

Eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica vs cirugía abierta en el cáncer colorrectal

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) CE03/2004
Área de Investigación y Estudios Sanitarios

Director del Área de Investigación y Estudios Sanitarios

Juan Carlos Pérez Aguilar

Coordinación técnica del informe

Elena Andradas Aragonés

Elaboración

Mercedes Reza Goyanes

Juan Antonio Blasco Amaro

Revisión externa

Julio Mayol

Servicio de Cirugía I

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

La Unidad de Evaluación y Tecnologías Sanitarias agradece a los revisores externos sus aportaciones y colaboración desinteresada.

Las conclusiones de este trabajo reflejan exclusivamente la opinión de los autores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos.

Para citar:

Mercedes Reza. “Eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica vs cirugía abierta en el cáncer colorrectal”. Comunidad de Madrid
Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS)
Área de Investigación y Estudios Sanitarios
Agencia Laín Entralgo. Septiembre 2004. CE03/2004

Depósito Legal: M-20981-2005

© Copyright Agencia Laín Entralgo, 2005

Diseño, maquetación e impresión: www.cege.es

Resumen	5
Summary. Inahta Structured Abstract	7
Descripción de la tecnología	9
Objetivos	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
Metodología	12
Búsqueda bibliográfica	12
Criterios de selección de artículos	13
Extracción de datos	14
Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	14
Síntesis de la evidencia científica	14
Clasificación de la evidencia científica	14
Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad	15
Resultados de la búsqueda	15
Eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica <i>vs</i> cirugía abierta	19
Discusión	28
Conclusiones y recomendaciones	32
Abreviaturas	33
Anexo I. Tablas de evidencia científica (estudios incluidos)	34
Anexo II. Nivel de calidad de la evidencia científica	46
Anexo iii. Complicaciones de la LP <i>vs</i> CA en el cáncer colorrectal	47
Anexo IV. Clasificación TNM y Dukes	50
Bibliografía	51

Resumen

Título: Eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica vs cirugía abierta en el cáncer colorrectal

Autora: Mercedes Reza Goyanes

Agencia: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Persona de contacto: Elena Andradas

Fecha: 2004

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 52

Referencias: 21

Tipo de tecnología: Procedimiento quirúrgico

Palabras clave: Cáncer colorrectal, cirugía laparoscópica, revisión sistemática

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica en el tratamiento del cáncer colorrectal, comparándola con la cirugía abierta

Metodología. Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Se buscaron informes de evaluación, revisiones sistemáticas y estudios primarios en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (DARE, OCEE, Cochrane Database, Medline, Embase, Cancerlit, Pascal Biomed y Cinahl), en registros de ensayos clínicos y en páginas web de agencias de evaluación de tecnologías.

Se incluyeron revisiones sistemáticas, informes de evaluación y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en los que se comparaba la cirugía laparoscópica con la cirugía convencional en el tratamiento del cáncer colorrectal. Se extrajeron los datos relevantes de los estudios incluidos en la revisión, recogidos en unas tablas de evidencia científica. Se evaluó la calidad de los estudios incluidos mediante un *checklist* para ensayos clínicos. Se sintetizó la evidencia encontrada sobre eficacia y seguridad de la tecnología de forma ordenada y estructurada. Se realizó metaanálisis de los resultados a largo plazo de mortalidad y recidivas.

Resultados. Se encontró una revisión sistemática del año 2000 muy exhaustiva y rigurosa, y se realizó una búsqueda de ECAs a partir de ese año para actualizar la evidencia científica. Se incluyeron 10 ECAs nuevos y se identificaron tres más aún no finalizados. El seguimiento que realizan los ECAs más recientes que dan resultados a largo plazo oscila entre los 43 meses y los 5 años.

La duración del procedimiento laparoscópico es significativamente mayor que la cirugía convencional en todos los estudios, entre media hora y una hora más. El número de ganglios linfáticos resecaos durante el procedimiento quirúrgico es igual con las dos técnicas.

Los resultados muestran que la colectomía laparoscópica ofrece ciertas ventajas en la recuperación postoperatoria del paciente: mediante laparoscopia (LP) se produce menor pérdida de sangre en la operación, el dolor y el consumo de analgésicos y/o narcóticos después de la operación laparoscópica es menor que en el grupo sometido a cirugía abierta (CA). La recuperación de la funcionalidad del intestino es más rápida en los pacientes sometidos a LP que en los que reciben CA y, de la misma manera, el inicio de la dieta normal ocurre antes con LP (1-2 días de diferencia). Al tener una recuperación más rápida con el procedimiento laparoscópico, la estancia hospitalaria de estos pacientes es significativamente menor que la de los pacientes operados con CA, entre 1 y 2 días menos.

No se establecen diferencias significativas en las complicaciones que aparecen después de ambos procedimientos quirúrgicos y tampoco se observan diferencias en la mortalidad perioperatoria.

En el análisis de los resultados a largo plazo no se encuentran diferencias significativas entre LP y CA en mortalidad global, mortalidad relacionada con cáncer y recidivas. La frecuencia de recidivas en los lugares de incisión quirúrgica en pacientes operados mediante LP es de 0,5%-1% y no se encuentran diferencias significativas con CA.

La LP es más cara que la CA, debido fundamentalmente a la mayor duración de la operación y al material técnico que requiere. Se ha realizado un estudio sobre calidad de vida en el que no se han encontrado diferencias significativas entre LP y CA, después de dos meses de seguimiento de los pacientes.

Los resultados extraídos son aplicables a pacientes con cáncer colorrectal que no tengan enfermedad localmente avanzada con invasión de tejidos adyacentes, metástasis a distancia, cáncer en el colon transverso, cáncer rectal u obstrucción intestinal.

Conclusiones. Hasta el momento, la evidencia científica indica que la LP consigue una recuperación postoperatoria algo más rápida; la aparición de complicaciones no difiere de la CA y obtiene unos resultados a largo plazo similares a ésta, con un coste superior, en el cáncer colorrectal sin invasión local de tejidos ni metástasis, excluyendo el cáncer en el colon transverso y el cáncer rectal.

Hay varios grandes ECAs multicéntricos que finalizarán próximamente; es importante esperar a los resultados obtenidos en ellos.

Recomendaciones. La recomendación final sobre cual debe ser el procedimiento a utilizar en el tratamiento del cáncer colorrectal está ligada al coste-eficacia de las tecnologías en referencia a sus resultados a largo plazo, que son los de valor en el tratamiento de una enfermedad neoplásica. Por ello se debe considerar la utilización de la cirugía convencional mientras no se modifiquen los costes de estas tecnologías y/o se demuestren diferencias significativas en los resultados a largo plazo en nuevos ensayos clínicos.

Revisión externa. Sí.

Summary. Inahta Structured Abstract

Title: Laparoscopic surgery effectiveness and security vs open surgery in colorectal cancer

Author: Mercedes Reza Goyanes

Agency: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid)

Contact: Elena Andradas

Date: 2004, September

Language: Spanish

Publication type: Report-Systematic review

Pages: 52

References: 21

Technology: Treatment-surgery

Mesh terms: colorectal neoplasm, laparoscopy

Objectives. To assess the effectiveness and security of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer.

Methodology. We performed a systematic review of the available literature. Comprehensive electronic search strategies was developed to find health technology assessment reports, systematic reviews, and primary studies in a range of databases (DARE, OCEE, Cochrane Database, Medline, Embase, Cancerlit, Pascal Biomed and Cinahl), clinical trials registers were also searched and web pages of health technology assessment agencies.

Only systematic reviews, health technology assessment reports and randomized clinical trials comparing laparoscopic surgery with open surgery in colorectal cancer were eligible for the review. Relevant data from included studies was extracted and presented in evidence tables. Evidence of technologies efficacy and security was sintetized in a structured way. Meta-analyses was conducted for long-term outcomes.

Outcomes. We identified an exahustive and rigorous systematic review published in 2000, so we performed an electronic search from 2000 to update that review. We included 10 new randomized clinical trials (RCT) and 3 not finalized RCT were identified. The follow-up of the more recent RCT with long-term outcomes varied from 43 months to 5 years.

Operation time was significantly longer for laparoscopic surgery in all the studies, ½ -1 hour more. Number of lymph nodes excised show no difference.

Laparoscopic surgery offers some benefit in patients postoperative recuperation period: a significant reduction in blood loss, postoperative pain and narcotic/analgesic use. The return of bowel function and time to reinstate diet were faster with LS than with open surgery (OS). These factors combined result in earlier patient mobilisation and consequently a reduction in length of stay (1-2 days).

There were no significant differences neither in the ocurrence of complications nor in perioperative mortality between both surgery procedures.

In the long-term outcomes analysis there were no significant differences in overall mortality, cancer related mortality and recurrences between LS and OS. The incidence of port site metastases in patients with laparoscopic surgery was around 0.5-1%, this rate are comparable to the reported incidence of wound site metastases after open surgery, studies didn't find significant differences.

Laparoscopic surgery is more expensive compared to open surgery due to extra cost of theatre consumables. Only one study evaluate the health related quality of life after LS and compared to OS, with a follow up of 2 months it didn't find significant differences.

Results are generalizable to patients with colorectal neoplasm but without local invasion, distant metastases, transverse colon cancer, rectal cancer or intestinal obstruction.

Conclusions. Until moment the evidence about laparoscopic surgery compared to open surgery shows that postoperative recuperation is faster with LS, complication rates are similar between both procedures and there are no differences in long-term outcomes, but LS is more expensive, in colorectal neoplasm without local invasion or distant metastases and excluding transverse colon cancer and rectal cancer.

There are three large multicentric ongoing RCT, it is important to wait for the outcomes of these studies in order to increase the consistency of overall outcomes.

Recommendations. The final recommendation about wich procedure should be used in colorectal cancer treatment depends on the cost-efficacy of technologies in reference to long-term outcomes that are the most important factors to evaluate in the treatment of a neoplastic disease. LS has the same long-term efficacy than OS but it is more expensive, so it would be considered to use open surgery in the treatment of colorectal cancer. This recommendation should be reviewed if the cost of technologies changes or if differences between long-term outcomes are found in new RCT.

Peer review process. Yes.

Descripción de la tecnología

El cáncer colorrectal es el segundo cáncer más común en el mundo occidental, después del pulmón.

El único tratamiento curativo disponible es la resección quirúrgica del tumor. La excisión del tumor es el tratamiento primario para los casos nuevos de cáncer colorrectal potencialmente curativos (80%). En los casos demasiado avanzados para conseguir una curación (20%) se suele recurrir también a la cirugía con fines paliativos, para mejorar la calidad de vida.

Tradicionalmente, este procedimiento quirúrgico se ha venido realizando mediante resección abierta, utilizando laparotomía para conseguir la resección del tumor primario con unos márgenes de excisión suficientes y una linfadenectomía adecuada.

En los últimos años se ha incrementado el tratamiento quirúrgico de diversas patologías con la utilización de laparoscopia (LP), como es el caso de la colecistectomía, apendectomía, etc., debido al limitado trauma quirúrgico que ocasiona, lo cual se traduce en beneficios, como una recuperación postoperatoria más rápida y mejor resultado cosmético. La laparoscopia se empezó a utilizar para la resección del cáncer colorrectal en 1991 (1, 2).

La técnica laparoscópica consiste en un acceso a la cavidad abdominal mediante varias incisiones (4-5) pequeñas (1 cm), a través de las cuales el cirujano crea entradas especiales por las que se inserta el material óptico y quirúrgico. Los instrumentos ópticos están conectados a una cámara de vídeo de alta resolución fuera de la cavidad abdominal, y una pantalla muestra al cirujano imágenes en tiempo real. Para conseguir suficiente espacio de trabajo dentro de la cavidad abdominal se necesita anestesia y relajantes musculares y se inyecta un gas (dióxido de carbono) para elevar la pared abdominal (3).

Hay varias modalidades de colectomía laparoscópica (3):

1. Colectomía laparoscópica total. Se pueden realizar todos los pasos de la cirugía (movilización del intestino, resección del tumor y anastomosis) de forma intracorpórea, exteriorizando el espécimen vía recto. Esta modalidad se utiliza de forma restrictiva debido a las dudas sobre la posibilidad de esparcimiento de células malignas durante la extracción transanal, junto con el peligro de daño mecánico del esfínter.
2. Colectomía asistida laparoscópicamente. Se realiza la movilización del intestino laparoscópicamente y después el intestino se exterioriza para su resección y anastomosis.

Los resultados de los estudios realizados desde entonces en el cáncer colorrectal muestran una reducción en el dolor y en la incapacidad postoperatoria, un retorno rápido de la función intestinal, hospitalización más corta, regreso a la actividad normal más rápido y mejor resultado cosmético (4). Sin embargo, la cirugía laparoscópica del cáncer colorrectal ha originado controversias en torno a su eficacia y seguridad, y no es una técnica de uso extendido en los hospitales. Los cirujanos se cuestionan la idoneidad de su aplicación debido a las dudas acerca de su eficacia en la correcta resección del tumor y en la exploración e información sobre la estadificación de los nódulos linfáticos, ya que el campo de observación se ve reducido y no hay posibilidad de palpación como en la CA.

Además, la aparición de casos con recidivas en los puntos de entrada del material quirúrgico ha aumentado la preocupación sobre la eficacia y seguridad de la técnica. Se trata de recidivas

tempranas que aparecen localmente en la pared abdominal en la cicatriz de uno o más puntos de entrada de los trocares, después de la cirugía laparoscópica del cáncer. Diversos estudios experimentales han investigado las posibles causas de estas recidivas. Se han propuesto varios factores: difusión de células tumorales por turbulencias de gas (por ejemplo, el efecto chimenea por el desbordamiento de CO₂ a lo largo de los trocares, causando un gran flujo de gas en los puntos de los trocares) y por la aerosolización de células tumorales. También la manipulación del segmento seccionado del intestino a través de la herida quirúrgica y la contaminación de los instrumentos podrían ser otros posibles factores causantes. En los primeros estudios que aportaban datos sobre incidencia de recidivas en los puntos de entrada, las cifras eran elevadas, hasta un 21%; sin embargo, las últimas series dan porcentajes de ocurrencia del 1%, similares al porcentaje de recidivas en la herida quirúrgica tras cirugía abierta. Aparentemente, la incidencia de metástasis en los sitios de entrada depende mucho de la experiencia y habilidad del equipo quirúrgico en la aplicación de la técnica, y no de la técnica en sí (3, 5, 6).

Tratándose de una terapia aplicada con intención curativa en una enfermedad maligna, el hecho de obtener mejores resultados en cuanto a una recuperación postoperatoria más rápida, o menores costes asociados, son objetivos secundarios. Lo que interesa realmente es conocer si esta tecnología mejora la supervivencia relacionada con cáncer de los pacientes, el porcentaje de recidivas y la supervivencia global. Antes de generalizar el uso de este tratamiento es preciso que la técnica sea al menos igual de eficaz y segura que la cirugía abierta (CA) en la curación de la enfermedad, además de otras ventajas, como beneficios a corto plazo para el paciente o menor coste. Sin embargo, la mayoría de los estudios evaluaban únicamente los efectos de la LP a corto plazo y no eran estudios aleatorizados. En ellos, la cirugía laparoscópica sólo había demostrado mejores resultados en morbilidad en el postoperatorio, que se traducen en menos incomodidades para el paciente; pero lo importante en este tipo de enfermedad es la curación. Debido a la ausencia de evidencia científica de calidad, el conocimiento que se tenía, hasta hace poco tiempo, sobre la comparación de estos dos procedimientos quirúrgicos era insuficiente para concluir si alguno de ellos era superior al otro en el tratamiento del cáncer colorrectal. Las recomendaciones del Nice en 2000 (7) concluían la necesidad de realizar la cirugía laparoscópica de colon únicamente en el marco de estudios aleatorizados.

