

Evaluación económica de la cirugía laparoscópica frente a la cirugía convencional en cirugía digestiva

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2010/02



Evaluación económica de la cirugía laparoscópica frente a la cirugía convencional en cirugía digestiva

Evaluación económica de la cirugía laparoscópica frente a la cirugía convencional en cirugía digestiva = Economic evaluation of laparoscopic surgery versus open surgery in digestive surgery. Daniel Callejo Velasco, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSSSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2011.

86 p. : 24 cm + 1 CD. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. UETS 2010/02)

NIPOS: 725-12-024-X; 680-12-024-5

Coste efectividad
Cirugía laparoscópica
Cáncer colorrectal
Cirugía digestiva
Evaluación económica



Autores: Daniel Callejo Velasco, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro.
Dirección Técnica: Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agencia "Pedro Laín Entralgo", de Formación, Investigación y Estudios Sanitarios, de la Comunidad de Madrid.

Edición: Ministerio de Economía y Competitividad. www.mineco.es/

NIPOS: 725-12-024-X; 680-12-024-5

Depósito legal: Bl. 1.359-2012

Produce: Grafo, S. A. Avenida de Cervantes, 51. Polígono Denac. Ed. 21. 48970 Basauri. BIZKAIA - ESPAÑA

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

Para citar este informe: Callejo D, Guerra M y Blasco JA. Evaluación económica de la cirugía laparoscópica frente a la cirugía convencional en cirugía digestiva. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSSSI. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS2010/02.

Evaluación económica de la cirugía laparoscópica frente a la cirugía convencional en cirugía digestiva

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice	5
Índice de tablas	7
Índice de figuras	9
Resumen	11
Abstract	13
Introducción	15
Epidemiología	15
Incidencia	16
Historia natural de la enfermedad	18
Intervención	18
Evaluación económica	19
Objetivos	21
Revisión sistemática de la literatura	23
Métodos	23
Resultados de la búsqueda	27
Síntesis cuantitativa de las principales variables de resultado	40
Evaluación económica	43
Métodos	43
Resultados	52
Discusión	59
Conclusiones	63
Anexos	65
Bibliografía	79

Índice de tablas

• Tabla 1. Características del ensayo clínico ALCASS ²¹⁻²³	28
• Tabla 2. Tabla de riesgo de sesgo estudio ALCASS	28
• Tabla 3. Características del ensayo clínico Braga 2005 ²⁴	29
• Tabla 4. Tabla de riesgo de sesgo estudio Braga 2005	29
• Tabla 5. Características del ensayo clínico Braga 2011 ²⁵	29
• Tabla 6. Tabla de riesgo de sesgo estudio Braga 2011	30
• Tabla 7. Características del ensayo clínico CLASICC ²⁶⁻²⁹	30
• Tabla 8. Tabla de riesgo de sesgo estudio CLASSIC	30
• Tabla 9. Características del ensayo clínico COLOR ³⁰⁻³³	31
• Tabla 10. Tabla de riesgo de sesgo estudio COLOR	31
• Tabla 11. Características del ensayo clínico COREAN ³⁴	32
• Tabla 12. Tabla de riesgo de sesgo estudio COREAN	32
• Tabla 13. Características del ensayo clínico COST ^{35,36}	32
• Tabla 14. Tabla de riesgo de sesgo estudio COST	33
• Tabla 15. Características del ensayo clínico Lacy ³⁷	33
• Tabla 16. Tabla de riesgo de sesgo estudio Lacy	33
• Tabla 17. Características del ensayo clínico LAPKON II ³⁸	34
• Tabla 18. Tabla de riesgo de sesgo estudio LAPKON II	34
• Tabla 19. Características del ensayo clínico Li 2011 ³⁹	35
• Tabla 20. Tabla de riesgo de sesgo Li 2011	35
• Tabla 21. Características del ensayo clínico Liang 2007 ⁴⁰	35
• Tabla 22. Tabla de riesgo de sesgo estudio Liang 2007	36
• Tabla 23. Características del ensayo clínico Liang2011 ⁴¹	36
• Tabla 24. Tabla de riesgo de sesgo estudio Liang 2011	37
• Tabla 25. Características del ensayo clínico Lujan 2009 ⁴²	37
• Tabla 26. Tabla de riesgo de sesgo estudio Lujan 2009	37
• Tabla 27. Características del ensayo clínico Ng 2008 ⁴³	37
• Tabla 28. Tabla de riesgo de sesgo estudio Ng 2008	38
• Tabla 29. Características del ensayo clínico Pascual 2011 ⁴⁴	38
• Tabla 30. Tabla de riesgo de sesgo estudio Pascual 2011	38
• Tabla 31. Características del ensayo clínico Ramacciatto 2008 ⁴⁵	39
• Tabla 32. Tabla de riesgo de sesgo estudio Ramacciatto 2008	39
• Tabla 33. Principales resultados sobre la intervención	40
• Tabla 34. Necesidad de quimioterapia	41
• Tabla 35. Resultados a largo plazo	41
• Tabla 36. Principales resultados estudio costes King et al. 2006	44
• Tabla 37. Principales resultados estudio costes Braga et al. 2005	44
• Tabla 38. Principales resultados estudio costes Braga et al. 2007	44

• Tabla 39. Principales resultados estudio costes Ng et al. 2008	45
• Tabla 40. Principales resultados estudio costes Norwood et al.	45
• Tabla 41. Cálculo de los costes de las intervenciones de cirugía abierta y laparoscópica	46
• Tabla 42. Puntuaciones de calidad de vida utilizadas en la evaluación económica	51
• Tabla 43. Resultados de la evaluación económica	54

Índice de figuras

• Figura 1. Evolución de la mortalidad causada por cáncer en España	15
• Figura 2. Tasas de mortalidad cáncer colorrectal ajustadas x 100.000 población europea, año 2007	16
• Figura 3. Incidencia de cáncer en los países de la Unión Europea. Tasas ajustadas x 100.000, año 2006	17
• Figura 4. Previsión incidencia futura, elaboración propia a partir información Globocan 2008, IARC	17
• Figura 5. Algoritmo de inclusión de estudios	27
• Figura 6. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos	40
• Figura 7. Representación gráfica del modelo de markov	47
• Figura 8. Hazard ratio supervivencia cirugía laparoscópica frente a abierta	49
• Figura 9. Hazard ratio recurrencia cirugía laparoscópica frente a abierta	49
• Figura 10. Riesgo relativo de complicaciones a largo plazo	50
• Figura 11. Análisis diferencia de costes entre laparoscopia y cirugía abierta, 10.000 simulaciones	53
• Figura 12. Diagrama de tornado en años de vida ajustados por calidad	55
• Figura 13. Plano coste-efectividad en años de vida ganado, 10.000 simulaciones	56
• Figura 14. Curva de aceptabilidad de coste efectividad en años de vida ganados	56
• Figura 15. Plano coste-efectividad en AVACs, 10.000 simulaciones	57
• Figura 16. Curva de aceptabilidad de coste efectividad en AVACs	57

Resumen

Introducción

El cáncer colorrectal es el segundo tumor maligno que más mortalidad provoca tanto en hombres como en mujeres en España. Se ha observado un aumento en la tasa ajustada de mortalidad en la última década. Su pronóstico es relativamente esperanzador, puesto que la supervivencia a 5 años se sitúa por encima del 50%, dependiendo en gran medida de la extensión de la lesión en el momento del diagnóstico. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con intención curativa. Esta se ha venido realizando mediante cirugía abierta convencional, pero la aparición de cirugía laparoscópica puede facilitar la recuperación de los pacientes al causar menos trauma, sin afectar los resultados a largo plazo. El objetivo de este informe es evaluar la eficiencia comparativa de ambas intervenciones.

Métodos

Se determina la eficacia relativa de la cirugía laparoscópica frente a la cirugía abierta en todos aquellos aspectos que tienen relevancia clínica o económica. Para ello se utiliza la información recogida en revisiones sistemáticas previas, actualizando su contenido con la nueva información aparecida desde su publicación. Esta información se sintetiza cuantitativamente mediante técnica de meta-análisis.

Con toda esta información se elabora un modelo de markov que estime la evolución temporal en términos de salud y utilización de recursos de estas alternativas. Los resultados de salud se medirán en términos de años de vida ajustados por calidad y años de vida. La incertidumbre en los parámetros incluidos en el modelo se evalúa mediante análisis de sensibilidad probabilístico.

Resultados

Se han encontrado un total de 25 nuevas publicaciones referentes a 16 ensayos clínicos aleatorios. En cuanto a la intervención la cirugía laparoscópica supone mayor tiempo de intervención (45 min.), menor duración del ingreso hospitalario (1,38 días), sin producir diferencias estadísticamente significativas

en cuanto a mortalidad y complicaciones. A largo plazo no se ha logrado demostrar diferencias en términos de recurrencia de la enfermedad o supervivencia global.

El coste del procedimiento colorrectal mediante cirugía asistida por laparoscopia es superior al realizado mediante cirugía abierta en aproximadamente 600 €. Esta diferencia se reduce en el postoperatorio inmediato debido a la menor tasa de reingresos. Esta diferencia de costes, unido a los resultados a largo plazo obtenidos con ambas técnicas supone que la cirugía laparoscópica en cáncer colorrectal comparada con la cirugía abierta tenga una razón coste-efectividad incremental de 1.600 € por AVAC. Estos resultados se muestran bastante estables en el análisis de sensibilidad probabilístico, puesto que para una disponibilidad a pagar de 20.000 € por AVAC, la cirugía laparoscópica es la mejor opción con una probabilidad de casi el 90%. Sin embargo el resultado es muy sensible a las asunciones del modelo.

Conclusiones

La resección quirúrgica asistida por laparoscopia ha demostrado resultados en términos de supervivencia y recurrencias similares a los logrados mediante cirugía abierta. El coste estimado es ligeramente superior al de la cirugía abierta, pero en contrapartida parece acelerar la recuperación de los pacientes. Todo ello implica que ninguna de las dos alternativas se muestre claramente superior a la otra en términos de eficiencia. Por lo tanto a nivel de centro hospitalario se deberá valorar la disposición de recursos materiales y humanos, que permitan lograr resultados como los descritos, y su estructura de costes para utilizar los recursos de la forma más eficiente.

Abstract

Introduction

Colorectal cancer is the second malignant tumour causing mortality in both men and women in Spain. It has also seen an increase in adjusted mortality rate in the last decade. The 5-year survival is above 50%, depending largely on the extent of the disease at the time of diagnosis. Surgical resection with curative intention is the best choice. It has been carried out by conventional open surgery, but the advent of laparoscopic surgery can facilitate recovery avoiding great incisions, without affecting the long-term results. The objective of the present report is to assess the comparative efficiency of these two interventions.

Methods

To establish relative efficacy of laparoscopic versus open surgery in all measures that could have clinical or economic relevance. Using previous systematic reviews and updating their contents with the new information published after. Meta-analysis technique is used to summarize the information.

A Markov model is developed to estimate progress in time of health and resource use obtained with these two alternatives. Measures of health outcomes used in the model were life years and quality adjusted life years. Probabilistic sensitivity analysis was performed to assess uncertainty in the parameters included in the Markov model.

Results

We found a total of 25 new publications of 16 randomized clinical trials. Related to intervention laparoscopic surgery has longer surgery time (45 min.), and shorter hospital stay (1.38 days), but no differences in mortality and complications could be found. In the long term both interventions are similar in terms of disease recurrence and overall survival.

The cost of procedure by laparoscopic-assisted surgery is higher than open surgery in close to 600 €. This difference decreased slightly in the immediate postoperative period due to the lower readmission rate. This difference in costs, coupled with long-term results obtained with both techniques

is that laparoscopic surgery in colorectal cancer compared with open surgery has an incremental cost-effectiveness ratio of € 1,600 per QALY. These results had shown robust in the probabilistic sensitivity analysis, since for a willingness to pay of € 20,000 per QALY, laparoscopic surgery is the best option with a probability of almost 90%. However, it is very sensitive to the assumptions of the model.

Conclusions

The laparoscopic-assisted resection has shown results in terms of overall survival and recurrence similar to those achieved by open surgery. The estimated cost for laparoscopic intervention is slightly higher than open surgery, but seems to accelerate the postoperative recovery time. This implies that none of the two alternatives is clearly superior to the other in terms of efficiency. Therefore, each decision maker at hospital level will assess available human and material resources, and its cost structure to use resources more efficiently.

