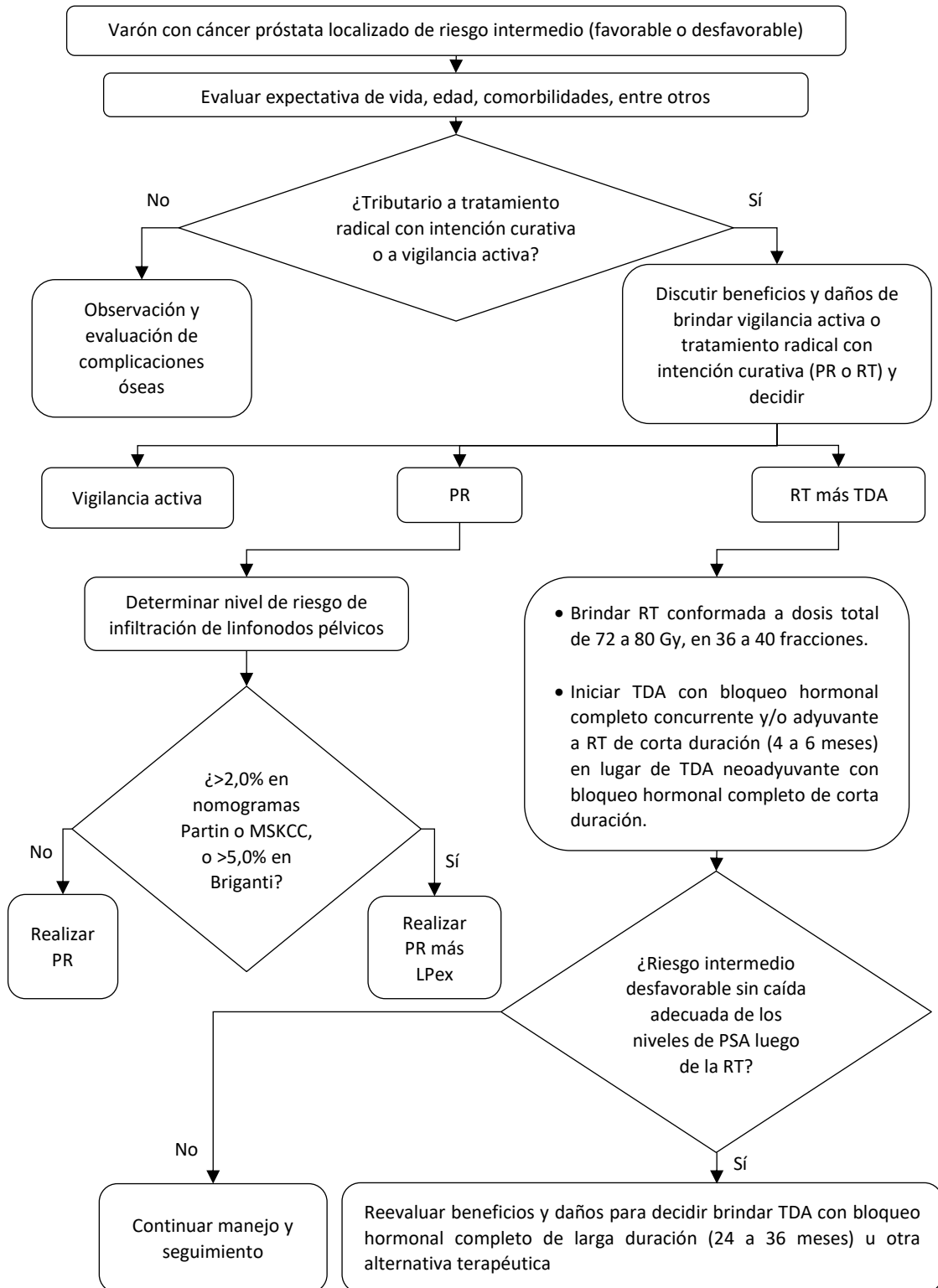
PSA: antígeno prostático específico; US: ultrasonografía; TP: Transperineal; TR: Transrectal; FRI: factor de riesgo intermedio (PSA 10-20 ng/ml, cT2b-cT2c).

Flujograma 2. Flujograma de tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo



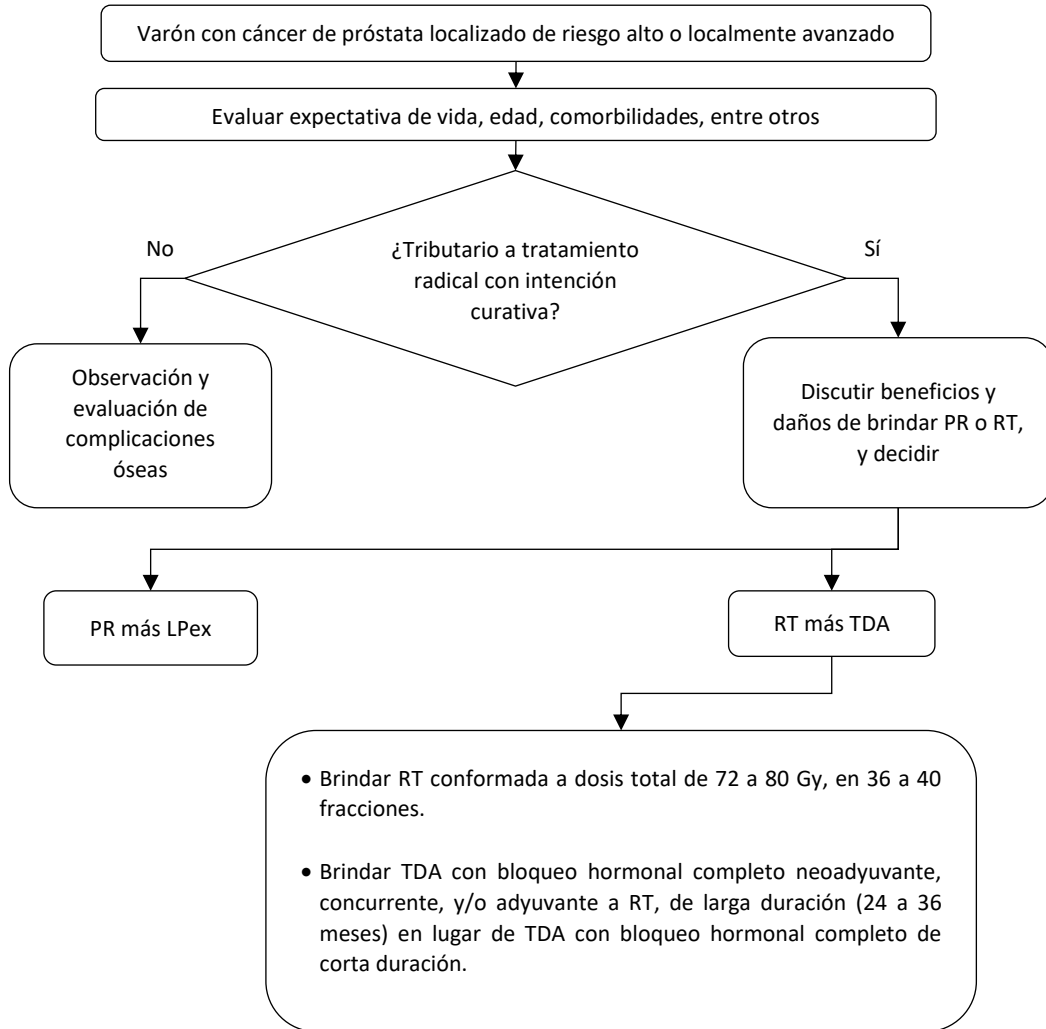
PR: prostatectomía radical; RT: radioterapia; LPex: linfadenectomía pélvica extendida; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Flujograma 3. Flujograma de tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio



PR: prostatectomía radical; **PSA:** antígeno prostático específico; **RT:** radioterapia; **LPex:** linfadenectomía pélvica extendida; **MSKCC:** Memorial Sloan Kettering Cancer Center; **TDA:** Terapia de deprivación androgénica; **Bloqueo hormonal completo:** uso de un antiandrógeno con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Flujograma 4. Flujograma de tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto y localmente avanzado



PR: prostatectomía radical; **RT:** radioterapia; **LPex:** linfadenectomía pélvica extendida; **TDA:** Terapia de privación androgénica; **Bloqueo hormonal completo:** uso de un antiandrógeno con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

III. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El cáncer de próstata es producto de una proliferación descontrolada de células glandulares, ductales u otras de la glándula prostática. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma y se ubican principalmente en la zona periférica de la próstata (1). Así mismo, esta neoplasia se puede clasificar según el estadio clínico en cáncer de próstata localizado, localmente avanzado, y metastásico. Además, el cáncer de próstata localizado puede clasificarse según el riesgo en riesgo bajo, intermedio, o alto (1-4).

En el mundo, el cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuente y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en varones. Se diagnostican más de 1,2 millones de casos y las muertes relacionadas a esta neoplasia suelen superar las 350 mil cada año (1). En Perú, se reportó que el cáncer de próstata fue la neoplasia maligna más frecuente y la segunda más letal, independientemente de la edad y género (44,3 casos nuevos por cada 1000 habitantes, y 11,4 fallecimientos por cada 1000 habitantes, respectivamente) en el 2020, tendencia que se mantiene si se toma en cuenta solo a varones (5). En adición, en el Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud) se estimó que el cáncer de próstata representó el 3,8% de los años de vida perdidos por muerte prematura causados por tumores malignos en el 2018 (6).

Para reducir las cifras de mortalidad causadas por cáncer de próstata y otras neoplasias, en 2012 se implementó el Plan Esperanza, el cual pretende cubrir los servicios de prevención, detección temprana, diagnóstico definitivo, estadiaje, tratamiento y cuidado paliativo (7). Pese a ello, la tendencia de mortalidad por cáncer de próstata en varones mayores de 50 años se ha incrementado entre los años 2009 y 2016 (10,9% vs 21,8%, respectivamente) (8). Además, el manejo del cáncer de próstata se ha vuelto más complejo con el advenimiento de nuevas formas de subclasificación de grupos de riesgo, y nueva evidencia sobre la eficacia y seguridad de las diferentes modalidades de tratamiento inicial para esta neoplasia (3, 4, 9).

Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer enunciados basados en evidencia con el fin de gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento inicial de cáncer de próstata localizado y localmente avanzado, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad y evitar su progresión a estadios metastásicos.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Varones mayores de 18 años con y sin factores de riesgo para cáncer de próstata.
 - Varones con adenocarcinoma de próstata localizado y localmente avanzado de reciente diagnóstico, sensibles a la castración química, mayores de 18 años.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos generales, médicos internistas, médicos familiares, urólogos, oncólogos, radioterapeutas, médicos residentes de las diversas especialidades, y médicos gestores. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de medicina general, medicina interna, urología, oncología, y radioterapia en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en cáncer de próstata.

El GEG se conformó con fecha 29 de marzo de 2021 y mediante Resolución de IETSI N° 026–IETSI-ESSALUD-2021. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Mariano Jaime Cuentas Jara	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Líder de la guía Especialista Clínico – médico especialista en urología	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Abel Codier Mariaca	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista Clínico – médico especialista en urología	
Luis Alberto Velarde Ponce	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en urología	
Atilio Renan Romero Pinedo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en oncología médica	
Teófilo Livano Yberico	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista Clínico – médico especialista en oncología médica	

Nelson Cuevas Muñoz	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en oncología médica	
Oswaldo Broncano Huasasquiche	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista Clínico – médico especialista en radioterapia oncológica	
Sergio André Goicochea Lugo	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
Carolina Jaqueline Delgado Flores	IETSI, EsSalud	Metodóloga	
Stefany Salvador Salvador	IETSI, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.
Vladimir Santos Sánchez	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	
Lourdes Carrera Acosta	IETSI, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 24 meses previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica,

teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante junio a diciembre del 2020 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fueron varones en riesgo de cáncer de próstata o recientemente diagnosticados con cáncer de próstata
- El tópico de la GPC incluye tamizaje, diagnóstico o tratamiento inicial
- La GPC fue publicada entre enero del 2015 y diciembre del 2020
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura
- La GPC no es adaptada o adoptada
- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (<http://www.agreerust.org/agree-ii/>) (10). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (11).

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 06 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II:

- European Association U [Internet]. European Association of Urology Guidelines: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2020 Edition. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020. [citado el 11 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG131] UK2019 [citado el 11 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>
- Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, Bentzen S, Chang M, Efstathiou J, Greany P, Halvorsen P, Koontz BF, Lawton C, Leyrer CM, Lin D, Ray M, Sandler H. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *J Urol*. 2018 Oct 9: S0022-5347(18)43963-8. doi: 10.1016/j.juro.2018.10.001.
- American Urological Association [Internet]. Early detection of prostate cancer: AUA guideline USA: American Urological Association Education and Research, Inc; 2018

[citado el 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.aunanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline>

- Prostate Cancer Foundation of Australia [Internet]. PSA testing and early management of test-detected prostate cancer. Australia: Cancer Council Australia. 2016 [citado el 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.prostate.org.au/awareness/for-healthcare-professionals/clinical-practice-guidelines-on-psa-testing/>
- Ministerio de Salud [Internet]. Guía Clínica AUGÉ Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más Chile: Subsecretaría de Salud Pública, división de Prevención y Control de Enfermedades, departamento de Manejo Integral de Cáncer y otros Tumores.; 2015 [citado el 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/cancer-de-prostata/recomendaciones-grade/>

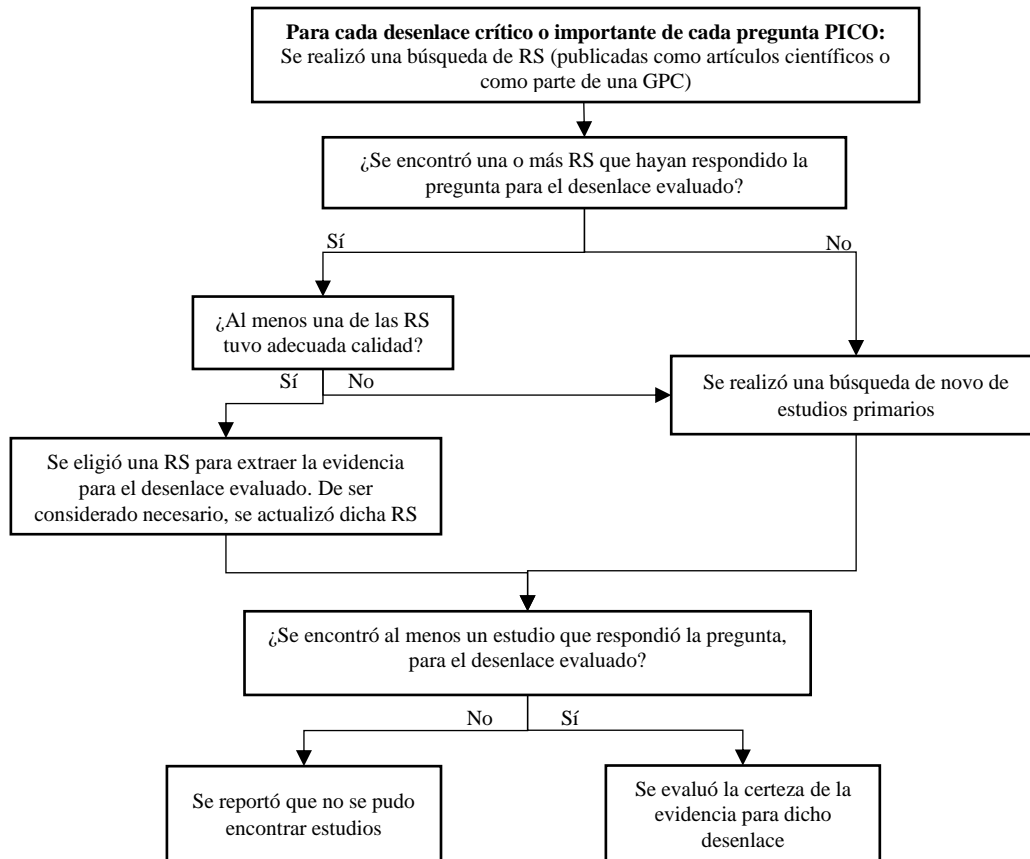
Sin embargo, el GEG consideró que, debido a la antigüedad de algunas GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron Revisiones Sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS *de novo*.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo *II-d (búsqueda de GPC previas)*.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos a través de PubMed. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios

primarios en PubMed. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (12), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en PubMed, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un meta-análisis (MA), que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue, por lo general, realizada cuando la RS seleccionada no evaluó los estudios que incluyó, o cuando la RS

seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y es de esperar que el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (13)
- Los Ensayos Clínicos No Aleatorizados (ECNA) y Estudios Observacionales (EO) fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (14)
- Los EO de exactitud diagnóstica fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (15)

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (16). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings, SoF*) para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología De la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*) (17, 18) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para

las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (19).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica y consenso), consideraciones de implementación (CI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados en nuestro contexto) y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Especialidad
Joel Acuña Gonzáles	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo - Red Asistencial Lambayeque, EsSalud, Chiclayo.	Médico especialista en urología
Daniel Eduardo Hidalgo Cuellar	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – Red Asistencial Lima, EsSalud, Lima.	Médico especialista en urología
Bruno Fernando Vásquez Valdivia	Hospital Víctor Lazarte Echeagaray - Red Asistencial La Libertad, EsSalud, Trujillo.	Médico especialista en urología
José Francisco Sabrera Gremyos	Hospital Nacional Ramiro Priale - Red Asistencial Junín, EsSalud, Huancayo.	Médico especialista en urología
Jorge Ernesto Santillán García Blasquez	Hospital Regional II – Cerro de Pasco – Red Asistencial Pasco, EsSalud, Pasco.	Médico especialista en oncología
José Bladimiro Vásquez Rubio	Sociedad Peruana de Urología	Médico especialista en urología oncológica

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Gerencia Central
Jorge Luis Yu Tang Morales	Gerencia Central de Operaciones, EsSalud
Margot Blas Aedo	Gerencia Central de Prestaciones de Salud, EsSalud
Hector Quispillocla Tavera	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas, EsSalud

i. Revisión externa.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- Dr. Fernando Javier Quiroa Vera, médico cirujano especialista en urología y oncología, Departamento de Urología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Perú.
- Dr. Martín Ángel, médico especialista en oncología médica, Unidad de Tumores Genito Urinarios del Instituto Alexander Fleming, Argentina.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1. En varones adultos, ¿se debería realizar tamizaje de cáncer de próstata?

Introducción

El tamizaje de cáncer de próstata consiste en la medición del antígeno prostático específico (*Prostatic Specific Antigen, PSA*) con o sin tacto rectal y tiene por objetivo detectar casos de cáncer de próstata localizados. Esto con el fin de ofrecer tratamientos con intención curativa y por consiguiente, disminuir la morbimortalidad por esta neoplasia (1).

A pesar de contar con esta estrategia de detección temprana, diversas GPC varían en sus recomendaciones sobre el uso del tamizaje de cáncer de próstata ya que los estudios muestran resultados contradictorios, principalmente, respecto a la reducción de la mortalidad por esta neoplasia (20).

Actualmente, los estudios que dieron lugar a dichas recomendaciones cuentan con un mayor tiempo de seguimiento y se ha publicado nueva evidencia al respecto. Por ello, debido a la incertidumbre sobre los beneficios y riesgos de brindar o no el tamizaje de cáncer de próstata y en quienes debería ofrecerse, se planteó esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Varones adultos con o sin factores de riesgo de cáncer de próstata, sin diagnóstico previo de cáncer de próstata	Tamizaje / No tamizaje	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata • Calidad de vida • Complicaciones y efectos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Se encontraron ocho RS publicadas como artículos científicos: Djulbegovic 2010 (21), Bailey 2011 (22), Lumen 2012 (23), Ilic 2013 (24), Hayes 2014 (25), Pron 2015 (26), Fenton 2018 (27), e Ilic 2018 (28). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Ilic 2018	14/16	Abril de 2018	05 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio) • Incidencia de cáncer de próstata localizado (estadio I y II) • Incidencia de cáncer de próstata avanzado (estadio III y IV) • Calidad de vida • Efectos adversos
Fenton 2018*	5/14	Julio de 2017 y febrero de 2018	03 ECA y 05 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata metastásico • Eventos adversos

Pron 2015*	5/14	Setiembre de 2013	06 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata
Hayes 2014*	3/14	Abril de 2013	02 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata • Eventos adversos
Ilic 2013	15/16	Junio de 2012	05 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio) • Incidencia de cáncer de próstata localizado • Incidencia de cáncer de próstata avanzado
Lumen 2012	7/16	Abril de 2011	02 ECA y 06 ECNA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cancer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata
Bailey 2011*	1/14	No específica fecha de búsqueda	02 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cáncer de próstata
Djulbegovic 2010	9/16	Julio de 2010	06 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata

*Esta RS no realiza MA

Evidencia por cada desenlace:

Subpoblación 1: Tamizaje vs No tamizaje en subgrupo de varones mayores de 18 años sin factores de riesgo:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por cualquier causa:
 - Para este desenlace se contó con seis RS: Djulbegovic 2010 (21), Lumen 2012 (23), Ilic 2013 (24), Pron 2015 (26), Fenton 2018 (27), e Ilic 2018 (28).