Recientemente, se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados con muestras grandes y seguimientos prolongados que aportan evidencias de mayor calidad sobre la eficacia y seguridad de esta tecnología a largo plazo. Este informe revisa los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados que comparan la laparoscopia con la cirugía abierta en el tratamiento del cáncer colorrectal con el fin de aportar evidencia científica actualizada y de calidad adecuada para obtener conclusiones rigurosas.

Objetivos

Objetivo general

- Evaluar la eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica en el tratamiento del cáncer colorrectal, comparándola con la cirugía abierta.

Objetivos específicos

- Determinar cuál de las dos técnicas quirúrgicas (cirugía laparoscópica *vs* cirugía abierta) proporciona mejores resultados en la recuperación postoperatoria de los pacientes.
- Evaluar cuál de los dos procedimientos quirúrgicos obtiene mejores resultados en la supervivencia, global y sin enfermedad, del paciente.
- Comparar entre ambas tecnologías el porcentaje de recidivas que aparecen a largo plazo.
- Determinar cuál de las dos técnicas quirúrgicas (cirugía laparoscópica *vs* cirugía abierta) produce menos complicaciones, teniendo en cuenta tanto las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias inmediatas como las que surjan a largo plazo.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda de informes de evaluación, en las diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias españolas, a través de sus páginas web, y en agencias de evaluación de otros países mediante la base de datos de la INAHTA (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías).

También se buscaron revisiones sistemáticas en las bases de datos DARE, OCEE y Cochrane Database of Systematic Reviews.

Para localizar estudios primarios se realizó una búsqueda de artículos publicados sobre esta tecnología dentro de la literatura biomédica presente en diferentes bases de datos: Medline, Embase, Cancerlit, Pascal Biomed y Cinahl (a través de Ovid).

Se limitó la búsqueda a partir del año 2000 (incluido), ya que se encontraron dos revisiones sistemáticas sobre el tema (3, 8), publicadas en ese año que incluían estudios hasta el año 2000. El objetivo de la búsqueda bibliográfica es actualizar la información de esas revisiones, buscando los estudios nuevos publicados con posterioridad a la fecha de búsqueda realizada en ellas.

Estrategia de búsqueda

Realizada el 23 y 26 de abril de 2004. Límites: 2000-2004, humanos.

Medline (1996-2004), Cancerlit (1975-2002): Exp Colorectal neoplasm AND Laparoscopy.

CINAHL (1982-2004): (Laparoscopic surgery OR Laparoscopy) AND Colorectal neoplasms.

Embase (1991-2004): (laparoscopic surgery OR Laparoscopy) AND (colon tumor/ or rectum tumor/ or colorectal tumor/ or rectum cancer).

Pascal Biomed (2001-2004): (laparoscop\$ AND surgery AND colorectal) AND (cancer OR neoplas\$ OR tumor OR adenocarcinoma). (Lenguaje libre).

Ovid MEDLINE(R) In-Process, Other Non-Indexed Citations:

1. (laparosc\$ and colorectal).mp. [mp=ti, ab, ot, rw, sh]
2. (neoplas\$ or tumor or cancer or malign\$).mp. [mp=ti, ab, ot, rw, sh]
3. 1 AND 2

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 22, 2004:

1. (laparosc\$ and colorectal).mp. [mp=ti, ab, ot, rw, sh]
2. (neoplas\$ or tumor or cancer or malign\$).mp. [mp=ti, ab, ot, rw, sh]
3. 1 AND 2

All EBM Reviews - Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, and CCTR: Laparoscop\$ AND colorectal.

Criterios de selección de artículos

Criterios de inclusión

Se incluyeron los estudios que presentaban las características definidas a continuación.

- **Intervención.** Estudios en los que se compara la cirugía laparoscópica con la cirugía abierta.
- **Población.** Estudios realizados en humanos. Pacientes con cáncer colorrectal. Las estructuras anatómicas que forman el tracto gastrointestinal inferior son el colon, el recto y el ano, y aunque existen importantes diferencias fisiológicas entre estos segmentos y posiblemente diferentes factores de riesgo para el cáncer de estas localizaciones, los estadios y la supervivencia para los de colon y recto son similares, por lo que de forma habitual se habla del cáncer colorrectal como un conjunto.
- **Variables de resultado.** Resultados a corto plazo como: duración de la estancia hospitalaria, duración del procedimiento quirúrgico, uso de analgesia, pérdida de sangre durante la operación, tiempo que transcurre hasta la movilización del paciente, tiempo hasta la ingesta de líquidos, tiempo hasta el funcionamiento del intestino, dolor postoperatorio, etc.

Resultados a largo plazo: supervivencia sin cáncer, supervivencia global, aparición de recidivas, aparición de metástasis, mortalidad.

Para evaluar la seguridad de la tecnología también se recogieron las complicaciones periooperatorias y postoperatorias.

- **Diseño de estudios.** Sólo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), en los que se asignaban los pacientes de manera aleatoria a un grupo con cirugía laparoscópica o a otro grupo con cirugía abierta y se comparaban los resultados de ambos grupos. Hasta ahora, no había conclusiones claras sobre la eficacia de la cirugía laparoscópica ya que la evidencia existente era de baja calidad. En este informe se pretende conseguir la evidencia de mayor calidad que permita aportar conclusiones claras y rigurosas, por eso sólo se incluyeron los estudios con este diseño epidemiológico.

También se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis e informes de evaluación que incluyeran ECAs.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron los estudios en los que se aplicaba la cirugía laparoscópica a un grupo heterogéneo de pacientes con diferentes patologías colorrectales, tanto malignas como benignas, y no sólo cáncer colorrectal, dando los resultados agregados, sin posibilidad de analizar por separado los resultados en los pacientes con cáncer colorrectal.
- Se excluyeron trabajos que describían el mismo estudio y grupo de pacientes, dando los mismos resultados, pero en momentos temporales diferentes del estudio.
- Se excluyeron estudios que siendo ensayos clínicos aleatorizados sólo analizaban resultados intermedios y no resultados finales. Por ejemplo, trabajos que analizaban el efecto de la LP sobre diferentes moléculas del sistema inmune de los pacientes.

Extracción de datos

Se extrajeron los datos relevantes de los estudios incluidos en la revisión, previamente establecidos, recogidos en unas tablas de evidencia científica (Anexo I):

- Autor y año del estudio.
- Diseño del estudio (tipo de diseño epidemiológico, intervenciones a estudio, seguimiento, enmascaramiento, método de aleatorización, tipo de análisis (por intención de tratar o no)).
- Criterios de selección de los pacientes.
- Tamaño muestral.
- Características de la tecnología laparoscópica.
- Características iniciales de los pacientes participantes.
- Variables de resultado.
- Resultados (eficacia a corto y largo plazo y complicaciones).

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Se llevó a cabo una lectura crítica de los estudios incluidos en esta revisión para valorar su validez interna y externa. Para ello se utilizó un *checklist* con preguntas sobre la metodología de los estudios (aleatorización, seguimiento, análisis, resultados, aplicabilidad, etc.).

Síntesis de la evidencia científica

A partir de la información extraída en estas tablas se sintetizó la evidencia encontrada de forma ordenada y estructurada, describiendo los resultados de cada estudio de eficacia y las complicaciones de las técnicas en tablas de resultados.

La mayoría de los estudios incluidos en el informe realizan un análisis de los resultados por intención de tratar, incluyendo los resultados de los pacientes dentro del grupo al que fueron aleatorizados inicialmente, independientemente del tratamiento recibido con posterioridad. Sin embargo, algún estudio describe aparte los resultados de los casos “convertidos a CA”; en este informe se incluyeron esos resultados en el grupo de laparoscopia para hacer un análisis de los datos por intención de tratar.

En el caso de los resultados a largo plazo, ya que son los más importantes para evaluar la tecnología, se utilizó la herramienta estadística del metaanálisis, que engloba los resultados de todos los estudios. Para ello se utilizó el programa Review Manager 4.2. Se aplicó el modelo de efectos aleatorios por la heterogeneidad existente entre los estudios.

Clasificación de la evidencia científica

Se aplicó la clasificación de la calidad de la evidencia científica de Jovell A y Navarro-Rubio (9). Esta escala clasifica los estudios en función de su diseño y las condiciones de rigor científico (Anexo II).

Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad

Resultados de la búsqueda

Revisiones sistemáticas

Se han encontrado tres revisiones sistemáticas sobre la cirugía laparoscópica, publicadas dos de ellas en el año 2000 (3, 8) y la tercera en el 2001 (4).

La revisión del 2001 (4) se ha excluido de este informe porque sólo incluye estudios no aleatorizados (series de casos y cohortes prospectivas) y no revisa ningún ensayo clínico aleatorizado. Las revisiones del 2000 han sido elaboradas una por “The Royal Australasian Collage of Surgeons” (3) y la otra, en Inglaterra a petición del NICE (8). Esta segunda revisión, algo más reciente, incluye en su bibliografía al informe australiano, por ello se ha utilizado la revisión del NICE como base de este trabajo, actualizándola mediante una búsqueda de publicaciones nuevas posteriores a la fecha de búsqueda de la revisión.

Revisión del NICE

Esta revisión es muy exhaustiva y rigurosa en la metodología aplicada, aunque la evidencia científica que aporta es de baja calidad ya que procede sobre todo de estudios de cohorte, prospectivos o retrospectivos y series de casos, y sólo incluye seis ECAs.

El objetivo de esta revisión era evaluar la efectividad y coste-efectividad de la LP *versus* CA en el cáncer colorrectal. Compararon los efectos de ambas técnicas a corto y largo plazo, los recursos utilizados y el coste.

Realizaron una búsqueda de información en las bases de datos Medline, Pubmed, EMBASE, Science Citation Index (SCI), Cochrane Database of Systematic Review, Cochrane Controlled Trials Register, Centre for Review and Dissemination (DARE, NHS EED y HTA) y OHE HEED. También buscaron estudios recientes en registros de investigaciones actuales como el Nacional Research Register, MRC Clinical Trials Register y US National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials Register. No se restringió la búsqueda por fecha ni por idioma.

Se incluyeron todo tipo de estudios para la evaluación de los efectos a largo plazo, mientras que para los efectos a corto plazo sólo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y series prospectivas con controles concurrentes. Analizan los datos mediante metaanálisis, combinando los resultados de los ECAs, por un lado, y de los estudios no aleatorizados, por otro.

Ensayos clínicos aleatorizados

Se realizó una búsqueda de estudios desde el año 2000, para actualizar la revisión del NICE. Mediante la estrategia de búsqueda utilizada se obtuvieron 466 referencias. Después de revisar esos resúmenes se seleccionaron diez estudios que presentaban los criterios de inclusión propuestos, todos ellos ensayos clínicos aleatorizados (10-19). En la tabla II se resumen las principales características de estos estudios (tamaño muestral, seguimiento, técnica laparoscópica empleada, tipo de cáncer y tipo de resultados).

Se trata de seis ECAs que aportan resultados a corto y/o largo plazo (11-13,16-18) y cuatro estudios (10,14,15,19) paralelos a algún estudio multicéntrico grande, que analizan un aspecto concreto de la tecnología (calidad de vida, costes, complicaciones) en una muestra de pacientes del estudio principal:

- Janson *et al.* (10) evalúan los costes a corto plazo de la LP en un grupo de pacientes del estudio COLOR (estudio aún no finalizado).
- El trabajo de Weeks *et al.* (14) es un subestudio del ensayo clínico COST, que analiza la calidad de vida de pacientes tratados mediante LP en una submuestra del estudio principal.
- Winslow *et al.* (15) analizan resultados de los pacientes de un centro sanitario que forman parte de un ECA multicéntrico (RTOG 94-15) sobre las complicaciones de la LP en la herida quirúrgica en comparación con la CA.
- El estudio de Tang *et al.* (19) es otro estudio paralelo a un ensayo clínico multicéntrico e internacional, el estudio CLASICC (estudio aún no finalizado), en el que se evalúa el efecto de la LP sobre moléculas del sistema inmunológico de los pacientes. Al tratarse de un resultado intermedio, y no final, éste no se ha revisado, pero sí se han extraído resultados de complicaciones que aporta este trabajo.

Tabla II. Características generales de los estudios incluidos

Estudio	N	Seguimiento (media o mediana)	Técnica LP	Patología	Resultados
Janson, 2004 (10) (parte del estudio COLOR)	210	12 semanas	Colectomía asistida por LP	Cáncer de colon	Costes totales y costes al sistema sanitario
Leung, 2004 (11)	403	5 años	Colectomía asistida por LP	Carcinoma de recto-sigma	Resultados a corto y largo plazo
Hasegawa, 2003 (12)	50	20 meses (aún no finalizado)	Colectomía asistida por LP	Cáncer colorrectal T2 o T3	Resultados a corto plazo
Lacy, 2002 (13)	219	43 meses	Colectomía asistida por LP	Adenocarcinoma de colon	Resultados a corto y largo plazo
Weeks, 2002 (14) (parte del estudio COST)	449	2 meses	Colectomía asistida por LP	Adenocarcinoma de colon	Calidad de vida
Winslow, 2002 (15)	83	30 meses	Colectomía asistida por LP	Adenocarcinoma de colon	Complicaciones en la herida quirúrgica
Curet, 2000 (16)	43	4,9 años	Colectomía asistida por LP	Cáncer de colon	Resultados a corto y largo plazo
STSG, 2000 (17) (estudio COST)	863	4,4 años (eficacia) 18 meses (complicaciones)	Colectomía asistida por LP	Adenocarcinoma de colon	Resultados a corto y largo plazo
Ordemann, 2001 (18)	40	30 días	Resección intracorpórea	Cáncer colorrectal	Complicaciones
Tang, 2001 (19) (parte del estudio CLASICC)	236	—	Resección asistida por LP	Cáncer colorrectal	Complicaciones

LP: laparoscópica; STSG: Surgical Therapy Study Group.

Se ha incluido otro estudio (18), un ensayo clínico de pequeño tamaño muestral, que también

evalúa resultados intermedios (efecto de la LP en el sistema inmune), no analizados en esta revisión, pero además describe complicaciones surgidas con la LP y la CA, que son los datos que se han recogido de ese trabajo.

Los resultados a corto plazo que analizan los estudios se refieren a la recuperación postoperatoria de los pacientes y recogen las siguientes variables:

- Consumo de analgésicos.
- Dolor tras la operación.
- Tiempo que tarda el intestino en recuperar la funcionalidad (aparición de la primera ventosidad, primer movimiento intestinal, inicio de nutrición oral, inicio de dieta normal).
- Recuperación de la vida normal del paciente (tiempo que tarda hasta caminar independiente, tiempo hasta normalizar actividades de casa).
- Estancia hospitalaria.
- También describen resultados sobre el procedimiento quirúrgico, como el número de nódulos linfáticos resecaos, la longitud de la herida quirúrgica, la extensión de la resección intestinal, resección de órganos adyacentes y complicaciones a corto plazo.