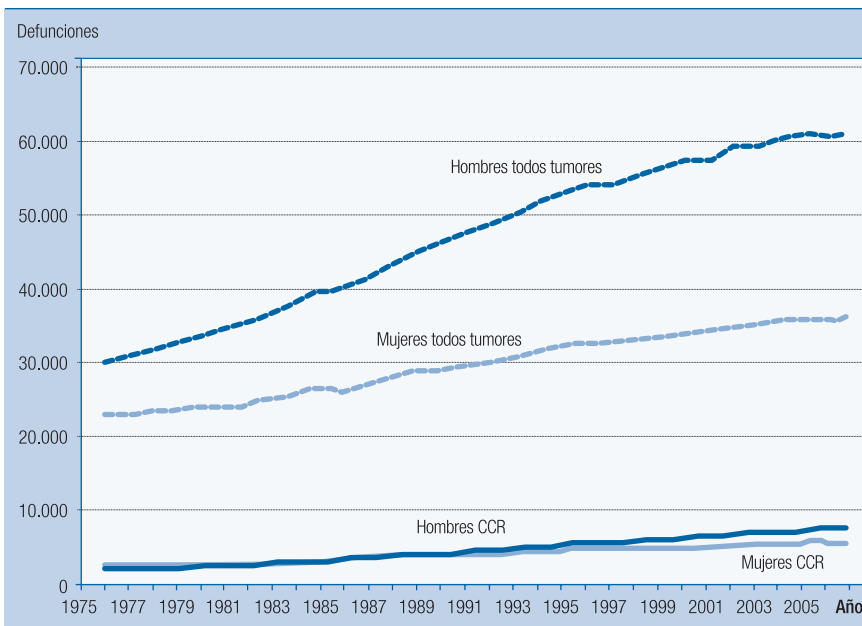
Introducción

Epidemiología

Mortalidad

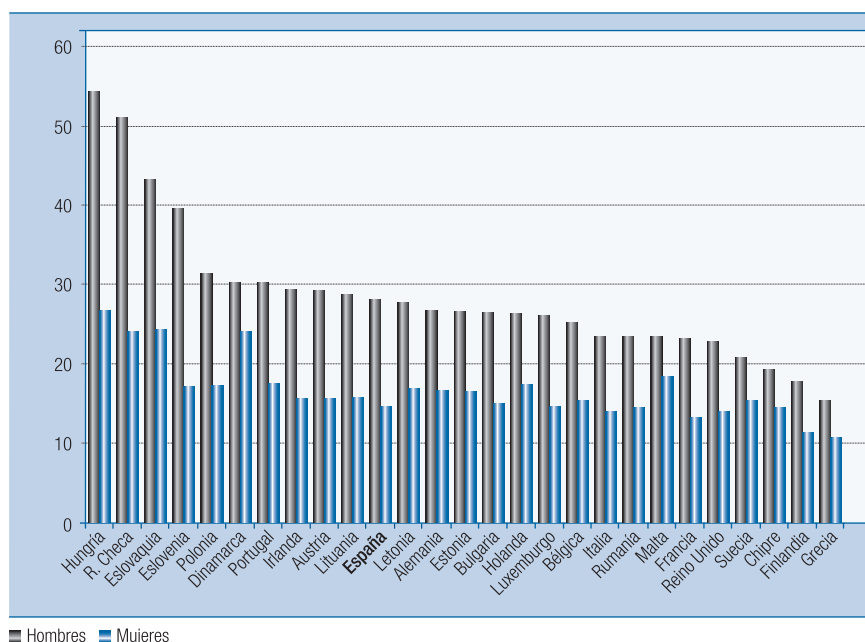
Los tumores malignos son la segunda causa de mortalidad, tras las enfermedades del aparato circulatorio, en España durante las últimas décadas¹. Incluso en los últimos años podrían haberse convertido en la primera causa de muerte en hombres, manteniendo la segunda posición en mujeres. En el año 2006 el cáncer colorrectal provocó 13.334 (13,6%) de las 98.046 defunciones debidas a tumores malignos. Siendo el segundo tumor más letal tanto en hombres, tras el de pulmón, como en mujeres, tras el de mama. De forma adicional en la última década se ha observado un incremento en la tasa ajustada de mortalidad por este tipo de cáncer en hombres, frente al descenso medio que se ha producido por todos los tipos de cáncer. Esta tendencia no se observa en las mujeres.

Figura 1. Evolución de la mortalidad causada por cáncer en España



En cuanto a las tasas ajustadas por población europea, España se sitúa en niveles medios con respecto al resto de países europeos. Es el grupo de países más apropiado para la comparación por ser las tasas de países en desarrollo netamente inferiores en mortalidad por cáncer.

Figura 2. Tasas de mortalidad cáncer colorrectal ajustadas x 100.000 población europea, año 2007

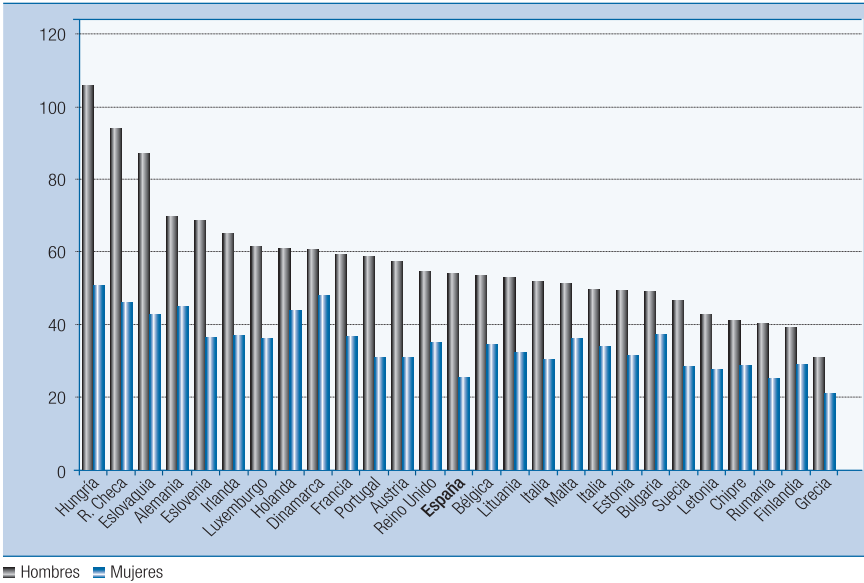


Incidencia

Para conocer la incidencia de una enfermedad en un determinado entorno geográfico, es necesaria la existencia de un registro de todos los casos nuevos. En España no existe un registro a nivel nacional, sino distintos registros en niveles geográficos inferiores. A partir de ellos se ha estimado la incidencia en el año 2006, que puede observarse en la figura 3, ajustada por población europea. Puede observarse que, al igual que sucedía con la mortalidad, la tasa de incidencia de nuevos casos de cáncer colorrectal en España se sitúa en niveles intermedios de los países de la Unión Europea.

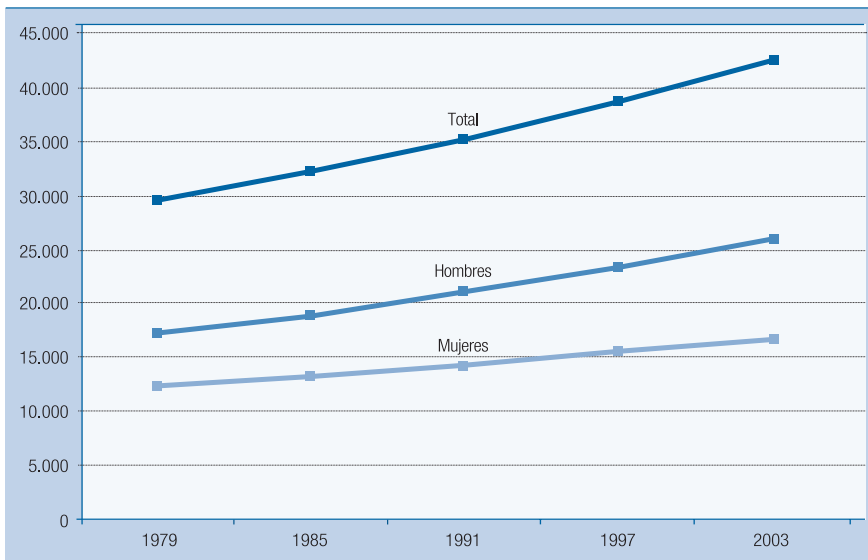
Las previsiones de evolución futura de la incidencia realizadas por la Agencia Internacional para la investigación en cáncer (IARC)², según la evolución de la estructura poblacional prevista por la Organización de

Figura 3. Incidencia de cáncer en los países de la Unión Europea. Tasas ajustadas x 100.000, año 2006



Naciones Unidas (ONU) es que continúe aumentando como puede observarse en la figura 4.

Figura 4. Previsión incidencia futura, elaboración propia a partir información Globocan 2008, IARC



Historia natural de la enfermedad

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos de desarrollo y progresión del cáncer colorrectal. Así su origen puede considerarse esporádico (70%), hereditario (10%) y familiar (20%). Existen evidencias de la secuencia pólipo adenomatoso-carcinoma, por lo que se recomienda el cribado como medida preventiva de cáncer colorrectal. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica y el pronóstico depende en gran medida de la extensión en el momento del diagnóstico.

Se estima que en el momento del diagnóstico aproximadamente un 20% de los individuos tienen enfermedad diseminada, principalmente en el hígado y en el pulmón.

La supervivencia relativa a los 5 años se sitúa ligeramente por encima del 50%^{3,4}, muy superior a la alcanzada para el cáncer de pulmón (11%), pero bastante inferior a la lograda para el cáncer de mama (81%) y el de próstata (75%).

Intervención

Cirugía abierta

Según las guías de práctica clínica vigentes en España^{5,6}, el tratamiento oncológico recomendado cuando el tumor es resecable es la cirugía con intención de lograr una resección curativa. Entendiendo por resección curativa la eliminación de toda la enfermedad, con márgenes histológicamente libres y ausencia de metástasis regionales o a distancia. La técnica quirúrgica consiste en una colectomía del segmento donde se asienta el tumor. Los criterios que definen esta intervención difieren en aspectos técnicos según el tumor se encuentre en el colon derecho o izquierdo.

Colon derecho:

- Hemicolectomía derecha
- Movilización de la flexura hepática del colon
- Ligadura alto de los vasos ileocólicos, cólico derecho y medio
- Anastomosis ileocólica manual o mecánica

Colon izquierdo:

- Hemicolectomía izquierda
- Movilización de la flexura esplénica del colon

- Ligadura alto de los vasos mesentéricos inferiores
- Lavado rectal
- Anastomosis colorrectal manual o mecánica
- En los tumores de localización rectal generalmente se considera obligatorio practicar la exéresis total o subtotal del mesorrecto, según localización anatómica. Aunque en estadios tumorales tempranos puede considerarse una opción la escisión local.

Cirugía laparoscópica

La cirugía laparoscópica restringe la extensión de las incisiones abdominales, evita la tracción manual y la manipulación del tejido abdominal y previene la pérdida de sangre indebida, disminuyendo de este modo la activación inmune y el catabolismo como respuesta a la cirugía. De este modo es capaz de mejorar la recuperación tras la intervención y disminuir la morbilidad comparada con la cirugía abierta. Se ha convertido en la opción de tratamiento preferida para el reflujo gastroesofágico, obesidad mórbida y colecistitis sintomática⁷⁻⁹. Sin embargo, a pesar de que hace 20 años que se publicó su aplicación en pacientes con cáncer de colon¹⁰, su uso no se ha extendido por temor a las recurrencias en los puertos de la cirugía.

El abordaje laparoscópico del cáncer de colon requiere un entrenamiento específico para asegurar sus resultados, por lo que se considera un abordaje recomendable o de elección en centros que posean la competencia adecuada y un volumen suficiente de pacientes correctamente seleccionados. El abordaje laparoscópico de cáncer de recto actualmente está recomendado en estudios de investigación en centros con la competencia adecuada.

Evaluación económica

La evaluación económica de tecnologías sanitarias es una herramienta útil para la adopción de decisiones en el ámbito de los Sistemas Públicos de Salud¹¹⁻¹⁴. Su utilización por parte de los decisores sanitarios facilita la racionalidad en la incorporación y difusión de innovaciones sanitarias, así como en la retirada o desinversión de aquellas tecnologías que han quedado obsoletas. Esto se ha convertido en una prioridad en la situación económica actual, donde los gestores se enfrentan a las presiones para incorporar la tecnologías que permitan mejorar la salud de la población y al mismo tiempo al desafío de que el sistema sanitario sea sostenible financieramente.

La evaluación económica comprende un conjunto de herramientas que persiguen la eficiencia en la asignación de los recursos escasos del sistema de salud. El objetivo sería entonces la maximización del nivel de salud de la población de referencia, dado el presupuesto dedicado a sanidad. Para ello la evaluación económica realiza un análisis comparativo de la eficacia/efectividad de las alternativas en estudio, al mismo tiempo que de los costes o utilización de recursos que dichas alternativas implican, tratando de establecer si la nueva tecnología aporta un beneficio en salud que compense su mayor coste.

Objetivos

El objetivo principal de este informe consiste en estimar la eficiencia de la cirugía laparoscópica como tratamiento de cáncer colorrectal, frente a la cirugía abierta, en términos de coste-utilidad^{12,15} (€ por año de vida ajustado por calidad).

Objetivos secundarios:

- Actualizar la información relativa a la eficacia comparada de ambas intervenciones, incidiendo en aquellos aspectos más relevantes para establecer la eficiencia de dichas intervenciones.
- Desarrollar un modelo de evaluación económica de tecnologías sanitarias que permita estimar el coste-efectividad de la intervención con la evidencia disponible hasta la fecha, y la que pueda generarse en el futuro.
- Estimar resultados de la evaluación económica en términos de coste-efectividad y coste-utilidad.
- Establecer cuales son los parámetros que generan más incertidumbre sobre el resultado del análisis coste-efectividad/utilidad.