- Se decidió tomar como referencia la RS de Ilic 2018 (28), debido a que tuvo mejor calidad metodológica que RS previas (21, 23, 26, 27) según AMSTAR-2, y su búsqueda fue la más reciente de ellas.
- La RS de Ilic 2018 realiza un MA y análisis de sensibilidad en donde se muestran los resultados de los estudios con bajo riesgo de sesgo. Debido a que se requiere realizar una recomendación basados en la mejor evidencia disponible y de menor sesgo, se decidió elaborar la tabla SoF con dichos resultados.
- Para mortalidad, el análisis de sensibilidad incluyó 01 ECA (n=162243): *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* (29).
- La población original del estudio ERSPC fueron varones de 50 a 74 años de ocho países europeos sin diagnóstico previo de cáncer de próstata. Sin embargo, los autores de la RS evaluaron los resultados del grupo de varones de 55 a 69 años.
- La intervención fue el tamizaje de cáncer de próstata con PSA con o sin tacto rectal, y posterior biopsia. El punto de corte de PSA para definir como positivo fue de 2,5 – 4,0 ng/ml. La mayoría de los países realizó el tamizaje cada dos a cuatro años.
- El comparador fue no brindar tamizaje.
- El desenlace de mortalidad por cualquier causa fue evaluado a los 13 años pero los efectos absolutos fueron estimados a 10 años de seguimiento utilizando el riesgo basal en el grupo control del estudio *Cluster Randomised Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP)* (30).
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Ilic 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (abril de 2018).
- Mortalidad por cáncer de próstata:
 - Para este desenlace se contó con ocho RS: Djulbegovic 2010 (21), Bailey 2011 (22), Lumen 2012 (23), Ilic 2013 (24), Hayes 2014 (25), Pron 2015 (26), Fenton 2018 (27), e Ilic 2018 (28).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Ilic 2018 (28) por las razones anteriormente mencionadas.
 - Se decidió elaborar la tabla SoF con los resultados del análisis de sensibilidad por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para mortalidad por cáncer de próstata, el análisis de sensibilidad incluyó 01 ECA (n= 162243): *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* (29).
 - La población, intervención, y comparador fueron descritos previamente.
 - El desenlace de mortalidad por cáncer de próstata fue evaluado a los 13 años en el estudio original. Los autores reportaron los efectos absolutos utilizando los métodos anteriormente mencionados.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Ilic 2018 por la razón anteriormente mencionada.
- Incidencia de cáncer de próstata en cualquier estadio, localizado, y avanzado:
 - Para estos desenlaces se contó con seis (21, 23-28), dos (24, 28), y tres (24, 27, 28) RS, respectivamente.
 - Para los tres desenlaces, se decidió tomar como referencia la RS de Ilic 2018 (28) por las razones anteriormente expuestas.
 - Se decidió elaborar la tabla SoF con los resultados del análisis de sensibilidad por las razones anteriormente expuestas.

- Para estos desenlaces, el análisis de sensibilidad incluyó 01 ECA (n=162243): ERSPC (29).
- La población, intervención, y comparador fueron descritos previamente.
- El desenlace de incidencia de cáncer de próstata en cualquier estadio, localizado y avanzado fue definido como el diagnóstico de cáncer de próstata en estadio del I al IV, del I al II, y del III al IV, respectivamente. Los efectos absolutos se estimaron a 10 años de seguimiento.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Ilic 2018 por la razón anteriormente mencionada.
- Calidad de vida:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Ilic 2018 (28).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Ilic 2018 (28) por las razones anteriormente expuestas y por ser la única RS que evaluó dicho desenlace.
 - Se decidió elaborar la tabla SoF con los resultados del análisis de sensibilidad por las razones anteriormente expuestas.
 - Para estos desenlaces, el análisis de sensibilidad incluyó 01 ECA (n=1088): se utilizó el brazo final del estudio ERSPC (31).
 - La población, intervención, y comparador fueron descritos previamente.
 - El desenlace de calidad de vida fue medido con la escala *Short Form-6 dimension* (SF-6D), en la cual mientras mayor puntaje se obtenga significa una mejor calidad de vida. Para este desenlace, se contó con un seguimiento de 13 años de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Ilic 2018 por la razón anteriormente mencionada.
- Complicaciones y efectos adversos:
 - Para estos desenlaces se contó con tres RS: Hayes 2014 (25), Fenton 2018 (27), e Ilic 2018 (28).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Ilic 2018 (28) por tener la mayor calidad metodológica y haber realizado la búsqueda más recientemente.
 - Los autores de la RS no realizan un MA para los desenlaces de complicaciones y efectos adversos.
 - Para el desenlace de complicaciones relacionadas con la biopsia, la RS incluyó 01 EO de cohorte (n=1147): se utilizó el *Prostate Biopsy Effects cohort*, el cual es un estudio derivado del estudio CAP. El desenlace fue evaluado a los 35 días de seguimiento.
 - Para el desenlace de complicaciones relacionadas al tratamiento de cáncer de próstata, la RS incluyó 01 EO de cohorte (n=1643): se utilizó el *Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtectT)*, el cual es un estudio que utilizó un subgrupo de pacientes del estudio CAP. El desenlace fue evaluado a los seis años de seguimiento.
 - Para el desenlace de falsos positivos, la RS incluyó 01 EO de cohorte (n=61000): estudio derivado del ERSPC. El desenlace fue evaluado a un año.
 - Para el desenlace de falsos negativos, la RS incluyó 01 EO de cohorte (n=2950): Prostate Cancer Prevention Trial. El desenlace fue evaluado a los siete años de seguimiento.
 - Para el desenlace de ansiedad debido al diagnóstico de cáncer, la RS no reportó estudios de evidencia directa. Los autores informaron sobre los resultados de dos estudios que evaluaron el efecto de la ansiedad debido al diagnóstico de

cáncer. Se incluyó 02 estudios observacionales: un estudio realizado en Suecia (n=4,3 millones) y otro en Estados Unidos (n=343000). El desenlace fue evaluado a un seguimiento menor de un año.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Ilic 2018 por la razón anteriormente mencionada.

Subpoblación 2: Tamizaje vs No tamizaje en subgrupo de varones mayores de 18 años con al menos un factor de riesgo para cáncer de próstata:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por cualquier causa:
 - Para este desenlace se contó la RS de Ilic 2018 (28), en la cual refieren proporcionar resultados para el subgrupo de pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata (afrodescendientes, historia familiar de cáncer de próstata, y bajo nivel socioeconómico). Sin embargo, no se muestran en la publicación de dicha RS.
 - La RS de Ilic 2018 (28) sirvió como cuerpo de evidencia para el desarrollo de una recomendación rápida: Tikkinen 2018 (20). La recomendación rápida de Tikkinen realiza un cálculo de los efectos absolutos utilizando los efectos relativos encontrados en el ECA de menor riesgo de sesgo (ERSPC) y adaptándolo al riesgo basal de los grupos con factores de riesgo para cáncer de próstata que fueron reportados por los brazos final y de Suiza del ECA ERSPC, y del ECA PLCO. Por ello, se decidió tomar la de Tikkinen 2018 (20) como cuerpo de evidencia para este desenlace.
 - La población de riesgo para la cual se reportaron los efectos fueron varones con bajo nivel socioeconómico.
 - La intervención, comparador y definición de este desenlace fueron descritos previamente.
- Mortalidad por cáncer de próstata:
 - Para este desenlace se decidió tomar la recomendación rápida de Tikkinen 2018 (20) por las razones antes mencionadas.
 - La población de riesgo para la cual se reportaron los efectos fueron varones afrodescendientes y varones con bajo nivel socioeconómico.
 - La intervención, comparador y definición de este desenlace fueron descritos previamente.
- Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio):
 - Para este desenlace se decidió tomar la recomendación rápida de Tikkinen 2018 (20) por las razones antes mencionadas.
 - La población de riesgo para la cual se reportaron los efectos fueron varones afrodescendientes y con historia familiar de cáncer de próstata.
 - La intervención, comparador y definición de este desenlace fueron descritos previamente.
- Incidencia de cáncer de próstata localizado:
 - Para este desenlace se decidió tomar la recomendación rápida de Tikkinen 2018 (20) por las razones antes mencionadas.
 - La población de riesgo para la cual se reportaron los efectos fueron varones con historia familiar de cáncer de próstata.

- La intervención, comparador y definición de este desenlace fueron descritos previamente.
- Calidad de vida:
 - No se encontraron RS que aborden este desenlace.
- Complicaciones y efectos adversos:
 - Para estos desenlaces se contó como referencia la RS de Ilic 2018 por las razones previamente mencionadas.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Subpoblación 1: Tamizaje vs No tamizaje en subgrupo de varones mayores de 18 años sin factores de riesgo:

Población: Varones mayores de 18 años sin factores de riesgo Intervención: Tamizaje de cáncer de próstata Comparador: No tamizaje de cáncer de próstata Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad por cualquier causa: RS de Ilic 2018 (28) ● Mortalidad por cáncer de próstata: RS de Ilic 2018 (28) ● Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio, localizado, avanzado): RS de Ilic 2018 (28) ● Calidad de vida: RS de Ilic 2018 (28) ● Complicaciones y efectos adversos: RS de Ilic 2018 (28) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Tamizaje	No tamizaje	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)*	Certeza	Importancia
Mortalidad por cualquier causa a 13 años	1 ECA	NR/72 891 (12,9%)	NR/89 352 (12,9%)	RTI: 1,00 (0,98 a 1,02)	0 por 1000 (de 3 menos a 3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de próstata a 13 años	1 ECA	NR/72 891 (2,0%)	NR/89 352 (3,0%)	RTI: 0,79 (0,69 a 0,91)	01 menos por 1000 (de 1 menos a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio) a 13 años	1 ECA	NR/72 891 (50,0%)	NR/89 352 (32,0%)	RTI: 1,57 (1,57 a 1,62)	18 más por 1000 (de 16 más a 20 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de próstata localizado a 13 años	1 ECA	NR/72 891 (33,0%)	NR/89 352 (19,0%)	RR: 1,79 (1,68 a 1,82)	14 más por 1000 (de 13 menos a 16 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de próstata avanzado a 13 años	1 ECA	NR/72 891 (10,0%)	NR/89 352 (13,0%)	RR: 0,75 (0,69 a 0,82)	03 menos por 1000 (de 4 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE
Calidad de vida (escala SF-6D) a 13 años	1 ECA	Media: 0,75 puntos	Media: 0,76 puntos	-	DM: -0,01 puntos (-0,01 a +0,02)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Daños:							

Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	Certeza	Importancia
Complicaciones relacionadas a la biopsia a 35 días	1 EO	Si a 1000 varones se les realizara el tamizaje de cáncer de próstata en vez de no realizarlo, 94 más tendrían sangrado en semen, 67 más tendrían hematuria, 45 más tendrían dolor, 19 más tendrían fiebre, y 01 más sería hospitalizado por sepsis.	⊕○○○ MUY BAJA ^c	CRÍTICO
Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer a 6 años	1 EO	Si a 1000 varones se les realizara el tamizaje de cáncer de próstata en vez de no realizarlo, 03 más tendrían incontinencia urinaria, y 25 más tendrían disfunción eréctil.	⊕○○○ MUY BAJA ^c	IMPORTANTE
Falsos positivos	1 EO	Para un punto de corte de PSA de ≥ 4 ng/ml, la frecuencia de falsos positivos fue 66,5%, 66,0%, y 63,0% en el primer, segundo, y tercer tamizaje, respectivamente.	⊕⊕○○ BAJA ^d	IMPORTANTE
Falsos negativos	1 EO	Para un punto de corte de PSA de ≤ 4 ng/ml y edad de 62-91 años, 15,2% fue diagnosticado con cáncer de próstata durante el seguimiento, y 2,3% desarrollo cáncer con un puntaje de Gleason ≥ 7 .	⊕○○○ MUY BAJA ^e	IMPORTANTE
Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer al año o menos	2 EO	Ansiedad se asoció a riesgo de suicidio (RR: 2,6, IC 95%: 2,1 a 3,0) y eventos cardiovasculares (RR:1,3, IC 95%: 1,3 a 1,3) durante el primer año luego del diagnóstico. Otro estudio no encontró asociación con suicidio pero sí con eventos cardiovasculares durante el primer mes luego del diagnóstico (RR: 1,55, IC 95%: 1,3 a 1,8).	⊕○○○ MUY BAJA ^f	IMPORTANTE

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; **EO:** Estudio observacional; **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%; **RTI:** Razón de tasa de incidencia (persona-año); **RR:** Razón de riesgo; **DM:** Diferencia de medias; **NR:** No reportado.

***Nota:** Los autores presentaron los efectos relativos reportados por el estudio al tiempo de seguimiento más largo (13 años), los efectos absolutos fueron calculados a 10 años de seguimiento y utilizando el riesgo basal en el grupo control del estudio *Cluster Randomised Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP)*.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo de selección y cegamiento.
- Se disminuyó un nivel de evidencia debido a evidencia indirecta.
- Incertidumbre sobre el estimado.
- Cohorte que evalúa frecuencia de falsos positivos derivada de un ECA.
- Posible sesgo por datos incompletos, solo 2950 de 3568 varones con PSA negativo completaron el estudio.
- Cohortes no derivadas de ECA. Se disminuyó un nivel de evidencia debido a riesgo de sesgo de confusión residual.

Subpoblación 2: Tamizaje vs No tamizaje en subgrupo de varones mayores de 18 años con al menos un factor de riesgo:

<p>Población: Varones mayores de 18 años con al menos un factor de riesgo Intervención: Tamizaje de cáncer de próstata Comparador: No tamizaje de cáncer de próstata Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa: Recomendación rápida de Tikkinen 2018 (20), basado en la RS de Ilic 2018 (28) • Mortalidad por cáncer de próstata: Recomendación rápida de Tikkinen 2018 (20), basado en la RS de Ilic 2018 (28) • Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio, localizado, avanzado): Recomendación rápida de Tikkinen 2018 (20), basado en la RS de Ilic 2018 (28) • Incidencia de cáncer de próstata localizado: Recomendación rápida de Tikkinen 2018 (20), basado en la RS de Ilic 2018 (28) • Complicaciones y efectos adversos: RS de Ilic 2018 (28) 					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos encontrados*	Certeza	Importancia

Mortalidad por cualquier causa a 13 años	1 ECA	NR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Varones afrodescendientes: NR ▪ Varones con historia familiar de cáncer de próstata: NR ▪ Varones con bajo nivel socioeconómico: 04 menos por 1000 (de 10 menos a 0) 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Mortalidad por cáncer de próstata a 13 años	1 ECA	NR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Varones afrodescendientes: 01 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) ▪ Varones con historia familiar de cáncer de próstata: NR ▪ Varones con bajo nivel socioeconómico: 01 menos por 1000 (de 1 menos a 0) 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio) a 13 años	1 ECA	NR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Varones afrodescendientes: 29 más por 1000 (de 26 más a 32 más) ▪ Varones con historia familiar de cáncer de próstata: 29 más por 1000 (de 26 más a 31 más) ▪ Varones con bajo nivel socioeconómico: NR 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE
Incidencia de cáncer de próstata localizado a 13 años	1 ECA	NR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Varones afrodescendientes: NR ▪ Varones con historia familiar de cáncer de próstata: 19 más por 1000 (de 17 más a 21 más) ▪ Varones con bajo nivel socioeconómico: NR 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	Certeza	Importancia	
Complicaciones relacionadas a la biopsia a 35 días	1 EO	Si a 1000 varones se les realizara el tamizaje de cáncer de próstata en vez de no realizarlo, 94 más tendrían sangrado en semen, 67 más tendrían hematuria, 45 más tendrían dolor, 19 más tendrían fiebre, y 01 más sería hospitalizado por sepsis.	⊕○○○ MUY BAJA ^b	CRÍTICO	
Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer a 6 años	1 EO	Si a 1000 varones se les realizara el tamizaje de cáncer de próstata en vez de no realizarlo, 03 más tendrían incontinencia urinaria, y 25 más tendrían disfunción eréctil.	⊕○○○ MUY BAJA ^b	IMPORTANTE	
Falsos positivos	1 EO	Para un punto de corte de PSA de ≥ 4 ng/ml, la frecuencia de falsos positivos fue 66,5%, 66,0%, y 63,0% en el primer, segundo, y tercer tamizaje, respectivamente.	⊕⊕○○ BAJA ^c	IMPORTANTE	
Falsos negativos	1 EO	Para un punto de corte de PSA de ≤ 4 ng/ml y edad de 62-91 años, 15,2% fue diagnosticado con cáncer de próstata durante el seguimiento, y 2,3% desarrollo cáncer con un puntaje de Gleason ≥ 7 .	⊕○○○ MUY BAJA ^d	IMPORTANTE	
Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer al año o menos	2 EO	Ansiedad se asoció a riesgo de suicidio (RR: 2,6, IC 95%: 2,1 a 3,0) y eventos cardiovasculares (RR:1,3; IC 95%: 1,3 a 1,3) durante el primer año luego del diagnóstico. Otro estudio no encontró asociación con suicidio pero sí con eventos cardiovasculares durante el primer mes luego del diagnóstico (RR: 1,55; IC 95%: 1,3 a 1,8).	⊕○○○ MUY BAJA ^e	IMPORTANTE	
<p>ECA: Ensayo clínico aleatorizado; EO: Estudio observacional; NR: No reportado; RR: Riesgo relativo.</p> <p>*Nota: Los autores de la recomendación rápida calcularon los efectos absolutos utilizando los efectos relativos encontrados en el ECA de menor riesgo de sesgo (ERSPC) y adaptándolo al riesgo basal de los grupos con factores de riesgo para cáncer de próstata.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo de selección y cegamiento.</p> <p>b. Incertidumbre sobre el estimado.</p> <p>c. Cohorte que evalúa frecuencia de falsos positivos derivada de un ECA.</p> <p>d. Posible sesgo por datos incompletos, solo 2950 de 3568 varones con PSA negativo completaron el estudio.</p> <p>e. Cohortes no derivadas de ECA. Se disminuyó un nivel de evidencia debido a riesgo de sesgo de confusión residual.</p>					

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Subpoblación 1: Tamizaje vs No tamizaje en subgrupo de varones mayores de 18 años en población general sin factores de riesgo:

Presentación:

Pregunta 1: En varones adultos, ¿se debería realizar tamizaje de cáncer de próstata?	
Población - Subgrupo:	Varones adultos (mayores de 18 años) sin factores de riesgo
Intervenciones a comparar:	Intervención: Tamizaje Comparador: No tamizaje
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata • Calidad de vida • Complicaciones y efectos adversos
Escenario:	EsSalud: atención primaria de salud en todos los niveles con especial énfasis en el nivel primario de atención.
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Para población sin factores de riesgo: El tamizaje incrementó la detección de casos de cáncer de próstata en cualquier estadio y cáncer de próstata localizado. Además, disminuyó modestamente la mortalidad debida específicamente al cáncer de próstata. Sin embargo, no se encontró diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni calidad de vida entre aquellos tamizados y aquellos no tamizados. Por ello, la magnitud de estos beneficios se consideró pequeña.
	Mortalidad por cualquier causa	01 ECA	RTI: 1,0 (0,98 a 1,02)	0 por 1000 (de 3 menos a 3 más)	
	Mortalidad por cáncer de próstata	01 ECA	RTI: 0,79 (0,69 a 0,91)	01 menos por 1000 (de 01 menos a 0)	
	Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)	01 ECA	RTI: 1,57 (1,51 a 1,62)	18 más por 1000 (de 16 mas a 20 más)	
	Incidencia de cáncer de próstata localizado	01 ECA	RR: 1,79 (1,68 a 1,82)	14 más por 1000 (de 13 mas a 16 más)	
	Incidencia de cáncer de próstata avanzado	01 ECA	RR: 0,75 (0,69 a 0,82)	03 menos por 1000 (de 04 menos a 02 menos)	
	Calidad de vida (escala SF-6D)	01 ECA	-	DM: 0,01 puntos menos (0,01 puntos menos a 0,02 puntos más)	

Daños:																				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																	
<p>○ Grande</p> <p>● Moderado</p> <p>○ Pequeño</p> <p>○ Trivial</p> <p>○ Varía</p> <p>○ Se desconoce</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">Complicaciones relacionadas a la biopsia</td> <td style="vertical-align: top;">01 EO</td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ● 94 más por 1000 con rastros de sangre en el semen. ● 67 más por 1000 con hematuria. ● 45 más por 1000 con dolor. ● 19 más por 1000 con fiebre. ● 01 más por 1000 hospitalizado por sepsis. </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer</td> <td style="vertical-align: top;">01 EO</td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ● 03 más por 1000 con incontinencia urinaria. ● 25 más por 1000 con disfunción eréctil. </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Falsos positivos</td> <td style="vertical-align: top;">01 EO</td> <td style="vertical-align: top;">66,5%, 66,0%, y 63,0% en el primer, segundo, y tercer tamizaje, respectivamente.</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Falsos negativos</td> <td style="vertical-align: top;">01 EO</td> <td style="vertical-align: top;">15,2% fue diagnosticado con cáncer de próstata durante el seguimiento, y 2,3% desarrollo cáncer con un puntaje de Gleason ≥ 7</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer</td> <td style="vertical-align: top;">02 EO</td> <td style="vertical-align: top;">Incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 1,30; RR: 1,55).</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Diferencia (IC 95%)	Complicaciones relacionadas a la biopsia	01 EO	<ul style="list-style-type: none"> ● 94 más por 1000 con rastros de sangre en el semen. ● 67 más por 1000 con hematuria. ● 45 más por 1000 con dolor. ● 19 más por 1000 con fiebre. ● 01 más por 1000 hospitalizado por sepsis. 	Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer	01 EO	<ul style="list-style-type: none"> ● 03 más por 1000 con incontinencia urinaria. ● 25 más por 1000 con disfunción eréctil. 	Falsos positivos	01 EO	66,5%, 66,0%, y 63,0% en el primer, segundo, y tercer tamizaje, respectivamente.	Falsos negativos	01 EO	15,2% fue diagnosticado con cáncer de próstata durante el seguimiento, y 2,3% desarrollo cáncer con un puntaje de Gleason ≥ 7	Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer	02 EO	Incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 1,30; RR: 1,55).	<p>El GEG consideró que si bien las complicaciones relacionadas a la biopsia serían relativamente frecuentes pero tratables en la mayoría de los pacientes, las complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer podrían tener un impacto importante en la salud sexual y reproductiva por la posible disfunción eréctil, los cuales pueden ser de difícil manejo.</p> <p>Además, la frecuencia de falsos positivos fue considerada relativamente alta, lo cual conllevaría a potenciales complicaciones relacionadas a la biopsia o tratamiento cuando realmente el procedimiento era innecesario.</p> <p>En base a lo anterior, el GEG consideró que los potenciales riesgos serían moderados.</p>
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Diferencia (IC 95%)																		
Complicaciones relacionadas a la biopsia	01 EO	<ul style="list-style-type: none"> ● 94 más por 1000 con rastros de sangre en el semen. ● 67 más por 1000 con hematuria. ● 45 más por 1000 con dolor. ● 19 más por 1000 con fiebre. ● 01 más por 1000 hospitalizado por sepsis. 																		
Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer	01 EO	<ul style="list-style-type: none"> ● 03 más por 1000 con incontinencia urinaria. ● 25 más por 1000 con disfunción eréctil. 																		
Falsos positivos	01 EO	66,5%, 66,0%, y 63,0% en el primer, segundo, y tercer tamizaje, respectivamente.																		
Falsos negativos	01 EO	15,2% fue diagnosticado con cáncer de próstata durante el seguimiento, y 2,3% desarrollo cáncer con un puntaje de Gleason ≥ 7																		
Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer	02 EO	Incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 1,30; RR: 1,55).																		

Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																																						
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																				
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>outcomes</i>)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad por cualquier causa</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por cáncer de próstata</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Incidencia de cáncer de próstata localizado</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Incidencia de cáncer de próstata avanzado</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Complicaciones relacionadas con la biopsia</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Falsos positivos</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Falsos negativos</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia	Mortalidad por cualquier causa	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Mortalidad por cáncer de próstata	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	Incidencia de cáncer de próstata localizado	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	Incidencia de cáncer de próstata avanzado	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	Calidad de vida	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	Complicaciones relacionadas con la biopsia	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	Falsos positivos	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	Falsos negativos	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	<p>Para la certeza general de la evidencia, se consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza general fue muy baja.</p>
	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia																																			
	Mortalidad por cualquier causa	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																																			
	Mortalidad por cáncer de próstata	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																																			
	Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE																																			
	Incidencia de cáncer de próstata localizado	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE																																			
	Incidencia de cáncer de próstata avanzado	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE																																			
	Calidad de vida	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																																			
	Complicaciones relacionadas con la biopsia	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO																																			
	Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																																			
Falsos positivos	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																																				
Falsos negativos	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																																				
Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																																				
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																																						
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes.																																				
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																																						
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>En población sin factores de riesgo: El GEG consideró que los potenciales riesgos serían mayores que los beneficios. Esto teniendo en cuenta la frecuencia y severidad de los potenciales daños, los cuales podrían ser mayores si se brindara la intervención de manera sistemática; y que no se encontró beneficio importante en outcomes críticos como mortalidad. Por la certeza de evidencia baja, se consideró que el balance posiblemente favorece al comparador.</p>																																				

Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos pequeños <input type="radio"/> Ahorros pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador: Cada tamizaje con PSA tiene un costo aproximado de 30 a 40 soles.</p>	<p>El GEG consideró que los costos podrían variar dependiendo de la frecuencia con la que se brinde el tamizaje pero que de igual manera implicaría un gasto moderado en comparación con no darlo.</p>
Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG consideró que un programa de tamizaje disminuiría inequidad, ya que, al descentralizar la atención, todos los asegurados tendrían la oportunidad de ser tamizados.</p>
Aceptabilidad: Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>Personal de salud: En vista de la evidencia presentada, podría haber variabilidad en la decisión de ofrecer un tamizaje a población general luego de haber informado adecuadamente sobre los potenciales beneficios y daños.</p> <p>Pacientes: Se consideró que la aceptabilidad podría ser variable entre los pacientes.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el realizar tamizaje a todos los asegurados podría ser factible. Para que la intervención sea factible se debe contar con reactivos para PSA en los laboratorios o sistemas para de referencia de muestras biológicas para pruebas complementarias.</p>

Subpoblación 2: Tamizaje vs No tamizaje en subgrupo de varones mayores de 18 años con factores de riesgo para cáncer de próstata:

Presentación:

Pregunta 1: En varones adultos, ¿se debería realizar tamizaje de cáncer de próstata?	
Población - Subgrupo:	Varones adultos (mayores de 18 años) con al menos un factor de riesgo para cáncer de próstata
Intervenciones a comparar:	Intervención: Tamizaje Comparador: No tamizaje
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa • Mortalidad por cáncer de próstata • Incidencia de cáncer de próstata • Calidad de vida • Complicaciones y efectos adversos
Escenario:	EsSalud: atención primaria de salud en todos los niveles con especial énfasis en el nivel primario de atención.
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:																						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																						
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Efectos calculados a 10 años de seguimiento para población en riesgo proporcionados por la recomendación rápida de Tikkinen 2018 (20).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="text-align: center;">Efectos absolutos en afrodescendientes (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Efectos absolutos en varones con historia familiar (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Efectos absolutos en varones con bajo nivel socioeconómico-educativo (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad por cualquier causa</td> <td style="text-align: center;">NR</td> <td style="text-align: center;">NR</td> <td style="text-align: center;">04 menos por 1000 (de 10 menos a 0)</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por cáncer de próstata</td> <td style="text-align: center;">01 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)</td> <td style="text-align: center;">NR</td> <td style="text-align: center;">01 menos por 1000 (de 1 menos a 0)</td> </tr> <tr> <td>Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)</td> <td style="text-align: center;">29 más por 1000 (de 26 más a 32 más)</td> <td style="text-align: center;">29 más por 1000 (de 26 más a 31 más)</td> <td style="text-align: center;">NR</td> </tr> <tr> <td>Incidencia de cáncer de próstata localizado</td> <td style="text-align: center;">NR</td> <td style="text-align: center;">19 más por 1000 (de 17 más a 21 más)</td> <td style="text-align: center;">NR</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Efectos absolutos en afrodescendientes (IC 95%)	Efectos absolutos en varones con historia familiar (IC 95%)	Efectos absolutos en varones con bajo nivel socioeconómico-educativo (IC 95%)	Mortalidad por cualquier causa	NR	NR	04 menos por 1000 (de 10 menos a 0)	Mortalidad por cáncer de próstata	01 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	NR	01 menos por 1000 (de 1 menos a 0)	Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)	29 más por 1000 (de 26 más a 32 más)	29 más por 1000 (de 26 más a 31 más)	NR	Incidencia de cáncer de próstata localizado	NR	19 más por 1000 (de 17 más a 21 más)	NR	<p>Para población con al menos un factor de riesgo: La RS de Ilic 2018 no proporcionó resultados para el subgrupo de pacientes con factores de riesgo para cáncer de próstata (varones con historia familiar de cáncer de próstata, ser afrodescendiente, y estado socioeconómico bajo). Sin embargo, la RS de Ilic 2018 sirvió como cuerpo de evidencia para una recomendación rápida sobre el uso de tamizaje para cáncer de próstata publicada en 2018 por Tikkinen et al. (20). En dicha recomendación rápida se calcularon los efectos para la población de riesgo a partir de los datos proporcionados por Ilic et al.</p> <p>El GEG consideró que riesgo de desarrollar cáncer de próstata y que este sea más agresivo es mayor en este grupo de varones (1). Por ello, un incremento en la frecuencia de detección de cáncer de próstata y la disminución de mortalidad sería más beneficiosa en estos grupos de riesgo. Por ello, se consideró que el beneficio sería moderado para este grupo de varones.</p>
Desenlaces (outcomes)	Efectos absolutos en afrodescendientes (IC 95%)	Efectos absolutos en varones con historia familiar (IC 95%)	Efectos absolutos en varones con bajo nivel socioeconómico-educativo (IC 95%)																			
Mortalidad por cualquier causa	NR	NR	04 menos por 1000 (de 10 menos a 0)																			
Mortalidad por cáncer de próstata	01 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	NR	01 menos por 1000 (de 1 menos a 0)																			
Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)	29 más por 1000 (de 26 más a 32 más)	29 más por 1000 (de 26 más a 31 más)	NR																			
Incidencia de cáncer de próstata localizado	NR	19 más por 1000 (de 17 más a 21 más)	NR																			

Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																	
○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Complicaciones relacionadas a la biopsia</td> <td>01 EO</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 94 más por 1000 con rastros de sangre en el semen. • 67 más por 1000 con hematuria. • 45 más por 1000 con dolor. • 19 más por 1000 con fiebre. • 01 más por 1000 hospitalizado por sepsis. </td> </tr> <tr> <td>Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer</td> <td>01 EO</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 03 más por 1000 con incontinencia urinaria. • 25 más por 1000 con disfunción eréctil. </td> </tr> <tr> <td>Falsos positivos</td> <td>01 EO</td> <td>66,5%, 66,0%, y 63,0% en el primer, segundo, y tercer tamizaje, respectivamente.</td> </tr> <tr> <td>Falsos negativos</td> <td>01 EO</td> <td>15,2% fue diagnosticado con cáncer de próstata durante el seguimiento, y 2,3% desarrollo cáncer con un puntaje de Gleason ≥ 7</td> </tr> <tr> <td>Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer</td> <td>02 EO</td> <td>Incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 1,30; RR: 1,55).</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Diferencia (IC 95%)	Complicaciones relacionadas a la biopsia	01 EO	<ul style="list-style-type: none"> • 94 más por 1000 con rastros de sangre en el semen. • 67 más por 1000 con hematuria. • 45 más por 1000 con dolor. • 19 más por 1000 con fiebre. • 01 más por 1000 hospitalizado por sepsis. 	Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer	01 EO	<ul style="list-style-type: none"> • 03 más por 1000 con incontinencia urinaria. • 25 más por 1000 con disfunción eréctil. 	Falsos positivos	01 EO	66,5%, 66,0%, y 63,0% en el primer, segundo, y tercer tamizaje, respectivamente.	Falsos negativos	01 EO	15,2% fue diagnosticado con cáncer de próstata durante el seguimiento, y 2,3% desarrollo cáncer con un puntaje de Gleason ≥ 7	Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer	02 EO	Incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 1,30; RR: 1,55).	El GEG consideró que la magnitud de los daños sería moderada, al igual que en el grupo de varones pertenecientes a la población general.
	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Diferencia (IC 95%)																	
	Complicaciones relacionadas a la biopsia	01 EO	<ul style="list-style-type: none"> • 94 más por 1000 con rastros de sangre en el semen. • 67 más por 1000 con hematuria. • 45 más por 1000 con dolor. • 19 más por 1000 con fiebre. • 01 más por 1000 hospitalizado por sepsis. 																	
	Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer	01 EO	<ul style="list-style-type: none"> • 03 más por 1000 con incontinencia urinaria. • 25 más por 1000 con disfunción eréctil. 																	
	Falsos positivos	01 EO	66,5%, 66,0%, y 63,0% en el primer, segundo, y tercer tamizaje, respectivamente.																	
	Falsos negativos	01 EO	15,2% fue diagnosticado con cáncer de próstata durante el seguimiento, y 2,3% desarrollo cáncer con un puntaje de Gleason ≥ 7																	
Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer	02 EO	Incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 1,30; RR: 1,55).																		

Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad por cualquier causa</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad por cáncer de próstata</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Incidencia de cáncer de próstata localizado</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Complicaciones relacionadas con la biopsia</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Falsos positivos</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Falsos negativos</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad por cualquier causa	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Mortalidad por cáncer de próstata	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	Incidencia de cáncer de próstata localizado	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	Complicaciones relacionadas con la biopsia	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	Falsos positivos	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	Falsos negativos	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	<p>Para la certeza general de la evidencia, se consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza general fue muy baja.</p>
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																													
	Mortalidad por cualquier causa	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																													
	Mortalidad por cáncer de próstata	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																													
	Incidencia de cáncer de próstata (cualquier estadio)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE																													
	Incidencia de cáncer de próstata localizado	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE																													
	Complicaciones relacionadas con la biopsia	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO																													
	Complicaciones relacionadas al tratamiento del cáncer	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																													
	Falsos positivos	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE																													
Falsos negativos	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																														
Ansiedad debido al diagnóstico de cáncer	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																														
Desenlaces importantes para los pacientes:																																
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí 		El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes.																														
Balance de los efectos:																																
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 		En población con al menos un factor de riesgo: El GEG consideró que los potenciales beneficios del uso de las estrategias de tamizaje de cáncer de próstata podrían ser mayores o equiparables a los potenciales daños. Al ser la certeza de evidencia baja, se consideró que el balance posiblemente favorece a la intervención.																														
Uso de recursos:																																
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?																																
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos pequeños ○ Ahorros pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía 	Gastos de la intervención frente al comparador: Cada tamizaje con PSA tiene un costo aproximado de 30 a 40 soles.	El GEG consideró que los costos podrían variar dependiendo de la frecuencia con la que se brinde el tamizaje pero que de igual manera implicaría un gasto moderado en comparación con no darlo.																														

<input type="radio"/> Se desconoce		
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input checked="" type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que un programa de tamizaje disminuiría inequidad, ya que, al descentralizar la atención, todos los asegurados tendrían la oportunidad de ser tamizados.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: La mayoría de los profesionales estaría de acuerdo con ofrecer un tamizaje a población general luego de haber informado adecuadamente sobre los potenciales beneficios y daños a población con riesgo incrementado de cáncer de próstata.</p> <p>Pacientes: Se consideró que aquellos que pertenezcan al grupo de riesgo valorarán más realizarse el tamizaje y aceptar los potenciales riesgos en comparación a aquellos que no pertenecen al grupo de riesgo.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el realizar tamizaje a todos los asegurados podría ser factible. Para que la intervención sea factible se debe contar con reactivos para PSA en los laboratorios o sistemas de referencia de muestras biológicas para pruebas complementarias.

Resumen de los juicios:

Subpoblación 1: Tamizaje vs No tamizaje en subgrupo de varones mayores de 18 años sin factores de riesgo:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Subpoblación 2: Tamizaje vs No tamizaje en subgrupo de varones mayores de 18 años con factores de riesgo para cáncer de próstata:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Los beneficios se consideraron pequeños dada la pequeña reducción de mortalidad específica por cáncer de próstata y la modesta detección de casos de cáncer de próstata. En contraste, los daños se consideraron moderados debido a que son relativamente frecuentes y por conllevar complicaciones de difícil manejo si se brindara el tamizaje de manera sistemática. En base a que los daños podrían ser mayores que los beneficios, el balance posiblemente favorece al comparador. Por este motivo, se optó por emitir una recomendación en contra del uso sistemático del tamizaje y orientar a que la decisión de realizarlo sea de forma individualizada.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que la certeza de evidencia fue muy baja, los costos podrían ser moderados, y la aceptabilidad podría ser muy variable entre los pacientes y el personal de salud, por lo que la decisión de realizar el tamizaje sería individualizada luego de informar los beneficios y daños. Por ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea condicional.</p>	<p>En varones adultos sin factores de riesgo para cáncer de próstata, sugerimos no realizar sistemáticamente el tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático específico (<i>Prostatic Specific Antigen, PSA</i>) y/o tacto rectal. La decisión de realizar el tamizaje debe ser individualizada, luego de informar sobre los beneficios y daños al paciente.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>Dirección: Los beneficios se consideraron moderados ya que la reducción de la mortalidad y frecuencia de detección serían mayores en varones con al menos un factor que incrementa el riesgo de cáncer de próstata como ser afrodescendiente o tener historia familiar de cáncer de próstata. Si bien los daños fueron también se consideraron moderados por la frecuencia de las complicaciones y su difícil manejo, el GEG consideró que este grupo de varones tendría una mayor aceptabilidad al tamizaje ya que valoraría más detectar oportunamente esta neoplasia, en quienes incluso podría ser más agresiva. Por ello, se decidió emitir una recomendación a favor.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue muy baja, los costos podrían ser aceptables para los beneficios encontrados en varones con al menos un factor de riesgo. Además, la mayoría de los profesionales de salud y pacientes estaría de acuerdo con brindar y recibir el tamizaje. Por ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea fuerte.</p>	<p>En varones adultos con al menos un factor de riesgo para cáncer de próstata (afrodescendientes o historia familiar de cáncer de próstata), recomendamos realizar el tamizaje de cáncer de próstata con PSA, el cual se puede complementar con tacto rectal a criterio del médico tratante.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>Los ECA de la RS de Ilic 2018 incluyen pacientes desde los 45 a 80 años (28). En base a ello y a lo propuesto por diversas GPC, el GEG consensuó que se debe considerar informar sobre los beneficios y daños del tamizaje a varones a partir de los 45 años si presentan al menos un factor de riesgo, (3, 32), a varones entre 55 a 69 años sin factores de riesgo (20, 28, 33); y que se tome una decisión individualizada para ofrecer el tamizaje a varones de 70 a más años teniendo en cuenta las comorbilidades y expectativa de vida del paciente.</p>	<p>Respecto al grupo etario al cual brindar tamizaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informe sobre los beneficios y daños del tamizaje a varones partir de los 45 años si tienen algún factor de riesgo. • Informe sobre los beneficios y daños del tamizaje a varones de entre 55 a 69 años sin factores de riesgo. • Tome una decisión individualizada para ofrecer tamizaje a varones de 70 a más años, teniendo en cuenta las comorbilidades y expectativa de vida del paciente.
<p>La frecuencia en la que se realizó el tamizaje fue variable entre los ECA incluidos por la RS de Ilic 2018 (28). Por tal motivo el GEG consensuó que para decidir la frecuencia del tamizaje se considere la presencia de factores de riesgo y las preferencias del paciente.</p>	<p>En varones en quienes se decida realizar el tamizaje de cáncer de próstata y se obtenga un resultado negativo, considerar realizar el tamizaje anualmente o cada dos a cuatro años. Para decidir la frecuencia del tamizaje considere la presencia de factores de riesgo, y preferencias del paciente.</p>
<p>El GEG consideró que para evitar el uso no racionalizado de biopsias prostáticas se debe tener en cuenta que otras patologías no neoplásicas como prostatitis, infecciones urinarias, hiperplasia benigna de próstata, y sucesos no patológicos como instrumentación o cirugía del tracto urinario reciente también pueden elevar los niveles de PSA (1).</p> <p>Por otro lado, la exactitud diagnóstica tanto del PSA como del tacto rectal puede ser variable (34, 35) y un ECA de la RS de Ilic 2018 encontró que una sola medición del PSA no sería suficiente para el tamizaje ya que no tuvo efecto en reducir mortalidad (28).</p> <p>Por ello, se consensuó que ante un resultado positivo en el tamizaje se considere descartar otras causas de su elevación y repetirlo para confirmar el resultado. Esto también ha sido propuesto por la GPC de la Asociación Europea de Urología (3).</p>	<p>Ante un resultado positivo en el tamizaje (PSA \geq 4 ng/ml con o sin tacto rectal anormal), según los niveles de PSA y sintomatología del paciente, considere descartar otras posibles causas de elevación del PSA (infecciosas o inflamatorias como prostatitis, hiperplasia prostática benigna, e infección urinaria; y no infecciosas como instrumentación o cirugía reciente del tracto urinario) y repetir el tamizaje para confirmar el resultado.</p>

Pregunta 2. En varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía (US), ¿se debería realizar la biopsia por vía transperineal (TP) o transrectal (TR)?

Introducción

En varones con tamizaje positivo en quienes se decida realizar una biopsia de próstata guiada por ultrasonografía (US) para confirmar el diagnóstico, se puede optar por dos vías de abordaje: biopsia sistemática por vía transrectal (TR) o transperineal (TP) (1).

La biopsia sistemática guiada por US por vía TR era el abordaje estándar para el diagnóstico de cáncer de próstata. Sin embargo, su uso se asocia a complicaciones importantes como sangrado, fiebre, sepsis, hematuria, retención urinaria, y una alta frecuencia de falsos negativos ya que tiene limitaciones de detectar neoplasias localizadas en la región anterior de la próstata (1). En contraste, la biopsia por vía TP podría detectar mayor cantidad de casos dada su mejor capacidad de abordar la región anterior de la próstata, tener menor riesgo de infecciones por evitar acarrear bacterias presentes en el recto pero podría incrementar el riesgo de retención urinaria (36).

Los estudios que comparan estos abordajes muestran resultados contradictorios, son principalmente retrospectivos y tienen limitaciones metodológicas importantes (37, 38). Por ello, debido a la incertidumbre de elegir el abordaje que pueda detectar la mayor cantidad de casos y ser más seguro se decidió formular esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2	Varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía (US)	Biopsia guiada por US por vía transperineal / Biopsia guiada por US por vía transrectal	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia de casos detectados de cáncer de próstata • Complicaciones relacionadas con la biopsia

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontraron tres RS publicadas como artículos científicos: Shen 2012 (39), Xue 2017 (40), y Xiang 2019 (41). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Xiang 2019	14/16	Junio de 2018	04 ECA Y 07 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia de detección de cáncer de próstata • Complicaciones de la biopsia
Xue 2017	08/16	Setiembre 2016	04 ECA y 09 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia de detección de cáncer de próstata

				<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones de la biopsia
Shen 2012	08/16	Mayo 2011	03 ECA y 04 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia de detección de cáncer de próstata • Complicaciones de la biopsia

Evidencia por cada desenlace:

PICO 2: biopsia por vía transperineal vs vía transrectal:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Frecuencia de detección de cáncer de próstata:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Shen 2012 (39), Xue 2017 (40), y Xiang 2019 (41).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Xiang 2019 (41) debido a que fue la de mejor calidad metodológica según AMSTAR-2, tuvo la búsqueda más reciente, y proporcionó resultados de los ECA por separado.
 - Para este desenlace, la RS de Xiang 2019 incluyó 04 ECA (n=893), los cuales fueron meta-analizados.
 - La población de los ECA fueron adultos con sospecha de cáncer de próstata (PSA > 4 ng/ml) de Japón, Italia, y China a quienes no se les ha realizado una biopsia previamente, con las siguientes características: el promedio de edad y nivel de PSA varió de 66,5 a 72 años y 8,34 a 15,95 ng/ml, respectivamente.
 - La intervención fue realizar la biopsia de próstata sistemática por vía transperineal guiada por US, con extracción de 12 a 14 cilindros.
 - El comparador fue realizar la biopsia de próstata por vía transrectal guiadas por US, con extracción de 12 a 14 cilindros.
 - El desenlace de frecuencia de detección de cáncer de próstata se definió como la frecuencia de personas diagnosticadas con cáncer de próstata mediante la lectura histopatológica de la biopsia.
 - El GEG consideró que no era necesario actualizar la RS debido a que la fecha de búsqueda fue reciente.
- Complicaciones de la biopsia - sepsis:
 - Para este desenlaces se contó con dos RS: Xue 2017 (40) y Xiang 2019 (41).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Xiang 2019 (41) por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS de Xiang 2019 incluyó 02 ECA (n=585), los cuales no fueron meta-analizados.
 - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como una complicación mayor (requiere algún tipo de tratamiento) en ambos ECA.
 - El GEG decidió no actualizar la RS por la razón previamente mencionada.
- Complicaciones de la biopsia – sangrado rectal:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Xiang 2019 (41), Xue 2017 (40), y Shen 2012 (39).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Xiang 2019 (41) por las razones antes mencionadas.