Los resultados a largo plazo describen la supervivencia de los pacientes, global o sin enfermedad, aparición de recidivas y metástasis, metástasis en los puntos de entrada del material quirúrgico y en la herida quirúrgica, mortalidad global o relacionada con cáncer. Estos resultados son los que más interesan para comparar la eficacia de la LP con la CA en el cáncer colorrectal.

El seguimiento que realizan los estudios que dan resultados a largo plazo oscila entre los 43 meses y los 5 años; es un seguimiento superior al de los estudios incluidos en la revisión del NICE (no supera los 26 meses), por tanto aportan información sobre la eficacia y seguridad de la LP a más largo plazo.

En todos estos estudios, excepto en uno (18), se realiza colectomía asistida laparoscópicamente, en la que alguno de los pasos de la colectomía se lleva a cabo externamente, exteriorizando el intestino a través de la herida quirúrgica.

El tamaño muestral de estos estudios es variable, hay seis estudios que superan los 200 pacientes (desde 210 hasta 863 pacientes), y tres estudios (12, 16, 18) analizan un número de pacientes bastante reducido (40-50) para encontrar diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. Sólo el estudio del Surgical Therapy Study Group es multicéntrico, además de los trabajos de Janson, Weeks y Tang que forman parte de estudios multicéntricos.

En general, todos estos estudios realizan el análisis de los datos por intención de tratar, de manera que los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo de LP y que finalmente acabaron siendo operados mediante CA se incluyen en el grupo de LP para el análisis de los resultados. Excepto en el estudio de Curet (16), en el que los resultados de los pacientes convertidos de LP a CA los contabilizan aparte, otro estudio (15) incluye los casos convertidos en el grupo de CA para el análisis de resultados, ya que el resultado que se evalúa son las complicaciones de la herida quirúrgica, y Hasegawa *et al.* (12) excluyen del análisis a los casos convertidos a CA por tener enfermedad avanzada (T4) excluyendo también del grupo de CA a los pacientes con ese estadio tumoral.

Ensayos clínicos no finalizados

Actualmente, hay en marcha varios ensayos clínicos aleatorizados que comenzaron hace varios años y de los que todavía no se han publicado resultados.

Estudio CLASICC

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, que se lleva a cabo en el Reino Unido, realizado para comparar la efectividad de la cirugía convencional con la cirugía asistida por laparoscopia en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (20).

Sus objetivos son:

- Determinar si los márgenes (longitudinales y circunferenciales) de resección y la resección de nódulos linfáticos obtenidos durante la cirugía laparoscópica son diferentes que los obtenidos con cirugía convencional en pacientes con cáncer colorrectal.
- Comparar la ocurrencia de metástasis locorregional o distante después de estas dos técnicas quirúrgicas en estos pacientes.
- Comparar la morbilidad y mortalidad, particularmente en términos de complicaciones técnicas y tromboembólicas que se pueden producir como consecuencia de un neumoperitoneo prolongado.
- Comparar la supervivencia sin enfermedad o global.
- Determinar, en los pacientes en los que falla la cirugía laparoscópica, qué modalidades investigadoras son apropiadas para obtener indicaciones preoperatorias sobre qué pacientes son candidatos inadecuados para disección laparoscópica.
- Comparar las diferencias en calidad de vida entre los dos procedimientos, particularmente en pacientes con enfermedad avanzada.

Seguimiento de cinco años; se aleatorizarán unas 1.200 personas.

Criterios de inclusión. ≥ 18 años de edad, cáncer colorrectal confirmado histológicamente, paciente conveniente para resección quirúrgica electiva por hemicolectomía derecha, izquierda, colectomía sigmoideal, resección anterior o resección abdominoperineal.

Criterios de exclusión. Adenocarcinoma del colon transversal, adenocarcinomas múltiples sincrónicos. Contraindicación para el neumoperitoneo, como enfermedad cardiorrespiratoria severa. Obstrucción intestinal. Malignidad anterior en los últimos cinco años, excepto carcinoma de células basales, carcinoma *in situ* de cérvix o cáncer de próstata. Embarazo. Enfermedad gastrointestinal que requiera intervención quirúrgica (enfermedad de Crohn, enfermedad ulcerativa crónica, poliposis familiar).

Realizado en Inglaterra. Investigador principal: PJ Guillou. Financiado por el UK Medical Research Council.

Estudio COLOR (Colon Carcinoma Laparoscopic or Open Resection)

Estudio europeo (5, 6). Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que compara los resultados de la LP con CA. Los cirujanos indicarán qué pasos de la operación realizan laparoscópicamente. Permitida la laparoscopia asistida con la mano y la laparoscopia “gasless”.

Se realizará un seguimiento de cinco años, aleatorizando unas 1.200 personas.

Criterios de inclusión. Cáncer de colon curativo mediante hemicolectomía derecha, izquierda o sigmoidectomía. Tumores del rectosigma si el tumor está localizado cranealmente en una línea dibujada entre el promontorio sacro y la sínfisis pubis.

Criterios de exclusión. Metástasis, tumores sincrónicos o anteriores (excepto carcinoma basocelular de la piel adecuadamente tratado o carcinoma *in situ* de cérvix), obesidad (IMC>30 kg/m²), embarazo, cirugía extensiva, signos de obstrucción intestinal aguda, invasión de tejidos adyacentes, lesiones del colon transverso y lesiones que requieren resección de la flexión esplénica, pacientes que requieren resección anterior baja o resección abdominoperineal del recto.

Los médicos que realizan la laparoscopia tienen una experiencia de al menos veinte procedimientos realizados.

Variable de resultado primaria. Supervivencia sin cáncer a los tres años.

Variables secundarias. Morbilidad postoperatoria temprana y tardía, recidivas en las vías de entrada, supervivencia sin enfermedad y supervivencia global a los cinco años, calidad de vida y costes. Márgenes de resección y número de nódulos linfáticos resecados.

Aún no se han publicado los resultados finales. De momento se han publicado resultados a los 46 meses, con 802 pacientes, pero se dan resultados del total de pacientes, sin separar LP de CA.

- A los 34 meses del inicio del estudio (n=513), el porcentaje global de recidiva era del 4%; la tasa de supervivencia era del 95% en el estadio I, 98% en el estadio II, 93% en el estadio III y 64% en el estadio IV. En los pacientes con estadio I, la mortalidad no estuvo relacionada con el cáncer.
- A los 46 meses (n=802): Conversión: 16,7%. Tasa de recidiva global: 6,8%.

Estudio del NIH

El NIH (National Institute of Health) comenzó un estudio prospectivo multicéntrico en 1994, para comparar la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cáncer localizado de colon (quedan excluidos los tumores en el colon transverso y en el recto) operados con cirugía laparoscópica o cirugía abierta. La hipótesis es que las dos técnicas obtienen resultados similares en la supervivencia global a los 3 años. Asumiendo un porcentaje de conversión a CA del 20%, se estimó que se necesitarían 1.200 pacientes (600 en cada grupo).

El 19 de julio de 1999, 51 cirujanos colorrectales en Norteamérica habían reclutado 626 pacientes. El reclutamiento completo de los 1.200 pacientes no se espera antes de 2004 y los resultados completos de supervivencia en 2007-2008 (21).

Eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica vs cirugía abierta

Para analizar la eficacia y seguridad de la LP en comparación con CA se presentarán primero los resultados de la revisión del NICE y a continuación los resultados de los ECAs nuevos que actualizan la información de la revisión. Se presentan por separado los resultados a corto plazo y después los resultados a largo plazo.

Revisión del NICE

Resultados a corto plazo

- Duración del procedimiento: significativamente mayor con LP (45-65 minutos más).
- Número de ganglios resecaados: sin diferencias.
- Reinicio de la dieta: ocurre antes con LP (1-2 días antes).
- Movimiento del intestino: ocurre antes con LP (1 día antes).
- Pérdida de sangre: significativamente menor con LP (100 ml menos).
- Estancia hospitalaria: se reduce con LP (2,5-3 días menos).
- La tasa global de conversión fue del 8% (9,2% en los ECAs).

Los resultados a corto plazo fueron más beneficiosos para la LP, excepto la duración de la intervención y la escisión de ganglios linfáticos (sin diferencias).

La LP produce menores complicaciones en la mayoría de los estudios; sin embargo, en los ECAs, la LP provocó un aumento, estadísticamente no significativo, de complicaciones mayores.

Resultados a largo plazo

- Supervivencia global: 61%-93% LP *vs* 46%-93% CA, sin diferencias significativas.
- Supervivencia sin enfermedad: 21%-85% LP *vs* 26%-50% CA, sin diferencias significativas.
- Mortalidad por cáncer: 0-28% en ambos grupos.
- Recidivas: 0-19% LP *vs* 0-17% CA.
- Metástasis distantes: 0-38% LP *vs* 0-31% CA, sin diferencias significativas.
- Metástasis en los puntos de entrada: 1,2% con LP (dato extraído de series de casos).

No hubo diferencias significativas entre LP y CA. Sólo incluyen dos ECAs que aportan resultados a largo plazo, el resto son estudios de cohorte prospectiva o retrospectiva y series de casos. Estiman que un 10% de los pacientes con LP murieron de cáncer en los 26 meses siguientes a la operación y que la incidencia de metástasis en los puntos de entrada fue del 1%.

Costes

Con respecto a los costes a corto plazo, el coste neto de la LP comparada con la CA se estimó en 227 libras por admisión, con un coste extra en el quirófano debido a la mayor duración del procedimiento, aunque, por otro lado, la menor estancia hospitalaria de los pacientes con LP (2,5-3 días menos) disminuye las diferencias entre ambas técnicas. Los autores de la revisión esperan que las diferencias en el coste se reduzcan con el tiempo por el incremento de la experiencia en los cirujanos y por el desarrollo de la tecnología.

Conclusiones de la revisión

El hecho de aportar mejores resultados a corto plazo no tiene consecuencias importantes en el manejo de una enfermedad maligna si la intervención ocasionara una menor supervivencia. Es el efecto de la intervención en el pronóstico a largo plazo lo que determina su éxito o fracaso.

No hay evidencia de beneficios ni perjuicios de la LP a largo plazo en comparación con la CA en el cáncer colorrectal, pero la evidencia existente no puede excluir la posibilidad de beneficios o daños clínicamente importantes.

Se necesitan estudios de mayor calidad que aporten resultados a largo plazo con precisión adecuada para detectar diferencias clínicamente importantes. Esta revisión analiza sobre todo estudios no aleatorizados, únicamente incluye cinco ECAs. El seguimiento de los estudios no supera los 26 meses.

Es necesario cuantificar la calidad de vida relacionada con la salud ganada por los pacientes durante los períodos perioperatorio y de recuperación.

Actualmente, la LP es más cara que la CA en el cáncer colorrectal, pero se espera que la diferencia desaparezca con el aumento del desarrollo y experiencia de la tecnología.

Resultados de los ECAs

Resultados a corto plazo

En la tabla III se resumen los resultados a corto plazo obtenidos en los estudios.

De los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo de LP un porcentaje de éstos acaba siendo operado mediante CA. Estos porcentajes variaron entre 11%-28%. Factores que describen los estudios como causantes del cambio de LP a CA fueron: la invasión del tumor a órganos adyacentes (11, 13), la enfermedad avanzada o complicada, márgenes de resección inadecuados, no visualización de estructuras críticas, incapacidad de movilizar el colon, adherencias, complicaciones intraoperatorias (15-17).

La duración del procedimiento laparoscópico es significativamente mayor que la CA en todos los estudios, entre media hora y una hora más. El número de ganglios linfáticos resecados durante el procedimiento quirúrgico es igual con las dos técnicas.

Los resultados muestran que la colectomía laparoscópica ofrece ciertas ventajas en la recuperación postoperatoria del paciente (tabla III).

Mediante LP se produce menor pérdida de sangre en la operación, siendo una diferencia estadísticamente significativa en dos estudios y no significativa en uno. Parece que el dolor después de la operación LP es menor que en el grupo sometido a CA, aunque este aspecto ha sido estudiado sólo por el estudio de Leung (11); sin embargo, son tres trabajos los que analizan el consumo de analgésicos y/o narcóticos después de la operación observando que éste es también más reducido con LP (11, 12, 17). La recuperación de la funcionalidad del intestino es más rápida en los pacientes sometidos a LP que en los que reciben CA (1-2 días antes) y, de la misma manera, el inicio de la dieta normal ocurre antes con LP (1-2 días antes).

Al tener una recuperación más rápida con el procedimiento laparoscópico la estancia hospitalaria de estos pacientes es menor que la de los pacientes operados con CA, entre 1 y 2 días menos.

Tabla III. Resultados a corto plazo de los estudios incluidos

	Leung, 2004		Hasegawa, 2003		Lacy, 2002		STSG, 2000		Curet, 2000	
	LP	CA	LP	CA	LP	CA	LP	CA	LP	CA
Duración de la operación (min)	189,9*	144,2	275*	188	142*	118	150*	95	210*	138
Pérdida de sangre (ml)	169	238	58*	137	105*	193			284*	407
Nódulos linfáticos resecaados	11,1	12,1	23	26			12	12		
Analgésicos	Menor*		Menor*				Menor*			
Dolor el primer día postoperación	4,6*	5,4*								
Tiempo hasta la primera ventosidad (días)	2,4*	3,1	2,0*	3,3						
Tiempo hasta el primer movimiento intestinal (días)	4,0*	4,6			1,5*	2,3				
Inicio nutrición oral (horas)					54	85				
Inicio dieta normal (días)	4,2*	4,9							4,1*	5,8
Tiempo hasta caminar independiente (días)	3,5*	4,5								
Tiempo hasta normalizar actividades de casa (días)	32,2*	43,7								
Estancia hospitalaria (días)	8,2*	8,7	7,1*	12,7	5,2*	7,9	5*	6	5,2*	7,3
Resección de órganos adyacentes (%)							7,8	14,7		
Readmisión (%)							12	10		
Reoperación (%)							<2	<2		
% Conversión	23,2		17,2		11		21		28	

*Resultados con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Las complicaciones que describen los estudios revisados se detallan en el Anexo III. Las complicaciones que aparecen después de una colectomía realizada mediante laparoscopia son similares a las que surgen con la cirugía convencional. Se pueden clasificar en complicaciones pulmonares, como infección o fallo respiratorio; urinarias, fundamentalmente infección; complicaciones cardiovasculares, como arritmia, infarto o trombosis venosa profunda; gastrointestinales, sobre todo íleo; complicaciones relacionadas con las incisiones quirúrgicas, como infección y hernias; y complicaciones relacionadas con el proceso quirúrgico, como abscesos, fístulas, hemorragia. Entre las complicaciones más frecuentes que aparecen en los dos procedimientos se encuentran la infección de la herida quirúrgica, íleo y hemorragia.