Revisión sistemática de la literatura

Se han encontrado dos revisiones sistemáticas elaboradas por la colaboración Cochrane, una con los resultados a corto plazo¹⁶, con la búsqueda actualizada hasta el año 2005. La segunda con los resultados a largo plazo¹⁷ de cirugía laparoscópica frente a abierta, con la búsqueda actualizada hasta el año 2008. Estas revisiones son consideradas de buena calidad y por lo tanto se plantea la búsqueda de estudios a partir de la fecha de actualización de dichas revisiones.

Métodos

Partiendo de la información de las dos revisiones sistemáticas previas, se realiza una actualización de la búsqueda bibliográfica. Se diseñó una estrategia de búsqueda destinada a identificar ensayos clínicos con asignación aleatoria que comparen la realización de cirugía laparoscópica frente a abierta en pacientes con cáncer colorrectal. Así pues los criterios de inclusión y exclusión de los estudios fueron:

Criterios de inclusión:

Estudios con asignación aleatoria a un grupo de intervención mediante cirugía abierta o a un grupo de cirugía realizada mediante laparoscopia

Pacientes con tumores malignos localizados en el colon o recto

Estudios que presenten resultados en al menos una de las variables relevantes para nuestra revisión, que son aquellas que tienen interés para la realización de la evaluación económica (a largo plazo, supervivencia, recurrencia, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida, a corto plazo, tiempo de intervención, mortalidad relacionada con la intervención, tiempo de ingreso hospitalario, utilización de recursos)

Criterios de exclusión:

Estudios que presenten resultados de forma indiferenciada de pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal con patología maligna y benigna.

Estudios con tamaño muestral inferior a 25 pacientes en alguna de las ramas de interés para la presente revisión, justificado por el número de estudios ya incluidos en las revisiones previas.

Análisis de subgrupos de otros estudios que ya estén incluidos en la presente revisión.

Trabajos publicados en idiomas diferentes de inglés y español.

- Se realizó una búsqueda sistemática en Mayo/Junio de 2011 en las siguientes Bases de Datos:
 - MEDLINE (a través de PubMed)
 - EMBASE
 - SCOPUS
 - CRD:
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - Health Technology Assessment (HTA) Database
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
 - Cochrane Library Plus
 - TRIP Database
- No se estableció ningún límite lingüístico a las búsquedas llevadas a cabo.
- Se estableció un límite temporal desde el año 2005 hasta la actualidad en las búsquedas llevadas a cabo.
- Esta búsqueda se amplía mediante una búsqueda intuitiva en Google y la bibliografía referencial en los artículos encontrados y seleccionados.
- La estrategia de búsqueda utilizó los términos controlados “Colorectal Neoplasms”; “Laparoscopy”; “Colectomy”; “Colorectal Surgery”; “General Surgery”; la estrategia de búsqueda detallada para cada base de datos se especifica en el Anexo 1.

Con esta estrategia de búsqueda se pretendía identificar los nuevos ensayos clínicos además de los ya incluidos en las revisiones mencionadas, o la publicación de resultados con mayor seguimiento de los ensayos clínicos ya incluidos en estas revisiones. Además la búsqueda se completó mediante la revisión manual de referencias de las publicaciones incluidas en la presente revisión.

La evaluación de calidad de los estudios se realizó en función del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos definidos en el manual Cochrane¹⁸.

Las variables de resultado fundamentales son aquellas que determinan la eficacia de ambas técnicas, fundamentalmente supervivencia global, recurrencias y supervivencia libre de enfermedad y aquellas otras que pueden tener repercusión en la utilización de recursos sanitarios, tiempo de cirugía, tiempo de ingreso hospitalario, morbilidad, reingresos e reintervenciones.

La información extraída de los estudios incluidos en la actualización de la búsqueda se sintetizará mediante meta-análisis, con los ya incluidos

en las revisiones previas. Sin perder de vista que el principal objetivo del presente informe es la realización de una evaluación económica de ambas intervenciones, se utilizó el método de síntesis considerado más adecuado con dicho objetivo.

Síntesis cuantitativa:

Se consideran resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor p menor o igual a 0,05, tanto para interpretar los resultados de los estudios primarios como los resultados de los metanálisis realizados. Se realizan metanálisis de los estudios incluidos para aquellas variables con datos suficientes de al menos dos estudios. Cuando se requirió se combinaron varios subgrupos de un mismo estudio para poder incluirlo en el metaanálisis como un solo grupo de comparación. En primer lugar se estudia la posible heterogeneidad de los estudios tanto clínica como estadística. Sólo se procede a realizar un metanálisis cuando se considera que la heterogeneidad clínica entre los estudios es baja. Se considera heterogeneidad estadística elevada cuando el estadístico I² es mayor o igual al 50% y baja cuando es menor del 50%. En el caso de existir heterogeneidad estadística elevada se realiza análisis de sensibilidad para detectar el estudio que más contribuye a la misma, siempre que se trate de metanálisis con tres o más estudios. Cuando un estudio hace que la heterogeneidad pase de ser alta a baja se indica de qué estudio se trata y se examinan posibles diferencias entre este y los restantes estudios. Se utilizó el método de efectos fijos (EF) cuando la heterogeneidad estadística era baja y el método de efectos aleatorios (EA) cuando la heterogeneidad estadística era elevada¹⁸.

Para variables dicotómicas se realizó metanálisis de las odds ratio/razón de ventaja (OR) con el método de Mantel-Haenszel (MH), ya que se trata en la mayoría de los casos de estudios de tamaño muestral relativamente pequeño. En el caso de metaanálisis de variables dicotómicas con algún estudio sin eventos en ninguno de los dos grupos, o con todos los pacientes presentando el evento en ambos grupos, se realizan metaanálisis para la diferencia de riesgos con el método de MH, para poder incluir la información aportada por estos estudios. En aquellos casos donde se realiza metanálisis de diferencia de riesgos, siempre que sea posible calcularlo, se incluye el resultado del metanálisis de las OR con el método de MH como parte del análisis de sensibilidad. Para facilitar la interpretación de la magnitud del resultado obtenido se calculó el metaanálisis del riesgo relativo (RR) de las variables dicotómicas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Para variables continuas se realizó metanálisis de la diferencia de medias según el método de la inversa de la varianza (IV). En el caso de variables recogidas en distintas escalas se utilizó la diferencia estandarizada de

medias. Cuando se requirió combinar subgrupos de un mismo estudio para poder realizar metanálisis se utilizaron las fórmulas para obtener la media y desviación estándar conjunta recomendadas por Higgins et al. Cuando solamente se disponía de la mediana se utilizó esta como una estimación de la media como indican Higgins¹⁸ et al y Hozo¹⁹ et al. En aquellos estudios en los que no se indicaba el valor de la desviación estándar (DE) esta se calculó a partir del error estándar de la media (EEM), intervalo de confianza (IC) al 95%, valor t, valor p o rango intercuartílico. Igualmente cuando se disponía exclusivamente del rango total se calculó a partir del mismo la DE, aplicándose la fórmula rango total/4 siempre que se tratase de grupos menores o iguales a 70 sujetos. En el caso del tiempo de estancia cuando un estudio sólo presentaba el periodo postoperatorio se utilizó este como aproximación a la estancia total.

Para variables medidas como tiempo hasta el evento o análisis de supervivencia, se analizaron mediante metanálisis de Hazard ratios (HR), por ser considerado el más adecuado o relevante para este tipo de medidas. Estos métodos están basados en el supuesto que el riesgo que se evalúa es constante en el tiempo, este supuesto deberá comprobarse con los datos disponibles de los diferentes estudios. Por lo tanto pueden sintetizarse de forma conjunta estudios con diferentes tiempos de seguimiento. Cuando la información presentada en cada estudio no era la necesaria para realizar este tipo de metanálisis (Eventos observados-eventos esperados (O-E) y su varianza), esta información se calculó con los métodos descritos en Tierney²⁰ et al.

Para la realización de los metanálisis y las representación gráfica de los mismos se emplea la aplicación informática Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

Se presentan figuras con los resultados de los metanálisis realizados y su representación gráfica mediante diagramas de bosque/forest plots. En estas figuras se muestra de arriba abajo y de izquierda a derecha, los grupos comparadores, la medida de efecto utilizada: OR, diferencia de riesgos (risk difference), diferencia de medias (mean difference), o diferencia estandarizada de medias (standardized mean difference). A continuación se muestran en las distintas columnas el estudio o subgrupo (study or subgroup), el número de eventos (events) y total de sujetos en el caso de variables dicotómicas y la media (mean), DE (SD, standard difference) y total de sujetos en el caso de variables continuas para cada grupo comparador; así como el peso (weight) relativo del estudio y la medida de efecto para cada estudio con su IC (CI, confidence interval) al 95% según el método indicado MH (M-H) o IV y efectos fijos (fixed) o aleatorios (random). Finalmente se muestran el total de sujetos y eventos (events) por grupo, el valor global para la medida

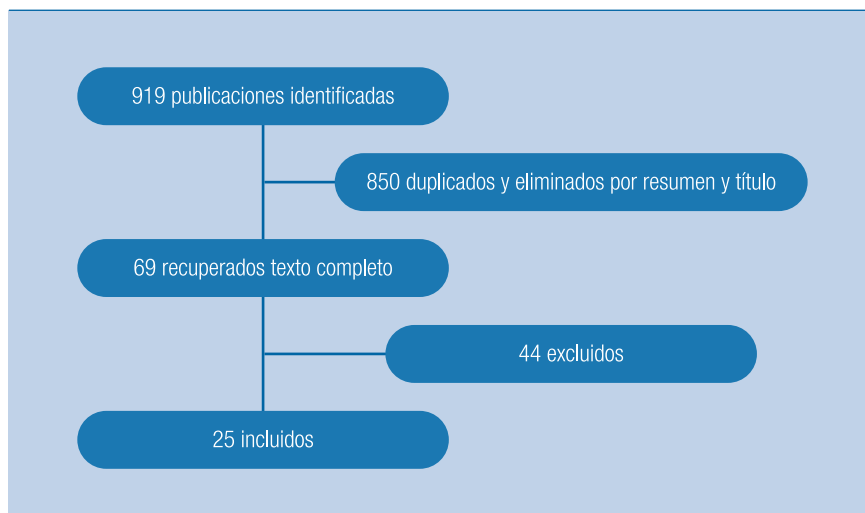
de efecto con su IC al 95% y los resultados de los estadísticos: Tau2 (para metanálisis según método de efectos aleatorios), Chi2, grados de libertad (GL, DF, degrees of freedom), I2 y valor p para el test de contraste de hipótesis para la heterogeneidad. También se muestran los resultados del estadístico Z y el valor p para el test de contraste de hipótesis para el efecto global (test for overall effect)¹⁸.

En las figuras sobre los metanálisis los estudios se muestran por orden de publicación y en caso de coincidencia en el año de publicación se muestran por orden alfabético. La escala en que se muestran los gráficos es la mayor en la que se puedan incluir el menor y mayor de los intervalos de confianza calculados.

Resultados de la búsqueda

La estrategia de búsqueda permitió identificar 374 publicaciones en Medline, 32 en Embase, 302 en SCOPUS, 29 en CRD, 42 en Cochrane Library Plus y 140 en TRIP database

Figura 5. Algoritmo de inclusión de estudios



Del total de publicaciones identificadas se recuperaron a texto completo 69 artículos, de los cuales 44 fueron excluidos por las razones que se indican en el Anexo 2.

Las 25 publicaciones finalmente incluidas corresponden a 16 ensayos clínicos aleatorios, algunos de los cuales ya estaban incluidos en las revisiones descritas previamente^{16,17}. Se trata, por lo tanto, de extensiones en el tiempo de seguimiento descrito en los estudios. También se han excluido algunos estudios incluidos en las revisiones previas, principalmente por no cumplir el criterio de al menos 25 pacientes por grupo.

Las principales características de los estudios y la calidad de los mismos pueden consultarse en las tablas que se presentan a continuación.

Tabla 1. Características del ensayo clínico ALCASS²¹⁻²³

Métodos	Ensayo clínico aleatorio de no inferioridad, con admisión de pacientes entre enero de 1998 y abril de 2005, realizado en centros de Australia y Nueva Zelanda.
Participantes	<p>Criterios de inclusión: Diagnóstico clínico: adenocarcinoma único en colon ascendente, descendente o sigmoide basado en el examen físico o un enema de bario más colonoscopia o sigmoidoscopia. 18 años de edad y capaz de dar su consentimiento informado. Podrán participar en evaluaciones de seguimiento. No debe tener prohibición de cicatrices o adherencias de cirugías abdominales previas</p> <p>Criterios exclusión: Enfermedad local avanzada (tumor > 8cm. en imagen radiológica) Enfermedad estadio Dukes D Cáncer de colon transversal Cáncer de recto (borde inferior del tumor < 15 cm.) Presentación de emergencia Obesidad mórbida (IMC > 35 kg/m) ASA IV o V Enfermedad intestinal inflamatoria o poliposis familiar Embarazo Cualquier otro tumor maligno previo o actual (últimos 5 años)</p>
Intervenciones	Cirugía laparoscópica frente a cirugía abierta
Resultados	Supervivencia libre de enfermedad y global a los 3 y 5 años. Parámetros intraoperatorios, y postintervención. Allardyce 2008 (p. 841 ap. Resultados medidas)
Notas	Estudio diseñado con el objetivo de reclutar 1260 pacientes, pero posteriormente restringido a 601 pacientes asignados de forma aleatoria. Se han encontrado cuatro publicaciones sobre este ECA.