- Para este desenlace, la RS de Xiang 2019 incluyó 04 ECA (n=893), los cuales no fueron meta-analizados.
- La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
- El desenlace fue definido como una complicación mayor en un ECA, en otro se consideró al sangrado rectal leve o severo y en otro no se precisa la definición.
- El GEG decidió no actualizar la RS por la razón previamente mencionada.
- Complicaciones de la biopsia – retención urinaria:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Shen 2012 (39), Xue 2017 (40), y Xiang 2019 (41).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Xiang 2019 (41) por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS de Xiang 2019 incluyó 03 ECA (n=554), los cuales no fueron meta-analizados.
 - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como una complicación mayor debida a obstrucción uretral temporal no debida a coágulos en un ECA, mientras que en los otros no se precisa.
 - El GEG decidió no actualizar la RS por la razón previamente mencionada.
- Complicaciones de la biopsia – hematuria:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Xue 2017 (40) y Xiang 2019 (41).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Xiang 2019 (41) por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS de Xiang 2019 incluyó 04 ECA (n=893), los cuales no fueron meta-analizados.
 - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como una complicación menor en un ECA, en otro se definió como macrohematuria, y en el último no se precisa.
 - El GEG decidió no actualizar la RS por la razón previamente mencionada.
- Complicaciones de la biopsia – fiebre:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Xue 2017 (40) y Xiang 2019 (41).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Xiang 2019 (41) por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS de Xiang 2019 incluyó 04 ECA (n=893), los cuales no fueron meta-analizados.
 - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como una temperatura era mayor de 38,5°C.
 - El GEG decidió no actualizar la RS por la razón previamente mencionada.
- Complicaciones de la biopsia – dolor:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Xiang 2019 (41).
 - Para este desenlace, la RS de Xiang 2019 incluyó 01 ECA (n=339).
 - La población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como la presencia de dolor leve (no presentan punto de corte en la escala utilizada).
 - El GEG decidió no actualizar la RS por la razón previamente mencionada.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Población: Varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía (US) Intervención: Biopsia guiada por US por vía transperineal (TP) Comparador: Biopsia guiada por US por vía transrectal (TR) Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detección de cáncer de próstata: Xiang 2019 (41) • Complicaciones: Xiang 2019 (41) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Biopsia por vía TP	Biopsia por vía TR	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Frecuencia de detección de cáncer de próstata	4 ECA	185/453 (40,8%)	189/440 (43,0%)	RR: 0,94 (0,81 a 1,10)	26 menos por 1000 (de 82 menos a 43 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Biopsia por vía TP	Biopsia por vía TR	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Sepsis	2 ECA	0/299 (0%)	1/286 (0,3%)	NR	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Sangrado rectal	4 ECA	0/453 (0%)	21/440 (4,8%)	NR	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Retención urinaria	3 ECA	4/280 (1,4%)	7/274 (2,6%)	NR	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Hematuria	4 ECA	62/453 (13,7%)	60/440 (13,6%)	NR	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Fiebre	4 ECA	3/453 (0,7%)	14/440 (3,2%)	NR	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Dolor	1 ECA	58/173 (33,5%)	26/166 (15,7%)	NR	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
<p>ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; NR: No reportado; RR: Razón de riesgo; TP: Transperineal; TR: Transrectal. Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel de evidencia debido al alto riesgo de sesgo de cegamiento en todos los ECA. b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión dada la cantidad de eventos y participantes.</p>							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 2: En varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una biopsia guiada por ultrasonografía (US), ¿se debería realizar biopsia por vía transperineal (TP) o transrectal (TR)?	
Población:	Varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía (US)
Intervención y comparador:	Intervención: Biopsia guiada por US con abordaje vía transperineal Comparador: Biopsia guiada por US con abordaje vía transrectal
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia de detección de cáncer de próstata • Complicaciones relacionadas con la biopsia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional

Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta
---------------------------------	--

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que la frecuencia de detección de cáncer de próstata al utilizar la biopsia por vía transperineal fue similar a la frecuencia de detección de la biopsia por vía transrectal.
	Frecuencia de detección de cáncer de próstata	4 ECA	RR: 0,94 (0,81 a 1,10)	26 menos por 1000 (de 82 menos a 43 más)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que la frecuencia de sepsis, sangrado rectal, retención urinaria, hematuria, y fiebre en aquellos a quienes se les realizó la biopsia por vía transperineal fueron similares a la frecuencia de estas complicaciones en aquellos a quienes se les realizó la biopsia por vía transrectal. Sin embargo, el dolor leve podría ser más frecuente con el uso de la vía transperineal en comparación al uso de la vía transrectal. Por ello se decidió que la magnitud de los daños sea trivial entre estas dos vías. En adición, el GEG consideró importante menciona que la magnitud del dolor puede ser variable entre los pacientes, por lo que en aquellos con poca tolerancia al dolor, el uso de la vía TP tendría mayores daños. Además existen grupos de riesgo propensos a sangrado, como aquellos que reciben anticoagulantes, o aquellos con propensos a infecciones como diabéticos, pacientes con catéteres urinarios o prostatitis, en quienes el uso de la vía TR podría causar mayores daños.
	Sepsis	2 ECA	-	0% vs 0,3%	
	Sangrado rectal	4 ECA	-	0% vs 4,8%	
	Retención urinaria	3 ECA	-	1,4% vs 2,6%	
	Hematuria	4 ECA	-	13,7% vs 13,6%	
	Fiebre	4 ECA	-	0,7% vs 3,2%	
	Dolor	1 ECA	-	33,5% vs 15,7%	
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ○ Baja ● Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Si bien la metodología GRADE propone que la certeza general de la evidencia sea la más baja de los outcomes críticos, el GEG consideró que la certeza general sea la del desenlace que guio principalmente la dirección de la recomendación. Por ello, se consideró que la certeza general sea moderada.	
	Detección de cáncer de próstata	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Sepsis	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	Sangrado rectal	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		

	Retención urinaria	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
	Hematuria	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
	Fiebre	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
	Dolor	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Desenlaces importantes para los pacientes:			
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			El GEG consideró que probablemente se han evaluado todos los desenlaces que son importantes para los pacientes.
Balance de los efectos:			
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG consideró que tanto los beneficios como los daños serían similares entre el uso de la vía TP como el uso de la vía TR. Por ello, se consideró que el balance no favorece a la intervención ni al comparador.
Uso de recursos:			
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: Cada procedimiento por vía transperineal incurre en: - Gastos producto de anestesiología (anestesia espinal o general). - Gastos derivados del uso de sala quirúrgica. - Recursos humanos para administración de anestesia espinal o general.		El GEG consideró que la biopsia por vía TP incurriría en más costos en comparación al uso de la vía TR debido a que se requiere el uso de procedimientos anestésicos y mayor uso de recursos humanos y logísticos. En adición se consideró que estos costos adicionales serían pequeños.
Equidad:			
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducido <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG consideró que el uso de la biopsia prostática por vía transperineal probablemente reduzca la equidad debido a que se debe considerar la disponibilidad de salas de operaciones y personal que esté entrenado en dicho procedimiento.
Aceptabilidad:			
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que la mayoría de los profesionales coincidiría en aceptar ambos procedimientos y que basarían la elección de uno de ellos tomando en cuenta la experiencia con el uso de la técnica, la evaluación individual de la tolerabilidad del dolor del paciente, los factores de riesgo para que se presenten complicaciones importantes del paciente, y la disponibilidad de recursos humanos y logísticos. Por ello se consideró que la aceptabilidad varía.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que un grupo de pacientes aceptaría el abordaje TP y otro, el abordaje TR según la tolerabilidad al dolor, conocimiento de sus factores de riesgo y conocimiento de la experiencia del médico tratante con la técnica de biopsia. Por ello se consideró que la aceptabilidad varía.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Abordaje por vía transperineal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anestesia espinal - Personal de salud capacitado - Sala quirúrgica disponible <p>Abordaje por vía transrectal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anestesia mediante bloqueo caudal - Personal de salud capacitado 	<p>El GEG consideró que posiblemente ambos abordajes son factibles de realizar. Sin embargo, la factibilidad de utilizar el abordaje por vía transperineal dependerá de que el profesional de salud esté entrenado en la técnica, y de la disponibilidad de los recursos humanos capacitados en administrar anestesia espinal y logísticos como el contar con una sala quirúrgica para el procedimiento.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención		No emitir recomendación

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: La frecuencia de detección de cáncer de próstata fue similar entre el uso de la vía TP y el uso de la vía TR. Así mismo, la mayoría de las complicaciones tuvieron una frecuencia similar entre el uso de ambos abordajes. En base a que el balance entre beneficios y daños no favoreció a alguno de estos abordajes, el GEG decidió que la dirección sea a favor del uso de la biopsia sistemática de próstata por vía TP o TR.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue moderada, aún podría haber incertidumbre sobre los daños en grupos de riesgo propensos a sangrado o infecciones, en los cuales la biopsia por vía TR podrían ser más riesgosa. Además, la aceptabilidad del uso de la vía TP o TR puede ser variable por parte de los pacientes, y la factibilidad de brindar alguna de estas técnicas dependería de la capacitación de los profesionales de salud en el uso de estos abordajes, y la disponibilidad de recursos humanos y logísticos. En base a ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea condicional.</p>	<p>En varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía, sugerimos realizar la biopsia sistemática por vía TP o TR con extracción de 12 a 14 cilindros.</p> <p>Recomendación condicional a favor de cualquiera de las intervenciones Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
El GEG consideró proponer criterios a tomar en cuenta para decidir el tipo de abordaje a utilizar para la biopsia basados en lo siguiente:	Considerar los siguientes criterios para decidir por alguno de los dos tipos de abordaje:

<p>El abordaje TP no es el principalmente utilizado, por lo que se requeriría de entrenamiento previo para su elección.</p> <p>Si bien la frecuencia de las complicaciones fue similar entre ambos grupos, la RS de Xiang 2019 mostró que el uso de la vía TP podría ocasionar mayor dolor, mientras que el uso de la vía TR podría ocasionar mayor sangrado rectal, sepsis, y hematuria, los cuales podrían causar daños importantes en grupos de riesgo propensos a sangrado o infecciones (41).</p> <p>Además el uso de la vía TP requiere contar con recursos humanos para administrar anestesia espinal o general, y logísticos para el procedimiento como por ejemplo contar con una sala quirúrgica adecuada, los cuales pueden no estar presentes en todos los centros de salud.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Experiencia del profesional de salud en el uso de la vía de abordaje. • Tolerabilidad al dolor del paciente. • Presencia de factores de riesgo de sangrado (ej. uso de anticoagulantes o enfermedades predisponentes) o de infecciones (ej. diabetes mellitus, portadores de catéteres urinarios, prostatitis concurrente) del paciente. • Presencia de los recursos humanos y logísticos necesarios para realizar el procedimiento.
<p>Una de las complicaciones que podrían llegar a comprometer la vida es el desarrollo de infecciones y sepsis. Por ello, el GEG consideró importante mencionar que el uso de antibióticos está recomendado por diversas GPC para evitar este tipo de complicaciones tanto con el uso de la vía TP como TR (3, 42, 43).</p>	<p>Antes de realizar la biopsia por vía TP o TR, brindar un esquema de profilaxis antibiótica de forma individualizada, tomando en cuenta la vía de abordaje para la biopsia, la sospecha de resistencia bacteriana a quinolonas, y las contraindicaciones para el uso de algún antibiótico.</p>

Pregunta 3. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) como primera opción terapéutica, ¿qué nomograma se debería utilizar para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin o del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)?

Introducción

Luego de realizar el diagnóstico definitivo de cáncer de próstata, se realiza el estadiaje clínico inicial según la clasificación clínica de Tumor, Nodo, y Metástasis (cTNM), 8va edición (44). En base a ello, el cáncer de próstata puede ser localizado, localmente avanzado o metastásico (1, 2). Seguidamente, se define el grado de riesgo de recurrencia bioquímica o mortalidad en base a los niveles de PSA, puntaje Gleason, y cTNM. En consecuencia, el riesgo puede ser: bajo, intermedio favorable, intermedio desfavorable, o avanzado (3, 4). Las definiciones de estas clasificaciones se presentan a continuación:

Clasificación del estadiaje clínico y grado de riesgo del cáncer de próstata *						
Grado de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo intermedio favorable	Riesgo intermedio desfavorable	Riesgo alto		
	<ul style="list-style-type: none"> • PSA < 10 ng/ml y • Gleason < 7 y • cT1 - cT2a 	<ul style="list-style-type: none"> • Un FRI y • Gleason 3 + 4 = 7 o menos y • < 50% de cilindros positivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Más de un FRI ó • Gleason 4 + 3 = 7 ó • ≥ 50% de cilindros positivos 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA > 20 ng/ml ó • Gleason > 7 ó • cT2c 	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier nivel de PSA ó • Cualquier puntaje Gleason y • cT3-T4 o cN+ 	
Clasificación del estadiaje	Localizado				Localmente avanzado	
<p>FRI: Factores de Riesgo Intermedio: PSA 10-20 ng/ml, cT2b-cT2c; PSA: Antígeno prostático específico. *Basado en las GPC de la Asociación Europea de Urología (<i>European Association of Urology, EAU</i>) y Red Nacional Integral de Cáncer de Estados Unidos (<i>National Comprehensive, Cancer Network, NCCN</i>)</p>						

A continuación se decide el tipo de tratamiento que se brindará al paciente en base al estadiaje, gradación del riesgo del cáncer de próstata, y expectativa de vida. Los tipos de tratamiento pueden ser: vigilancia activa, prostatectomía radical (PR), radioterapia (RT) con terapia de privación androgénica (TDA), o tratamiento paliativo (1).

En pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado en quienes se decida realizar PR con intención curativa, diversas GPC recomiendan realizar linfadenectomía pélvica (2-4, 42). En contraste, en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio en quienes se decida brindar PR con intención curativa, la linfadenectomía pélvica estará indicada en aquellos con alto riesgo de infiltración de linfonodos pélvicos (3, 45).

Para poder identificar a pacientes con alto riesgo de infiltración se utilizan nomogramas. Los más frecuentemente utilizados son el de Partin, Briganti, y del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* (45). Sin embargo, aún no es claro cuál de estos nomogramas tendría la mejor capacidad diagnóstica. Por ello, el GEG consideró necesario definir cuál de los nomogramas utilizar en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Prueba de oro (Gold standard)	Desenlaces
3	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio en quienes se decida realizar prostatectomía radical	Nomograma Briganti / Nomograma Partin / Nomograma MSKCC /	Histopatología	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • Área bajo la curva (AUC) • Detección de infiltración de linfonodos pélvicos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Cimino 2017 (46). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Cimino 2017	08/16	Octubre de 2016	20 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Área bajo la curva (AUC) • Detección de infiltración de linfonodos

Evidencia por cada desenlace:

PICO 3: Nomograma Briganti vs Partin vs MSKCC:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sensibilidad:
 - Para este desenlace no se encontró ninguna RS.
- Especificidad:
 - Para este desenlace no se encontró ninguna RS.
- Área bajo la curva (*Area Under the Curve, AUC*):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Cimino 2017 (46).
 - La población que participó en los estudios incluidos en la RS de Cimino 2017 (46) fueron varones con cáncer de próstata localizado con las siguientes características: edad aproximada de 60 años, principalmente con estadio clínico T1-T2 y puntaje Gleason < 7, que recibieron prostatectomía radical más linfoadenectomía.
 - Los nomogramas evaluados fueron: Briganti, Partin, y MSKCC. Para evaluar la exactitud diagnóstica de dichos nomogramas se utilizó la histopatología clínica de adenocarcinoma de próstata como estándar de oro (*gold standard*).
 - Este desenlace fue evaluado para los tres nomogramas de la siguiente manera:

- Nomograma Briganti: La RS incluyó 10 estudios observacionales (n=6 629), los cuales fueron meta-analizados.
 - Nomograma Partin: La RS incluyó 08 estudios observacionales (n=69 681), los cuales fueron meta-analizados.
 - Nomograma MSKCC: La RS incluyó 04 estudios observacionales (n=10 028), los cuales fueron meta-analizados.
 - El desenlace AUC fue definido como la exactitud diagnóstica del nomograma, de tal manera que a mayor AUC, mejor será la exactitud diagnóstica.
 - El GEG consideró que no era necesario actualizar la RS de Cimino 2017 debido a que la fecha de búsqueda fue reciente.
- Detección de infiltración de linfonodo – Razón de odds diagnóstico (ORD):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Cimino 2017 (46).
 - La población, nomogramas y *gold standard* fueron los descritos previamente.
 - Este desenlace fue evaluado para los tres nomogramas de la siguiente manera:
 - Nomograma Briganti: La RS incluyó 10 estudios observacionales (n=6 629), los cuales fueron meta-analizados.
 - Nomograma Partin: La RS incluyó 08 estudios observacionales (n=69 681), los cuales fueron meta-analizados.
 - Nomograma MSKCC: La RS incluyó 04 estudios observacionales (n=10 028), los cuales fueron meta-analizados.
 - El desenlace de detección de linfonodos fue definido como la presencia de linfonodos positivos en la histopatología.
 - El GEG consideró que no era necesario actualizar la RS de Cimino 2017 debido a que la fecha de búsqueda fue reciente.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Población: Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio en quienes se decida realizar prostatectomía radical como primera opción terapéutica.</p> <p>Prueba diagnóstica 1: Nomograma Briganti</p> <p>Prueba diagnóstica 2: Partin</p> <p>Prueba diagnóstica 3: Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)</p> <p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Área bajo la curva (AUC): Cimino 2017 (46) ● Detección de infiltración de linfonodos – Razón de odds diagnóstico: Cimino 2017 (46) 				
Hallazgos*:				
Pruebas	Número y Tipo de estudios (participantes)	Área bajo la curva (AUC) [†]	Detección de infiltración de linfonodos (IC 95%)	Certeza
Nomograma Briganti	10 EO (6 629)	0,79	ORD: 7,30 (4,45 a 11,99)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}
Nomograma Partin	8 EO (69 681)	0,78	ORD: 6,34 (4,88 a 8,24)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}
Nomograma MSKCC	4 EO (10 028)	0,78	ORD: 6,50 (4,96 a 8,51)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a, b}

EO: Estudio Observacional; **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%; **MSKCC:** Memorial Sloan Kettering Cancer Center; **ORD:** Razón de odds diagnóstico.

*La población son personas con cáncer de próstata localizado a quienes se les realizará prostatectomía radical; el estándar de oro (*Gold Standard*) fue la histopatología clínica; la condición a diagnosticar fue la infiltración de linfonodos.

†La RS no encuentra diferencias estadísticas entre las AUC de estos nomogramas: Briganti vs Partin (p=0,23); Briganti vs MSKCC (p=0,83); y Partin vs MSKCC (p=0,26).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de evidencia por alto riesgo de sesgo de selección de participantes, flujo y tiempos.
- b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta debido a que no todos los pacientes fueron sometidos a linfadenectomía extendida.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 3: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) como primera opción terapéutica, ¿qué nomograma se debería utilizar para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin o del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)?	
Población:	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio en quienes se decida realizar prostatectomía radical.
Intervención y comparador:	Nomogramas para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin, MSKCC Prueba estándar de oro (<i>gold standard</i>): Histopatología
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Área bajo la curva (AUC) • Detección de infiltración de linfonodos – Razón de odds diagnóstico
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Hallazgos de la exactitud diagnóstica: ¿Cuán sustancial es la exactitud diagnóstica de las pruebas diagnósticas?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Similar entre las pruebas ○ La prueba 1 (Briganti) tiene la mejor exactitud ○ La prueba 2 (Partin) tiene la mejor exactitud ○ La prueba 3 (MSKCC) tiene la mejor exactitud ○ Varía ○ Se desconoce 	Nomogramas	Número y Tipo de estudios	AUC / ORD (IC 95%)	El GEG consideró que la exactitud diagnóstica de los tres nomogramas evaluados a través del área bajo la curva y la razón de odds diagnóstico de infiltración de linfonodos pélvicos fue similar. Por ello, se decidió que no habría beneficios sustanciales de alguno de los nomogramas sobre los otros.
	Briganti	10 EO	0.79 / 7,30 (IC 95%: 4,45 – 11,99)	
	Partin	08 EO	0.78 / 6,34 (IC 95%: 4,88 – 8,24)	
	MSKCC	04 EO	0.78 / 6,50 (IC 95%: 4,96 – 8,51)	
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	La certeza general de la evidencia fue la menor certeza de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza general fue muy baja.
	AUC	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Detección de infiltración de linfonodos - ORD	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	

Desenlaces importantes para los pacientes:		
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí 		El GEG consideró que si bien se puede inferir beneficios o daños a los pacientes dados los falsos positivos y negativos de estos nomogramas, los estudios de la RS no han evaluado desenlaces importantes para los pacientes.
Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a alguna de las pruebas diagnósticas? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● No favorece a ninguna de las pruebas sobre las otras ○ Favorece a la prueba 1 (Briganti) ○ Favorece a la prueba 2 (Partin) ○ Favorece a la prueba 3 (MSKCC) ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que tanto los beneficios como los daños posiblemente serían similares entre el uso de los tres nomogramas evaluados.
Uso de recursos:		
¿Cuál es la prueba diagnóstica menos costosa?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Costos similares entre las pruebas ○ La prueba 1 (Briganti) es la menos costosa ○ La prueba 2 (Partin) es la menos costosa ○ La prueba 1 (MSKCC) es la menos costosa ○ Varía ○ Se desconoce 	Gastos de la intervención frente al comparador: Cada nomograma utiliza las siguientes variables: <ul style="list-style-type: none"> - Briganti: nivel de PSA, estadio clínico (T), puntaje de Gleason, porcentaje de cilindros positivos en la biopsia. - Partin: nivel de PSA, estadio clínico (T), puntaje de Gleason. - MSKCC: nivel de PSA, estadio clínico (T), puntaje de Gleason 	El GEG consideró que el uso de alguno de estos nomogramas no incurriría en mayores gastos ya que las variables necesarias para el uso de los nomogramas son similares y son parte de la evaluación estándar de los pacientes con cáncer de próstata.
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud con el uso de las pruebas diagnósticas? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● El impacto en la equidad es similar entre las pruebas ○ La prueba 1 (Briganti) incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas ○ La prueba 2 (Parti) incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas ○ La prueba 3 (MSKCC) incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas ○ Varía ○ Se desconoce 		El GEG consideró que el uso de alguno el impacto en la equidad sería similar entre los nomogramas.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre la exactitud diagnóstica, y el balance de beneficios y daños, ¿Cuál es la prueba diagnóstica más aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ La aceptabilidad es similar entre las pruebas ○ La prueba 1 (Briganti) es la más aceptable 		Personal de salud: El GEG consideró que la aceptabilidad del uso de alguno de estos nomogramas sería variable entre los profesionales de salud y utilizarían el nomograma