De los ECAs incluidos en esta revisión cuatro de ellos comparan la aparición de complicaciones entre LP y CA analizando si hay diferencias estadísticamente significativas. Estos trabajos no establecen diferencias significativas en la morbilidad intraoperatoria ni postoperatoria de ambas técnicas (12, 15, 17) y tampoco encuentran diferencias en las complicaciones en la herida quirúrgica (infecciones, hernias) (15). Únicamente un estudio (13) encuentra diferencias significativas, con un 12% de morbilidad en el grupo tratado con LP y un 31% en los pacientes operados mediante CA (RR=0,49, 0,09-2,68). En este estudio, la aparición de infección de la herida quirúrgica y de íleo resultó mucho más frecuente después de CA.

Resultados a largo plazo

Se han incluido cuatro ECAs que describen resultados a largo plazo. En la siguiente tabla (tabla IV) se detallan estos resultados. Como ya se ha comentado anteriormente, los estudios hacen un análisis por intención de tratar, incluyendo los resultados de los pacientes dentro del grupo al que fueron aleatorizados inicialmente, aunque después se modificara su tratamiento. Sin embargo, el estudio de Curet (16) aporta los resultados del grupo convertido a CA por separado, y en el caso de los resultados a largo plazo se han podido recalcular éstos contabilizando los casos convertidos dentro del grupo de LP.

Tabla IV. Resultados a largo plazo de los estudios incluidos

	Leung 2004		Lacy 2002		STSG 2000		Curet 2000	
	LP	CA	LP	CA	LP	CA	LP	CA
Mortalidad global (%)	22,8	23,5	18	26	22	21	32	61
Mortalidad por cáncer (%)	15,6	11,8	9*	21			20	33
Supervivencia sin enfermedad (%)					27	27		
Probabilidad de supervivencia (%)	76,1	72,9	s.d.s.					
Probabilidad de supervivencia relacionada con cáncer (%)	75,3	78,3	*mayor en LP					
Supervivencia estadio IV (mediana, meses)	13,7	14						

	Leung 2004		Lacy 2002		STSG 2000		Curet 2000	
	LP	CA	LP	CA	LP	CA	LP	CA
Recidiva (%)	22,2	17,6	17	27	17,5	19,6	4	5,5
Tiempo hasta recidiva (meses)			15	17	s.d.s.			
Metástasis en los puntos de entrada (%)	0	0	0,9	0	0,5	0,2		
Sembrado peritoneal (%)			2,7	4,6				

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).
 s.d.s.: sin diferencias significativas.

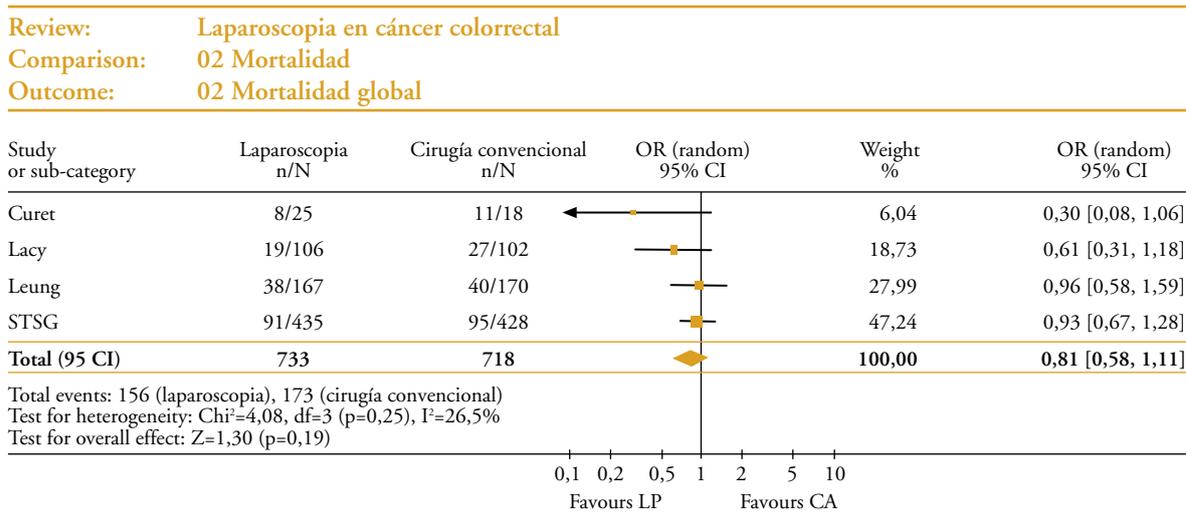
Debido a la importancia de los resultados a largo plazo para evaluar la colectomía laparoscópica se ha llevado a cabo un metaanálisis de las variables de resultado más importantes: mortalidad y recidivas. A continuación se muestran los resultados obtenidos.

Mortalidad global

Cuatro estudios aportan resultados de mortalidad global. Los resultados varían entre 18%-32% en el grupo con laparoscopia y entre 21%-61% para los pacientes tratados con cirugía convencional. Los seguimientos realizados en estos cuatro estudios varían entre 3,6-5 años.

En ninguno de estos estudios se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre LP y CA en la mortalidad global. En la figura 1 se muestra la prueba de metaanálisis que engloba los resultados de los cuatro estudios.

Figura 1. Mortalidad global: metaanálisis



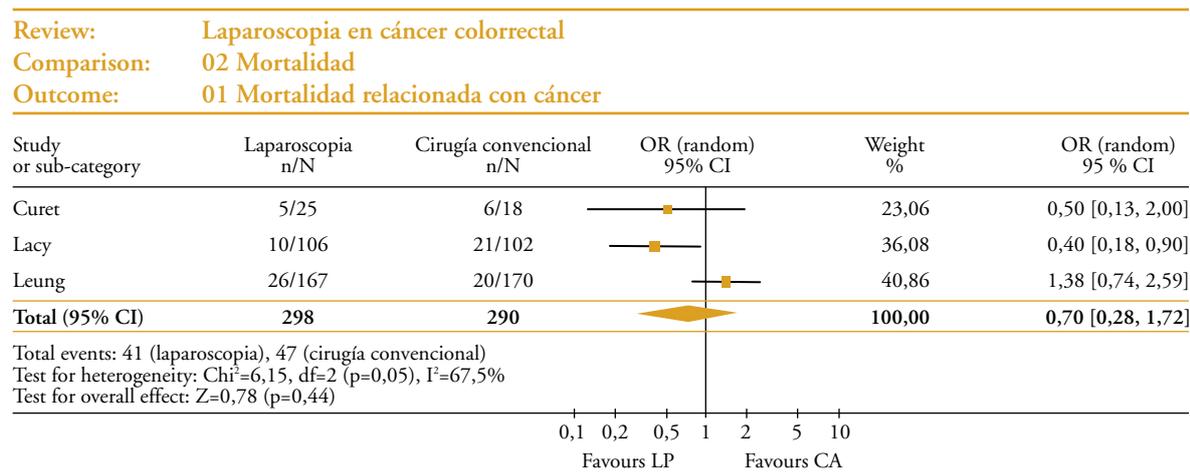
El resultado combinado de todos los estudios muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad global entre LP y CA (OR=0,81 [0,58-1,11]).

Mortalidad relacionada con cáncer

Tres estudios describen este resultado, dos de ellos obtienen una mortalidad relacionada con cáncer menor en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica, mientras que en el tercero esta mortalidad es menor en los pacientes tratados con CA. Únicamente el estudio de Lacy (13) describe diferencias significativas entre LP y CA para esta variable. En este ensayo clínico, la mortalidad relacionada con cáncer es menor en el grupo de LP, y la supervivencia relacionada con cáncer y la probabilidad de supervivencia relacionada con cáncer son también superiores en el grupo con LP, en un período mediano de 43 meses (3,6 años). Los otros dos estudios realizan un seguimiento de 4,9 y 5 años. Este mejor resultado de supervivencia y mortalidad relacionadas con cáncer, que describe Lacy *et al*, se obtiene en el grupo de pacientes con estadio III (en el Anexo IV se describen detalladamente las clasificaciones TNM y Dukes), los estadios I y II tienen una respuesta similar a la CA en esta variable.

En la figura 2 se observa el metaanálisis realizado para combinar los resultados de mortalidad relacionada con cáncer de los tres estudios.

Figura 2. Mortalidad relacionada con cáncer: meta análisis



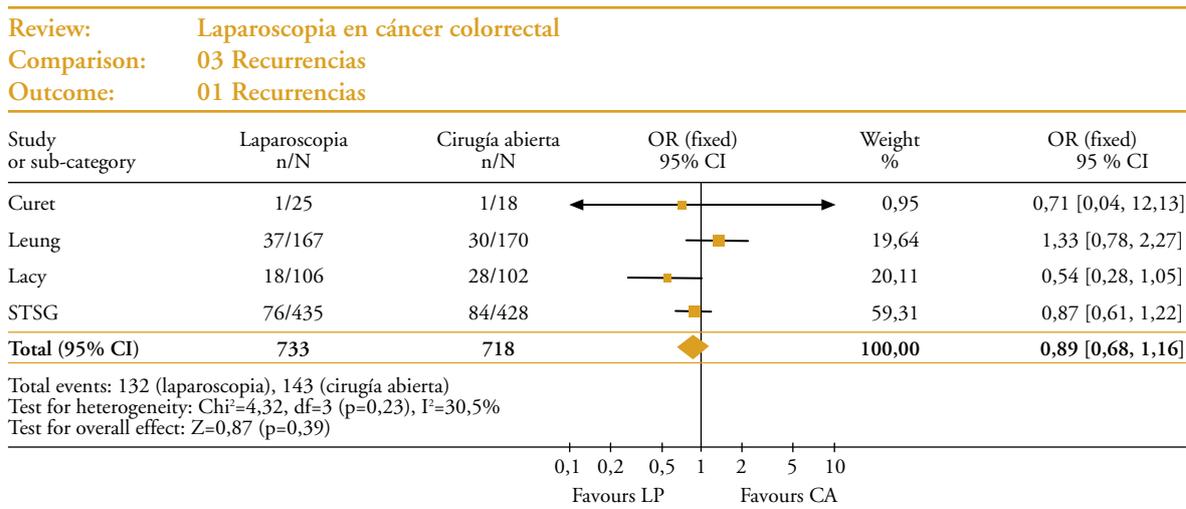
Los resultados del metaanálisis muestran heterogeneidad entre los tres estudios ($I^2=67,5$). El resultado global de los tres estudios no encuentra diferencias significativas entre LP y CA en la mortalidad relacionada con cáncer (OR= 0,70 [0,28, 1,72]).

Aparición de recidivas

Cuatro ECAs describen resultados de recidivas, que varían entre 4%-22,2% en los pacientes tratados con LP y 5,5%-27% en el grupo operado mediante CA. La aparición de recidivas es similar en ambos grupos y los estudios no han encontrado diferencias significativas. Tampoco parece haber diferencias en el tiempo que tardan en aparecer las recidivas. Los seguimientos realizados en estos 4 estudios varían entre 3,6-5 años.

En la figura 3 se muestra el resultado del metaanálisis realizado con estos cuatro estudios sobre la aparición de recidivas.

Figura 3. Aparición de recidivas: meta análisis



En este caso vuelve a haber resultados diferentes, de manera que en tres de ellos el porcentaje de recidivas es menor en los pacientes operados con LP y en el otro estudio este valor es menor en los tratados mediante CA. El resultado combinado de estos estudios indica que la diferencia entre los dos grupos LP y CA no es estadísticamente significativa OR= 0,89 (0,68-1,16).

Aparición de recidivas en los sitios quirúrgicos

Solamente dos de los ECAs revisados describen la aparición de metástasis en los puntos de entrada del material quirúrgico o en la incisión quirúrgica: en el estudio del STSG (17) aparecen 2 casos en el grupo de LP (0,5%) y uno en el grupo de CA (0,2%), con un seguimiento de 4,4 años, Lacy *et al.* (13) describen 1 caso (0,9%) en el grupo de LP tras un seguimiento de 3,6 años.

Costes

Un estudio (10) realiza un análisis coste-minimización en una muestra de pacientes pertenecientes al estudio COLOR. En el análisis incluyen costes médicos directos relevantes como cuidados hospitalarios y ambulatorios, y costes indirectos como la pérdida de productividad debido al absentismo laboral, durante un período de 12 semanas.

En el análisis obtienen unos costes totales (tabla V), en los que incluyen la pérdida de productividad, superiores en los pacientes tratados con LP, pero esa diferencia entre los dos grupos de tratamiento no fue significativa: 11.660 € con LP *vs* 9.814 € con CA, $p=0,104$. En caso de no incluir la pérdida de productividad en el cálculo del coste total y tener en cuenta solamente los costes para el sistema sanitario, el resultado es significativamente mayor en el grupo con LP, 9.479 € con LP *vs* 7.235 € con CA, $p= 0,018$. Los costes relacionados con la primera admisión y los costes relacionados con la cirugía primaria son significativamente mayores con LP.

Tabla V. Resultados de costes del estudio de Janson, 2004

	Cirugía laparoscópica	Cirugía convencional	p
Costes totales (incluyen la pérdida de productividad)	11.660 €	9.814 €	p=0,104
Costes para el Sistema sanitario	9.479 €	7.235 €	p= 0,018

En conclusión, los costes a la sociedad resultaron similares con LP y CA, mientras que los costes sanitarios fueron mayores en LP, principalmente debido al coste superior en el quirófano, y a los costes ocasionados por complicaciones y reoperaciones (más numerosas en el grupo con LP).

Calidad de vida

Un estudio (14) realiza una evaluación de la calidad de vida de una muestra de 449 pacientes participantes del estudio de The Surgical Therapy Study Group. Los autores valoran la frecuencia y gravedad de los síntomas mediante la escala Symptoms Distress Scale (SDS) y miden la calidad de vida de los individuos con el QOL Index (QLI) y con una escala de medida global.

No encuentran diferencias estadísticamente significativas entre LP y CA, con un seguimiento de dos meses, para ninguna de las variables de resultado sobre calidad de vida. Solamente encuentran diferencias significativas, aunque clínicamente modestas, en la estancia hospitalaria, 0,8 días menor en el grupo de LP, y menor consumo de analgésicos después de la operación.

Indicaciones de la laparoscopia

Hay que tener en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de los estudios que aportan resultados, ya que éstos sólo se pueden generalizar a pacientes con iguales características que la población a estudio de estos trabajos.

En el Anexo I se detallan los criterios de inclusión y exclusión de todos los estudios incluidos.

- Se observa que todos los estudios excluyen los tumores situados en el colon transverso, debido a la dificultad de realizar la resección en esa localización, con lo cual la cirugía laparoscópica no estaría indicada en esta localización.
- La mayoría de los estudios también detallan la exclusión del cáncer rectal (el rectosigma sí está incluido).
- En general, también excluyen a los individuos con tumores localmente avanzados que invaden tejidos adyacentes y /o con metástasis distantes (estadio T4).
- Otro de los criterios de exclusión que se repite entre los estudios revisados es la existencia de obstrucción intestinal.

Los resultados de los estudios, por tanto no son generalizables a estas situaciones clínicas descritas.