Tabla 2. Tabla de riesgo de sesgo estudio ALCASS

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Aleatorización realizada de manera centralizada en un servicio de llamadas. Lista generada por ordenador.
Ocultación de la asignación	Sí	Se indica que se transmite al cirujano y al encargado del estudio la asignación de cada paciente, una vez que se ha verificado que el cirujano y el centro estaban acreditados y el paciente había firmado el consentimiento informado.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	No	Ni pacientes ni el equipo hospitalario permanecen cegados al resultado de la intervención
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se menciona si los clínicos que realizaban el seguimiento a largo plazo conocían la asignación de los pacientes incluidos
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	No	Parece que se evalúan los resultados de todos los pacientes, salvo las exclusiones previas a la intervención.
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	Sí	Se informa de todas las variables descritas en el protocolo publicado
Libre de otros sesgos	Sí	No se detectan otros sesgos

Tabla 3. Características del ensayo clínico Braga 2005²⁴

Métodos	Ensayo clínico aleatorizado, realizado en un único centro (Departamento de Cirugía de la Universidad de Milán, Italia). Se incluyen 391 pacientes pero no se indica las fechas de reclutamiento de los pacientes
Participantes	Criterios de inclusión: Pacientes > 17 años, con cáncer colorrectal histológicamente documentado y factibilidad de cirugía electiva Criterios de exclusión: Tumor infiltrante en órganos adyacentes, disfunción cardiovascular (NYHA > 3), disfunción respiratoria ($pO_2 < 70$ mmHg), disfunción hepática (Child-Pugh clase C), infección concomitante.
Intervenciones	Cirugía laparoscópica frente a abierta en cáncer colorrectal.
Resultados	Corto plazo, morbilidad a 30 días Largo plazo, complicaciones a largo plazo, calidad de vida y supervivencia
Notas	En la publicación del año 2005 indican que es una extensión de otro estudio del que habían publicado resultados a largo plazo. Hay una publicación posterior que podría incluir los resultados de la presente. Como no parece tener el objetivo del estudio definido de antemano, no se puede indicar cuando finalizará el estudio.

Tabla 4. Tabla de riesgo de sesgo estudio Braga 2005

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Aleatorización generada por ordenador, de acuerdo a la localización tumoral
Ocultación de la asignación	Sí	Ocultación de la secuencia mediante sobres sellados opacos secuenciales, que son abiertos antes de la inducción de la anestesia por una enfermera que no conoce el diseño del estudio.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	Se menciona que pacientes y equipo quirúrgico conocen el grupo al que han sido asignados. Aunque se indica que los profesionales que evalúan la morbilidad a 30 días no conocen la asignación.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	Se menciona que pacientes y equipo quirúrgico conocen el grupo al que han sido asignados. Se indica que las complicaciones a largo plazo son recogidas por profesionales no incluidos en el estudio.
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	Incierto	No se indica el número de pacientes que se perdieron durante el seguimiento. Para evaluar la morbilidad a 30 días parece que se hizo con el total de los pacientes incluidos.
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	No	Al no definir de manera clara los objetivos del estudio, no se puede descartar que no se haya producido la elección de los resultados presentados, por ejemplo no presentando datos de recurrencias.
Libre de otros sesgos	Incierto	No puede descartarse

Tabla 5. Características del ensayo clínico Braga 2011²⁵

Métodos	Ensayo clínico aleatorio realizado en el Hospital de San Rafael. Milán (Italia). La inclusión de pacientes tubo lugar entre febrero del 2000 y diciembre de 2004.
Participantes	Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 17 años, con enfermedad colorrectal y elegibles para cirugía programada. Criterios exclusión: Cáncer infiltrante en órganos adyacentes NYHA > 3 Disfunción respiratoria (PO_2 arterial < 70mmHg) Disfunción hepática (Child-Pugh clase C) Infección concomitante Nivel de neutrófilos en plasma < $2 \cdot 10^9/L$
Intervenciones	Cirugía laparoscópica y abierta
Resultados	Supervivencia global y libre de enfermedad
Notas	Estudio que incluye pacientes sin cáncer. Hay que estar atento si presenta resultados separados para los pacientes con tumor maligno. Ver los comentarios de la publicación de los mismos autores en el año 2005, que son aplicables también aquí.

Tabla 6. Tabla de riesgo de sesgo estudio Braga 2011

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Aleatorización generada por ordenador, de acuerdo a la localización tumoral
Ocultación de la asignación	Sí	Ocultación de la secuencia mediante sobres sellados opacos secuenciales, que son abiertos antes de la inducción de la anestesia por una enfermera que no conoce el diseño del estudio.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	No se menciona que ni pacientes ni equipo quirúrgico desconozcan el grupo al que han sido asignados.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se menciona que pacientes o profesionales desconozcan la asignación del paciente. Se indica que la complicaciones a largo plazo son recogidas por profesionales no incluidos en el estudio.
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	No	Se evalúa el resultado para todos los pacientes asignados aleatoriamente, según su grupo de asignación. Las pérdidas fueron del 6,1% en una mediana de seguimiento de 96 meses
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	Sí	Se presentan los resultados de las variables más relevantes para el análisis a largo plazo.
Libre de otros sesgos	Incierto	No puede descartarse

Tabla 7. Características del ensayo clínico CLASICC²⁶⁻²⁹

Métodos	Ensayo clínico aleatorio multicéntrico (27 hospitales de Reino Unido). La asignación se realizó con una razón 2:1, cirugía laparoscópica frente a abierta. La inclusión de pacientes se produjo entre julio de 1996 y julio de 2002.
Participantes	<p>Criterios inclusión:</p> Pacientes con cáncer de colon o recto, susceptibles de hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, colectomía sigmoide, resección anterior o abdominoperineal.
	<p>Criterios de exclusión:</p> Adenocarcinoma de colon transversal, contraindicación de neomoperitoneo (enfermedad pulmonar o cardiaca crónica), obstrucción intestinal aguda, otra enfermedad maligna en los últimos 5 años o adenocarcinomas sincrónicos, embarazo y enfermedad gastrointestinal asociada que necesite intervención quirúrgica.
Intervenciones	Cirugía laparoscópica y abierta
Resultados	<p>Corto plazo: tasas positivas de márgenes de resección longitudinal y circunferencial; proporción de tumores Dukes' C2 y mortalidad intrahospitalaria; tasa de complicaciones durante la cirugía y hasta los 30 días y 3 meses; calidad de vida hasta los 3 meses; requerimiento de transfusiones.</p> <p>Largo plazo: supervivencia, recurrencia y calidad de vida a 3 y 5 años.</p>
Notas	Todos los cirujanos debían tener experiencia de al menos 20 resecciones laparoscópicas. No se realiza cálculo de tamaño muestral, se estima que el número máximo de pacientes a incluir era de 1000, que era insuficiente para determinar que las intervenciones eran equivalentes en los principales resultados tanto de corto, como largo plazo. Cuando se terminó la financiación se había reclutado 794 pacientes y se decidió detener el estudio porque se juzgo que su extensión no incrementaría la precisión de las diferencias estimadas.

Tabla 8. Tabla de riesgo de sesgo estudio CLASSIC

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Aleatorización estratificada por cirujano, lugar propuesto de intervención, presencia de metástasis de hígado y administración de radioterapia preoperatoria.
Ocultación de la asignación	Incierto	Se indica que la asignación se hace de manera telefónica o pro fax, pero no se establece en que momento se realiza.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	No se menciona si el estudio está cegado o no

Ítem	Juicio	Notas
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se menciona si el estudio está cegado o no
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	Incierto	Pérdidas razonables hasta el mes, un poco superiores hasta los tres meses
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	Sí	Presenta las principales variables de resultado previstas
Libre de otros sesgos	Incierto	No puede descartarse

Tabla 9. Características del ensayo clínico COLOR³⁰⁻³³

Métodos	Ensayo clínico aleatorio multicéntrico (29 centros), realizado en Europa entre marzo de 1997 y marzo de 2003 (período de inclusión de pacientes en el estudio). Estudio de no inferioridad, diferencia de 7,4% o mayor en la supervivencia libre de enfermedad a los tres años.
Participantes	Criterios de inclusión: Pacientes > 18 años, con un adenocarcinoma situado en ciego, colon ascendente, descendente o sigmoide por encima de la desviación peritoneal y que firmaron el consentimiento informado. Criterios de exclusión: IMC > 30 kg/m ² , adenocarcinoma localizado en colon transverso o en el ángulo esplénico, metástasis en hígado o pulmón, obstrucción intestinal aguda, tumor primario múltiple, necesidad programada de cirugía intraabdominal sincrónica, evidencia preoperatoria de invasión de estructuras adyacentes, evaluada mediante prueba de imagen, cirugía de colon ipsilateral previa, enfermedad maligna previa, contraindicación absoluta para anestesia general o neumoperitoneo de larga duración.
Intervenciones	Cirugía laparoscópica frente a cirugía abierta.
Resultados	Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, morbilidad y mortalidad a corto plazo (28 días tras intervención), número de márgenes de resección positivos, recurrencia local, recurrencia en el lugar de la herida y port-site, metástasis, supervivencia global y pérdida de sangre durante la cirugía. Lancet Oncol 2005.
Notas	Excluyen 83 (13%) y 70 (11%) de los pacientes asignados a cirugía laparoscópica y abierta respectivamente, por distintos motivos (recogidos p. 478, Lancet Oncol 2005). Con lo que el número de pacientes analizados resulta inferior al estimado en el cálculo del tamaño muestral. Recogen datos del uso de analgésicos los tres primeros días tras la intervención.

Tabla 10. Tabla de riesgo de sesgo estudio COLOR

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Aleatorización realizada de manera centralizada en un servicio de llamadas. Lista generada por ordenador, estratificada por centro y tipo de resección.
Ocultación de la asignación	Incierto	Se indica que la asignación se hace de manera telefónica o pro fax, pero no se establece en que momento se realiza.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	No	Ni pacientes, ni personal sanitario permanece oculto a la intervención.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Sí	Aunque no existe ocultación de la intervención estas variables consideramos que son poco susceptibles de estar sesgadas
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	Sí	Además de las exclusiones post-intervención mencionadas previamente, en la mayoría de las variables existe un número importante de datos perdidos y no se indica el número de perdidos por intervención sino por variable en conjunto.
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	Sí	Se presentan los resultados de las variables más relevantes para el análisis a largo plazo.
Libre de otros sesgos	Incierto	No se descarta

Tabla 11. Características del ensayo clínico COREAN³⁴

Métodos	Ensayo clínico aleatorio realizado en tres hospitales de referencia de Corea del Sur. 340 pacientes se incluyeron entre abril de 2006 y agosto de 2009.
Participantes	Inclusión: Pacientes con cáncer de recto bajo o medio (hasta 9 cm del margen anal), sin metástasis tras quimioradioterapia preoperatoria. Lesiones diagnosticadas como cT3N0-2 mediante TC pélvico, ultrasonografía o MRI. Exclusión: Metástasis distante sincrónica, otro tumor maligno, enfermedad cardíaca o pulmonar severa, embarazo, otra enfermedad grave y obstrucción o perforación intestinal.
Intervenciones	Tras someterse a radioquimioterapia preoperatoria se realiza excisión total mesorectal, mediante laparoscopia o cirugía abierta.
Resultados	El resultado principal del estudio es la supervivencia libre de enfermedad a los tres años. Pero en la publicación incluida se presentan los resultados a corto plazo.
Notas	Estudio realizado en Corea, puede que los resultados a corto plazo no sean aplicables a nuestro entorno sanitario. Sólo se incluyen pacientes con cáncer de recto bajo y medio y después de haber sido sometidos a quimio-radioterapia preoperatoria.

Tabla 12. Tabla de riesgo de sesgo estudio COREAN

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Secuencia aleatoria generada por ordenador, estratificada por sexo y régimen quimioterapéutico preoperatorio.
Ocultación de la asignación	Sí	La asignación se comunica telefónicamente por el coordinador del ensayo clínico ubicado en la oficina central del Centro Nacional de Cáncer.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	Se informa de que tres patólogos que no conocen la asignación, evalúan los tumores resecados para comprobar el margen de resección circunferencial, la calidad macroscópica de la excisión total de mesorecto y el número del ganglios linfáticos resecados. No se informa de más cegamientos.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No presenta resultados a largo plazo, por lo que se desconoce si permanecerán ocultos a la asignación los participantes en el estudio
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	No	Los resultados a corto plazo son completos, aunque no son el objetivo principal del estudio.
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	No	Presenta los principales resultados de interés a corto plazo para la revisión. No han publicado resultados a largo plazo.
Libre de otros sesgos	Incierto	El patrocinador del estudio (Centro Nacional de Cáncer) no ha tenido implicación en el diseño del estudio, recogida, análisis o interpretación de los datos, ni en la redacción del informe.