<ul style="list-style-type: none"> ○ La prueba 2 (Partin) es la más aceptable ○ La prueba 3 (MSKCC) es la más aceptable ● Varía ○ Se desconoce 		<p>con el que tengan mayor experiencia. Sin embargo, es posible que se prefiera utilizar el nomograma Briganti debido a que fue validado en pacientes a quienes se les realizó linfadenectomía pélvica extendida, la cual es utilizada con más frecuencia en la actualidad.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la aceptabilidad del uso de alguno de estos nomogramas sería variable entre los pacientes.</p>
Factibilidad: ¿Cuál es la prueba diagnóstica más factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Todas las pruebas diagnósticas son factibles de implementar ○ La prueba 1 (Briganti) es la más factible de implementar ○ La prueba 2 (Partin) es la más factible de implementar ○ La prueba 3 (MSKCC) es la más factible de implementar ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el uso de los tres nomogramas es factible ya que utilizan variables que son parte de la evaluación estándar de pacientes con cáncer de próstata.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS					
EXACTITUD DIAGNÓSTICA	Similar entre las pruebas	La prueba 1 tiene la mejor exactitud diagnóstica	La prueba 2 tiene la mejor exactitud diagnóstica	La prueba 3 tiene la mejor exactitud diagnóstica	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no	Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	No favorece a ninguna de las pruebas sobre las otras	Favorece a la prueba 1	Favorece a la prueba 2	Favorece a la prueba 3	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos similares entre las pruebas	La prueba 1 es la menos costosa	La prueba 2 es la menos costosa	La prueba 3 es la menos costosa	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	El impacto en la equidad es similar entre las pruebas	La prueba 1 incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas	La prueba 2 incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas	La prueba 3 incrementa más la equidad en comparación a las otras pruebas	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	La aceptabilidad es similar entre las pruebas	La prueba 1 es la más aceptable	La prueba 2 es la más aceptable	La prueba 3 es la más aceptable	Varía	Se desconoce

FACTIBILIDAD	Todas las pruebas son factibles de implementar	La prueba 1 es la más factible de implementar	La prueba 2 es la más factible de implementar	La prueba 3 es la más factible de implementar	Varía	Se desconoce		
RECOMENDACIÓN FINAL:	Recomendación condicional a favor de cualquiera de las pruebas	Recomendación condicional a favor de la prueba 1	Recomendación fuerte a favor de la prueba 1	Recomendación condicional a favor de la prueba 2	Recomendación fuerte a favor de la prueba 2	Recomendación condicional a favor de la prueba 3	Recomendación fuerte a favor de la prueba 3	No emitir recomendación

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: La exactitud diagnóstica de infiltración de linfonodos sería similar con el uso de los tres nomogramas evaluados. Por ello, el GEG decidió que la dirección sea a favor del uso de alguno de los tres nomogramas. Sin embargo, considerando que el nomograma Briganti podría ser más aceptable debido a que fue el único validado en pacientes que recibieron linfadenectomía pélvica extendida, la cual es frecuentemente utilizada en la actualidad, se propuso un orden en la elección del uso de estos nomogramas.</p> <p>Fuerza: La certeza de evidencia fue muy baja, no se evaluaron desenlaces importantes para los pacientes, y la aceptabilidad del uso de estos nomogramas sería variable entre los profesionales de salud y los pacientes. Por ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea condicional.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar PR como primera opción terapéutica, sugerimos utilizar cualquiera de los tres nomogramas evaluados para predecir infiltración de linfonodos pélvicos, en el siguiente orden de preferencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Briganti 2. MSKCC 3. Partin <p>Recomendación condicional a favor de la cualquiera de las tres pruebas diagnósticas Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>Los puntos de corte para clasificar a un paciente con alto riesgo de infiltración de linfonodos suelen variar de 2,0% a 5,0% (3, 4). Sin embargo, el GEG consensuó que se utilice el punto de corte mayor de 5,0% cuando se utilice el nomograma Briganti, y mayor 2,0% cuando se utilicen los nomogramas MSKCC o Partin. Esto también fue propuesto por otras GPC (3, 4).</p>	<p>Considere realizar la PR más linfadenectomía pélvica cuando el riesgo de infiltración de linfonodos calculado por los nomogramas sean mayores a los siguientes puntos de corte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5,0% cuando se utilice el nomograma Briganti • 2,0% cuando se utilicen los nomogramas MSKCC o Partin.

Pregunta 4. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio o alto o localmente avanzado, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) más linfadenectomía pélvica (LP) como primera opción terapéutica, ¿se debería realizar linfadenectomía extendida (LPex) o linfadenectomía estándar (LPe)?

Introducción

Cuando se decida brindar prostatectomía radical (PR) más linfadenectomía pélvica (LP) como primera opción terapéutica, se debe elegir el tipo de LP a realizar. La LP es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extracción de nodos linfáticos situados alrededor de los vasos sanguíneos pélvicos. La LP es considerada como el estándar de oro para el estadiaje de nodos linfáticos y proporciona información sobre el pronóstico del paciente con este neoplasia (45).

Existen diferentes tipos de LP basados en la extensión de la disección de los nodos, los cuales son: linfadenectomía pélvica limitada (LPi), estándar (LPe), extendida o ampliada (LPex), y superextendida (LPse) (45). Para motivos de esta pregunta se decidió evaluar la LPe y LPex por ser los más frecuentemente empleados.

Los efectos terapéuticos de los tipos de LP son controversiales debido a que los estudios que evalúan dichos desenlaces son principalmente observacionales retrospectivos, con deficiencias metodológicas importantes, heterogéneos en cuanto a la población, tipo de LP que evalúan, y con limitado tiempo de seguimiento (45, 47). Además, aun no es claro cuál de los tipos de LP permitiría un mejor estadiaje de linfonodos (47). Debido a la incertidumbre en el potencial beneficio terapéutico y de estadiaje de la LPe y LPex, el GEG formuló esta pregunta para evaluar cuál de los dos tipos de LP sería la mejor opción basados en evidencia de ECA.

Las definiciones y la terminología de los tipos de LP son variables en la literatura, por lo que el GEG consideró necesario aclarar que la LPe será definida como la disección de los ganglios linfáticos desde la fosa del obturador hasta los linfáticos periféricos de la iliaca externa, mientras que la LPex comprenderá la disección de los ganglios linfáticos desde la fosa del obturador hasta el entrecruzamiento de los uréteres con el iliaco común.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio, alto o localmente avanzado, sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica	Linfadenectomía pélvica extendida (LPex) / Linfadenectomía pélvica estándar (LPe)	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica • Supervivencia libre de metástasis • Supervivencia libre de enfermedad específica • Detección de linfonodos positivos • Complicaciones

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontraron cuatro RS potenciales: García-Perdomo 2018 (48), Choo 2017 (49), Rees 2016 (50), y Gao 2014 (51). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
García-Perdomo 2017	12/16	Mayo de 2016	01 ECA y 05 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia específica a la enfermedad • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica • Recurrencia bioquímica • Supervivencia libre de progresión clínica • Efectos adversos
Choo 2017	9/16	Setiembre de 2014	07 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia bioquímica • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica • Recuperación de la función eréctil • Recuperación de la continencia
Rees 2016	4/16	Diciembre de 2015	16 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia bioquímica • Supervivencia cáncer específica • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica
Gao 2014	10/16	Mayo de 2013	1 ECA y 17 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Rendimiento de Linfonodos • Linfonodos positivos • Complicaciones post quirúrgicas • Tiempo de operación • Duración de la estancia • Pérdida de sangre estimada elevada • Recurrencia bioquímica

Se decidió realizar una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N° 2**) debido a que las RS encontradas tuvieron deficiente calidad metodológica debido a meta-analizar resultados de estudios aleatorizados con los de estudios no aleatorizados, no proporcionar resultados según subgrupo de riesgo, y por ser necesaria una actualización de la evidencia ya que se tuvo conocimiento de la publicación de un ECA previamente presentado solo como resumen en un congreso. En esta búsqueda se encontraron cuatro ECA, de los cuales uno fue retractado y no se incluyó como cuerpo de evidencia: Ji 2012 (52). Los tres ECA restantes incluidos fueron los siguientes: Clark

2003 (53), Schwerfeld-Bohr 2014 (54), y Lestingi 2020 (55). A continuación, se resumen las características de los ECA incluidos:

ECA	Desenlaces críticos o importantes evaluados por el ECA
Lestingi 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica a 05 años • Supervivencia libre de metástasis • Supervivencia específica al cáncer de próstata • Linfonodos positivos • Complicaciones post quirúrgicas
Schwerfeld-Bohr 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Linfonodos positivos • Complicaciones post quirúrgicas
Clark 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Linfonodos positivos • Complicaciones post quirúrgicas

Evidencia por cada desenlace:

PICO 4: Linfadenectomía pélvica extendida vs linfadenectomía pélvica estándar:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global
 - Ningún ECA evaluó este desenlace.
- Supervivencia libre de recurrencia bioquímica (SLRB):
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lestingi 2020 (55).
 - La población incluida en este estudio fueron pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto (n=300), sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica.
 - Este estudio incluyó pacientes basados en el criterio de riesgo D’Amico (riesgo intermedio: PSA 10 – 20 ng/ml, puntaje Gleason 7 o estadio clínico cT2b; riesgo alto: PSA > 20 ng/ml, puntaje Gleason 8 o estadio clínico ≥ cT2b), con una esperanza de vida estimada de 10 años, y ganglios linfáticos clínicamente negativo a metástasis (cN0). Se excluyó a los pacientes sometidos a cirugía larga abdominal, pélvica previa, o cirugía prostática previa, o en terapia hormonal o radioterapia previa u otro tratamiento para cáncer de próstata, o con metástasis óseas, o presencia de otra neoplasia maligna.
 - La intervención fue la linfadenectomía pélvica extendida (n=150), definida por la disección del obturador, iliaco externo, iliaco interno, iliaco común, y región presacral (nueve campos) bilateralmente.
 - El comparador del estudio fue la linfadenectomía pélvica estándar (n=150), definida por la disección bilateral del obturador (dos campos).
 - Este desenlace fue definido como el tiempo desde la intervención quirúrgica hasta detectar PSA > 0,2 ng/ml, evaluado a 05 años de seguimiento.
- Supervivencia libre de metástasis (SLM):
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lestingi 2020 (55).
 - La población, intervención y comparador fueron descritos previamente.
 - Este desenlace fue definido como el tiempo desde la intervención quirúrgica hasta la detección radiográfica de metástasis.
- Supervivencia específica a la enfermedad específica - cáncer de próstata (SEE):
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lestingi 2020 (55).

- La población, intervención y comparador fueron descritos previamente.
- Este desenlace fue definido como el tiempo desde la intervención quirúrgica hasta la muerte por cáncer de próstata.
- Linfonodos positivos:
 - Para este desenlace se contó con tres ECA: Clark 2003 (53), Schwerfeld-Bohr 2014 (54), y Lestingi 2020 (55).
 - La población, intervención y comparador del estudio de Lestingi 2020 fueron descritos previamente. La población incluida en el estudio de Schwerfeld-Bohr 2014 fueron pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto (n=244), y en el estudio de Clark 2003 pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo, intermedio y alto (n=123); ambos sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica.
 - La intervención fue la linfadenectomía pélvica extendida, definida por Schwerfeld-Bohr 2014 como la disección del obturador, iliaco externo, iliaco interno, iliaco común hasta el cruce del uréter (n=118); y por Clark 2003 como la disección del obturador, iliaco interno y región presacral (n=123).
 - El comparador del estudio fue la linfadenectomía pélvica estándar, definida por Schwerfeld-Bohr 2014 como la disección del obturador (n=126); y por Clark 2003 como la disección del obturador e iliaco externo (n=123).
 - Cabe precisar que la unidad de aleatorización en el estudio de Clark 2003 fue la extremidad (derecha o izquierda) y no al individuo.
- Complicaciones – linfocele:
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Clark 2003 (53), y Schwerfeld-Bohr 2014 (54).
 - La población, intervención y comparador de los dos ECA fueron descritos previamente.
- Complicaciones post quirúrgicas:
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Clark 2003 (53), y Schwerfeld-Bohr 2014 (54).
 - La población, intervención y comparador de los dos ECA fueron descritos previamente.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Población: Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio, alto o localmente avanzado sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica Intervención: Linfadenectomía pélvica extendida (LPex) Comparador: Linfadenectomía pélvica estándar (LPe) Autores: Carolina Delgado-Flores, Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Supervivencia libre de recurrencia bioquímica: Lestingi 2020 (55). ● Supervivencia libre de metástasis: Lestingi 2020 (55). ● Supervivencia específica al cáncer de próstata: Lestingi 2020 (55). ● Linfonodos positivos: Lestingi 2020 (55), Schwerfeld-Bohr 2014 (54), y Clark 2003 (53). ● Complicaciones - linfocele: Schwerfeld-Bohr 2014 (54), y Clark 2003 (53). ● Otras complicaciones: Schwerfeld-Bohr 2014 (54), y Clark 2003 (53). 					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia

SLRB a 05 años (tiempo hasta la recurrencia)	1 ECA	300	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la SLRB a 5 años en el grupo LPex tuvo una tendencia a ser mayor que en el grupo LPe (HR: 0,91; IC 95%: 0,63 a 1,32; p=0,6). Sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo. 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
SLM a 05 años (tiempo hasta metástasis)	1 ECA	300	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la SLM en el grupo LPex tuvo una tendencia a ser mayor que en el grupo LPe (HR: 0,57; IC 95%: 0,17 a 1,80; p=0,3). Sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo. 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
SEE a 05 años (tiempo hasta muerte debida específicamente a cáncer de próstata)	1 ECA	300	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA reportó que ningún paciente murió directamente a causa del cáncer de próstata (0% en ambos brazos). 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Linfonodos positivos	3 ECA	667	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA reportó que la proporción de linfonodos positivos en el grupo LPex fue 17% (25/150) y en el grupo LPe 3,4% (5/150), p<0,001. Dos ECA reportaron que la proporción de linfonodos positivos fue similar entre el grupo LPex y LPe (15,25% [18/118] vs 11,9% [15/126], p=0,46*; y 3,25% [4/123] vs 2,44% [3/123], p=0,15). 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Complicaciones post quirúrgicas - linfocele	2 ECA	367	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró una mayor incidencia de linfocele en el grupo LPex en comparación al LPe (17% [20/118] vs 8% [10/126], p=0,04*). Un ECA encontró que la incidencia de linfocele fue similar entre el grupo LPex y LPe (linfocele en 4 pacientes, de los cuales 3 fueron en el lado del grupo de LPex, p=0,31*). 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Otras complicaciones post quirúrgicas	2 ECA	367	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA reportó complicaciones serias, sin especificar la incidencia en cada grupo: secreción linfática a través del canal del puerto después de la cirugía robótica (n=1), trombosis venosas profundas (n=2), combinada con embolia pulmonar dentro del grupo LPe (n=1), y ruptura de la anastomosis (n=1), irritaciones del obturador (n=2). Un ECA reportó lo siguiente en el grupo LPex vs LPe: edema de las extremidades inferiores (3 vs 2), trombosis venosa profunda (2 vs 0), absceso pélvico (1 vs 0), lesión uretral (1 vs 0). En general, el 75% de las complicaciones se dieron en el grupo de LPex (p=0,08). 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
<p>ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; HR: Hazard ratio; LPex: linfadenectomía pélvica extendida; LPe: Linfadenectomía pélvica estándar; SLRB: Supervivencia Libre de Recurrencia Bioquímica; SEE: Supervivencia Específica al a Enfermedad (Cáncer de próstata).</p> <p>*Nota: Para determinar el valor p se utilizó la prueba de estadística exacta de Fisher.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia debido al alto riesgo de sesgo en los ECA.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión dada la cantidad de eventos y participantes.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia por probable sesgo de publicación.</p>					

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 4. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio, alto o localmente avanzado, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) más linfadenectomía pélvica (LP) como primera opción terapéutica ¿se debería realizar linfadenectomía pélvica extendida (LPex) o linfadenectomía pélvica estándar (LPe)?	
Población:	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio, o alto sometidos a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica.
Intervenciones a comparar:	Intervención: Linfadenectomía pélvica extendida Comparador: Linfadenectomía pélvica estándar
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica. • Supervivencia libre de metástasis. • Supervivencia libre de enfermedad específica (cáncer de próstata). • Linfonodos positivos. • Complicaciones (linfocele y otros)
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta.

Evaluación:

Beneficios:			
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Descripción
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Supervivencia libre de recurrencia bioquímica	1 ECA	Un ECA encontró que la SLRB a 5 años en el grupo LPex tuvo una tendencia a ser mayor que en el grupo LPe (HR: 0,91; IC 95%: 0,63 a 1,32; p=0,6). Sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo.
	Supervivencia libre de metástasis	1 ECA	Un ECA encontró que la SLM en el grupo LPex tuvo una tendencia a ser mayor que en el grupo LPe (HR: 0,57; IC 95%: 0,17 a 1,80; p=0,3). Sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo.
	Supervivencia específica a la enfermedad	1 ECA	Un ECA reportó que ningún paciente murió directamente a causa del cáncer de próstata (0% en ambos brazos).
	Linfonodos positivos	3 ECA	Un ECA reportó que la proporción de linfonodos positivos en el grupo LPex fue 17% (25/150) y en el grupo LPe 3,4% (5/150), p<0,001. Dos ECA reportaron que la proporción de linfonodos positivos fue similar entre el grupo LPex y LPe (15,25% [18/118] vs 11,9% [15/126], p=0,46; y 3,25% [4/123] vs 2,44% [3/123], p=0,15).
			<p>El GEG consideró que, si bien se observó que la LPex tuvo una tendencia a disminuir el Hazard de recurrencia bioquímica y metástasis en comparación con la LPe, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Esto posiblemente debido al poco tamaño de muestra.</p> <p>Por otro lado, basados en el ECA con mayor número de participantes, mayor tiempo de seguimiento y menor riesgo de sesgo, se consideró que el uso de LPex detectaría más linfonodos positivos en comparación con el uso de LPe. Dicha diferencia fue considerada muy importante para la correcta estadificación de la enfermedad, a partir de la cual se toman decisiones terapéuticas críticas. Debido a la importancia de conseguir un mayor número de linfonodos detectados, se consideró que los beneficios de la LPex serían moderados.</p>

Daños:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Descripción	
	Complicaciones linfocele	2 ECA	<p>Un ECA encontró una mayor incidencia de linfocele en el grupo LPex en comparación al LPe (17% [20/118] vs 8% [10/126], p=0,04*).</p> <p>Un ECA encontró que la incidencia de linfocele fue similar entre el grupo LPex y LPe (linfocele en 4 pacientes, de los cuales 3 fueron en el lado del grupo de LPex, p=0,31*).</p>	
	Complicaciones	2 ECA	<p>Un ECA reportó complicaciones serias, sin especificar la incidencia en cada grupo: secreción linfática a través del canal del puerto después de la cirugía robótica (n=1), trombosis venosas profundas (n=2), combinada con embolia pulmonar dentro del grupo LPe (n=1), y ruptura de la anastomosis (n=1), irritaciones del obturador (n=2).</p> <p>Un ECA reportó lo siguiente en el grupo LPex vs LPe: edema de las extremidades inferiores (3 vs 2), trombosis venosa profunda (2 vs 0), absceso pélvico (1 vs 0), lesión uretral (1 vs 0). En general, el 75% de las complicaciones se dieron en el grupo de LPex (p=0,08).</p>	
Certeza de la evidencia:				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	
	SLRB	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	<p>El GEG consideró que la certeza de evidencia general es la más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza general de la evidencia fue muy baja.</p>
	SLM	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	SEE	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Linfonodos positivos	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Complicaciones - linfocele	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Otras complicaciones	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		

Desenlaces importantes para los pacientes:		
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		El GEG consideró que existen otros desenlaces importantes a considerar para los pacientes como la mortalidad, calidad de vida o supervivencia global, los cuales no fueron abordados por los ECA encontrados.
Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el potencial efecto terapéutico de la LPex aún es incierto, pero tendría beneficios moderados al permitir detectar una mayor frecuencia de linfonodos positivos, lo que permite un mejor estadiaje y toma de decisiones terapéuticas. En contraste, daños serían pequeños y potencialmente manejables. Si bien la certeza de evidencia fue muy baja y no se evaluaron todos los desenlaces importantes para los pacientes, se tuvo en cuenta que la linfadenectomía cumple un rol crítico en la mejor estadificación del paciente sí fue evaluado. Por ello, se consideró que el balance probablemente favorezca al uso de LPex.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: aproximadamente el incremento del costo de realizar la intervención podría ser 5% mayor.	El GEG consideró la LPex como LPe se realizan en el contexto de un procedimiento quirúrgico y difieren del tiempo operatorio. Si bien la LPex incurre en un mayor tiempo operatorio, el costo derivado no sería excesivamente mayor al costo de la LPe. Por ello, se consideró que ambos procedimientos tendrían costos similares.
Equidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que de preferir la LPex en lugar de LPe probablemente no tenga impacto en la equidad ya que ambos procedimientos se pueden realizar de forma descentralizada.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		Personal de salud: El GEG consideró que la mayoría de los profesionales de salud aceptaría realizar LPex a pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>o localmente avanzado. Se consideró que la aceptabilidad podría ser variable en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo pero es probable que la mayoría esté de acuerdo con realizar LPex a pacientes de riesgo bajo con alto riesgo de infiltración de linfonodos pélvicos (según los resultados en los nomogramas previamente descritos).</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la mayoría de los pacientes estaría de acuerdo en aceptar LPex dada su mejor capacidad de detección de linfonodos positivos.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que, la LPex es un procedimiento que se realiza actualmente y no requiere de equipos logísticos adicionales. Sin embargo, se consideró que algunos profesionales consideran otros parámetros de extensión de la LPex y para estandarizar este procedimiento se podría necesitar de entrenamiento en la técnica y por consiguiente, implicaría una curva de aprendizaje en algunos casos. En base a lo anterior se consideró que probablemente sí sea factible de implementar.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

JUICIOS						
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El potencial beneficio terapéutico de la LPex aún es incierto pero tuvo tendencia a mejorar desenlaces clínicos de supervivencia. La LPex detectaría una mayor proporción de linfonodos positivos en comparación con la LPe, lo cual es valioso para el correcto estadiaje y elección del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. Los daños fueron considerados pequeños debido a que si bien el linfocele sería más frecuente con el uso de LPex, sería manejable y no letal. En adición, otras complicaciones serias fueron relativamente infrecuentes y posiblemente similares entre ambos tipos de LP. Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de LPex.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue muy baja, los beneficios encontrados en la mayor capacidad de detección de linfonodos positivos con el uso con el uso de la LPex fueron considerados críticos para el correcto estadiaje y manejo de los pacientes. En adición, el uso de LPex no incurriría en costos excesivamente mayores, es factible de brindar debido a que el procedimiento quirúrgico ya se realiza actualmente, y sería aceptable por parte de profesionales de salud y pacientes. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio, alto o localmente avanzado, en quienes, como primera opción terapéutica, se decida realizar PR más LP dado el alto riesgo de infiltración linfática (> 2,0% con el nomograma MSKCC o Partin, o > 5,0% con el nomograma Briganti), recomendamos realizar linfadenectomía pélvica extendida.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró que no era necesario formular puntos de BPC para esta pregunta.