Discusión

Se han publicado numerosos estudios que comparan la cirugía laparoscópica con la cirugía abierta en el tratamiento del cáncer colorrectal. La mayoría de los trabajos publicados son series de casos o cohortes prospectivas, diseños de poca calidad metodológica para poder sacar conclusiones válidas sobre cual de las dos técnicas es más efectiva y segura. Son estudios que evalúan la factibilidad de la tecnología (complicaciones, morbilidad, resultados a corto plazo).

Es importante evaluar la conveniencia de la aplicación de la tecnología, no sólo la factibilidad de su utilización. La comparación de estos dos tratamientos requiere el análisis de resultados de eficacia y seguridad dentro del marco de un ensayo clínico aleatorizado, con suficiente tamaño muestral y seguimientos largos que permitan comparar resultados a largo plazo, como supervivencias y recidivas.

En este sentido, en los últimos años se han realizado algunos ensayos clínicos aleatorizados con un nivel de calidad adecuado para poder comparar los resultados de estas tecnologías. Se trata de estudios con tamaño muestral grande (entre 200-800 pacientes), y los más recientes tienen seguimiento cercanos a los cinco años. Además se están esperando los resultados de otros ECAs importantes aún no finalizados (estudio CLASICC, estudio COLOR, estudio del NIH), multicéntricos y con elevado tamaño muestral (1.200).

Por todo lo anterior, este informe de evaluación recoge todos estos ensayos clínicos ya finalizados, para sintetizar la información de mejor calidad y aportar evidencia nueva y rigurosa sobre la comparación de las dos técnicas.

En la búsqueda bibliográfica se encontró una revisión sistemática del NICE muy completa que incluía literatura hasta el año 2000. Se trata de una revisión exhaustiva que recoge múltiples publicaciones sobre el tema a estudio. En total incluye 6 ECAs, el resto son series de casos o cohortes prospectivas. En este informe se incluyeron los resultados de esa revisión y se completó la información con 10 ensayos clínicos nuevos no incluidos en ella.

Los resultados de la revisión son similares a los que describen los ECAs analizados en este trabajo, tanto a corto como a largo plazo.

Todos los estudios coinciden en afirmar que la duración del procedimiento quirúrgico de LP es significativamente mayor que la CA, entre media hora y una hora más. Ese mayor tiempo de quirófano se debe a las características de la técnica y al equipo tecnológico que se utiliza. Hay que tener en cuenta que en todos los ECAs revisados los médicos que realizaban la cirugía eran profesionales con gran experiencia en el procedimiento laparoscópico, en caso contrario cabe esperar que el tiempo de operación sea mayor.

En cuanto al procedimiento quirúrgico los resultados indican que la LP no dificulta la extracción de los nódulos linfáticos implicados en el cáncer, ya que el número de ganglios resecaos es igual con ambas técnicas. La pérdida de sangre es menor con LP y la morbilidad es semejante en ambos procedimientos. Aunque se trata de un procedimiento mínimamente invasivo y se espera encontrar menos complicaciones que con la cirugía convencional, la seguridad de ambos procedimientos parece similar en todos los estudios, los cuales no encuentran diferencias significativas entre LP y CA, incluso en algunos estudios las complicaciones fueron más frecuentes en los pacientes tratados con LP. Sólo hay un estudio que describe diferencias significativas en la morbilidad entre ambas técnicas, siendo menor con LP porque aparecen menos casos de infección

en la herida quirúrgica y de íleo. Globalmente parece que la cirugía por vía laparoscópica no es más insegura que la CA, pero tampoco disminuye la frecuencia de complicaciones.

Según los estudios, entre un 9%-28% de los pacientes que van a ser operados mediante laparoscopia acaban siendo sometidos a CA, debido la mayoría de las veces a que se observa que el tumor se extiende a tejidos adyacentes. En caso de extensión local del tumor la laparoscopia es de difícil aplicación porque la resección del tumor resulta complicada, los pacientes que presentan esta situación intraoperatoriamente tienen que ser operados mediante CA. Esta circunstancia aumenta más el tiempo en quirófano, incrementa el coste y también la estancia hospitalaria de los pacientes. La detección de pacientes con extensión local del tumor antes de la operación haría disminuir ese porcentaje de conversión a CA.

La cirugía LP produce una recuperación postoperatoria más corta que la CA. Según la evidencia disponible la LP causa menos dolor y por tanto disminuye el consumo de analgésicos y narcóticos, la recuperación de la movilidad intestinal es más rápida y también la recuperación de una dieta normal. Todo esto provoca una menor estancia hospitalaria, ya que al recuperarse más rápido el paciente recibe el alta antes que los pacientes operados mediante CA. Esta ventaja en cuanto a la recuperación intestinal, normalización de la dieta y alta hospitalaria supone entre 1-2 días de diferencia. Además en este resultado hay que tener en cuenta que los estudios no realizan enmascaramiento de la intervención, debido a las características de la misma no se puede ocultar ni a los pacientes ni al personal sanitario. Esto puede introducir un sesgo, ya que el personal sanitario al saber que un paciente ha sido intervenido mediante LP, podría esperar una recuperación más rápida del paciente y actuar de diferente manera en su cuidado que en el de los pacientes sometidos a CA. De esta manera no hay total seguridad de que el resultado (consumo de analgésicos, inicio de dieta, alta hospitalaria) sea consecuencia de los requerimientos del paciente y no de la percepción del profesional sanitario, que puede presuponer que esos pacientes necesitan unos cuidados menos conservadores.

Según estos resultados la cirugía laparoscópica del cáncer colorrectal aporta cierta ventaja a corto plazo sobre la CA, consiguiendo una recuperación postoperatoria algo más rápida que la CA y con menor malestar para el paciente. Sin embargo en el tratamiento de una enfermedad maligna lo que interesa es su efecto a largo plazo sobre la supervivencia de los pacientes. Los ECAs más actuales aportan resultados con cinco años de seguimiento.

Se ha utilizado la herramienta del metaanálisis en la evaluación de los resultados de mortalidad y recidivas, para lo cual se ha aplicado el método de efectos aleatorios por la heterogeneidad que se encuentra entre los estudios. Para realizar este análisis se han utilizado sólo 4 ECAs puesto que sólo esos estudios daban resultados a largo plazo.

Los estudios refieren una mortalidad global ligeramente menor en el grupo de pacientes operados mediante LP, pero no encuentran significación estadística en esa diferencia de efecto entre LP y CA. Al realizar un metaanálisis con todos los resultados de mortalidad global de los ECAs incluidos, se obtiene el mismo resultado, la diferencia en la mortalidad global no es estadísticamente significativa.

En la mortalidad relacionada con cáncer hay más variabilidad ya que de tres estudios que aportan resultados de esta variable en 2 de ellos no hay diferencias estadísticamente significativas entre LP y CA, pero en el tercer ensayo clínico sí se obtiene una diferencia significativa a favor de la LP. En ese estudio la mortalidad relacionada con cáncer es significativamente menor en los pacientes

con estadio III operados mediante LP (13), mientras que los pacientes con estadios I y II tienen resultados similares a la CA. Este estudio tiene un seguimiento mediano de 43 meses, inferior a los otros dos ECAs (5 años). Al combinar los resultados de los tres ECAs en el metaanálisis no se encuentran diferencias significativas entre LP y CA para la mortalidad relacionada con cáncer.

Los estudios tampoco observan diferencias significativas entre LP y CA en la aparición de recidivas, hasta los cinco años que duran los más largos. El resultado combinado de estos estudios mediante metaanálisis muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre LP y CA.

Los resultados a largo plazo de mortalidad y recidivas descritos por cuatro ECAs han sido calculados en pacientes con estadios de la enfermedad I-III en dos estudios y I-IV en los otros dos. La mayoría de los ECAs revisados incluyen como criterios de exclusión, al reclutar a los pacientes del estudio, la enfermedad avanzada con extensión local a otros tejidos y las metástasis. Pero esta exclusión es previa a la aleatorización de los individuos, una vez aleatorizados se tienen en cuenta los resultados de todos los pacientes aunque se detecte extensión local del tumor o metástasis a distancia durante el proceso quirúrgico, para seguir las bases de un análisis por intención de tratar. Sin embargo los estudios de Leung (11) y Lacy (13) a pesar de que indican que realizan un análisis por intención de tratar, no incluyen en el análisis de los resultados a largo plazo a los pacientes con estadio IV de la enfermedad, ya que excluyen a los pacientes con metástasis detectadas intraoperatoriamente. Leung *et al.* únicamente calculan la supervivencia mediana de los pacientes con estadio IV, la cual resulta similar con ambas técnicas quirúrgicas (13,7 meses LP *vs* 14 meses CA). Los otros dos estudios -Curet (16) y STSG (17)- sí incluyen en el análisis a los pacientes con estadio IV. En el caso del estudio del STSG realizan un análisis de sensibilidad calculando los resultados a largo plazo incluyendo el estadio IV y también excluyéndolo. No muestran esos datos en la publicación pero describen que no encuentran diferencias significativas entre la LP y la CA en los resultados de este grupo de pacientes. Es un posible sesgo el hecho de no contar con estos pacientes en el análisis ya que su inclusión podría modificar los resultados.

Por otro lado el trabajo de Curet describe unos resultados de mortalidad y recidivas más favorables para el grupo de la LP, pero hay que tener en cuenta que en el grupo de pacientes con CA había más individuos con enfermedad avanzada que en el grupo de LP, lo que puede introducir un sesgo, y por otro lado su tamaño muestral es muy pequeño.

En cuanto a las recidivas en los sitios quirúrgicos, este hecho ha sido uno de los factores que más ha influido en las dudas de los profesionales sanitarios sobre la eficacia y seguridad de la técnica. En los estudios revisados sólo dos ECAs (13, 17) describen la aparición de este tipo de recidiva, en porcentajes del 0,5%-1% en pacientes operados mediante LP, y no encuentran diferencias significativas entre LP y CA. En la revisión del NICE los porcentajes de recidivas en las incisiones quirúrgicas en pacientes operados mediante LP se recogen de varios estudios no aleatorizados, estimando un porcentaje de recidivas en las incisiones del material quirúrgico del 1,2% (IC 95%: 0,8%-1,8%). Estos porcentajes de recidivas en los puntos de incisión quirúrgica son similares a los obtenidos en la herida quirúrgica de los pacientes tratados con CA (3, 8).

Entre las posibles causas de estas recidivas se baraja la posibilidad de que influya la inexperiencia de los profesionales sanitarios que realizan la intervención quirúrgica. Hay que tener en cuenta que en los ECAs incluidos en esta revisión los médicos que llevaban a cabo la intervención tenían amplia experiencia en su aplicación. De estos resultados se puede estimar que la cirugía LP no genera más recidivas en los puntos de incisión que la CA cuando los médicos que la realizan

tienen experiencia en su aplicación. Con lo cual, en caso de generalizarse esta tecnología estos porcentajes podrían ser superiores ya que al principio los profesionales que la lleven a cabo no siempre tendrán suficiente experiencia en su aplicación.

Los resultados a largo plazo obtenidos con los ECAs incluidos en esta revisión coinciden con los de la revisión sistemática del NICE que revisa estudios anteriores, no se encuentran diferencias significativas entre LP y CA. Estos resultados se han obtenido en pacientes con cáncer colorrectal excluyendo aquéllos con cáncer en el colon transverso, o con cáncer localmente avanzado o metástasis distantes. De esta manera es importante puntualizar que no se pueden generalizar los resultados a todos los cánceres colorrectales, sólo a un porcentaje de ellos.

Con respecto a los costes de las técnicas, la LP es más cara que la CA, debido fundamentalmente a la mayor duración de la operación y al material técnico que requiere. Otro factor que eleva el coste es el número de pacientes que inicialmente iban a ser operados mediante LP y acaban siendo tratados con CA, lo que incrementa el tiempo en quirófano y retrasa la recuperación de los pacientes. El hecho de que los pacientes operados mediante LP tengan una estancia hospitalaria más corta que aquéllos operados con CA abarata algo la técnica, pero en conjunto es más costosa que la CA.

Por último, se ha realizado un estudio sobre calidad de vida en el que no se han encontrado diferencias significativas entre LP y CA, después de dos meses de seguimiento a los pacientes. A pesar de que con la LP se consiga una recuperación postoperatoria más rápida no se modifica la calidad de vida.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de los estudios revisados los resultados extraídos son aplicables a pacientes con cáncer colorrectal que no tengan enfermedad localmente avanzada con invasión a tejidos adyacentes, metástasis a distancia, cáncer en el colon transverso, cáncer rectal u obstrucción intestinal.

Conclusiones y recomendaciones

La calidad de la evidencia científica encontrada sobre la eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica *vs* cirugía abierta en el cáncer colorrectal es elevada (NCE II y III), ya que procede de ensayos clínicos aleatorizados, algunos de tamaño muestral grande y multicéntricos, con seguimientos cercanos a los cinco años, en los que se comparan ambas técnicas. Si bien hay que tener en cuenta algunos defectos metodológicos y posibles sesgos que presentan varios de los estudios.

Los resultados de estos estudios indican que la LP aporta cierta ventaja sobre la CA a corto plazo, ya que consigue una recuperación algo más rápida del paciente y con menores molestias después de la operación. También indican que la cirugía laparoscópica obtiene los mismos resultados que la CA a largo plazo (cinco años) (mortalidad, aparición de recidivas, incluida la aparición de recidiva en los puntos de incisión quirúrgica) y que la seguridad de ambas técnicas es similar.

Por otro lado el coste de la cirugía laparoscópica es superior al de la CA, debido sobre todo a que la técnica requiere más tiempo en quirófano, y la calidad de vida de los pacientes no varía entre los dos procedimientos.

Estos resultados no se pueden generalizar a todos los pacientes con cáncer colorrectal, únicamente a los que no tengan enfermedad localmente avanzada con invasión a tejidos adyacentes, metástasis a distancia, cáncer en el colon transversal ni cáncer rectal.

Aunque ya se dispone de ECAs que realizan seguimientos de hasta cinco años, teniendo en cuenta que hay varios grandes ECAs multicéntricos que finalizarán próximamente, es importante esperar a los resultados obtenidos en ellos, ya que son los estudios de mayor tamaño muestral que evalúan esta tecnología. Sus resultados darán más consistencia a la evidencia disponible hasta el momento y podrán resultar determinantes para esclarecer si existen diferencias significativas, o no, en los resultados a largo plazo entre los dos procedimientos quirúrgicos.

La recomendación final sobre cuál debe ser el procedimiento a utilizar en el tratamiento del cáncer colorrectal está ligada al coste-eficacia de las tecnologías en referencia a sus resultados a largo plazo que son los de valor en el tratamiento de una enfermedad neoplásica. En este sentido, teniendo en cuenta que ambos procedimientos quirúrgicos obtienen resultados similares a largo plazo, con la misma seguridad y que la cirugía laparoscópica tiene un coste superior a la cirugía convencional, se debe considerar como primera opción la utilización de la cirugía convencional.

Esta recomendación deberá ser revisada si en un futuro se modifican los costes de estas tecnologías y/o se demuestran diferencias significativas en los resultados a largo plazo en nuevos ensayos clínicos.

Abreviaturas

CA: Cirugía abierta.

CASP: Critical appraisal Skills Programme.

ECAs: Ensayos clínicos aleatorizados.

EP: Estudios prospectivos.

IMC: Índice de masa corporal.

INAHTA: Internacional Network Agencies Health Technology Assessment (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías).