Tabla 13. Características del ensayo clínico COST^{35,36}

Métodos	Ensayo clínico aleatorio multicéntrico (48 instituciones), en el que 872 pacientes fueron reclutados entre 1994 y 2001. Diseñado como estudio de no inferioridad.
Participantes	Criterios inclusión: Adenocarcinoma de colon (con confirmación histológica a la cirugía), > 18 años y ausencia de adhesiones abdominales prohibitivas. Criterios exclusión: Enfermedad local avanzada o metástasis, tumor rectal o de colon transverso, obstrucción intestinal aguda o perforación por cáncer, estado de salud grave, enfermedad inflamatoria del intestino, poliposis familiar, embarazo y otro tumor maligno concurrente o previo.
Intervenciones	Cirugía laparoscópica frente a cirugía abierta.
Resultados	Tiempo hasta la recurrencia, supervivencia libre de enfermedad y total, complicaciones, calidad de vida, variables relacionadas con la recuperación.
Notas	Los pacientes que fallecían sin tener informe de recurrencia se supone que la sufrieron en el momento de la defunción, salvo que esté claramente documentado que no la habían padecido. Se exigía que el equipo de cirugía laparoscópica hubiera practicado un mínimo de 20 intervenciones para participar en el estudio.

Tabla 14. Tabla de riesgo de sesgo estudio COST

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Aleatorización realizada a nivel central en la Oficina del Grupo de tratamiento del cáncer Norte-Central. Se utiliza un algoritmo de minimización estratificando por tres variables, localización tumor, ASA y cirujano.
Ocultación de la asignación	Incierto	No se indica que la asignación permanezca oculta al personal clínico implicado.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Sí	Se menciona explícitamente que la persona que evalúa las complicaciones no conoce a que intervención han sido asignados los pacientes
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Sí	Aunque no conocemos si existe ocultación de la intervención estas variables consideramos que son poco susceptibles de estar sesgadas
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	No	Presenta los resultados de todos los pacientes incluidos a corto plazo. A largo plazo hay diferentes seguimientos de los pacientes
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	Sí	Presenta los resultados para las principales variables de interés de la presente revisión
Libre de otros sesgos	Incierto	No se descartan

Tabla 15. Características del ensayo clínico Lacy²⁷

Métodos	Aleatorización realizada el día antes de la intervención, con estratificación en dos grupos de acuerdo a la localización tumoral, lado izquierdo o derecho en relación al ángulo esplénico.
Participantes	<p>Crterios de inclusión:</p> <p>Pacientes con adenocarcinoma de colon, 15 cm por encima del margen anal que entre noviembre de 1993 y julio de 1998 fueron admitidos en la unidad de cirugía y gastroenterología del Hospital Clinic de Barcelona.</p> <p>Crterios de exclusión:</p> <p>Localización en el colon transverso, metástasis a distancia, invasión del órgano adyacente, obstrucción intestinal, cirugía de colon previa y falta del consentimiento a participar en el estudio.</p>
Intervenciones	Cirugía laparoscópica frente a cirugía abierta.
Resultados	Supervivencia total, recurrencia, supervivencia relacionada con el cáncer. Otros resultados de corto plazo, como morbilidad y duración de la estancia hospitalaria.
Notas	Los pacientes que tenían metástasis que fue detectada durante la intervención se excluyen del análisis.

Tabla 16. Tabla de riesgo de sesgo estudio Lacy

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Aleatorización generada por ordenador, estratificada y realizada por un investigador ajeno a la inclusión de pacientes en el estudio.
Ocultación de la asignación	Sí	Utilización de sobres opacos.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	No se menciona en ningún momento que ninguna de las partes implicadas en el estudio desconzca la asignación a cada uno de los grupos.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se menciona en ningún momento que ninguna de las partes implicadas en el estudio desconzca la asignación a cada uno de los grupos.
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	Incierto	Se excluyen 5 pacientes asignados a laparoscopia y 6 asignados a cirugía abierta, por que se encontro metástasis durante la intervención. Además hay una pérdida durante el seguimiento en cada uno de los grupos.

Ítem	Juicio	Notas
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	Sí	Se presentan los resultados de las variables más relevantes para el análisis a largo plazo.
Libre de otros sesgos	Incierto	No se han detectado sesgos aparentes, aunque los resultados son los más favorables para la cirugía laparoscópica.

Tabla 17. Características del ensayo clínico LAPKON II²⁸

Métodos	Ensayo clínico multicéntrico (20 centros) realizado en Alemania, con asignación aleatoria e inclusión de pacientes entre septiembre de 1998 y septiembre de 2004.
Participantes	<p>Crterios inclusión:</p> <p>Tumor localizado en el recto superior (> 12 cm desde el canal anal) o colon.</p> <p>Programados para hemicolectomía derecha o izquierda, sigmoidectomía o resección anterior.</p> <p>Crterios exclusión:</p> <p>Localización en el colon transverso o el la flexión del colon.</p> <p>Metastasis distante (hígado o pulmón).</p> <p>Contraindicación de neumoperitoneo.</p> <p>Obstrucción intestinal aguda.</p> <p>Perforación, absceso.</p> <p>Otra enfermedad maligna en los últimos 5 años.</p> <p>Adenocarcinoma sincrónico.</p> <p>Embarazo.</p> <p>Edad inferior a 18 años.</p> <p>Incapacidad para consentir.</p>
Intervenciones	Cirugía laparoscópica frente a cirugía abierta.
Resultados	El resultado principal es la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años. Los resultados secundarios son la morbilidad y mortalidad global, general y local, complicaciones intraoperatorias, duración de la intervención, longitud del espécimen, número de ganglios linfáticos removidos, márgenes de resección y duración del ingreso hospitalario.
Notas	El estudio estaba designado para reclutar 1200 pacientes (para detectar una diferencia de 5% en las recurrencias), pero en el año 2004 se corta la inclusión de pacientes con 472, que permitirá detectar una diferencia de 9,6% en la tasa de recurrencias.

Tabla 18. Tabla de riesgo de sesgo estudio LAPKON II

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Secuencia aleatoria generada telefónicamente por un asistente central del estudio
Ocultación de la asignación	Sí	Los cirujanos no conocen el grupo al que han sido asignados los pacientes hasta la intervención y después de haber sometido al paciente a laparoscopia diagnóstica para ver si el paciente puede someterse a resección laparoscópica. Los pacientes si que conocen el grupo al que han sido asignados tras dar su consentimiento.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	Los patólogos que examinan la masa tumoral reseçada no conocen la asignación de los pacientes. Sobre el resto de participantes no se comenta nada.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se indica que los clínicos que evalúan los resultados a largo plazo desconozcan la asignación en cada uno de los grupos.
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	No	Los resultados a corto plazo se presentan para el total de pacientes incluidos en el estudio
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	No	No se han presentado hasta la fecha los resultados de las variables más relevantes para el análisis a largo plazo.
Libre de otros sesgos	Incierto	Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés

Tabla 19. Características del ensayo clínico Li 2011³⁹

Métodos	Ensayo clínico aleatorio, realizado en un único centro en Hong Kong, entre julio de 1996 y octubre de 2005.
Participantes	Inclusión: Pacientes con carcinoma localizado en el ciego, colon ascendente, flexión hepática o colon transverso confirmado por colonoscopia. Exclusión: Tumor > 6cm. Tumores infiltrantes en órganos adyacentes Pacientes con cirugía mayor previa, próximas al colon derecho Pacientes con obstrucción aguda o perforación Pacientes que no otorguen el consentimiento a participar en el estudio
Intervenciones	Cirugía mediante hemicolectomía derecha o hemicolectomía extendida derecha, laparoscópica o abierta
Resultados	El resultado principal del estudio es la recuperación postoperatoria, medida en días de estancia. También se recogen variables como requerimiento de transfusión, consumo de analgésicos, dolor. También se miden las recurrencias y la supervivencia, como variables de largo plazo.
Notas	También incluye una estimación de costes, sumando el valor de mercado del tiempo de quirófano, los instrumentos desechables y otros gastos de hospitalización

Tabla 20. Tabla de riesgo de sesgo Li 2011

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Secuencia generada por ordenador
Ocultación de la asignación	Incierto	Se utilizan sobres opacos, para mantener oculta la secuencia de aleatorización y existe un coordinador de quirófano que no participa en el estudio, que es el encargado de la asignación.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	No se indica que ningún participante en el estudio desconozca la asignación de los pacientes.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se indica que ningún participante en el estudio desconozca la asignación de los pacientes.
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	Incierto	Aunque sólo indican que se pierde un paciente en cada uno de los grupos, en el inicio de seguimiento de los resultados de largo plazo, faltan más pacientes.
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	Sí	Presenta los resultados en las variables de interés en nuestra revisión.
Libre de otros sesgos	Incierto	Los resultados a largo plazo, parece que se presentan en los pacientes operados con intención curativa (estadio AJCC I-III), no sabemos si en este subgrupo las características basales eran iguales en los brazos del estudio.

Tabla 21. Características del ensayo clínico Liang 2007⁴⁰

Métodos	Ensayo clínico aleatorio, con asignación realizada el día previo a la cirugía. Se incluyen los pacientes consecutivos entre enero 2000 y junio de 2004, operados por un único cirujano y que cumplieran los criterios de inclusión.
Participantes	Criterios inclusión: Tumores primarios específicamente localizados anatómicamente. TNM II o III Cirugía electiva y con intención curativa. ASA I, II o III Edad > 18

Participantes	<p>Criterios exclusión: Localización recto o sigmoide transverso, cecal, proximal, ascendente, medio o distal. Cirugía de emergencia o paliativa. Evidencia de enfermedad diseminada o invasión de órganos adyacentes. Masa tumoral primaria > 8cm de diámetro. IMC > 40 kg/m² Cirugía mayor previa del abdomen superior.</p>
Intervenciones	Cirugía laparoscópica o abierta.
Resultados	Para evaluar la eficacia de la intervención se utiliza el número de ganglios linfáticos resecados y el tiempo hasta la recurrencia. Para evaluar la eficiencia se utiliza el tiempo de intervención, pérdida sanguínea, tasa de conversión, complicaciones intra y post-operatorias, tamaño de la herida y grado de estrés quirúrgico. La recuperación funcional se comparó por la duración del íleo y estancia postoperatoria, grado de dolor y discapacidad.
Notas	Tumores localizados en la cara izquierda del colon.

Tabla 22. Tabla de riesgo de sesgo estudio Liang 2007

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Asignación generada por ordenador, realizada por bloques de entre 2 y 10 pacientes para asegurar en mismo número de sujetos en ambas intervenciones.
Ocultación de la asignación	Sí	La asignación es realizada por un asistente de investigación que no participa en la inclusión de pacientes.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	La evaluación de los resultados de eficacia y recuperación funcional fue realizada por profesionales que desconocían la asignación de los pacientes. Sobre la eficacia quirúrgica no se indica que haya sido evaluada por profesionales que desconozcan la asignación
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se indica si las personas que evalúan los resultados de recurrencia a largo plazo conocían o no la asignación de los pacientes.
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	Incierto	Las pérdidas de las que se informa fueron 8 de 143 en el grupo de cirugía laparoscópica y 9 de 143 en el grupo de abierta
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	No	No presentan resultados de supervivencia global
Libre de otros sesgos	Incierto	Los grupos presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tamaño del tumor, 4,4cm grupo laparoscopia frente 4,6 cm grupo abierta.

Tabla 23. Características del ensayo clínico Liang2011⁴¹

Métodos	Ensayo clínico aleatorio realizado en un centro en China, elaborado para comparar la eficacia y seguridad de la cirugía laparoscópica frente a la abierta en pacientes con cáncer rectal. La inclusión de pacientes se realiza entre mayo de 2004 y abril de 2008
Participantes	<p>Criterios inclusión: Pacientes diagnosticados de cáncer de recto por examen patológico, que otorgaran el consentimiento informado por escrito. Criterios exclusión: Metástasis de pulmón o hígado, IMC > 30kg/m², obstrucción intestinal aguda, infección seria, cirugía abdominal previa, y/o pacientes que hubieran recibido quimioterapia neoadyuvante.</p>
Intervenciones	Cirugía laparoscópica frente a abierta (resección anterior baja o resección abdominoperineal).
Resultados	El resultado principal es la supervivencia a 3 años. Otras variables de resultado son el nº de ganglios resecados, la longitud del espécimen, distancia entre el borde inferior del tumor y el margen de incisión, tiempo hasta el alta hospitalaria, movimiento intestinal y toma de líquidos, complicaciones.
Notas	No se trata del mismo trabajo de Liang 2007, no parece ni el mismo equipo quirúrgico, ni coincide el periodo de reclutamiento de pacientes.

Tabla 24. Tabla de riesgo de sesgo estudio Liang 2011

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Incierto	No se indica como se realiza, tan solo que es el día antes de la intervención.
Ocultación de la asignación	Incierto	Se mantiene oculta mediante sobres cerrados.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	No se indica nada sobre si los participantes en el ensayo permanecen ocultos a la asignación.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se indica nada sobre si los participantes en el ensayo permanecen ocultos a la asignación.
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	No	Indican que tan solo dos pacientes por grupo fueron perdidos durante el seguimiento.
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	No	No presentan resultados de recurrencia.
Libre de otros sesgos	Incierto	Las características basales presentadas son similares en ambos grupos, con tendencia a mayor nº de resección anterior baja en el grupo de cirugía abierta (p=0,51).