Pregunta 5. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de deprivación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga o corta duración?

Introducción

En caso se decida brindar RT como opción inicial de tratamiento, se propuso añadir TDA ya que tiene el objetivo de retardar el crecimiento del cáncer de próstata disminuyendo los niveles de andrógenos o evitando su acción en la próstata, a través de medios quirúrgicos u hormonales (3, 56). La TDA de tipo hormonal es la más utilizada actualmente y, generalmente, combina el uso de un antiandrógeno con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (TDA con bloqueo hormonal completo o total) (57). Para motivos de esta pregunta, abordaremos el uso de TDA de tipo hormonal.

Diversas RS evidenciaron el beneficio de añadir TDA en comparación con solo brindar RT en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado (58-63), por lo cual se volvió parte del manejo estándar (1-3, 64, 65). Por ello, cuando se decida brindar RT más TDA, un aspecto a considerar es la duración de la terapia hormonal. La TDA según su duración puede ser de corta duración (4 a 6 meses), de duración intermedia (18 meses), o larga duración (24 a 36 meses) (66, 67). Para motivos de esta pregunta el GEG consideró solo comparar las TDA de corta y larga duración ya que la de duración intermedia es una modalidad reciente de tratamiento, y los resultados de los estudios que la utilizan aún son preliminares (67).

Estudios previos evidenciaron el beneficio de adicionar TDA de corta o larga duración a la RT (58-63). Sin embargo, la mayoría de los estudios comparaban estas terapias contra solo RT y no entre ellas, por lo que realmente se tiene incertidumbre sobre cuál debe ser la duración de la TDA. Además, se ha propuesto que con la nueva clasificación de pacientes con riesgo intermedio (favorable o desfavorable) y con el uso dosis actuales de RT, son inciertos los beneficios y daños de la TDA de corta o larga duración en este grupo de pacientes (66). En base a ello, el GEG decidió plantear esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Varones con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de deprivación androgénica	RT más Terapia de deprivación androgénica de larga duración (24 a 36 meses) / RT más Terapia de deprivación androgénica de corta duración (4 a 6 meses)	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia específica a la enfermedad o libre de enfermedad • Recurrencia bioquímica • Toxicidad aguda a la RT • Toxicidad tardía a la RT • Toxicidad a la deprivación androgénica

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontraron cuatro RS publicadas como artículos científicos: Leal 2015 (68), Helgstrand 2016 (69), Xue 2018 (61), Moris 2020 (63). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Moris 2020*	9/14	Mayo de 2019	03 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Calidad de vida • Mortalidad específica por cáncer de próstata • Recurrencia bioquímica • Toxicidad
Xue 2018	8/16	Setiembre de 2017	02 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad
Helgstrand 2016*	4/14	Setiembre de 2015	02 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia específica a la enfermedad
Leal 2015	7/16	No menciona	01 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia específica a la enfermedad • Toxicidad

*Esta RS no realiza MA

Se decidió realizar una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N° 2**) debido a que las RS encontradas combinaron ECA que respondían a la pregunta de interés con otros ECA que utilizaban diferentes grupos comparadores (solo contra RT), y cuyas definiciones de la duración de las terapias fue variable (algunos que brindaban TDA por ocho meses pero lo clasificaban como larga duración y otros incluían TDA de duración intermedia). Además, no todos proporcionaban resultados diferenciados por grupo de riesgo alto, intermedio favorable o desfavorable, y se tuvo en cuenta que se han publicado resultados de un mayor tiempo de seguimiento de algunos de los estudios incluidos en las RS.

Para reducir la heterogeneidad, se decidió incluir solo aquellos ECA que hayan definido TDA de larga duración como un periodo de 24 a 36 meses, de corta duración como un periodo de 4 a 6 meses, cuyos grupos comparadores haya incluido el uso de la RT más TDA, y en caso se hayan encontrado dos o más publicaciones sobre un mismo ECA, se decidió incluir el estudio que proporcionó los resultados más actuales. Producto de ello, se encontraron cuatro ECA: Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), Mirhadi 2017 (72), y Lawton 2017 (73). A continuación, se describen los desenlaces críticos o importantes evaluados por los ECA:

ECA	Desenlaces críticos o importantes evaluados por el ECA
Lawton 2017 [NRG RTOG 9202]	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia específica a la enfermedad • Supervivencia global • Progresión local • Metástasis distal • Recurrencia bioquímica • Toxicidad aguda y tardía a la radioterapia
Mirhadi 2017 [RTOG 9202]	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia específica a la enfermedad • Recurrencia bioquímica • Toxicidad aguda y tardía a la radioterapia • Toxicidad a la deprivación androgénica
Zapatero 2015 [DART01/05 GICOR]	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica • Supervivencia global • Supervivencia libre de metástasis • Supervivencia específica a la enfermedad • Toxicidad tardía a la radioterapia
Bolla 2009 [EORTC-22961]	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión clínica • Supervivencia libre de metástasis regional y distal • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica • Toxicidad aguda y tardía a la radioterapia

Evidencia por cada desenlace:

Subpoblación 1: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global (SG) a 10 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
 - El ECA de Mirhadi 2017 (n=133) fue un análisis secundario del estudio RTOG 9202 que solo incluyó pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio. Los participantes tuvieron las siguientes características: la mayoría tenía un PSA de 10 – 20 ng/ml, principalmente un puntaje Gleason de 2 a 6 puntos, y todos se encontraban en estadio T2. No se mencionan la proporción ni se informan los resultados para pacientes con riesgo intermedio favorable o desfavorable por separado.
 - La intervención fue TDA con bloqueo hormonal completo (goserelina más flutamida) de larga duración (24 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a dosis 65 a 70 Gy a la próstata, y de 45 Gy a los linfonodos pélvicos.
 - El comparador fue TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (04 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a la dosis mencionada previamente.

- Para el desenlace SG a 10 años, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa evaluado a 10 años de seguimiento.
- Supervivencia global (SG) a 05 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Zapatero 2015 (71).
 - El ECA de Zapatero 2015 (n=166) proporciona los datos del estudio DART01/05 GICOR para pacientes con riesgo intermedio y alto por separado. Para este desenlace, el ECA incluyó pacientes de riesgo intermedio con las siguientes características: la mayoría tenía un puntaje Gleason de 7 a menos puntos, y un estadiaje clínico principalmente T2. No se mencionan la proporción ni se informan los resultados para pacientes con riesgo intermedio favorable o desfavorable por separado.
 - La intervención fue TDA con bloqueo hormonal completo (goserelina más flutamida o bicalutamida) de corta duración (4 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a dosis de 76 a 82 Gy (mediana de 78 Gy a la próstata, y 56 Gy a vesículas seminales).
 - El comparador fue TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a la dosis mencionada previamente.
 - Para el desenlace SG a 05 años, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa evaluado a 05 años de seguimiento.
- Supervivencia específica a la enfermedad (SEE) a 10 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - Para el desenlace SEE a 10 años, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte debida al cáncer de próstata, toxicidad del tratamiento, o causa de muerte desconocida más metástasis distal. El desenlace fue evaluado a 10 años de seguimiento.
- Recurrencia bioquímica a 10 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace de recurrencia bioquímica a 10 años fue definido como la ocurrencia de tres elevaciones consecutivas del PSA después de que se alcanzó el valor más bajo (nadir), la administración de TDA debida al incremento del PSA, o un nivel nadir de PSA > 4,0 ng/ml después del tratamiento. El desenlace fue evaluado a 10 años de seguimiento.
- Recurrencia bioquímica a 05 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Zapatero 2015 (71).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace de recurrencia bioquímica a 05 años fue definido como la ocurrencia de la progresión bioquímica de la enfermedad (incremento de 2,0 ng/ml o más en PSA a partir del valor más bajo), muerte por cualquier causa, o no ocurrencia del evento en la última evaluación de seguimiento.
- Toxicidad aguda a la radioterapia:

- Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
- Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
- El desenlace de toxicidad aguda a la radioterapia fue definido como la ocurrencia de toxicidad de grado 3 o mayor dentro de los primeros 90 días desde el inicio de la RT.
- Toxicidad tardía genitourinaria a la radioterapia
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Zapatero 2015 (71), y Mirhadi 2017 (72).
 - Para este desenlace, el ECA de Zapatero 2015 no proporciona información para el grupo de riesgo intermedio por separado, la intervención y comparador fueron descritos previamente. En contraste, los participantes, intervención y comparador del ECA de Mirhadi 2017 fueron mencionados previamente. Se decidió no realizar un MA dada esta heterogeneidad y pocos estudios encontrados.
 - El desenlace de toxicidad tardía genitourinaria fue definido como la ocurrencia de toxicidad de grado 3 o mayor luego de los 90 días desde el inicio de la RT en un ECA (72), y en otro no se especifica (71).
- Toxicidad tardía gastrointestinal a la radioterapia
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Zapatero 2015 (71), y Mirhadi 2017 (72).
 - Para este desenlace, el ECA de Zapatero 2015 no proporciona información para el grupo de riesgo intermedio por separado, la intervención y comparador fueron descritos previamente. En contraste, los participantes, intervención y comparador del ECA de Mirhadi 2017 fueron mencionados previamente. Se decidió no realizar un MA dada esta heterogeneidad y pocos estudios encontrados.
 - El desenlace de toxicidad tardía gastrointestinal fue definido como la ocurrencia de toxicidad de grado 3 o mayor luego de los 90 días desde el inicio de la RT en un ECA (72), y en otro no se especifica (71).
- Toxicidad a la deprivación androgénica
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace de toxicidad aguda a la deprivación androgénica no tuvo una definición especificada en el estudio. Sin embargo, se tuvo en cuenta que estos eventos se referirían a pérdida de la lívido, disfunción eréctil, sofocos, entre otros.

Subpoblación 2: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global (SG) a 15 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lawton 2017 (73).
 - El ECA de Lawton 2017 (n=1520) reporta los resultados más recientes del estudio NRG RTOG 9202 que incluyó pacientes con cáncer de próstata localizado

- de riesgo alto o localmente avanzado de reciente diagnóstico, con PSA < 150 ng/ml e índice de Karnofsky mayor a 70%.
- La intervención fue TDA con bloqueo hormonal completo (goserelina más flutamida) de larga duración (24 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adición RT a la próstata, a dosis de 65 – 70 Gy para pacientes con estadio T2 y 67,5 – 70 Gy para pacientes con estadio T3 y T4.
 - El comparador fue TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (04 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adiciónó RT a la dosis mencionada previamente.
 - El desenlace fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. El desenlace fue evaluado a 15 años de seguimiento.
- Supervivencia global (SG) a 05 años:
 - Para este desenlace se encontraron dos ECA: Bolla 2009 (70), y Zapatero 2015 (71).
 - Los ECA de Bolla 2009 (n=1113) y Zapatero (n=189) reportan los resultados más recientes de los estudios EORTC-22961 y DART 01/05 GICOR, respectivamente. El ECA de Bolla 2009 incluyó pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, mientras que el de Zapatero incluyó pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, con PSA < 100 ng/ml e índice de Karnofsky mayor a 70%.
 - La intervención fue TDA con bloqueo hormonal completo (triptorelina más flutamida o bicalutamida en el ECA de Bolla, y goserelina más flutamida o bicalutamida en el ECA de Zapatero) de corta duración (6 meses en el ECA de Bolla y 04 meses en el ECA de Zapatero), iniciado antes de la RT. A ello se adiciónó RT a dosis de 70 Gy en el ECA de Bolla, y 76 a 82 Gy, en el ECA de Zapatero.
 - El comparador fue TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (30 meses en el ECA de Bolla, y 24 meses en el ECA de Zapatero), iniciado antes de la RT. A ello se le adiciónó RT a las dosis mencionadas previamente.
 - Para el desenlace SG a 05 años, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa evaluado a 05 años de seguimiento.
 - Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 15 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace SLE a 15 años fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión, metástasis distal, recurrencia bioquímica según la definición de Fénix, o muerte antes de estos eventos. El desenlace fue evaluado a 15 años de seguimiento.
 - Recurrencia bioquímica a 15 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace de recurrencia bioquímica fue definido según los criterios de Fénix, el cual fue evaluado a 15 años de seguimiento.
 - Recurrencia bioquímica a 05 años:

- Para este desenlace se encontraron dos ECA: Bolla 2009 (70), y Zapatero 2015 (71).
- Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
- El desenlace de recurrencia bioquímica fue definido como un nivel de PSA > 1,5 ng/ml y un incremento del nivel de PSA en dos oportunidades consecutivas separadas de al menos tres meses en el ECA de Bolla, y según la definición de Fénix en el ECA de Zapatero. El desenlace fue evaluado a 05 años de seguimiento en ambos casos.
- Toxicidad aguda a la radioterapia:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - La definición del desenlace fue mencionada previamente y fue evaluado a 15 años de seguimiento.
- Toxicidad tardía genitourinaria a la radioterapia:
 - Para este desenlace se contó con tres ECA: Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - La definición del desenlace fue mencionada previamente y fue evaluado a 05 y 15 años de seguimiento.
- Toxicidad tardía gastrointestinal a la radioterapia:
 - Para este desenlace se contó con tres ECA: Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - La definición del desenlace fue mencionada previamente y fue evaluado a 05 y 15 años de seguimiento.
- Toxicidad a la deprivación androgénica:
 - Para este desenlace no encontraron RS.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Subpoblación 1: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio:

<p>Población: Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de deprivación androgénica como primera opción terapéutica</p> <p>Intervención: Radioterapia más Terapia de deprivación androgénica de larga duración (24 a 36 meses)</p> <p>Comparador: Radioterapia más Terapia de deprivación androgénica de corta duración (4 a 6 meses)</p> <p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SG a 10 y 05 años: ECA de Mirhadi 2017 (72) y Zapatero 2015 (71), respectivamente. ● SEE a 10 años: ECA de Mirhadi 2017 (72). ● Recurrencia bioquímica a 10 y 05 años: ECA de Mirhadi 2017 (72) y Zapatero 2015 (71), respectivamente. ● Toxicidad aguda a la radioterapia: ECA de Mirhadi 2017 (72). ● Toxicidad tardía genitourinaria a la radioterapia: ECA de Mirhadi 2017 (72) y Zapatero 2015 (71). ● Toxicidad tardía gastrointestinal a la radioterapia: ECA de Mirhadi 2017 (72) y Zapatero 2015 (71). ● Toxicidad a la deprivación androgénica: ECA de Mirhadi 2017 (72).
Beneficios:

Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
SG a 10 años (tiempo hasta la muerte)	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA no encontró diferencias en SG a 10 años (65% de supervivencia en larga duración vs 61% de supervivencia en corta duración, p = 0,53) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
SG a 05 años (tiempo hasta la muerte)	1 ECA	166	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA no encontró diferencias en SG a 05 años (HR: 1,67; IC 95%: 0,61 a 4,60 [Tendencia de mayor Hazard de morir con uso de TDA corta duración]) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
SEE a 10 años (tiempo hasta muerte por cáncer de próstata, toxicidad)	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA no encontró diferencias en SLE a 10 años (97% de supervivencia en larga duración vs 96% de supervivencia en corta duración, p = 0,72) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Recurrencia bioquímica a 10 años	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA no encontró diferencias en la incidencia de recurrencia a 10 años (55% de supervivencia en larga duración vs 53% de supervivencia en corta duración, p = 0,99) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Recurrencia bioquímica a 05 años	1 ECA	166	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA no encontró diferencias en la incidencia de recurrencia a 5 años (HR: 1,82; IC 95%: 0,76 a 4,33 [Tendencia de mayor Hazard de recurrencia con el uso de TDA de corta duración]) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Toxicidad aguda a la RT (grado 3 o mayor) en los primeros 90 días	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA reporta que la incidencia de toxicidad aguda a la RT fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 9,5%, respectivamente; p=0,51). 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Toxicidad tardía genitourinaria a la RT (grado 3 o mayor) luego de los primeros 90 días	1 ECA	166	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad genitourinaria fue similar entre la TDA de larga y corta duración en pacientes con riesgo intermedio y alto (3,0% vs 2,8%, respectivamente; p=1,00). 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Toxicidad tardía gastrointestinal a la RT (grado 3 o mayor) luego de los 90 días	2 ECA	299	<ul style="list-style-type: none"> Dos ECA encontraron incidencias de toxicidad gastrointestinal similares entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 0%, p=0,32; y 2,0% vs 1,0%, p=0,54, respectivamente) 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Toxicidad a la deprivación androgénica (grado 3 o mayor)	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad a la deprivación androgénica fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 5,4%, respectivamente; p=1,00) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de confianza; **RT:** Radioterapia; **TDA:** Terapia de Deprivación Androgénica.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de evidencia por alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento y por uso de neoadyuvancia.
- b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión.
- c. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta, ya que no se presentaron resultados diferenciados para pacientes con riesgo intermedio en el ECA de Zapatero et al.

Subpoblación 2: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado:

Población: Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de deprivación androgénica como primera opción terapéutica
Intervención: Radioterapia más Terapia de deprivación androgénica de larga duración (24 a 36 meses)
Comparador: Radioterapia más Terapia de deprivación androgénica de corta duración (4 a 6 meses)
Autores: Sergio Goicochea-Lugo
Bibliografía por desenlace:

- **SG a 05 y 15 años:** ECA de Bolla 2009 (70) – Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73), respectivamente.
- **SLE a 15 años:** ECA de Lawton 2017 (73).
- **Recurrencia bioquímica a 5 y 10 años:** ECA de Bolla 2009 (70) – Zapatero 2015, y Lawton 2017 (73), respectivamente
- **Toxicidad aguda a la radioterapia:** ECA de Lawton 2017 (73).
- **Toxicidad tardía genitourinaria a la radioterapia:** ECA de Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73)
- **Toxicidad tardía gastrointestinal a la radioterapia:** ECA de Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73)

Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
SG a 15 años (tiempo hasta la muerte)	1 ECA	1520	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA encontró una reducción relativa del Hazard de morir a 15 años de 12% con el uso de TDA de larga duración (HR: 0,88, IC 95%: 0,79 a 0,98). 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
SG a 05 años (tiempo hasta la muerte)	2 ECA	1302	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dos ECA encontraron beneficios en mortalidad a 05 años con el uso de la TDA de larga duración (HR: 3,43; IC 95%: 1,26 a 9,32, y HR: 1,42; IC 95%: 1,09 a 1,85 [Mayor Hazard de morir con uso de TDA corta duración]) 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
SLE a 15 años (tiempo hasta progresión, metástasis, recurrencia bioquímica, o muerte)	1 ECA	1520	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA encontró reducción relativa del Hazard de eventos relacionados a la enfermedad a 15 años de 29% con el uso TDA de larga duración (HR: 0,71; IC 95%: 0,64 a 0,79) 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Recurrencia bioquímica a 15 años	1 ECA	1520	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA encontró una reducción relativa del Hazard de recurrencia bioquímica a 15 años de 42% con el uso de TDA de larga duración (HR: 0,58; IC 95%: 0,55 a 0,66) 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Recurrencia bioquímica a 05 años	2 ECA	1302	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA encontró que la TDA de larga duración tuvo una tendencia a reducir la recurrencia bioquímica 05 años pero no fue estadísticamente significativo (HR: 1,91; IC 95%: 0,97 a 3,77) ▪ Un ECA encontró que un 14.6% de recurrencia con uso de larga duración vs 38.1% con corta duración. 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia

Toxicidad aguda (grado 3 o mayor)	1 ECA	1520	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad aguda fue similar entre la TDA de larga y corta duración (8,0% vs 10,0%, respectivamente) 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE
Toxicidad tardía genitourinaria (grado 3 o mayor)	3 ECA	2822	<ul style="list-style-type: none"> Tres ECA encontraron que la incidencia de toxicidad tardía genitourinaria de grado 3 o mayor fue similar entre la TDA de larga y corta duración (3,0% vs 2,8% a 5 años, p=1,00; similar a 6,4 años, p>0,05; y similar, p>0,05, a 15 años de seguimiento) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Toxicidad tardía gastrointestinal (grado 3 o mayor)	3 ECA	2822	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la TDA de larga duración se asoció a una mayor frecuencia de toxicidad tardía gastrointestinal de grado 3 o mayor (3,0% vs 1,5%, p=0,04) a un seguimiento de 15 años. Dos ECA no encontraron diferencia entre la frecuencia de toxicidad tardía rectal entre la TDA de larga y corta duración (2,0% vs 1,0%, p=0,54, a 5 años; y similar, p>0,05, a 6,4 años). 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de confianza; **RT:** Radioterapia; **TDA:** Terapia de Deprivación Androgénica.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento y uso de neoadyuvancia.