LP: Laparoscopia, laparoscópica.

Min: Minutos.

ml: Mililitros.

NCE: Nivel de calidad de la evidencia.

NICE: National Institute for Clinical Excellence.

s.d.s.: Sin diferencias significativas.

Anexo I. Tablas de evidencia científica (estudios incluidos)

Estudio	Janson, M, 2004
Diseño	Análisis coste-minimización, a corto plazo. Multicéntrico. Análisis con una muestra del estudio COLOR (ensayo clínico aleatorizado).
Criterios de selección de pacientes	Criterios de inclusión: Pacientes con cáncer de colon potencialmente curables, derivados a cirugía, mediante hemicolectomía derecha o izquierda o resección sigmoidea. Criterios de exclusión: Cáncer en el colon transverso o en el recto, cánceres de colon sincrónicos, metástasis distantes, índice de masa corporal mayor de 30, enfermedades malignas tratadas previamente, embarazo, signos preoperatorios de tumor fijo o de obstrucción intestinal.
Tamaño muestral	Análisis primario en 210 pacientes, análisis secundario en 234 (incluye 24 pacientes excluidos del estudio COLOR por no cumplir criterios de inclusión, para mejorar la validez externa).
Características de la tecnología	Laparoscopia asistida, 4-5 trocares, insuflación de CO ₂ y resección del intestino extracorpórea. Realizada en centros con experiencia en la técnica.
Características de los pacientes	Semejantes en ambos grupos.
VARIABLES de resultado	Incluyen costes médicos directos relevantes (cuidados hospitalarios y ambulatorios) y costes indirectos como pérdida de productividad debido al absentismo laboral.
Resultados	Análisis primario <ul style="list-style-type: none"> • Costes totales (incluido pérdida de productividad): sin diferencias estadísticamente significativas (11.660 € LP vs 9.814 € CA, p=0,104). • Costes totales (excluido pérdida de productividad, sólo costes al sistema sanitario): significativamente mayor en LP (9.479 € LP vs 7.235 € CA, p=0,018). • Costes relacionados con la primera admisión: significativamente mayor en LP (6.931 € LP vs 5.375 € CA, p=0,015). • Costes relacionados con cirugía primaria: significativamente mayor en LP (3.493 € LP vs 2.322 € CA, p<0,001). Análisis secundario: Datos similares con la significación estadística igual al análisis primario. Mayor número de reoperaciones en LP, mayor coste en recursos consumidos por reoperaciones. En el estudio no calculan la significación estadística de este resultado, por ser pequeño el número de observaciones. Conversión: 14%. Conclusión: Mayores costes en costes totales para el sistema sanitario, debido a mayor coste en sala de operaciones y a mayor coste por complicaciones y reoperaciones.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Este estudio es una parte de un estudio más largo aún no finalizado (COLOR). Recoge una muestra del estudio principal, 10 centros de Suiza que participan en el estudio multicéntrico e internacional COLOR. No se hace un ajuste del tamaño muestral para acomodar los resultados económicos del estudio. NCE: III.

Estudio	Leung KL, 2004
Diseño	(Colon Carcinoma Laparoscopic or Open Resection). Ensayo clínico aleatorizado. No multicéntrico. Intervenciones: Compara laparoscopia asistida con colectomía sigmoidea abierta convencional o resección anterior. Seguimiento: 5 años. Aleatorización: Secuencia aleatoria generada por ordenador. Análisis por intención de tratar.
Criterios de selección de pacientes	Criterios de inclusión: Carcinoma del rectosigmo. Criterios de exclusión: Tumor distal que precisa anastomosis en 5 cm de la línea dentata, tumor mayor de 5 cm, tumor con infiltración en órganos adyacentes, pacientes con operación abdominal previa cerca de la región de la operación colorrectal, obstrucción intestinal o perforación.
Tamaño muestral	403 pacientes. 203 LP vs 200 CA, en el análisis a corto plazo. (Tamaño muestral calculado para encontrar diferencias del 15% en supervivencia a los 5 años, con $\beta = 0,2$ y $\beta = 0,05$). 167 vs 170 en el análisis de resultados a largo plazo (excluyen estadio IV).
Características de la tecnología	Realizada o supervisada directamente por cirujanos expertos en ambas intervenciones (LP o CA). La movilización del segmento relevante de intestino, la transección del pedículo linfovascular, del intestino distal y del mesorecto, se realiza de forma intracorpórea. La división del mesenterio, arteria marginal e intestino es extracorpórea, la anastomosis es intracorpórea. El espécimen se saca al exterior protegido por una bolsa de plástico
Características de los pacientes	Estadio I: 15%. Estadio II: 36%. Estadio III: 33%. Estadio IV: 16%.
VARIABLES de resultado	Primaria: Supervivencia a los 5 años. Secundarias: Supervivencia sin enfermedad, duración de la operación, pérdida de sangre y transfusiones, analgésicos postoperación, dolor mediante escala analógica visual, tiempo transcurrido hasta la primera ventosidad y apertura del intestino, tiempo hasta dieta normal, estancia hospitalaria, morbilidad y mortalidad a 30 días. Costes directos de la operación.
Resultados	Conversión a CA: 23,2%. Evitando pacientes con invasión local se reduce a un 14,8%. Resultados perioperatorios Resultados con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$): <ul style="list-style-type: none"> • Duración de la operación mayor en LP (189,9 min vs 144,2). • Analgésicos postoperación menor en LP (4,5 inyecciones vs 5,4). • Dolor el primer día postoperación menor en LP (4,6 vs 5,4). • Tiempo hasta la primera ventosidad menor en LP (2,4 días vs 3,1). • Tiempo hasta el primer movimiento del intestino menor en LP (4,0 días vs 4,6). • Tiempo hasta dieta normal menor en LP (4,2 días vs 4,9). • Tiempo en caminar independientemente menor en LP (3,5 días vs 4,5). • Estancia hospitalaria menor en LP (8,2 días vs 8,7). • Tiempo hasta normalizar las actividades de casa menor en LP (32,2 días vs 43,7). Resultados sin diferencias estadísticamente significativas: <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de sangre menor en LP (169 ml vs 238). • Margen distal (media de 4,5 cm en ambos). • Nódulos linfáticos resecados (11,1 vs 12,1).

Resultados	<p>Resultados postoperatorios</p> <p>No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en ninguno de estos resultados (LP <i>vs</i> CA).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad global, estadios I-III (22,8% <i>vs</i> 23,5%). Hazard ratio LP: 0,23 (IC 95%, 0,13-0,42). Hazard ratio CA: 0,43 (0,21-0,91). • Mortalidad operatoria, estadios I-III (0,6% <i>vs</i> 2,4%). • Mortalidad por cáncer, estadios I-III (15,6% <i>vs</i> 11,8%). • Probabilidad de supervivencia a los 5 años, estadios I-III (76,1% <i>vs</i> 72,9%). • Recidiva (22,2% <i>vs</i> 17,6%). • Probabilidad de no tener la enfermedad a los 5 años, estadios I-III (75,3% <i>vs</i> 78,3%). • Supervivencia mediana estadio IV: 13,7 meses <i>vs</i> 14,0. • Supervivencia global $p=0,61$, supervivencia relacionada con cáncer $p=0,45$.
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>En el análisis de supervivencia y mortalidad no entran los pacientes con estadio IV de la enfermedad detectados intraoperatoriamente, el 16% de los pacientes.</p> <p>NCE (Nivel de calidad de la evidencia): II.</p>

Estudio	Hasegawa H, 2003
Diseño	<p>Ensayo clínico aleatorizado, no multicéntrico.</p> <p>Seguimiento: Mediana 20 meses.</p>
Criterios de selección de pacientes	<p>Criterios de inclusión: Cáncer colorrectal T2 o T3 (N0) susceptibles de cirugía con intención curativa.</p> <p>Criterios de exclusión: Tumores Tis o T1. Tumores T3 en el recto superior o inferior debido a la dificultad técnica de manipular el tumor en esa localización con peligro de esparcimiento de células tumorales. Tumores T3 en colon transverso, por la dificultad técnica de realizar colectomía laparoscópica transversa con linfadenectomía radical por las variaciones en la anatomía de la arteria cólica media.</p>
Tamaño muestral	<p>50 pacientes.</p> <p>24 LP <i>vs</i> 26 CA.</p>
Características de la tecnología	<p>5 entradas. Pneumoperitoneo. Colectomía asistida laparoscópicamente (resección extracorpórea).</p> <p>Médicos con experiencia en el procedimiento quirúrgico.</p>
Características de los pacientes	<p>No hay diferencias significativas entre LP y CA.</p> <p>6% Dukes A. 60% Dukes B. 34% Dukes C.</p>
Variables de resultado	<p>Variables primarias: Supervivencia global y libre de enfermedad. Estos resultados tardarán algunos años en analizarse, aún no se tienen.</p> <p>Variables secundarias: Tiempo de operación, pérdida de sangre, extensión de la incisión, días hasta la primera ventosidad, tiempo hasta la primera ingesta de líquidos, estancia hospitalaria. IL-6, actividad de células natural killer, proteína C-reactiva, leucocitos.</p>

Resultados	<p>Los valores son medias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración de la operación (min): 275 LP vs 188 CA, $p < 0,0001$. • Número de ganglios resecaados: 23 LP vs 26 CA, $p = 0,2485$. • Pérdida de sangre (mL): 58 LP vs 137 CA, $p = 0,0034$. • Longitud de la incisión (cm): 5,9 LP vs 17,8 CA, $p < 0,0001$. • Tiempo hasta la primera ventosidad (días): 2,0 LP vs 3,3 CA, $p = 0,0005$. • Tiempo hasta ingesta líquida (días): 1,6 LP vs 3,2 CA, $p = 0,0006$. • Requerimiento de analgésicos (días): 1,7 LP vs 3,4 CA, $p = 0,0022$. • Estancia hospitalaria (días): 7,1 LP vs 12,7, $p = 0,0164$. • Mortalidad perioperatoria = 0 en ambos grupos. • No hubo diferencias significativas en las complicaciones postoperatorias, $p = 0,2293$. • No se encontraron metástasis en los puntos de entrada. <p>En esta revisión no tenemos en cuenta los resultados de IL-6, actividad de células natural killer, proteína C-reactiva y leucocitos, por tratarse de resultados intermedios.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>El resultado de estancia hospitalaria es susceptible de sesgo, ya que en Japón es costumbre mantener en hospital a los pacientes con resección intestinal entre 1-2 semanas porque no hay ningún estímulo financiero para dar el alta antes a los pacientes.</p> <p>5 pacientes inicialmente aleatorizados a LP (17,2%) requirieron conversión a CA por extensión del tumor a otros órganos (tumor T4), metástasis y diseminación peritoneal. Los autores del estudio no incluyen estos pacientes en el análisis de los resultados y lo justifican excluyendo también en el grupo de CA a aquellos pacientes con enfermedad avanzada, así analizan sólo a pacientes con carcinomas T2 o T3.</p> <p>No se ha hecho un cálculo del tamaño muestral necesario para encontrar diferencias entre los dos grupos de tratamiento, y el tamaño muestral es pequeño.</p> <p>NCE: III.</p>

Estudio	Lacy AM, 2002
Diseño	<p>Ensayo clínico aleatorizado, no multicéntrico.</p> <p>Aleatorización: Sobres sellados opacos con números aleatorios generados por ordenador. Asignador ajeno al reclutamiento de pacientes.</p> <p>Seguimiento: Mediana de 43 meses.</p> <p>Análisis: Por intención de tratar.</p>
Criterios de selección de pacientes	<p>Criterios de inclusión: adenocarcinoma de colon, 15 cm sobre el borde anal.</p> <p>Criterios de exclusión: cáncer localizado en el colon transversal, metástasis distantes, invasión a órganos adyacentes, obstrucción intestinal, cirugía de colon anterior.</p>
Tamaño muestral	<p>219 pacientes.</p> <p>111 LP vs 108 CA son aleatorizados pero excluyendo a los pacientes con metástasis descubiertas intraoperatoriamente se quedan en 106 LP vs 102 CA.</p> <p>Calculan el tamaño muestral asumiendo que ambos procedimientos son equivalentes (diferencias en la supervivencia a 5 años menor de 15%), $\beta = 0,2$ y $\beta = 0,05$</p>
Características de la tecnología	<p>Tanto LP como CA realizada por equipo de cirujanos con amplia experiencia en laparoscopia. Colectomía asistida por LP.</p> <p>Se emplean maniobras en LP para evitar metástasis en puertos de entrada: técnica "non-touch" con ligadura vascular previa, uso de un protector de los bordes de la herida, reducción de la presión intraabdominal antes de la extracción del tumor, limpieza extensa con solución iodopovidona 5%.</p>

Características de los pacientes	<p>Clasificación TNM: Estadio I: 20%. Estadio II: 41%. Estadio III: 33%. Estadio IV: 5%. 61% de pacientes con LP y 55% de CA reciben quimioterapia posterior.</p>
Variables de resultado	<p>Variable primaria: Supervivencia sin cáncer a los 5 años. Variables secundarias: Supervivencia global, probabilidad de no tener recidivas. Morbilidad, estancia hospitalaria.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión a CA: 11% (por invasión del tumor a órganos adyacentes). <p>Resultados a corto plazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración de la intervención significativamente mayor en LP (142 min <i>vs</i> 118 min, p=0,001). • Pérdida de sangre significativamente menor en LP (105 mL <i>vs</i> 193mL, p= 0,001). • Inicio de peristaltismo significativamente más rápido en LP (36 h <i>vs</i> 55 h, p= 0,001). • Inicio de nutrición oral significativamente más rápido en LP (54 h <i>vs</i> 85 h, p= 0,001). • Estancia hospitalaria significativamente menor en LP (5,2 días <i>vs</i> 7,9 días, p= 0,005). • Morbilidad significativamente menor en LP (12 <i>vs</i> 31, p= 0,001). <p>Resultados a largo plazo (sin diferencias significativas):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recidivas (17% LP <i>vs</i> 27% CA, Hazard ratio=0,72, p=0,07). • Metástasis en los puertos de entrada (1 LP <i>vs</i> 0 CA). • Sembrado peritoneal (3 LP <i>vs</i> 5 CA). • Tiempo hasta recidiva (15 meses LP <i>vs</i> 17 meses CA, p=0,66). • Mortalidad global (18% LP <i>vs</i> 26%, Hazard ratio=0,77, p=0,14). <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad perioperatoria (1 infarto miocardio LP <i>vs</i> 3 fallo multiorgánico CA) • Progresión del tumor (9 LP <i>vs</i> 18 CA) • Otras (9 LP <i>vs</i> 10 CA). • Mortalidad relacionada con cáncer (9% <i>vs</i> 21%, Hazard ratio=0,68, p=0,03). • Supervivencia global: sin diferencias significativas. • Supervivencia relacionada con cáncer: mayor en LP, diferencia significativa. • Probabilidad de supervivencia global sin diferencias significativas. • Probabilidad de supervivencia relacionada con cáncer significativamente mayor en LP, p=0,02. <p>La supervivencia relacionada con cáncer es mayor en LP en el grupo de pacientes con estadio III, los estadios I y II obtienen similar supervivencia relacionada con cáncer. Los autores opinan que una posible causa de ese mejor resultado en el estadio III se deba a que con LP la respuesta inmune se ve menos afectada que con CA y la inmunidad tiene un papel en evitar recidivas.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Los pacientes con metástasis detectada durante la intervención (estadio IV), un 5% del total, son excluidos y no cuentan en el análisis de resultados a largo plazo, únicamente analizan supervivencia en ese estadio y resultados a corto plazo. NCE: II.</p>