Tabla 25. Características del ensayo clínico Lujan 2009⁴²

Métodos	Ensayo clínico aleatorio realizado en el Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia), con inclusión de pacientes entre enero de 2002 y febrero de 2007.
Participantes	Inclusión, pacientes con adenocarcinoma de recto bajo o medio. Exclusión, pacientes con enfermedad local avanzada (T4), poliposis adenomatosa familiar y cirugía de urgencia
Intervenciones	Escisión total del mesorrecto, mediante cirugía laparoscópica o abierta. Los pacientes con adenocarcinomas estadio II y III recibieron tratamiento con quimio-radioterapia previa a la cirugía. Además los pacientes con estadios III y IV recibieron quimioterapia adyuvante
Resultados	Los resultados primarios del estudio fueron, número de nodos linfáticos resecados, margen circunferencial, tasa de complicaciones y estancia hospitalaria. Los resultados secundarios recurrencia local y supervivencia.
Notas	Estudio clínico realizado en España, incluyendo exclusivamente pacientes con tumores de recto bajo y medio.

Tabla 26. Tabla de riesgo de sesgo estudio Lujan 2009

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Secuencia generada por ordenador
Ocultación de la asignación	Incierto	La asignación permanece oculta hasta el día de la intervención por medio de sobres opacos
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	No se menciona que ninguna de las partes incluidas en el estudio desconozca la asignación
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se menciona que ninguna de las partes incluidas en el estudio desconozca la asignación
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	Incierto	Se excluyen del análisis 4 pacientes en el grupo de cirugía abierta y 2 en laparoscopia, por persistencia del tumor
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	No	No presentan resultados de supervivencia global
Libre de otros sesgos	Incierto	Los autores se declaran libres de cualquier conflicto de interés

Tabla 27. Características del ensayo clínico Ng 2008⁴³

Métodos	Ensayo clínico aleatorio realizado en un único centro de Hong-Kong, con inclusión de pacientes entre julio de 1994 y febrero de 2005.
Participantes	Inclusión, pacientes con tumor de recto bajo (hasta 5 cm del canal anal) que proporcionaron consentimiento informado. Exclusión, infiltración del tumor en órganos adyacentes, enfermedad recurrente y obstrucción o perforación intestinal.
Intervenciones	Resección abdominoperineal mediante cirugía laparoscópica o abierta.
Resultados	La variable de resultado principal es el requerimiento analgésico y la recuperación postoperatoria, puesto que diferencias en supervivencia exigen un tamaño muestral no abaricable en un único centro.
Notas	Se trata de resección abdominoperineal de tumores de recto, no se si tiene utilidad o aplicación el la práctica habitual en nuestro entorno sanitario.

Tabla 28. Tabla de riesgo de sesgo estudio Ng 2008

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Asignación realizada por ordenador el día previo a la cirugía.
Ocultación de la asignación	Sí	Se mantiene oculta por un coordinador independiente de quirófano.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	No se indica nada.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No se indica nada.
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	Incierto	Solo se indica la pérdida de un paciente en cada grupo.
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	Sí	Se recogen las variables fundamentales de resultado.
Libre de otros sesgos	Incierto	Puede que el largo periodo de inclusión de pacientes, haya podido afectar en alguna medida los resultados del estudio.

Tabla 29. Características del ensayo clínico Pascual 2011⁴⁴

Métodos	Ensayo clínico aleatorio, realizando inclusión de pacientes entre julio de 2004 y octubre de 2008, en el Hospital del Mar (Barcelona), que incluye 122 pacientes.
Participantes	Inclusión, pacientes con cáncer de colon Exclusión, pacientes con metástasis distantes, invasión de órganos adyacentes, tumores localizados en el colon transverso y el ángulo esplénico, tumores malignos previos o concurrentes y aquellos que necesitan cirugía urgente por obstrucción o perforación.
Intervenciones	Cirugía laparoscópica frente a abierta
Resultados	Las variables principales en este estudio fueron la respuesta angiogénica y del sistema inflamatorio
Notas	El objetivo del estudio es evaluar la respuesta inflamatoria y angiogénica

Tabla 30. Tabla de riesgo de sesgo estudio Pascual 2011

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Sí	Secuencia generada por ordenador, estratificada en función de la localización tumoral.
Ocultación de la asignación	Incierto	Se ocultaba la asignación mediante sobres cerrados hasta el día de la intervención.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	No se indica nada.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No es el objetivo del presente estudio.

Ítem	Juicio	Notas
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	Incierto	Se excluye a un paciente aleatorizado en cada grupo porque durante la intervención se comprobó que tenía metástasis distante.
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	No	No presenta los principales resultados de interés para nuestra revisión, supervivencia y recurrencias.
Libre de otros sesgos	Incierto	Estudio financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria. Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Tabla 31. Características del ensayo clínico Ramacciato 2008⁴⁵

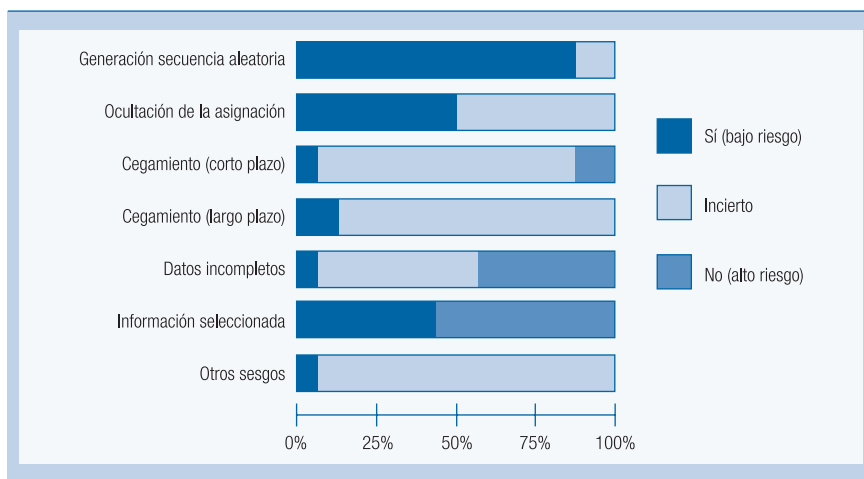
Métodos	Ensayo clínico aleatorio, realizado en un centro italiano, que incluye pacientes entre enero de 2001 y junio de 2005.
Participantes	Inclusión, pacientes con cáncer de colon derecho. Exclusión, oclusión o perforación intestinal, cirugía mayor previa en abdomen, contraindicación de cirugía, tumor infiltrante en órganos adyacentes, metástasis hepática > 1cm.
Intervenciones	Hemicolectomía derecha por cirugía laparoscópica o abierta.
Resultados	Mortalidad y morbilidad en los 30 primeros días tras la cirugía.
Notas	Artículo escrito en italiano.

Tabla 32. Tabla de riesgo de sesgo estudio Ramacciato 2008

Ítem	Juicio	Notas
Adecuada generación de la secuencia de aleatorización	Incierto	No describen el método de generación de la asignación.
Ocultación de la asignación	Incierto	No describen como se mantiene oculta la asignación.
Cegamiento (Intra y postoperatorios)	Incierto	No describe si los participantes en el estudio desconocen la asignación.
Cegamiento (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incierto	No relevante.
Presentación de resultados para todos los pacientes aleatorizados	No	Se trata de resultados a corto plazo y se presentan para todos los pacientes aleatorizados.
Libre de sesgo en las variables que presentan resultados	No	No presentan resultados de las principales variables a largo plazo.
Libre de otros sesgos	Incierto	Los grupos no parecen bien balanceados en cuanto a características basales, edad, estadio tumoral (Dukes), ASA.

A modo de resumen del riesgo de sesgo se presenta (figura 6) la valoración de los apartados indicados en el manual Cochrane¹⁸ de los nuevos ensayos clínicos o aquellos que presentaban nueva información incluidos en la revisión. Se observa que en conjunto los ensayos clínicos tienen una adecuada generación de la secuencia aleatoria, y está permanece oculta de manera adecuada en la mitad de los estudios. Por el contrario la mayoría de los estudios no presentan los resultados de las principales variables de interés en nuestra revisión que fueron las de largo plazo. Además debido a la naturaleza de la intervención es difícil que los participantes en el estudio, pacientes, cirujanos y resto de personal clínico desconozca a que intervención han sido sometidos. El análisis por estudio puede consultarse en el anexo 3.

Figura 6. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos



Síntesis cuantitativa de las principales variables de resultado

A continuación se presentan los principales resultados agrupados por categorías, en primer lugar la información relacionada con la intervención, ingreso hospitalario y el postoperatorio inmediato, en segundo lugar la necesidad de quimioterapia, y por último resultados a largo plazo. De forma más detallada pueden consultarse las figuras de los meta-análisis para cada variable incluida en los anexos 4 y 5.

Tabla 33. Principales resultados sobre la intervención

Variable	Estudios	N	Método estadístico	Estimador
Tiempo cirugía	22	6123	Diferencia media (IV, Aleatorios, 95% CI)	44.60 [37.16, 52.04]
Perdida sangre estimada	9	2917	Diferencia media (IV, Fijos, 95% CI)	-164.86 [-170.45, -159.27]
Pacientes con transfusión	6	2661	Riesgo Relativo (M-H, Fijos, 95% CI)	0.95 [0.76, 1.20]
Tamaño incisión	6	2978	Diferencia media (IV, Fijos, 95% CI)	-12.57 [-12.84, -12.29]
Complicaciones intraoperatorias	5	2925	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	0.63 [0.50, 0.80]
Complicaciones Postoperatoria	13	5387	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	0.89 [0.78, 1.02]
Neumonía	4	2938	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	1.09 [0.76, 1.56]
Retención urinaria	3	941	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	1.11 [0.50, 2.47]
Infección tracto urinario	7	2956	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	0.88 [0.58, 1.32]
Infección herida	8	3750	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	0.96 [0.73, 1.25]
Sepsis abdominal	3	1268	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	0.67 [0.33, 1.37]
Hemorragia	5	3056	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	1.19 [0.78, 1.82]
Fallo anastomótico	5	2219	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	1.02 [0.63, 1.67]

Variable	Estudios	N	Método estadístico	Estimador
Trombosis venosa profunda	3	1282	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	1.55 [0.47, 5.12]
Reintervención	10	4543	Riesgo Relativo (M-H, Fijos, 95% CI)	1.21 [0.94, 1.56]
Mortalidad hospitalaria	14	5606	Riesgo Relativo (M-H, Fijos, 95% CI)	0.80 [0.53, 1.22]
Tiempo ingesta oral líquidos	6	2706	Diferencia media (IV, Fijos, 95% CI)	-0.75 [-0.94, -0.56]
Tiempo primer flato	4	1176	Diferencia media (IV, Fijos, 95% CI)	-0.50 [-0.72, -0.28]
Tiempo primer movimiento intestinal	7	3395	Diferencia media (IV, Fijos, 95% CI)	-0.57 [-0.69, -0.45]
Tiempo estancia hospitalaria	23	7315	Diferencia media (IV, Aleatorios, 95% CI)	-1.38 [-2.10, -0.66]
Reingreso	2	1545	Riesgo Relativo (M-H, Fijos, 95% CI)	0.70 [0.56, 0.87]

Los resultados más destacados relacionados con la intervención (tabla 34) son la ventaja de la cirugía abierta en la duración de la intervención y por el contrario la ventaja de la cirugía laparoscópica en términos de: reducción del tamaño de la incisión, reducción de la tasa de complicaciones intraoperatorias, el tiempo hasta la ingesta oral de líquidos, hasta el primer flato, hasta el primer movimiento intestinal y de estancia hospitalaria y la posibilidad de reingreso hospitalario en los 30 días siguientes a la intervención. En estas variables fue en las que se pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 34. Necesidad de quimioterapia

Variable	Estudios	N	Método estadístico	Estimador
dentro 28 días	8	1806	Odds Ratio (M-H, Fijos, 95% CI)	0.96 [0.76, 1.22]

En cuanto a la necesidad de quimioterapia, con los datos de 8 estudios y un total de 1806 pacientes analizados, no se demostró que hubiera diferencias entre la cirugía laparoscópica y la cirugía abierta.

Tabla 35. Resultados a largo plazo

Variable	Estudios	N	Método estadístico	Estimador
Recurrencia	11	3682	Hazard Ratio (Exp[(O-E) / V], Fijos, 95% CI)	0.95 [0.83, 1.08]
Supervivencia total	9	3973	Hazard Ratio (Exp[(O-E) / V], Fijos, 95% CI)	1.07 [0.96, 1.20]
Supervivencia libre enfermedad	3	2580	Hazard Ratio (Exp[(O-E) / V], Fijos, 95% CI)	0.96 [0.83, 1.10]
Complicaciones que requieren reingreso/reintervención	4	1998	Riesgo Relativo (M-H, Fijos, 95% CI)	0.95 [0.72, 1.27]

En ninguno de los resultados a largo plazo recogidos en nuestra revisión se demostró que alguna de las técnicas fuera superior a la otra. El resultado fue ligeramente favorable a la opción laparoscópica en términos de recurrencias, supervivencia total y complicaciones que requieren reingreso hospitalario o reintervención. Favorable a la cirugía abierta fue el resultado de supervivencia libre de enfermedad.