b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, ya que el ECA de Zapatero no reporta resultados para el grupo de alto riesgo por separado.

c. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Subpoblación 1: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio:

Presentación:

Pregunta 5: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de deprivación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga o corta duración?	
Población - Subgrupo:	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio en quienes se decida brindar RT más TDA como primera opción terapéutica
Intervención y comparador:	Intervención: RT más Terapia de deprivación androgénica (TDA) de larga duración. Control: RT más TDA de corta duración.
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> Supervivencia global Supervivencia específica a la enfermedad Recurrencia bioquímica Toxicidad aguda a la RT Toxicidad tardía a la RT Toxicidad a la TDA
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	El GEG consideró que no se encontraron beneficios en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad ni recurrencia bioquímica a 05 ni 10 años de seguimiento entre el uso de TDA de larga y corta duración. Por ello, se consideró que los beneficios serían triviales.
	SG a 10 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 10 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (65% vs 61%, p=0,53)	
	SG a 05 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 05 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (HR: 1,67; IC 95%: 0,61 a 4,60)	
	SEE a 10 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 10 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (97% vs 96%, p=0,72)	
	Recurrencia bioquímica a 10 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 10 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (55% vs 53%, p=0,99)	
	Recurrencia bioquímica a 05 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 05 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (HR: 1,82; IC 95%: 0,76 a 4,33)	

Daños:			
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos
	Toxicidad aguda a la RT (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA reporta que la incidencia de toxicidad aguda al a RT fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 9,5%, respectivamente; p=0,51).
	Toxicidad tardía genitourinaria a la RT (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad genitourinaria fue similar entre la TDA de larga y corta duración en pacientes con riesgo intermedio y alto (3,0% vs 2,8%, respectivamente; p=1,00).
	Toxicidad tardía gastrointestinal a la RT (grado 3 o mayor)	2 ECA	Dos ECA encontraron incidencias de toxicidad gastrointestinal similares entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 0%, p=0,32 ; y 2,0% vs 1,0%, p=0,54 , respectivamente)
	Toxicidad a la deprivación androgénica (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad a la deprivación androgénica fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 5,4%, respectivamente; p=1,00)
	Toxicidad aguda a la RT (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA reporta que la incidencia de toxicidad aguda al a RT fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 9,5%, respectivamente; p=0,51).
Consideraciones adicionales			
<p>El GEG consideró que si bien la incidencia de toxicidad aguda y tardía a la radioterapia, así como de toxicidad a la deprivación androgénica fueron similares entre la TDA de larga y corta duración, se evidenció que el uso de la TDA de larga duración tiende a tener una mayor incidencia de eventos de toxicidad, y estos eventos podrían tener un mayor impacto según las preferencias del paciente, por ejemplo, para alguno de ellos la disfunción eréctil o estenosis uretral serían de mayor severidad. En base a ello, se consideró que los daños podrían llegar a ser pequeños.</p> <p>Además, el GEG consideró importante mencionar que si bien los estudios no reportaron resultados diferenciados según los grupos de riesgo intermedio favorable y desfavorable, es posible que los daños sean mayores en pacientes con riesgo intermedio favorable, quienes tendrían un mejor pronóstico y por ello no sería adecuado exponerlos a un tratamiento prolongado con consecuentes eventos adversos.</p>			
Certeza de la evidencia:			
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia
	SG a 10 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
	SG a 05 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
	SEE a 10 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
	Recurrencia bioquímica a 10 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
	Recurrencia bioquímica a 05 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
	Toxicidad aguda a la RT (grado 3 o mayor)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Toxicidad tardía genitourinaria a la RT (grado 3 o mayor)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Consideraciones adicionales			
<p>El GEG consideró que la certeza general de la evidencia sería la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello la certeza general fue baja.</p>			

	Toxicidad tardía gastrointestinal a la RT (grado 3 o mayor)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Toxicidad a la deprivación androgénica (grado 3 o mayor)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			El GEG consideró que probablemente no se han evaluado todos los desenlaces importantes para los pacientes. Se consideró que sería importante evidenciar los resultados específicos para disfunción eréctil, incontinencia urinaria, eventos cardiovasculares, entre otros.	
Balance de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			No se encontraron beneficios con el uso de la TDA de larga duración y los daños podrían tener una magnitud importante, no todos los desenlaces importantes para los pacientes fueron evaluados y la certeza de evidencia fue baja. Por ello, el GEG decidió que el balance posiblemente favorece al uso de la TDA de corta duración en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio.	
Uso de recursos:				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG consideró que los costos serían mayores con el uso de TDA de larga duración, la cual se suele brindar de 24 a 32 meses en comparación con el uso de TDA de corta duración, la cual se suele brindar de 4 a 6 meses. Dado que el uso sería prolongado los costos serían moderados.	
Equidad:				
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG considero que probablemente no tenga un impacto en la equidad ya que esta terapia puede brindarse y monitorearse de forma descentralizada.	
Aceptabilidad:				
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			Personal de salud: El GEG consideró que la mayoría de los profesionales no aceptaría brindar TDA de larga duración luego de conocer la	

<p>○ Varía ○ Se desconoce</p>		<p>evidencia sobre sus beneficios y daños. Sin embargo, se consideró que algunos estarían de acuerdo en considerar brindar TDA en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable o en aquellos con riesgo intermedio favorable pero que no tengan una caída adecuada del PSA.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la mayoría de los pacientes no aceptaría recibir TDA de larga duración luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños e incluso algunos tendría una mayor negativa en caso valoren más los daños derivados de la TDA (disfunción eréctil, ginecomastia, entre otros) o RT (estenosis uretral).</p>
<p align="center">Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce</p>	<p>El seguro social de salud del Perú, EsSalud, cuenta con los siguientes fármacos para la TDA con bloqueo completo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3,75 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3,75 mg ● Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flutamida: tableta de 250 mg ○ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que es factible brindar la TDA con bloqueo hormonal completo pues se encuentran aprobados en el petitorio del seguro social, EsSalud.</p> <p>Disponibilidad de recursos logísticos (citas): El GEG consideró que brindar TDA de larga requeriría de una programación adecuada de las citas para monitoreo.</p>

Subpoblación 2: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado:

Presentación:

<p align="center">Pregunta 5: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de deprivación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga o corta duración?</p>	
Población - Subgrupo:	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA como primera opción terapéutica
Intervención y comparador:	Intervención: RT más TDA de larga duración Control: RT más TDA de corta duración
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> ● Supervivencia global ● Supervivencia libre de enfermedad ● Recurrencia bioquímica ● Toxicidad aguda a la RT ● Toxicidad tardía a la RT ● Toxicidad a la TDA
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:			
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto
	SG a 15 años	1 ECA	Un ECA encontró una reducción relativa del Hazard de morir a 15 años de 12% con el uso de TDA de larga duración (HR: 0,88, IC 95%: 0,79 a 0,98).
	SG a 05 años	2 ECA	Dos ECA encontraron beneficios en mortalidad a 05 años con el uso de la TDA de larga duración (HR: 3,43; IC 95%: 1,26 a 9,32, y HR: 1,42; IC 95%: 1,09 a 1,85 [Mayor Hazard de morir con uso de TDA corta duración])
	SLE a 15 años	1 ECA	Un ECA encontró reducción relativa del Hazard de eventos relacionados a la enfermedad a 15 años de 29% con el uso TDA de larga duración (HR: 0,71; IC 95%: 0,64 a 0,79)
	Recurrencia bioquímica a 15 años	1 ECA	Un ECA encontró una reducción relativa del Hazard de recurrencia bioquímica a 15 años de 42% con el uso de TDA de larga duración (HR: 0,58; IC 95%: 0,55 a 0,66)
	Recurrencia bioquímica a 05 años	2 ECA	<p>Un ECA encontró que la TDA de larga duración tuvo una tendencia a reducir la recurrencia bioquímica 05 años pero no fue estadísticamente significativo (HR: 1,91; IC 95%: 0,97 a 3,77)</p> <p>Un ECA encontró que un 14.6% de recurrencia con uso de larga duración vs 38.1% con corta duración.</p>
Daños:			
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos
	Toxicidad aguda (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad aguda fue similar entre la TDA de larga y corta duración (8,0% vs 10,0%, respectivamente)
			El GEG consideró que no se encontraron diferencias en las incidencias de toxicidad aguda y tardía genitourinaria, las cuales fueron consideradas relativamente bajas. Si bien, dos ECA no encontraron diferencias en toxicidad gastrointestinal a 5 y 6,4 años de seguimiento, un ECA encontró que la TDA de larga duración se asoció a una mayor incidencia de este tipo de toxicidad evaluado a más largo tiempo de seguimiento (15 años). Por ello, se decidió que los daños podrían ser pequeños y estarían dados principalmente por la toxicidad gastrointestinal.

<p>Toxicidad tardía genitourinaria (grado 3 o mayor)</p>	<p>3 ECA</p>	<p>Tres ECA encontraron que la incidencia de toxicidad tardía genitourinaria de grado 3 o mayor fue similar entre la TDA de larga y corta duración (3,0% vs 2,8% a 5 años, p=1,00; similar a 6,4 años, p>0,05; y similar, p>0,05, a 15 años de seguimiento)</p>
<p>Toxicidad tardía gastrointestinal (grado 3 o mayor)</p>	<p>3 ECA</p>	<p>Un ECA encontró que la TDA de larga duración se asoció a una mayor frecuencia de toxicidad tardía gastrointestinal de grado 3 o mayor (3,0% vs 1,5%, p = 0,04) a un seguimiento de 15 años.</p> <p>Dos ECA no encontraron diferencia entre la frecuencia de toxicidad tardía rectal entre la TDA de larga y corta duración (2,0% vs 1,0%, p=0,54, a 5 años; y similar, p>0,05, a 6,4 años).</p>

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	<p>El GEG consideró que la certeza general de la evidencia sería la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello la certeza general fue moderada.</p>
	SG a 15 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	
	SG a 05 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	
	SLE a 15 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	
	Recurrencia bioquímica a 15 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	
	Recurrencia bioquímica a 05 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	
	Toxicidad aguda (grado 3 o mayor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	
	Toxicidad tardía genitourinaria (grado 3 o mayor)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
Toxicidad tardía gastrointestinal (grado 3 o mayor)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí 		<p>El GEG consideró que probablemente no se han evaluado todos los desenlaces importantes para los pacientes. Se consideró que sería importante evidenciar los resultados específicos para disfunción eréctil, incontinencia</p>

		urinaria, eventos cardiovasculares, entre otros.
Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Se encontraron grandes beneficios con el uso de la TDA de larga duración, principalmente por la reducción de la mortalidad global, y daños pequeños y relativamente poco frecuentes. Si bien no todos los desenlaces importantes para los pacientes fueron evaluados, se evaluaron desenlaces críticos para la supervivencia de estos pacientes y la certeza de evidencia fue moderada. Por ello, el GEG decidió que el balance probablemente favorece al uso de la TDA de larga duración en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que los costos serían mayores con el uso de TDA de larga duración y estos costos serían moderados pero justificables para el beneficio evidenciado.
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considero que probablemente no tenga un impacto en la equidad ya que esta terapia puede brindarse y monitorearse de forma descentralizada.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que la mayoría de los profesionales aceptaría brindar TDA de larga duración luego de conocer la evidencia sobre sus beneficios y daños</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la mayoría de los pacientes aceptaría recibir TDA de larga duración y que los potenciales daños producto de la TDA como disfunción eréctil, ginecomastia, entre otros, sería justificable a los beneficios encontrados.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>El seguro social de salud del Perú, EsSalud, cuenta con los siguientes fármacos para la TDA con bloqueo completo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3,75 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3,75 mg ● Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flutamida: tableta de 250 mg ○ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que es factible brindar la TDA con bloqueo hormonal completo pues se encuentran aprobados en el petitorio del seguro social, EsSalud.</p> <p>Disponibilidad de recursos logísticos (citas): El GEG consideró que brindar TDA de larga requeriría de una programación adecuada de las citas para monitoreo.</p>
---	---	--

Resumen de los juicios:

Subpoblación 1: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio

BENEFICIOS	JUICIOS						
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Subpoblación 2: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado:

BENEFICIOS	JUICIOS						
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: El uso de la TDA de larga duración tendría nulos beneficios y daños pequeños en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio en comparación con el uso de la TDA de corta duración. Si bien, los ECA evaluados no presentan resultados diferenciados para pacientes con riesgo intermedio favorable o desfavorable, el GEG consideró que los daños podrían ser mayores en pacientes de riesgo intermedio favorable y algunos pacientes podrían considerar que los daños serían mayores dados los efectos secundarios al uso de la TDA de larga duración (reducción de la libido, impotencia sexual, ginecomastia, entre otros). En base a ello, se decidió emitir una recomendación a favor del uso de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración en lugar que el uso de TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio favorable o desfavorable, en quienes se decida brindar RT más TDA como opción terapéutica inicial, sugerimos brindar TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (4 a 6 meses) en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 a 36 meses).</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

<p>Fuerza: La certeza de evidencia fue baja, no se conoce con claridad el balance para pacientes con riesgo intermedio favorable y desfavorable, no se consideraron todos los desenlaces importantes para los pacientes, los daños podrían ser percibidos con una mayor magnitud por algunos pacientes, los costos serían moderados, probablemente la mayoría de pacientes no aceptaría recibir TDA de larga duración, y pese a que la mayoría de profesionales de salud no aceptaría brindar TDA de larga duración, un grupo de ellos podría reevaluar su uso en pacientes con características especiales. En base a ello, se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	
<p>Dirección: El uso de la TDA de larga duración tendría grandes beneficios en adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado ya que incrementó la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y redujo la recurrencia bioquímica, en comparación con el uso de TDA de corta duración. En contraste, los daños se consideraron pequeños y relativamente poco frecuentes. En base a ello, se decidió emitir una recomendación a favor del uso de la TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración en lugar del uso de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración.</p> <p>Fuerza: La certeza de evidencia fue moderada, si bien probablemente no se evaluaron todos los desenlaces importantes para los pacientes, se evaluaron desenlaces críticos de supervivencia, los costos serían moderados pero justificables por el beneficio evidenciado, la mayoría de los profesionales de salud y pacientes aceptaría brindar y recibir la TDA de larga duración, y sería factible de implementar. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA como opción terapéutica inicial, recomendamos brindar TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 a 36 meses) en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (4 a 6 meses).</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>El GEG consideró que los pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable tendrían un peor pronóstico en comparación con los de riesgo intermedio favorable (9). Este pronóstico sería más cercano al de pacientes con riesgo alto, por lo que es</p>	<p>En aquellos varones con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable que no tengan caída adecuada de los niveles de PSA (cercano a 0 ng/ml) luego de la RT más TDA, considerar reevaluar los beneficios y</p>

<p>plausible que el uso de TDA de larga duración pueda tener un potencial beneficio. Sin embargo, dado que al momento no se tiene evidencia directa de ECA sobre los beneficios y daños en pacientes con riesgo intermedio desfavorable, se consensó que se considere reevaluar el uso de la TDA de larga duración en pacientes que no tengan caída adecuada de los niveles de PSA (cercano a 0 ng/ml) luego de la RT más TDA de corta duración u otra alternativa terapéutica.</p>	<p>daños para decidir brindar TDA de larga duración (24 a 36 meses) u otra alternativa terapéutica.</p>
<p>Estudios iniciales que evaluaban el uso de RT más ADT en comparación con solo RT, utilizaban dosis bajas de radioterapia (65 a 70 Gy). En contraste, actualmente se ha propuesto que utilizando dosis altas de radioterapia se pueda obviar el uso de la ADT (67). Sin embargo, los ECA evaluados incluían dosis actuales de RT adicional a la TDA, evidenciando la importancia del uso de ambas terapias. Por ello, el GEG consideró importante mencionar las dosis totales de RT conformada, las cuales se consensó sean de 72 a 80 Gy, en 36 a 40 fracciones. Esto avalado en las dosis utilizadas en los ECA incluidos en esta pregunta y evaluados en otra RS (74) y en esquemas propuestos por otras GPC.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado, no sometidos a cirugía prostática, en quienes se decida brindar RT como opción terapéutica inicial, considere brindar RT conformada a dosis total de 72 a 80 Gy, en 36 a 40 fracciones.</p>
<p>El GEG consideró importante especificar el esquema de tratamiento hormonal tomando en cuenta los fármacos disponibles en el seguro social. En ese sentido, se consideró que los ECA incluidos utilizaron TDA con bloqueo hormonal completo, en los cuales se combinó un agonista de hormona liberadora de gonadotropina con un antiandrógeno (70-73).</p>	<p>Considerar utilizar los siguientes fármacos y dosis para brindar TDA con bloqueo hormonal completo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina: acetato de leuprorelina 7,5 mg cada mes por vía IM o triptorelina 3,75 mg cada mes por vía IM. • Un antiandrógeno: flutamida 250 mg cada 08 horas por VO o bicalutamida a 50 mg cada 24 horas por VO.

Pregunta 6. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de deprivación androgénica (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA neoadyuvante o TDA concurrente y/o adyuvante?

Introducción

Cuando se decida brindar RT más TDA y se haya definido el tiempo de duración de la terapia hormonal, otro aspecto a considerar es en qué momento iniciar la TDA. Al respecto, los estudios previos incluían TDA con distintas secuencias: la TDA podía iniciarse antes (TDA neoadyuvante), durante (TDA concurrente) o después (TDA adyuvante) de la RT (58-63). En este sentido, no es claro cuál de estas secuencias tendría el mejor balance entre beneficios y daños.

Además, se ha propuesto que la TDA neoadyuvante podría inducir un estado de resistencia de las células cancerosas a la RT, afectando su potencial curativo (75). Debido a la incertidumbre en establecer cuál es la secuencia óptima en la que se debería brindar la TDA, el GEG decidió formular esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Varones con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de deprivación androgénica	RT más Terapia de deprivación androgénica neoadyuvante / RT más Terapia de deprivación androgénica concurrente o adyuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de metástasis • Mortalidad específica por cáncer de próstata • Metástasis distal • Recurrencia bioquímica • Toxicidad

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Spratt 2021 (74). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Spratt 2021	06	Enero 2020	02 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de metástasis • Supervivencia global • Incidencia de recurrencia bioquímica

				<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de metástasis distal • Mortalidad específica por cáncer de próstata • Toxicidad genitourinaria tardía • Toxicidad gastrointestinal tardía • Toxicidad severa
--	--	--	--	---

Evidencia por cada desenlace:

PICO 6: TDA neoadyuvante vs concurrente-adyuvante:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global (SG):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace, la RS de Spratt 2021 incluyó 02 ECA de fase 3 (n=1065): Roach 2018 [NRG/RTOG 9413] (76) y Malone 2019 [Ottawa 0101] (77). Los datos individuales de los dos ECA fueron meta-analizados por los autores de la RS.
 - La población fueron adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto, o localmente avanzado con las siguientes características: la edad media fue de 70 años, el 58,1% tuvo un Gleason de 7 puntos, el 16,9% tuvo un Gleason de 8 a 10 puntos, el 19,6% tuvo un estadio T3 y T4, y la mediana de PSA fue 14,1 ng/ml.
 - La intervención fue TDA neoadyuvante con bloqueo hormonal completo en los dos ECA. Sin embargo, variaron en cuanto al fármaco utilizado, dosis y a la duración de la terapia.
 - En el primer ECA se brindó en total 04 meses de TDA con bloqueo completo de la siguiente manera: Dos meses antes del inicio de la RT se brindó acetato de goserelina 3,6 mg cada mes por vía subcutánea (SC) o acetato de leuprorelina 7,5 mg cada mes por vía intramuscular (IM) más flutamida 250 mg cada 08 horas por cuatro meses por vía oral (VO). El esquema fue continuado durante la RT, la cual fue de 70,2 Gy en 39 fracciones en 08 semanas (76).
 - En el segundo ECA se brindó en total 06 meses de TDA con bloqueo completo de la siguiente manera: Cuatro meses antes del inicio de la RT se brindó bicalutamida 50 mg cada día por VO, la primera inyección SC de acetato de goserelina 10,8 mg a los 07 días de iniciada la bicalutamida y la segunda inyección fue 03 meses después. El esquema fue continuado durante la RT, la cual fue de 76 Gy en 38 fracciones durante 7,5 semanas (77).
 - El comparador fue TDA concurrente-adyuvante. En el primer ECA se brindó TDA con bloqueo completo adyuvante durante 04 meses (76). En el segundo se brindó TDA con bloqueo completo concurrente y adyuvante durante 06 meses (77). El esquema del TDA y de RT fueron los descritos anteriormente para cada uno de los ECA.

- Para el desenlace SG, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa o hasta llegar al final del seguimiento. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (enero de 2020).
- Supervivencia libre de progresión (SLP):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace, los ECA, población, intervención y comparador fueron los descritos previamente.
 - Para el desenlace compuesto SLP, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de recaída local, regional o nodal, metástasis distal, recurrencia bioquímica (según definición de Fénix) o muerte por cualquier causa. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Supervivencia libre de metástasis (SLM):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace, los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - Para desenlace compuesto SLM, el evento definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de metástasis o muerte. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Mortalidad específica por cáncer de próstata (MECP):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace, los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - Para el desenlace MECP, el evento fue definido como cualquier causa desconocida de muerte luego de la recaída bioquímica. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Metástasis distal:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como la incidencia de metástasis distal evaluado a 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Recurrencia bioquímica:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como la incidencia de recurrencia bioquímica evaluado a 15 años de seguimiento. Para definir recurrencia bioquímica se utilizó la definición de Fénix: incremento de 2,0 ng/ml o más en PSA a partir del valor más bajo.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Toxicidad tardía genitourinaria:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).