Estudio	Weeks J, 2002
Diseño	Da resultados del estudio COST (Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study), sobre calidad de vida, en un grupo de pacientes de ese estudio. Seguimiento máximo 2 meses. Análisis por intención de tratar.
Criterios de selección de pacientes	Criterios de inclusión: Adenocarcinoma de colon afectando un solo segmento del colon, ≥ 18 años de edad, ausencia de adherencias abdominales. Criterios de exclusión: Enfermedad metastásica, cáncer rectal o de colon transversal, obstrucción intestinal aguda o perforación por cáncer que requiera cirugía urgente, adherencias, cicatrices o enfermedad local avanzada que pudiera imposibilitar la cirugía laparoscópica, clasificación IV o V en el estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos, tumor maligno previo o concurrente (en los 5 años previos) excepto cáncer de piel superficial no melanoma o cáncer de cérvix in-situ. Incapacidad de comunicarse en inglés, deterioro cognitivo, no tener teléfono en casa o en el trabajo.
Tamaño muestral	449 pacientes. Se estableció un tamaño muestral de 416 para el análisis de la calidad de vida, para obtener un intervalo de confianza de 95% una diferencia de $\pm 0,5$ en la puntuación del dolor y de ± 5 la escala de medida global.
Características de la tecnología	Véase Surgical Therapy Study Group 2000.
Características de los pacientes	Véase Surgical Therapy Study Group 2000.
VARIABLES de resultado	<ul style="list-style-type: none"> Síntomas (frecuencia y gravedad), valorados mediante la escala Symptoms Distress Scale (SDS). Calidad de vida, medida con el QOL Index (QLI) y con una escala de medida global.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> No hay diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables de resultado sobre calidad de vida, entre los dos grupos. Solamente se ven diferencias significativas (aunque clínicamente modestas) en la estancia hospitalaria, algo menor (0,8 días) en el grupo de LP, y menor consumo de analgésicos postoperación. No se encuentra relación entre experiencia de los médicos y variables de resultado, ni en la tasa de conversión a CA. <p>Conclusiones: Los pacientes con LP no muestran mejores resultados de calidad de vida, a corto plazo, con respecto a los de CA. Los pequeños beneficios encontrados no justifican el uso de esta técnica en la práctica clínica diaria hasta que no se establezca su eficacia y seguridad.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Buena calidad.

Estudio	Winslow ER, 2002
Diseño	Forma parte de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (Radiation Therapy Oncology Group trial, RTOG 94-15), pero este estudio analiza sólo los resultados de los pacientes aleatorizados de un centro sanitario. Seguimiento medio: 30 meses.
Criterios de selección de pacientes	Criterios de inclusión: Adenocarcinoma de colon derecho, izquierdo o sigmoide, ≥ 18 años de edad. Criterios de exclusión: Cicatrices de anteriores cirugías abdominales, enfermedad local avanzada, cáncer de colon en estadio IV, cáncer rectal, cánceres perforados o obstructivos, cáncer del colon transversal, clasificación American Society of Anesthesiology classification IV o V, enfermedades gastrointestinales asociadas que requieran intervención quirúrgica extensa. Tumor maligno concurrente o previo en 5 años (excluyendo cáncer de piel no melanoma) y embarazo.
Tamaño muestral	Aleatorización: 89 (46 LP <i>vs</i> 43 CA). Análisis de resultados: 83 (37 LP <i>vs</i> 46 CA).
Características de la tecnología	Colectomía asistida laparoscópicamente (anastomosis extracorpórea). Pneumoperitoneo.
Características de los pacientes	Sin diferencias significativas entre el grupo de LP y el de CA. En el grupo de LP el 69,6% estadio I o II, en el grupo CA el 78,4% estadio I o II.
VARIABLES DE RESULTADO	Complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica (infección y hernia).
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión a CA: 15% (7 pacientes). • Duración de la operación (min): 148 LP <i>vs</i> 101 CA ($p < 0,001$). • Longitud de la incisión (cm): 6,3 LP <i>vs</i> 19,4 CA ($p < 0,001$). • Longitud del espécimen (cm): 34,8 LP <i>vs</i> 36,1 CA. • Íleo en el postoperatorio inmediato: 5,4% LP <i>vs</i> 30,4 CA ($p = 0,0047$). • Complicaciones postoperatorias pulmonares similares en ambos grupos, ningún paciente desarrolló retención urinaria. • Infección de heridas quirúrgicas: 13,5% LP <i>vs</i> 10,9 CA ($p = NS$). • Infección en incisiones de extracción: 10,8 LP <i>vs</i> 10,9 CA. • Hernia incisional: 24,3 % LP <i>vs</i> 19,6% CA ($p = NS$). • Tiempo en desarrollar la hernia (meses): 24,5 LP <i>vs</i> 16,4 CA, ($p = NS$). • En individuos con hernia más incidencia de diabetes mellitus (33%) que en pacientes sin hernia (13%); $p = 0,05$.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Forma parte de un ensayo clínico multicéntrico, pero sólo analiza los datos de los pacientes de una institución. Pequeño poder estadístico por el bajo tamaño muestral. No se hace análisis por intención de tratar: los pacientes convertidos de LP a CA se incluyeron en el grupo de CA para el análisis de los resultados debido a la naturaleza de la incisión realizada para retirar el colon. 5 pacientes perdidos en el seguimiento y 1 muere antes de 6 meses, no entran en el análisis de los resultados (2 del grupo de LP y 4 del grupo de CA). Tamaño muestral pequeño, no se calcula cuántos pacientes hay que aleatorizar para encontrar diferencias significativas entre los dos grupos. NCE: III.

Estudio	Curet MJ, 2000
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado. No multicéntrico. Aleatorización: Mediante sobres sellados. Seguimiento: Media 4,9 años (2,5-6,3 años)
Criterios de selección de pacientes	Criterios de inclusión: Pacientes con cáncer de colon. Criterios de exclusión: Pacientes con colostomía o a los que se les haya retirado la colostomía, < 18 años de edad, embarazo, obstrucción del colon completa o casi completa provocando distensión proximal significativa y presencia de fistulización maligna o fijación en tejidos adyacentes.
Tamaño muestral	43 pacientes. (25 LP vs 18 CA).
Características de la tecnología	Colectomía asistida por laparoscopia. Realizada por cirujanos o residentes bajo supervisión directa. Los cirujanos habían realizado múltiples intervenciones en cirugía curativa o paliativa, antes del estudio. Insuflación de CO ₂ , 4-5 trocates de 10-12 mm. Anastomosis extracorpórea. Procedimiento: colectomía derecha, izquierda, sigmoidea y resección anterior baja.
Características de los pacientes	En el grupo de LP la mayoría de los pacientes tenían tumores Duke B y C, en el grupo de CA tenían igual distribución de tumores Duke B y C pero había más tumores Duke D.
VARIABLES de resultado	Mortalidad por cáncer. Recidivas, complicaciones perioperatorias.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión a CA (conv.): 28% (fijación del tumor a tejidos adyacentes 50%, adherencias extendidas y absceso alrededor del uréter). La mayoría de estos pacientes tenían enfermedad maligna avanzada. • Tiempo de intervención significativamente mayor en LP (210 min LP vs 138 min CA vs 194 min conv.). • Pérdida de sangre significativamente menor en LP (284 mL LP vs 407 mL CA vs 683 conv.). • Tiempo hasta dieta regular significativamente más rápido en LP (4,1 días LP vs 5,8 días CA vs 7 días conv.). • Estancia hospitalaria significativamente menor en LP (5,2 días LP vs 7,3 días CA vs 8 días conv.). • Mortalidad por cáncer: 22% LP vs 33% CA vs 14% conv. • Recidivas: 1 en CA y 1 en conv.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Posible sesgo en los resultados de recidivas y muerte por cáncer, ya que los pacientes del grupo de CA tenían tumores más avanzados que en el grupo de LP. Tamaño muestral pequeño, no se ha calculado el mínimo tamaño muestral necesario para encontrar diferencias significativas entre los dos grupos. Los resultados de los pacientes asignados a LP que acaban con CA los contabilizan por separado, no hacen análisis por intención de tratar incluyéndolos en el grupo LP al que fueron asignados al principio, si se hiciera así los resultados de LP serían peores. NCE: III.

Estudio	Surgical Therapy Study Group (STSG), 2000
Diseño	<p>Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico. Estudio COST (Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study).</p> <p>Intervenciones: Se compara la colectomía asistida laparoscópicamente con laparotomía abierta y colectomía.</p> <p>Seguimiento: Complicaciones: 18 meses, eficacia: 4,4 años (mediana).</p> <p>Enmascaramiento: Médico que evalúa las complicaciones no conoce la asignación de los pacientes.</p> <p>Análisis por intención de tratar.</p>
Criterios de selección de pacientes	<p>Criterios de inclusión: Adenocarcinoma de colon, ≥ 18 años de edad, ausencia de adherencias abdominales.</p> <p>Criterios de exclusión: Enfermedad local avanzada o metastásica, cáncer rectal o en colon transversal, obstrucción intestinal aguda o perforación por cáncer, enfermedad severa, enfermedad intestinal inflamatoria, poliposis familiar, embarazo, tumor maligno previo concurrente.</p>
Tamaño muestral	<p>863 pacientes.</p> <p>Laparoscopia (LP): 435; cirugía abierta (CA): 428.</p>
Características de la tecnología	<p>Colectomía asistida laparoscópicamente. Pneumoperitoneo (CO₂) y exploración intracorpórea del abdomen. Resección y anastomosis extracorpóreas.</p> <p>Realizada por médicos con experiencia probada (al menos 20 operaciones), realizan control de calidad a su técnica.</p> <p>Extensión de la resección igual en ambos grupos.</p> <p>Quimioterapia adyuvante.</p>
Características de los pacientes	<p>Estadio 0: 6%.</p> <p>Estadio I: 30,7%.</p> <p>Estadio II: 32,7%.</p> <p>Estadio III: 27%.</p> <p>Estadio IV: 3%.</p> <p>Desconocido: 0,4% (grupo de LP).</p>
Variables de resultado	<p>Principal: Tiempo hasta recidiva y número de recidivas.</p> <p>Secundarias: Supervivencia sin enfermedad, supervivencia global, complicaciones, variables relacionadas con la recuperación y calidad de vida.</p>
Resultados	<p>Procedimiento quirúrgico</p> <p>21% conversión a CA: (causas: enfermedad avanzada o complicada, márgenes de resección inadecuados, no visualización de estructuras críticas, incapacidad de movilizar el colon, adherencias, complicaciones intraoperatorias). Si se modifican los criterios de inclusión de los pacientes (no los criterios de conversión) podría disminuir.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de operación significativamente mayor en LP (150 min <i>vs</i> 95 min, $p < 0,001$). • Se realizaron más resecciones de órganos adyacentes en CA (14,7% <i>vs</i> 7,8%, $p = 0,001$). Se identificaron más hallazgos histológicos malignos en esos órganos en el grupo de CA (14 pacientes <i>vs</i> 6 pacientes). • Adherencias en pared abdominal (25% CA <i>vs</i> 34% LP, $p = 0,002$) e intestinales (14% CA <i>vs</i> 22% LP, $p = 0,001$) más frecuentes en LP. • Extensión de la resección similar en ambos grupos ($p = 0,52$). • En cada grupo mediana de nódulos examinados=12.

Resultados	<p>Recuperación y complicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recuperación perioperatoria más rápida en LP: estancia hospitalaria más corta (6 días CA vs 5 días LP, $p < 0,001$), uso más breve de narcóticos parenterales ($p < 0,001$) y de analgésicos orales ($p = 0,02$). • No hubo diferencias significativas en complicaciones: intraoperatorias (hemorragia, lesión intestinal, lesión del bazo): 2% CA vs 4% LP ($p = 0,10$), ni postoperatorias: 19% en ambos ($p = 0,98$), complicaciones global 20% LP vs 21% CA, $p = 0,64$. Mortalidad postoperatoria a los 30 días ($p = 0,40$), porcentaje y severidad de complicaciones al alta ($p = 0,98$) y a los 60 días ($p = 0,73$). • Tasas de readmisión (10% CA vs 12% LP, $p = 0,27$), reoperación (menor de 2% en cada grupo, $p = 1,0$). Porcentaje de pacientes con quimioterapia sin diferencias. <p>Supervivencia y recidiva (mediana 4,4 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recidivas: 19,6% CA vs 17,5% LP. • Muertes antes de recidivas: 7,9% CA vs 9,9% LP, $p = 0,25$. • Mortalidad global: 22% LP vs 21% CA. • Incidencia acumulada de recidivas ($p = 0,32$, hazard ratio = 0,86 [0,63-1,17]). • Tasa de pacientes sin recidiva a los 3 años: 2,4 puntos de porcentaje a favor de LP (-2,9-7,8). • Tiempo hasta recidiva: $p = 0,83$. • Supervivencia global ($p = 0,51$, hazard ratio de muerte en LP = 0,91 (0,68-1,21)). • Supervivencia sin enfermedad (27% en ambos grupos, $p = 0,70$). Hazard ratio para enfermedad recurrente en LP = 0,95 (0,74-1,23). • Recidivas en herida quirúrgica: 0,5% (2 pacientes) en LP vs 0,2% (1 paciente) en CA, $p = 0,50$. <p>Resumen: Las complicaciones son similares, así como los resultados de recidivas y supervivencia. La LP aporta ciertos beneficios, no muchos, como es una menor estancia hospitalaria y menor consumo de fármacos. Perjuicios: mayor duración de la operación.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Nivel de calidad alto, no se observan errores de importancia. Hacen análisis de sensibilidad en el análisis de resultados. NCE: II.</p>

Estudio	Ordemann J, 2001
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado.
Criterios de selección de pacientes	<p>Criterios de inclusión: Tumor colorrectal, cirugía por colectomía derecha, resección sigmoidea, resección rectal, o resección rectal abdominoperineal.</p> <p>Criterios de exclusión: Edad > 18 años, carcinoma rectal a 12 cm del ano para resección rectal anterior con preservación del esfínter con excisión mesorectal total. Tumor del colon transverso o de las flexiones para colectomía extendida. Infiltración tumoral de órganos adyacentes. Riesgo de anestesia > ASA III. Extirpación rectal abdominoperineal con plasty gracilis dinámica. Obesidad con IMC > 32 kg/m². Adherencias abdominales pronunciadas de intervenciones anteriores. Tumor extracolónico sincrónico. Coagulopatía refractaria al tratamiento. Obstrucción intestinal. Diámetro tumoral transverso > 8 cm en TAC. Inmunopatía.</p>
Tamaño muestral	<p>40 (20 en cada rama).</p> <p>Calculado para obtener una diferencia de efecto del 50% en la disminución de la expresión HLA-DR entre LP y CA, $\beta = 0,2$ y $\alpha = 0,05$.</p>
Características de la tecnología	5 trocares. Resección intracorpórea.