Serían necesarios más de 25.000 pacientes para que la diferencia mostrada en cuanto a recurrencia alcanzara significación estadística, siempre que la distribución de eventos entre alternativas se mantuviera igual que en los estudios realizados hasta la fecha.

Evaluación económica

Métodos

Se plantea la realización de una evaluación económica completa^{12,46} que compare la cirugía abierta con la cirugía asistida por laparoscopia en pacientes tratados de cáncer colorrectal con intención curativa. Entendemos por evaluación económica completa el análisis comparativo de las intervenciones alternativas en términos tanto de sus costes como de sus consecuencias para la salud. De la información obtenida sobre la efectividad clínica de la cirugía laparoscópica comparada frente a la cirugía abierta, parece evidente que un aspecto que debería ser utilizado para decidir entre ambas es el coste del procedimiento, teniendo en cuenta que los centros tengan los profesionales con la preparación necesaria para llevar a cabo las resecciones con intención curativa con un nivel de logro adecuado. En la actualidad se está realizando un estudio multicéntrico en nuestro país (PI 09-90453, Fondo de Investigación Sanitaria 2009, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad) que puede ayudar a resolver o al menos aclarar este aspecto.

De los ensayos clínicos aleatorios analizados previamente, en 6 de ellos se publicó^{26,43,47-50} información de los costes de la intervención. Con diferentes metodologías, conceptos de costes incluidos, número de pacientes y entornos sanitarios (Reino Unido, Italia, Corea y Australia), sus resultados son similares. En general el coste de quirófano es superior para cirugía laparoscópica, debido a mayor duración de la cirugía y al equipamiento necesario. En sentido contrario el coste de la estancia hospitalaria es inferior para laparoscopia. En cuanto a reoperaciones y complicaciones los estudios son divergentes. Con todo ello, además algún estudio incluye costes de quimio/radioterapia, seguimiento hasta 3 meses y costes indirectos, en cinco de los estudios el coste total calculado para la cirugía laparoscópica es superior al de la cirugía abierta. El estudio de King et al. 2006, obtiene el resultado opuesto, a pesar que el coste de la intervención es superior para la cirugía laparoscópica, cuando se tienen en cuenta los costes de quimio/radioterapia, seguimiento hasta los 3 meses y costes indirectos, el coste total de la cirugía laparoscópica es inferior al de la cirugía abierta. Se trata de un estudio realizado en Reino Unido con un total de 62 pacientes y en el que la mayor diferencia a favor de la cirugía laparoscópica se encontró en el postoperatorio incluyendo reintervenciones. Este parámetro pudiera estar sesgado en alguna medida, por el pequeño tamaño muestral.

A continuación se resumen los principales resultados de los ensayos clínicos con asignación aleatoria encontrados durante la búsqueda bibliográfica que incluían estudio de costes:

King 2006⁴⁹, estudio de costes hasta 3 meses de seguimiento, unidad monetaria libras esterlinas, estudio realizado en Reino Unido

Tabla 36.- Principales resultados estudio costes King et al. 2006

	Laparoscopia (n=41)	Abierta (n=19)	Diferencia % (IC 95)*
Quirófano (incluyendo preoperatorio y recuperación)	2885,7	1964,1	+46,9 (63,7;29,8)
Ingreso hospitalario	2277,8	2291,3	-0,6 (81,2;-94,8)
Postoperatorio incluyendo reoperaciones	287,2	1039,7	-72,4 (26,8;-237,2)
Quimio y radioterapia	175,5	176,5	-0,6 (71,9; -78,2)
Costes seguimiento hasta 3 meses	359,6	593,6	-39,4 (1,0; -84,5)
Costes indirectos	447,6	721,7	-38,0 (53,5; -136,2)
Coste total	6433,4	6786,9	-5,2 (31,9; -44,1)
Coste intervención* (incluye quirófano, ingreso y postoperatorio)	5450,7	5295,1	+2,9 (28,9; -76,6)

* Cálculos propios.

Braga 2005⁴⁷, estudio de costes hospitalarios durante la intervención, unidad monetaria euros, todos los cálculos son propios porque el estudio sólo presenta diferencias entre ambos grupos. Estudio realizado en Italia

Tabla 37. Principales resultados estudio costes Braga et al. 2005

	Laparoscopia (n=258)	Abierta (n=259)	Diferencia %
Quirófano (incluyendo preoperatorio y recuperación)	2693,73	1522,73	+76,9
Ingreso hospitalario	2335	2736	-14,7
Postoperatorio incluyendo reoperaciones	432,23	1073,37	-59,8
Coste intervención	5460,96	5332,10	+2,4

Braga 2007⁴⁸, estudio de costes hospitalarios para la intervención, de un subgrupo de pacientes (cáncer de recto) del anterior estudio (Braga 2005). Unidad monetaria euros. Todos los cálculos son propios porque el estudio sólo presenta diferencias entre ambos grupos. Estudio realizado en Italia

Tabla 38. Principales resultados estudio costes Braga et al. 2007

	Laparoscopia (n=83)	Abierta (n=85)	Diferencia %
Quirófano (incluyendo preoperatorio y recuperación)	3270,73	1522,73*	+114,8
Ingreso hospitalario	3103	3744	-17,2
Postoperatorio incluyendo reoperaciones	1242,71	1991,87	-59,8
Coste intervención	7616,44	7258,60	+4,9

* Por falta de datos para el cálculo hemos asumido el mismo coste base que en el estudio previo de los mismos autores.

Ng 2008⁴³, estudio de costes en pacientes con cáncer de recto bajo (< 5 cm margen anal), parece que los costes presentados son los de la intervención. Unidad monetaria dólares estadounidenses. Estudio realizado en Hong Kong.

Tabla 39. Principales resultados estudio costes Ng et al. 2008

	Laparoscopia (n=51)	Abierta (n=48)	Diferencia %
Coste total	9588	7517	+27,6

Norwood (ALCCaS)⁵⁰, análisis de costes de los pacientes intervenidos en uno de los hospitales participantes en el estudio ALCCaS (Australia). Unidad monetaria dólar australiano. La agrupación de costes es propia, diferenciado entre costes de quirófano y el resto que incluiría ingreso hospitalario y complicaciones durante el ingreso para realizar la intervención original. También presenta los costes excluyendo las conversiones.

Tabla 40. Principales resultados estudio costes Norwood et al.

	Laparoscopia (n=53)	Abierta (n=44)	Diferencia %
Quirófano	7465	5906	+26,4
Ingreso hospitalario	3038	3726	-18,5
Coste intervención*	10952	9916	+10,4
Coste intervención, excluyendo conversiones laparoscópicas	10111	9916	+2,0

* El coste de la intervención recogido es el expresado en la publicación, no suma igual que las componentes, porque estas en la publicación vienen recogidas en valor mediano, no medio.

Franks 2006 (CLASICC)²⁶, estudio de costes hasta 3 meses de la intervención, con un subgrupo de pacientes que dieron consentimiento (682 de 794) a participar en el sub-estudio económico. La unidad monetaria utilizada es la libra esterlina y el estudio está realizado en Reino Unido.

	Laparoscopia (n=452)	Abierta (n=230)	Diferencia % (IC 95)*
Quirófano (incluyendo preoperatorio y recuperación)	1703,94	1385,98	+22,9 (17,0; 29,1)
Ingreso hospitalario	2930,69	3176,52	-7,7 (-21,4; 5,9)
Postoperatorio incluyendo reoperaciones	762,08	553,11	37,8 (-60,0; 196,6)
Quimio y radioterapia	279,6	318,65	-12,2 (-39,0; 11,4)
Cuidados comunitarios	190,48	203,44	-6,4 (-26,82; 0,5)
Costes indirectos	1032,66	993,81	+3,9 (-30,8; 39,2)
Coste total	6899,63	6631,52	+4,0 (-10,4; 22,0)
Coste intervención* (incluye quirófano, ingreso y postoperatorio)	5396,71	5115,61	+5,5 (-15,1; 32,7)

* Cálculos propios.

A modo de resumen se puede señalar que el coste de la intervención mediante cirugía laparoscópica resulta ligeramente superior, entre un 2,4 y

un 10,4% al de la cirugía laparoscópica (El estudio de Ng et al. establece una mayor diferencia pero no sabemos que partidas de coste está incluyendo). Esta diferencia parece reducirse cuando se tienen en cuenta otros costes producidos tras el alta hospitalaria.

El cálculo del coste de ambas intervenciones que hemos utilizado para incluir en nuestro modelo, como puede verse en la tabla que se presenta a continuación, incluye los conceptos de tiempo de quirófano, necesidad de transfusión, duración del ingreso hospitalario, material quirúrgico necesario y además la necesidad de reingreso, reintervención.

Tabla 41. Cálculo de los costes de las intervenciones de cirugía abierta y laparoscópica

Concepto	Cirugía abierta	Laparoscópica	Fuente
Tiempo quirófano	143,74 min.	+44,60 min.	Ensayos y meta-análisis
Coste hora quirófano		989,98€	Contabilidad CM
Necesidad transfusión	10,4%	*0,95 RR	Ensayos y meta-análisis
Coste 2 pool plaquetas		700€	BOCM
Duración hospitalización	8,90 días	-1,38 días	Ensayos y meta-análisis
Coste día ingreso		493,99€	Contabilidad CM
Material quirúrgico	1033,13€	1554,77€	ParcTaulí y LaPaz
Total intervención	7890,44€	8467,15€	
Reingreso	19%	*0,70 RR	Ensayos y meta-análisis
Coste reingreso		2381€	GDR 183 BOCM
Reintervención	4%	*1,21 RR	Ensayos y meta-análisis
Coste reintervención		4909€	GDR 153 BOCM
Total	8539,19€	9021,42€	

RR.- riesgo relativo; BOCM.- boletín oficial Comunidad Madrid; CM.- Comunidad de Madrid; GDR.- grupos de diagnóstico relacionado.

Consideraciones sobre el cálculo del coste:

Para el cálculo del tiempo de quirófano se ha utilizado la información relativa al tiempo de cirugía de los ECAs, en lugar del tiempo de anestesia. Esto podría tener repercusión en el coste total, pero mínima sobre la diferencia de costes entre intervenciones, puesto que la diferencia media de tiempos, era en ambas variables de aproximadamente 45 minutos.

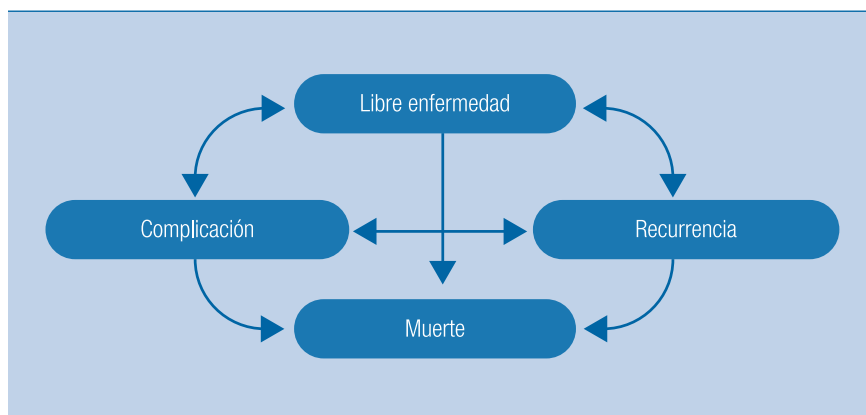
En el coste de transfusiones, se ha considerado que se utiliza Pool de plaquetas filtrado y dos unidades por paciente que necesita transfusión, igual en ambos grupos²³.

No podemos descartar la posibilidad de que esta forma de calcular el coste de la intervención no genere un problema de doble contabilidad en algunos casos. Esta posibilidad se manifiesta por duplicado respecto a las reintervenciones. Por un lado puede que estas tengan lugar durante el ingreso hospitalario en el que ocurre la intervención original, por tanto estaríamos contando dos veces el tiempo de estancia. También es posible que las

reintervenciones estén contadas también en el número de reingresos. Ambos aspectos sesgarían el resultado en contra de la cirugía laparoscópica, por ser el riesgo relativo de reintervenciones estimado, desfavorable a este tipo de intervención. En sentido contrario, el coste considerado para reintervención es el del GRD sin complicaciones, si se considera que cierto porcentaje de reintervenciones, similar entre grupos de comparación, tiene complicaciones, el coste estará sesgado a favor de la cirugía laparoscópica.