- Para este desenlace los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
- El desenlace fue definido como la incidencia de toxicidad a la TDA o RT en la región vesical de grado 3 – 5 según los criterios de toxicidad común versión 2,0 y al esquema de puntuación de la morbilidad tardía por radiación. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.
- Toxicidad tardía gastrointestinal:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Spratt 2021 (74).
 - Para este desenlace los ECA, población, intervención y comparador fueron los mismos descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como la incidencia de toxicidad a la TDA o RT en la región intestinal de grado 3 – 5 según los criterios de toxicidad común versión 2,0 y al esquema de puntuación de la morbilidad tardía por radiación. El desenlace fue evaluado a los 15 años de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS por lo expuesto previamente.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

<p>Población: Varones con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de privación androgénica</p> <p>Intervención: Radioterapia más terapia de privación androgénica neoadyuvante</p> <p>Comparador: Radioterapia más terapia de privación androgénica concurrente y/o adyuvante</p> <p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Supervivencia global: RS de Spratt 2021 (74) ● Supervivencia libre de progresión: RS de Spratt 2021 (74) ● Supervivencia libre de metástasis: RS de Spratt 2021 (74) ● Mortalidad específica por cáncer de próstata: RS de Spratt 2021 (74) ● Metástasis distal: RS de Spratt 2021 (74) ● Recurrencia bioquímica: RS de Spratt 2021 (74) ● Toxicidad: RS de Spratt 2021 (74) 							
Beneficios: *							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	TDA neo adyuvante	TDA concurrente adyuvante	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
SG a 15 años (tiempo hasta la muerte)	2 ECA	307/531 (57,8%)	291/534 (54,5%)	HR: 1,11 (0,95 a 1,31)	38 más por 1000 (de 18 menos a 99 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
SLP a 15 años (tiempo hasta progresión)	2 ECA	316/531 (59,5%)	292/534 (54,7%)	HR: 1,32 (1,12 a 1,55)	101 más por 1000 (de 41 más a 160 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
SLM a 15 años (tiempo hasta metástasis)	2 ECA	324/531 (61,0%)	298/534 (55,8%)	HR: 1,17 (1,00 a 1,38)	57 más por 1000 (de 0 a 18 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
MECP a 15 años	2 ECA	91/531 (17,1%)	73/534 (13,7%)	HR: 1,30 (0,96 a 1,76)	37 más por 1000 (de 05 menos a 91 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Metástasis distal a 15 años	2 ECA	82/531 (15,4%)	60/534 (11,2%)	HR: 1,40 (1,00 a 1,96)	41 más por 1000 (de 0 a 96 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE

Recurrencia bioquímica a 15 años	2 ECA	214/531 (40,3%)	168/534 (31,5%)	HR: 1,40 (1,14 a 1,72)	96 más por 1000 (de 35 más a 163 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	TDA neo adyuvante	TDA adyuvante	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Toxicidad tardía genitourinaria grado 3-5	2 ECA	NR (5,0%)	NR (5,0%)	NR (p=0,76)	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Toxicidad tardía gastrointestinal grado 3-5	2 ECA	NR (2,0%)	NR (3,0%)	NR (p=0,33)	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
<p>ECA: Ensayo clínico aleatorizado; HR: Hazard ratio; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; MECP: mortalidad específica por cáncer de próstata; NR: No reportado; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SLM: supervivencia libre de metástasis; TDA: Terapia de privación androgénica.</p> <p>*Nota: Se muestran los resultados ajustados por características propias del diseño de los ensayos clínicos incluidos (año de enrolamiento, país de enrolamiento, duración de la TDA, entre otros).</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia por el alto riesgo de sesgo respecto al cegamiento y por las limitaciones en confirmación de los desenlaces en ambos ECA.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión. El IC 95% incluye al valor de 1.25 y la cantidad total de participantes puede no ser suficiente.</p>							

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):






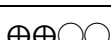
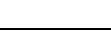
Presentación:

Pregunta 6: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de privación androgénica (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA neoadyuvante o TDA concurrente y/o adyuvante?	
Población:	Varones con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de privación androgénica
Intervención y comparador:	Intervención: RT más TDA neoadyuvante Control: RT más TDA concomitante y/o adyuvante
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión • Supervivencia libre de metástasis • Mortalidad específica por cáncer de próstata • Metástasis distal • Recurrencia bioquímica • Toxicidad
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:		
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>El GEG consideró que no habría beneficios con el uso de la TDA neoadyuvante en comparación con el uso de la TDA concurrente-adyuvante. Por el contrario, si bien no se encontró significancia estadística, se evidenció que la TDA neoadyuvante tuvo una tendencia a incrementar el Hazard de mortalidad por cualquier causa, por cáncer de próstata, y por metástasis. Por ello se decidió que los beneficios sean nulos, "trivial" según EtD.</p> <p>Si bien la RS de Spratt evidenció que esta tendencia se mantuvo tanto en los pacientes con riesgo intermedio y alto, el GEG consideró que la duración de la TDA a evaluar debió haber sido de 2 a 3 años. Por ello, se consideró que la evidencia disponible al momento no permite evaluar los beneficios de la intervención y comparador en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado.</p>
	SG a 15 años	2 ECA	HR: 1,11 (0,95 a 1,31)	38 más por 1000 (de 18 menos a 99 más)	
	SLM a 15 años	2 ECA	HR: 1,17 (1,00 a 1,38)	57 más por 1000 (de 0 a 18 más)	
	MECP a 15 años	2 ECA	HR: 1,30 (0,96 a 1,76)	37 más por 1000 (de 05 menos a 91 más)	
	Metástasis distal a 15 años	2 ECA	HR: 1,40 (1,00 a 1,96)	41 más por 1000 (de 0 a 96 más)	
<p>Análisis por subgrupos: Se encontró la misma tendencia en pacientes con riesgo intermedio (principalmente desfavorable) y con riesgo alto. La RS no brinda resultados diferenciados según si el riesgo es intermedio favorable o desfavorable.</p>					
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo	Diferencia (IC 95%)	<p>La frecuencia de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal grado 3-5 fue baja en ambos grupos y no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de toxicidad entre las personas que recibieron TDA neoadyuvante y quienes recibieron TDA concurrente-adyuvante.</p> <p>En contraste, el uso de la TDA neoadyuvante evidenció incrementar en 32% el Hazard de progresión del cáncer y en 40% el Hazard de recurrencia bioquímica a 15 años de seguimiento, en comparación con el uso de la TDA concurrente-adyuvante.</p> <p>El GEG consideró que el impacto del número de personas más que tendrían progresión o recurrencia bioquímica involucraría un aumento en el riesgo de morir y daría pie al uso de estrategias terapéuticas más agresivas y prolongadas. Debido a que al momento no se cuenta con un resultado estadísticamente significativo para mortalidad, los daños serían moderados.</p> <p>Si bien la RS de Spratt et al. no proporciona resultados diferenciados según riesgo intermedio favorable o desfavorable, el GEG consideró que los daños serían potencialmente mayores en pacientes de riesgo intermedio favorable.</p>
	SLP a 15 años	2 ECA	HR: 1,32 (1,12 a 1,55)	101 más por 1000 (de 41 más a 160 más)	
	Recurrencia bioquímica a 15 años	2 ECA	HR: 1,40 (1,14 a 1,72)	96 más por 1000 (de 35 más a 163 más)	
	Toxicidad tardía genitourinaria grado 3-5	2 ECA	5,0% vs 5,0% (p=0,76)	NR	
	Toxicidad tardía gastrointestinal grado 3-5	2 ECA	2,0% vs 3,0% (p=0,33)	NR	
<p>Análisis por subgrupos: En pacientes con riesgo intermedio (principalmente desfavorable) y con riesgo alto también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el incremento del Hazard de progresión y recurrencia bioquímica con el uso de la TDA neoadyuvante en comparación con el uso de la TDA concurrente-adyuvante. La RS no brinda resultados diferenciados según si el riesgo es intermedio favorable o desfavorable.</p>					

		El GEG consideró que la evidencia disponible al momento no permite evaluar los daños de la intervención y comparador en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado por las razones antes mencionadas.		
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes) SG a 15 años	Certeza  BAJA	Importancia CRÍTICO	
	SLP a 15 años	 BAJA		IMPORTANTE
	SLM a 15 años	 BAJA		IMPORTANTE
	MECP a 15 años	 BAJA		IMPORTANTE
	Metástasis distal a 15 años	 BAJA		IMPORTANTE
	Recurrencia bioquímica a 15 años	 BAJA		IMPORTANTE
	Toxicidad	 BAJA		IMPORTANTE
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			El GEG consideró que probablemente se han considerado la mayoría de los desenlaces importantes para los pacientes.	
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Debido a que la TDA neoadyuvante presentaría daños moderados, nulos beneficios pero aún con una certeza de evidencia baja, el GEG decidió que el balance probablemente favorezca al uso de la TDA concurrente y/o adyuvante.	
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que los costos que involucran al uso de fármacos para brindar la TDA serían similares. Sin embargo, consideró que la TDA neoadyuvante podría incurrir en gastos de bolsillo extra para los asegurados en comparación a aquellos en los que se brinde la TDA concurrente y/o adyuvante. Esto debido a que los gastos de movilización serían mayores.</p> <p>En base a lo anterior, el GEG decidió que el uso de la TDA neoadyuvante probablemente genere mayores costos, los cuales podrían moderados.</p>
<p>Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ○ Probablemente reducido ● Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que brindar TDA neoadyuvante probablemente no tenga un impacto en la equidad debido a que lo varía es la secuencia pero el tiempo de la terapia sería similar.</p>
<p>Aceptabilidad: Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de la TDA neoadyuvante en comparación con la TDA concurrente y/o adyuvante, la mayoría del personal de salud no considere aceptable brindar TDA neoadyuvante.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el incremento en el riesgo de progresión y recurrencia bioquímica, probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir TDA neoadyuvante.</p>
<p>Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>El seguro social de salud del Perú, EsSalud, cuenta con los siguientes fármacos para la TDA con bloqueo completo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3,75 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3,75 mg ● Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flutamida: tableta de 250 mg ○ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que los agonistas de hormona liberadora de gonadotropina y Antiandrógenos utilizados en los estudios, se encuentran disponibles en el seguro social de Perú, EsSalud. Sin embargo, algunos de ellos cuentan con restricciones para su uso por algunos profesionales de salud. Esta barrera puede ser superada modificando las restricciones de dichos fármacos.</p>

		<p>Disponibilidad de recursos logísticos: El GEG consideró que brindar TDA neoadyuvante sería poco factible en comparación con brindar TDA concurrente y adyuvante a la radioterapia. Esto sobre todo por la dificultad en la obtención de citas médicas para los procedimientos.</p> <p>En base a la dificultad con implementar las citas oportunas para brindar TDA neoadyuvante de manera adecuada, se decidió que probablemente no es factible brindar la intervención.</p>
--	--	--

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Los ECA incluidos evalúan en qué momento iniciar la TDA de corta duración (4 a 6 meses) para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio pero no evalúan en qué momento iniciar la TDA de larga duración (24 a 36 meses) en pacientes con cáncer localizado de riesgo alto o localmente avanzado. Por ello, se decidió emitir una recomendación solo para aquellos pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio.</p> <p>El uso de la TDA neoadyuvante con bloqueo completo brindada durante 4 a 6 meses tendría nulos beneficios y daños moderados en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio. Si bien la RS de Spratt et al. no proporciona resultados diferenciados según riesgo intermedio favorable o desfavorable, el GEG consideró que los daños serían potencialmente mayores en pacientes de riesgo intermedio favorable. Por ello, se decidió emitir una recomendación a favor del uso de la terapia concurrente-adyuvante de corta duración en lugar de una terapia neoadyuvante de corta duración.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue baja, la TDA neoadyuvante con bloqueo completo brindada durante 4 a 6 meses incrementaría la probabilidad de progresión y recurrencia bioquímica, lo cual implica que el pronóstico es menos favorable y el uso de terapias más agresivas y prolongadas. Brindar neoadyuvancia implicaría mayores costos, sería poco aceptable tanto por los profesionales de salud como por los pacientes, y sería menos factible en comparación con iniciar la TDA concurrente a la radioterapia. En base a ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (favorable o desfavorable), en quienes se decida brindar RT más TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración, recomendamos iniciar la TDA de forma concurrente y/o adyuvante a la RT en lugar de iniciarla de forma neoadyuvante.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>Si bien la RS de Spratt incluye ECA que evalúan el uso de TDA neoadyuvante versus TDA concurrente y/o adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA con bloqueo hormonal completo</p>

<p>localmente avanzado, el tiempo durante el cual se brinda la TDA es de corta duración (4 a 6 meses). En base a resultados previos, se consideró que el tiempo recomendado de administración de TDA sería de larga duración (24 a 36 meses), por lo que la evidencia disponible al momento no permite emitir una recomendación sobre en qué momento iniciar la TDA en este grupo de pacientes y se requiere que ello sea evaluado en ECA futuros.</p>	<p>de larga duración, la evidencia disponible al momento no permite emitir una recomendación sobre si se debiera iniciar la terapia hormonal de forma concurrente, adyuvante o neoadyuvante.</p>
--	--

VI. Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Se priorizó la implementación y evaluación de una de las recomendaciones emitidas para evaluar la adherencia a la presente GPC. Para decidir cuál sería dicha recomendación trazadora, el GEG tomó en cuenta el impacto clínico en el paciente, el impacto en el proceso de atención, los costos de implementación, y el tipo de recomendación emitida. La metodología y resultados a detalle se pueden leer en el **Anexo N°5**. Finalmente, el GEG seleccionó la siguiente recomendación trazadora:

Recomendación trazadora
<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (favorable o desfavorable), en quienes se decida brindar RT más TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración, recomendamos iniciar la TDA de forma concurrente-adyuvante a la RT en lugar de iniciarla de forma neoadyuvante.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

VII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VIII. Referencias

1. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2021;7(1):9.
2. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(9):1119-34.
3. European Association U. *European Association of Urology Guidelines*. 2020 Edition. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
4. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, Version 2.2020* Pensilvania, EE.UU.2020 [cited 10 de marzo de 2021 10 de marzo de 2021]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
5. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). *GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020: Global Cancer Observatory; 2020* [cited 11 de abril de 2021 11 de abril de 2021]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
6. Oficina de Inteligencia e Información Sanitaria del Seguro Social de Salud. Informe preliminar de estimación de carga de enfermedad y lesiones en la población asegurada - ESSAALUD - 2018. 2020.
7. Vidaurre T, Santos C, Gómez H, Sarria G, Amorin E, López M, et al. The implementation of the Plan Esperanza and response to the impACT Review. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):e595-e606.
8. Zafra-Tanaka JH, Tenorio-Mucha J, Villarreal-Zegarra D, Carrillo-Larco R, Bernabe-Ortiz A. Cancer-related mortality in Peru: Trends from 2003 to 2016. *PloS one*. 2020;15(2):e0228867.
9. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, Spratt DE, Kollmeier MA, McBride S, et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU international*. 2017;120(5b):E87-e95.
10. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
11. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j4008.
13. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.
14. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
15. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
16. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. *GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a*

- recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
17. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2016.
 18. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2089.
 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. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
 20. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RWM, Siemieniuk RAC, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;362:k3581.
 21. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c4543.
 22. Bailey SJ, Brewster SF. Prostate cancer: to screen or not to screen. *Archivos españoles de urologia*. 2011;64(5):406-18.
 23. Lumen N, Fonteyne V, De Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Mottrie A, et al. Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2012;19(2):100-8.
 24. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(1):Cd004720.
 25. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *Jama*. 2014;311(11):1143-9.
 26. Pron G. Prostate-Specific Antigen (PSA)-Based Population Screening for Prostate Cancer: An Evidence-Based Analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2015;15(10):1-64.
 27. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018;319(18):1914-31.
 28. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;362:k3519.
 29. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9959):2027-35.
 30. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;319(9):883-95.
 31. Booth N, Rissanen P, Tammela TL, Määtänen L, Taari K, Auvinen A. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *European urology*. 2014;65(1):39-47.
 32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2019. Pennsylvania, EE.UU.2019 [cited 04 de marzo de 2021

- 04 de marzo de 2021]. Available from: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/prostate_detection.pdf.
33. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2018;319(18):1901-13.
 34. Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):79.
 35. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of family medicine*. 2018;16(2):149-54.
 36. Skouteris VM, Crawford ED, Mouraviev V, Arangua P, Metsinis MP, Skouteris M, et al. Transrectal Ultrasound-guided Versus Transperineal Mapping Prostate Biopsy: Complication Comparison. *Reviews in urology*. 2018;20(1):19-25.
 37. Di Franco CA, Jallous H, Porru D, Giliberto GL, Cebrelli T, Tinelli C, et al. A retrospective comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy in the detection of prostate cancer. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*. 2017;89(1):55-9.
 38. Abdollah F, Novara G, Briganti A, Scattoni V, Raber M, Roscigno M, et al. Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? *Urology*. 2011;77(4):921-5.
 39. Shen PF, Zhu YC, Wei WR, Li YZ, Yang J, Li YT, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian journal of andrology*. 2012;14(2):310-5.
 40. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8(14):23322-36.
 41. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2019;17(1):31.
 42. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más Chile: Subsecretaría de Salud Pública, división de Prevención y Control de Enfermedades, departamento de Manejo Integral de Cáncer y otros Tumores.; 2015 [Available from: <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-og-es/guias-de-practica-clinica/cancer-de-prostata/recomendaciones-grade/>].
 43. American Urological Association. Early detection of prostate cancer: AUA guideline USA: American Urological Association Education and Research, Inc; 2018 [cited 10 de marzo de 2021 10 de marzo de 2021]. Available from: <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline>.
 44. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons; 2017.
 45. Cheung DC, Fleshner N, Sengupta S, Woon D. A narrative review of pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Translational andrology and urology*. 2020;9(6):3049-55.
 46. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of urology*. 2017;51(5):345-50.
 47. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *European urology*. 2017;72(1):84-109.

48. García-Perdomo HA, Correa-Ochoa JJ, Contreras-García R, Daneshmand S. Effectiveness of extended pelvic lymphadenectomy in the survival of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Central European journal of urology*. 2018;71(3):262-9.
49. Choo MS, Kim M, Ku JH, Kwak C, Kim HH, Jeong CW. Extended versus Standard Pelvic Lymph Node Dissection in Radical Prostatectomy on Oncological and Functional Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(7):2047-54.
50. Rees T, Raison N, Sheikh MI, Jaffry Z, Madaan S, Challacombe B, et al. Is extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer the only recommended option? A systematic over-view of the literature. *Turkish journal of urology*. 2016;42(4):240-6.
51. Gao L, Yang L, Lv X, Bu S, Wan F, Qian S, et al. A systematic review and meta-analysis of comparative studies on the efficacy of extended pelvic lymph node dissection in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014;140(2):243-56.
52. Ji J YH, Wang L, Hou J., Retraction: "Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study" *J Surg Res* 2012;178:779-784. *The Journal of surgical research*. 2014;189(2):373.
53. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER, Jr., Wells N, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2003;169(1):145-7; discussion 7-8.
54. Schwerfeld-Bohr J, Kaemper M, Kregge S, Heidenreich A, editors. Prospective randomized multicenter study comparing limited vs extended pelvic lymphadenectomy in intermediate and high risk prostate cancer-comparison of complications (SEAL, AUO AP 55/09). *European Urology, Supplements Conference: 29th Annual Congress of the European Association of Urology, EAU Stockholm Sweden; 2014*.
55. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, Coelho RF, Pontes J, Jr., Bastos DA, et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *European urology*. 2020.
56. Pignot G, Maillet D, Gross E, Barthelemy P, Beauval JB, Constans-Schlurmann F, et al. Systemic treatments for high-risk localized prostate cancer. *Nature reviews Urology*. 2018;15(8):498-510.
57. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *European urology*. 2012;61(1):11-25.
58. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):Cd006019.
59. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer treatment reviews*. 2009;35(1):9-17.
60. Hu J, Xu H, Zhu W, Wu F, Wang J, Ding Q, et al. Neo-adjuvant hormone therapy for non-metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of 5,194 patients. *World journal of surgical oncology*. 2015;13:73.
61. Xue J, Wang Y, Zheng Y, Zhang J, Qi F, Cheng H, et al. Efficacy characteristics of different therapeutic modalities for locally advanced prostate cancer: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of translational medicine*. 2018;6(18):358.

62. Tosco L, Briganti A, D'Amico A V, Eastham J, Eisenberger M, Gleave M, et al. Systematic Review of Systemic Therapies and Therapeutic Combinations with Local Treatments for High-risk Localized Prostate Cancer. *European urology*. 2019;75(1):44-60.
63. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *European urology*. 2020;77(5):614-27.
64. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(32):3251-8.
65. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG131] UK2019 [cited 11 de marzo de 2021 11 de marzo de 2021]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>.
66. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ. Short-term androgen deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer undergoing dose-escalated radiotherapy: the standard of care? *The Lancet Oncology*. 2012;13(6):e259-69.
67. Nguyen PL. Optimization of the Radiation Management of High-Risk Prostate Cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2017;27(1):43-9.
68. Leal F, Figueiredo MA, Sasse AD. Optimal duration of androgen deprivation therapy following radiation therapy in intermediate- or high-risk nonmetastatic prostate cancer: A systematic review and metaanalysis. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2015;41(3):425-34.
69. Helgstrand JT, Berg KD, Lippert S, Brasso K, Røder MA. Systematic review: does endocrine therapy prolong survival in patients with prostate cancer? *Scandinavian journal of urology*. 2016;50(3):135-43.
70. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(24):2516-27.
71. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(3):320-7.
72. Mirhadi AJ, Zhang Q, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Peters CA, et al. Effect of Long-Term Hormonal Therapy (vs Short-Term Hormonal Therapy): A Secondary Analysis of Intermediate-Risk Prostate Cancer Patients Treated on NRG Oncology RTOG 9202. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;97(3):511-5.
73. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Duration of Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 9202. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;98(2):296-303.
74. Spratt DE, Malone S, Roy S, Grimes S, Eapen L, Morgan SC, et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(2):136-44.
75. Bonkhoff H. Factors implicated in radiation therapy failure and radiosensitization of prostate cancer. *Prostate cancer*. 2012;2012:593241.
76. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, Dicker AP, Zeitzer KL, Gore EM, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate

- cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1504-15.
77. Malone S, Roy S, Eapen L, E C, MacRae R, Perry G, et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(6):593-601.