Características de los pacientes	Edad media: 62,2 LP, 65,8 CA.
VARIABLES de resultado	Primaria: Expresión de HLA-DR en monocitos CD14+. Secundarias: Cuantificación de células blancas, linfocitos CD4+ y CD8+, proporción CD4+/CD8+, capacidad celular de producción de interleucina-6 (IL-6) y TNF- α , y el nivel plasmático de ambas citocinas.
Resultados	Tiempo de operación: 210 min (LP) <i>vs</i> 149 min (CA), $p < 0,01$. <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de células blancas en ambos, pero entre los días 1-4 post-cirugía mayor en CA. ($p < 0,05$). • No hay variación en el número de linfocitos, expresado en CD4+ y CD8+ después de la cirugía en ninguno de los dos grupos. Tampoco varía la proporción CD4+/CD8+. • Reducción significativa en la expresión de HLA-DR después de la intervención en ambos grupos. Sólo hay diferencias significativas entre LP y CA en el 4º día después de la intervención, siendo más reducida la expresión de HLA-DR en la CA ($p < 0,05$). • Producción de IL-6 no varía en LP y se suprime en CA hasta el 1º día después de la operación ($p < 0,05$). Niveles plasmáticos de IL-6 aumentan inmediatamente después de la operación en ambos grupos, estos niveles son mayores en CA 4 horas después de la operación y 1 día después ($p < 0,01$). • Producción de TNF-α disminuye en ambos grupos, el menor valor se encuentra 4 horas después de la intervención. 1 día después de la intervención la disminución es mayor en CA ($p < 0,05$). La concentración sérica de TNF-α aumenta en ambos grupos después de la operación, siendo mayor el incremento en CA desde 1 hora ($p < 0,05$) hasta 2 días ($p < 0,05$) después de la cirugía.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Todos los pacientes incluidos pueden recibir LP, la aleatorización se lleva a cabo durante el proceso quirúrgico, cuando el cirujano decide que la LP es factible. Los pacientes que no pueden ser operados por LP son excluidos. No explican cómo se realiza la aleatorización. Concluyen que la LP altera menos el sistema inmune que la CA y eso se traduce en beneficios clínicos, pero no se trata de resultados finales como supervivencia, recidivas, complicaciones, etc. son resultados intermedios, no aportan mucho a la hora de evaluar la tecnología. No se tendrán en cuenta en este informe, quedan excluidos. Sólo se tienen en cuenta los resultados de complicaciones en el anexo IV. Tamaño muestral pequeño para hallar diferencias significativas en las complicaciones que surgen en los dos grupos. NCE: III.

Estudio	Tang CL, 2001
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado. Parte del estudio CLASICC. Aleatorización: Central, pacientes aleatorizados en bloques de 4-6. Asignación al tratamiento generada por ordenador.
Criterios de selección de pacientes	Criterios de inclusión: Diagnóstico clínico de cáncer colorrectal, basado en colonoscopia o enema de bario, seguido de confirmación histológica. Al menos 18 años de edad, susceptibles de resección quirúrgica por hemicolectomía izquierda, colectomía sigmoidea, resección anterior o resección abdominoperineal. Criterios de exclusión: Adenocarcinoma de colon transversal, cualquier contraindicación al neumoperitoneo, obstrucción intestinal aguda, cualquier malignidad en los 5 años previos, adenocarcinomas múltiples sincrónicos, embarazo.

Tamaño muestral	236 pacientes. (118 vs 118). Tamaño muestral calculado para obtener una diferencia del 15% en el porcentaje de reducción de células T, con un intervalo de confianza del 95% de 5%-25%.
Características de la tecnología	Resección asistida por laparoscopia. Pneumoperitoneo con CO ₂ .
Características de los pacientes	11% cirugía paliativa, 88% cirugía curativa. La mayoría de los tumores eran Duke B y C.
VARIABLES de resultado	Se toman muestras un día antes de la operación o el mismo día y al tercer día de la operación. <ul style="list-style-type: none"> • Variable primaria: Linfocitos T. • Variables secundarias: C3, C4, IgG, IgM, IgA, linfocitos B, ratio CD4: CD8, células natural Killer, actividad fagocítica de células blancas.
Resultados	Tiempo de operación: 70 min (CA) vs 88 min (LP). Conversión a CA: 12,7%. Complicaciones: Intraoperatorias: 13,5% LP vs 9,3% CA. (Hemorragia significativa 6% LP vs 6,7 CA). Postoperatorias: 6,7 LP vs 4,2% CA. (no calculan significación estadística). No se encuentran diferencias significativas en ninguna de las variables de resultado.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Estudio paralelo al estudio CLASICC, multicéntrico e internacional. Incluye los 200 pacientes reclutados en Singapur para realizar un análisis del impacto de la LP en el sistema inmune. Estos resultados no se han tenido en cuenta, sólo se han recogido los resultados de complicaciones. De los 236 pacientes iniciales no se obtienen medidas de las variables de resultado antes del tratamiento (n=19), o después (n=44), o en ambos momentos (n=12). Esas pérdidas son iguales en ambos grupos, los datos inmunológicos se obtienen en 161 pacientes (80 LP vs 81 CA). No explica las causas de esa ausencia de resultados. El autor comenta que se debe a razones logísticas y que no supone un sesgo de selección. NCE: II.

Anexo II. Nivel de calidad de la evidencia científica

*Calidad de la evidencia científica según Jovell y Navarro-Rubio**

Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
I	Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad Diferentes técnicas de análisis Metarregresión Megaanálisis Calidad de los estudios
II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio
IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo Multicéntrico Calidad del estudio
V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos Calidad del estudio
VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico Apareamiento Calidad del estudio
VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico Calidad del estudio
VIII	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos Comités de expertos	Multicéntrico
IX	Anécdotas o casos únicos	

* Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. *Evaluación de la evidencia científica. Med Clin 1995; 105:740-3.*

Anexo III. Complicaciones de la LP vs CA en el cáncer colorrectal

Estudio	Complicaciones	
	LP	CA
Leung KL, 2004	N=203 2 sangrado postanastomosis 1 dehiscencia de la anastomosis 1 absceso intraabdominal 1 fistula rectovaginal 1 fistula rectovesical 4 infección pulmonar 2 fallo respiratorio 1 reactivación de tuberculosis 2 arritmia 2 angina o ataque cardiaco 2 ataque isquémico transitorio o acv 1 enfisema quirúrgico 8 infección urinaria 5 retención urinaria 1 orquiepididimitis 4 íleo paralítico 1 úlcera péptica perforativa 1 enteritis por salmonella 9 infección de la herida 2 hernia incisional estrangulada 6 reoperación 5 muerte operatoria Total: 40 pacientes Morbilidad y mortalidad operatoria sin diferencias significativas entre los dos grupos.	N=200 1 sangrado intraabdominal 3 sangrado postanastomosis 4 dehiscencia de la anastomosis 2 absceso intraabdominal 3 infección pulmonar 2 fallo respiratorio 2 arritmia 1 angina o ataque cardiaco 7 infección urinaria 3 retención urinaria 6 íleo paralítico 4 trombosis venosa profunda 15 infección de la herida 1 prolapso disco intervertebral 1 dislocación mandíbula 1 ataque de gota 1 glaucoma 5 reoperación 4 muerte operatoria Total: 45 pacientes
Hasegawa, 2003	N=24 1 infección herida quirúrgica 0 obstrucción intestinal 0 dehiscencia de la anastomosis 0 pneumonía <ul style="list-style-type: none"> mortalidad perioperatoria=0 en ambos grupos. no hubo diferencias significativas en las complicaciones postoperatorias, p=0,2293. no se encontraron metástasis en los puntos de entrada. 	N=26 3 infección herida quirúrgica 2 obstrucción intestinal 0 dehiscencia de la anastomosis 0 pneumonía

Estudio	Complicaciones	
	LP	CA
Lacy, 2002	N=111 8 infección de la herida 3 íleo persistente 2 fallo renal agudo 1 infección del tracto urinario 1 infarto de miocardio Morbilidad: 12% (RR= 0,49; IC 95% 0,30-0,82), diferencia estadísticamente significativa. Mortalidad perioperatoria: 1 vs 3 RR=0.49, 0,09-2,68).	N=108 18 infección de la herida 9 íleo persistente 2 evisceración 1 hemorragia intraperitoneal 1 hemorragia intraluminal 2 dehiscencia de la anastomosis 1 colección intraabdominal 1 fallo renal agudo 2 cirrosis hepática 3 fallo multiorgánico Morbilidad: 31%
Winslow, 2002	N=37 <ul style="list-style-type: none"> • Íleo en el postoperatorio inmediato: 2 (5,4%) (p=0,0047) • Complicaciones postoperatorias pulmonares: 2 (5,4%). • 0 retención urinaria. • Infección de heridas quirúrgicas: 5 (13,5%) (p= ns). • Infección en incisiones de extracción: 4 (10,8%) (ns) • Hernia incisional: 9 (24,3%) (p=ns). • Tiempo en desarrollar la hernia (meses): 24,5 (p=ns) 	N=46 <ul style="list-style-type: none"> • Íleo en el postoperatorio inmediato: 14 (30,4%). • Complicaciones postoperatorias pulmonares 3 (6,5%). • 0 retención urinaria. • Infección de heridas quirúrgicas: 5 (10,9%) • Infección en incisiones de extracción: 5 (10,9%). • Hernia incisional: 9 (19,6%). • Tiempo en desarrollar la hernia (meses): 16,4
Ordemann J, 2001	N=20 2 infección urinaria	N=20 1 hemorragia 5 infecciones (2 pulmonía, absceso intraabdominal tardío, línea central, herida perineal).
Tang CL, 2001	N=118 Intraoperatorias (13,5%) 1 contaminación fecal 1 lesión uréter 1 insuficiencia cardíaca 1 enfisema quirúrgico 7 hemorragia significativa 7 otros Postoperatorias (6,7%) 2 dehiscencia de la anastomosis 3 infección de la herida quirúrgica 2 absceso intraabdominal 0 complicaciones pulmonares 1 trombosis venosa profunda 0 infección urinaria 4 otros	N=118 Intraoperatorias (9,3%) 3 contaminación fecal 1 lesión uréter 1 insuficiencia cardíaca 0 enfisema quirúrgico 8 hemorragia significativa 3 otros Postoperatorias (4,2%) 1 dehiscencia de la anastomosis 3 infección de la herida quirúrgica 1 absceso intraabdominal 2 complicaciones pulmonares 0 trombosis venosa profunda 1 infección urinaria 3 otros

Estudio	Complicaciones	
	LP	CA
Curet MJ, 2000	(n=18) 1 infección de la herida quirúrgica • En pacientes convertidos a CA (n= 7): 1 muerte perioperatoria 1 reoperación 1 muerte intestinal 1 obstrucción 1 infección de la herida 1 íleo 1 infección urinaria	N=18 1 infección de la herida quirúrgica 1 complicación cardíaca 1 obstrucción 1 neumonía 1 trombosis venosa
STSG, 2000	N=428 • (92) 21% complicaciones global (p=0,64). • (16) 4% complicaciones intraoperatorias (hemorragia, lesión intestinal, lesión del bazo), (p=0,10). • (81) 19% complicaciones postoperatorias (sin diferencias significativas). • Sin diferencias significativas en mortalidad postoperatoria a los 30 días, complicaciones al alta y a los 60 días.	N=435 • (85) 20% complicaciones global. • (8) 2% complicaciones intraoperatorias (hemorragia, lesión intestinal, lesión del bazo). • (80) 19% Complicaciones postoperatorias.

Anexo IV. Clasificación TNM y Dukes

Clasificación TNM (American Joint Comission on Cancer)				Clasificación Dukes
Estadios	T	N	M	Estadios
Estadio 0	Tis	N0	M0	
Estadio I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
Estadio II	T3	N0	M0	B2
	T4	N0	M0	B2
Estadio III	T1, T2	N1 o N2	M0	C1
	T3, T4	N1 o N2	M0	C2
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	D

Descripción de términos

T Primary tumor

N Lymph nodes

M Distant metastases

Tis Carcinoma in situ

T₁ Tumor confined to the submucosa

T₂ Lamina muscularis propria involved

T₃ Involvement of the complete colonic wall plus pericolic fatty tissue

T₄ Involvement of neighbouring organs

N₀ No lymph knot metastases

N₁ Pericolic or perirectal lymph knots involved

N₂ More than 4 lymph knots or perirectal lymph knots involved

N₃ Lymph node - distant metastases

M₀ No distant metastases

M₁ Distant metastases diagnosed

Bibliografía

- (1) Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*. 1991 Sep;1(3):144-50.
- (2) Franklin ME Jr, Ramos R, Rosenthal D, Schuessler W. Laparoscopic colonic procedures. *World J Surg*. 1993 Jan-Feb;17(1):51-6.
- (3) A systematic review of laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S). 2000. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S).
- (4) Yong L, Deane M, Monson JR, Darzi A. Systematic review of laparoscopic surgery for colorectal malignancy. *Surgical Endoscopy* 2001; 15(12):1431-1439.
- (5) Color Study Group. COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Digestive Surgery* 2000; 17(6):617-622.
- (6) E. J. Hazebroek and Color Study Group. COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surgical Endoscopy* 2002;16 (6):949-953.
- (7) National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of laparoscopic surgery for colorectal cancer. Technology appraisal Guidance-Nº. 17. December 2000. Disponible online en: <http://www.nice.org.uk>
- (8) Vardulaki K, Bennett-Lloyd B, Parfitt J, Normond C, Paisley S, Darzi A, et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer. July 2000. Disponible online en: <http://www.nice.org.uk/pdf/HTAreportonlap-surgcoloreccanc.pdf>
- (9) Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)*. 1995 Dec 2;105(19):740-3.
- (10) Janson M, Bjorholt I, Carlsson P, Haglund E, Henriksson M, Lindholm E, et al. Randomized clinical trial of the costs of open and laparoscopic surgery for colonic cancer. *Br J Surg*. 2004 Apr;91(4):409-17.
- (11) Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 363(9416):1187-92, 2004.
- (12) Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M, Yamamoto S, Kitajima M. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surgical Endoscopy* 2003; 17(4):636-640.
- (13) Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9325):2224-2229.
- (14) Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G, for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy *vs* open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287(3):321-328.

- (15) Winslow ER, Fleshman JW, Birnbaum EH, Brunt LM. Wound complications of laparoscopic *vs* open colectomy. *Surgical Endoscopy* 2002; 16(10):1420-1425.
- (16) Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE, Josloff RK, Zucker KA. Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma: perioperative results and long-term outcome. *Surgical Endoscopy* 2000; 14(11):1062-1066.
- (17) The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-9.
- (18) Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W, Stosslein R, Muller JM. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surgical Endoscopy* 2001; 15(6):600-608.
- (19) Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JG, MacHin D, Seow-Choen F. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2001; 88(6):801-807.
- (20) www.clinicaltrials.gov
- (21) Jorge Cueto García, Alexander Raschke Febres, Jose Antonio Vázquez Frías. Consenso internacional sobre cirugía laparoscópica del cáncer de colon, Niza 2000. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2002; 47(3): 159-66.