Una vez establecido el coste de las intervenciones evaluadas hay que estudiar la evolución temporal de los pacientes con cáncer colorrectal en función de la cirugía que hayan recibido, tanto en términos de utilización de recursos del sistema sanitario, como en consecuencias para la salud de los pacientes. Para realizar esta evaluación económica se desarrolla un modelo matemático que pretende reflejar la evolución de la enfermedad. El horizonte temporal considerado es el resto de la vida de los pacientes sometidos a resección curativa de cáncer colorrectal. Esta intervención determinará diferencias en tasa de complicaciones, mortalidad, calidad de vida, duración de la estancia hospitalaria y del tiempo de intervención y costes en el postoperatorio inmediato. Los aspectos fundamentales que se deben reflejar a largo plazo, en una patología como el cáncer son fundamentalmente supervivencia global y recurrencias de la enfermedad. Para ello se elabora un modelo de markov^{51,52} con cuatro estados de salud, figura 6, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia, reingreso hospitalario por complicaciones a largo plazo y muerte. Así tras el primer ciclo del modelo, en el que tendrá lugar la intervención, los estados relevantes para la enfermedad son permanecer sin enfermedad, sufrir una recurrencia de la enfermedad intervenida, necesitar un reingreso por una complicación relacionada con el procedimiento inicial y morir. Este último estado es el estado absorbente que no es abandonado por los individuos que lleguen a él.

Figura 7. Representación gráfica del modelo de markov



La perspectiva desde la que se realiza la evaluación es la del sistema sanitario. El horizonte temporal será contemplado será el resto de vida de los pacientes. Como ciclo se utilizará una duración de seis meses, utilizada en otras evaluaciones publicadas previamente⁵³.

Cuando se produce la recurrencia de la enfermedad, está puede ser local, metástasis, fundamentalmente en el hígado, o diseminada. En los dos primeros casos aproximadamente el 50% se puede tratar con una nueva cirugía. En el caso de enfermedad diseminada el tratamiento es la quimioterapia. Con ese case-mix, se ha calculado el coste de tratamiento de la recurrencia en 5.327,28 €. Aunque el pronóstico de los pacientes con recurrencia es peor que para los pacientes en los que se ha conseguido la curación de la enfermedad, en nuestro modelo no hemos diferenciado ambos grupos de pacientes. Esto se justifica porque en la supervivencia calculada a partir de los ensayos clínicos está incluida tanto la de los pacientes que padecen recaída de la enfermedad, como los que se mantienen libres de enfermedad.

Datos basales supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

La estructura del modelo requiere la incorporación de datos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad para el grupo control, que en nuestro caso es la cirugía abierta. Estos datos fueron obtenidos del ensayo clínico aleatorio con mayor seguimiento realizado en España³⁷, por considerarlo el que representará mejor la población de nuestro entorno sanitario. A partir de las gráficas de Kaplan-Meier incluidas en dicha publicación y mediante el software de tratamiento de imágenes xyExtract 5.1, se obtuvieron los datos que permiten calcular las curvas de supervivencia hasta 100 meses y por tanto las probabilidades de transición necesarias para el modelo. De este modo la probabilidad de seguir vivo en cada instante de tiempo vendrá determinado por la función

$$S(t) = 98,18 * e^{-0,0064t}$$

Del mismo modo la probabilidad de recurrencia la determinará la función:

$$R(t) = -12,661 * \ln(t) + 115,39, \text{ para } t > 6.$$

En ambas fórmulas el tiempo está expresado en meses.

A partir del periodo de 100 meses, asumimos, basándonos en el seguimiento de los ensayos clínicos y las curvas de supervivencia publicados en ellos, que los individuos que lleguen vivos estarán curados de la patología primaria y por tanto no sucederán nuevas recurrencias, sino que puede suceder un nuevo tumor primario y la causa de fallecimiento será la de la población general ajustada por edad.

Sobre esa curva de supervivencia basal se aplicó el Hazard ratio calculado mediante meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorios incluidos en la revisión de eficacia de la técnica, para estimar la supervivencia en el grupo de intervención (cirugía laparoscópica).

Figura 8. Hazard ratio supervivencia cirugía laparoscópica frente a abierta

Study or Subgroup	Abierta		Laparoscopia		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Braga 2011	91	254	75	240	7.083	41.466	14.2%	1.19 [0.87, 1.61]	
CLASICC	109	268	213	526	-1.612	72	24.6%	0.98 [0.78, 1.23]	
COLOR	125	542	128	534	-2.868	55.911	19.1%	0.95 [0.73, 1.23]	
COST	95	428	91	435	4.364	46.27	15.8%	1.10 [0.82, 1.47]	
Lacy 2002 (C)	50	102	38	106	8.582	21.992	7.5%	1.48 [0.97, 2.24]	
Leung (C) b	40	170	38	167	3.643	19.498	6.7%	1.21 [0.77, 1.88]	
Li 2011	19	59	23	66	0.679	10.405	3.6%	1.07 [0.58, 1.96]	
Liang 2011	0	0	0	0	-3.075	17.746	6.1%	0.84 [0.53, 1.34]	
Ng 2008	17	36	12	40	3.442	7.23	2.5%	1.61 [0.78, 3.34]	
Total (95% CI)		1859		2114			100.0%	1.07 [0.96, 1.20]	
Total events	546		618						

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 6.65$, $\text{df} = 8$ ($P = 0.57$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.18$ ($P = 0.24$)

Figura 9. Hazard ratio recurrencia cirugía laparoscópica frente a abierta

Study or Subgroup	Abierta		Laparoscopia		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Braga 2011	71	206	63	209	-5.296	33.498	15.0%	0.85 [0.61, 1.20]	
CLASICC	0	0	0	0	1.692	36.523	16.4%	1.05 [0.76, 1.45]	
COLOR	92	542	105	534	8.555	49.067	22.0%	1.19 [0.90, 1.57]	
COST	84	428	76	435	-6.048	40.099	18.0%	0.86 [0.63, 1.17]	
Lacy 2002 (C)	29	102	18	106	-6.684	11.996	5.4%	0.57 [0.33, 1.01]	
Leung(C)b	30	170	37	167	3.09	16.749	7.50%	1.20 [0.74, 1.94]	
Li 2011	10	59	10	66	-0.625	5	2.29%	0.88 [0.37, 2.12]	
Liang 2007	29	134	23	135	-3.259	12.827	5.8%	0.78 [0.45, 1.34]	
Lujan 2009	15	96	11	97	-0.331	6.45	2.9%	0.95 [0.44, 2.06]	
Ng 2008	17	36	12	40	-1.225	4.238	1.99%	0.75 [0.29, 1.94]	
Pascual 2010	13	60	12	60	-0.968	6.24	2.8%	0.86 [0.39, 1.68]	
Total (95% CI)		1833		1849			100.0%	0.95 [0.83, 1.08]	
Total events	390		367						

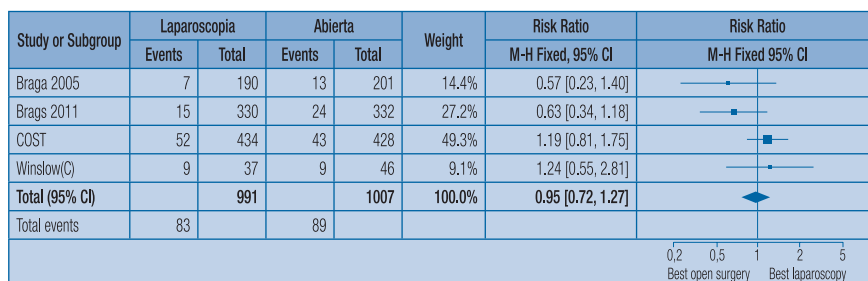
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 8.49$, $\text{df} = 10$ ($P = 0.58$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.74$ ($P = 0.46$)

De acuerdo al supuesto anteriormente mencionado estos riesgos estarán vigentes durante un periodo de 100 meses, 17 ciclos de nuestro modelo. A partir de ese instante hemos asumido que los supervivientes estarán curados del cáncer colorrectal.

Para el reingreso por motivos relacionados con la intervención inicial, se ha tenido en cuenta la información de complicaciones a largo plazo pro-

porcionada en tan sólo 4 ensayos clínicos^{24,25,33,54}. La mayoría de estas complicaciones tardías se deben a obstrucciones intestinales (1/4) y hernias incisionales (3/4), por lo tanto el coste de estos reingresos se ha calculado como una combinación de los GRD 159, 160, 180 y 181, siendo el coste asignado a este evento de 3.283,63 €. Hemos asumido que estas complicaciones tardías relacionadas con la intervención pueden producirse durante un plazo de 5 años desde el momento de la cirugía inicial. La probabilidad semestral en el grupo de cirugía abierta, estimada a partir de los cuatro estudios indicados ha sido de 0,011. Para el grupo de cirugía laparoscópica se ha calculado el riesgo relativo de sufrir este evento, con la información recuperada de los ensayos clínicos incluidos en la revisión, como puede verse en la figura 9.

Figura 10. Riesgo relativo de complicaciones a largo plazo



Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 4.69$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.20$); $I^2 = 36\%$
 Test for overall effect $Z = 0.32$ ($P = 0.75$)

Para el seguimiento de los pacientes intervenidos se ha utilizado el propuesto en la oncoguía de colon, compuesto por control clínico y CEA cada 3 meses durante los dos primeros años y cada 6 meses hasta los 5 años, colonoscopia durante el 1 año y posteriormente cada 3-5 años y eco/TC semestral los dos primeros años y hasta los cinco años anual.

Utilidades

La información relativa a la calidad de vida de los pacientes con cáncer colorrectal es limitada en nuestro entorno sanitario. En un informe⁵⁵ reciente realizado para el Ministerio de Sanidad se comparó en una pequeña muestra la calidad de vida tras la intervención mediante cirugía laparoscópica y cirugía abierta hasta seis meses de seguimiento mediante el cuestionario EQ-5D. No se encontraron diferencias ni a los 30 días, ni a los 3 meses, ni a los 6 meses entre ambas intervenciones. La puntuación antes de la intervención fue de 0,77 (0,24), al mes fue de 0,72 (0,29), y a los 3 y 6 meses fue 0,85 (0,22). La mayor limitación de este trabajo es su pequeño tamaño muestral, 15 individuos por grupo. Sus resultados son similares a los utilizados en otro informe⁵⁶ de cribado de cáncer colorrectal, para cáncer en estadio

temprano 0,74, obtenidos con una muestra de 50 individuos. Al igual que para el caso de los costes, el estudio multicéntrico que se está desarrollando en nuestro país también recoge información de calidad de vida con EQ-5D. Fuera de nuestro entorno sanitario, se calcularon las diferencias en calidad de vida de los pacientes tratados mediante cirugía laparoscópica y abierta en una submuestras de pacientes suecos del ensayo clínico COLOR⁵⁷. Sobre una muestra de 130 pacientes con laparoscopia y 155 con cirugía abierta, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 2, 4 y 12 semanas de seguimiento en el sistema descriptivo EQ-5D a pesar de que la evolución a las 2 (-0,077 frente a -0,137) y 4 (+0,025 frente a -0,012) semanas es ligeramente favorable a la cirugía laparoscópica, igualándose a las 12 semanas (+0,111 frente a +0,111). Además la evolución en el tiempo es similar a la descrita en el informe de Soriano M et al. Inmediatamente después de la intervención la puntuación de calidad de vida disminuye y a los tres meses alcanza su máximo. Las puntuaciones de todas estas publicaciones son parecidas a las obtenidas y utilizadas en estudios previos^{58,59}.

A la vista de todas estas fuentes se ha decidido utilizar las puntuaciones de calidad de vida indicadas en la tabla 17, en nuestro modelo:

Tabla 42. Puntuaciones de calidad de vida utilizadas en la evaluación económica

Estado	Calidad de vida	
Cáncer colorrectal	0,77	
Intervención quirúrgica (ciclo 6 meses)	Abierta	Laparoscópica
	0,401	0,409
Supervivencia libre enfermedad	0,85	
6 meses previos a fallecimiento	0,25	

Análisis de sensibilidad

Una vez obtenidos los resultados para el caso base, entendido como aquel que incorpora los que hemos considerado como mejores estimadores para cada uno de los parámetros, del modelo descrito se estudió como afectaba al resultado de la evaluación económica la incertidumbre asociada a esos estimadores^{60,61}. Para ello en primer lugar se realizó un análisis para cada una de las variables incluidas en la evaluación utilizando los límites superior e inferior del intervalo de confianza al 95% como parámetros del modelo. Esto permite identificar cuales son los parámetros que mayor influencia sobre el resultado están ejerciendo y que convendría establecer de forma más precisa. El resultado de este análisis se presenta de forma gráfica mediante un diagrama de tornado.

En segundo lugar se evalúa la principal asunción del modelo. Esta consiste en considerar el estimador puntual obtenido en el meta-análisis como la mejor estimación disponible, cualquiera que sea su intervalo de confianza.

En el análisis de sensibilidad consideraremos que cuando el intervalo de confianza del estimador de un riesgo relativo o un Hazard ratio incluya el valor uno, esto significa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, utilizaremos como valor del estimador uno, es decir igualdad entre el tratamiento.

Por último, se ha realizado análisis de sensibilidad probabilístico⁶², lo que implica utilizar en el modelo las variables como distribuciones de probabilidad y no como valores fijos. Así cada variable puede adoptar un valor distinto en cada simulación en función del azar. Hemos utilizado las distribuciones más habituales beta para probabilidades, lognormal para riesgos relativos, normal para utilidades y triangulares para costes. Se realizaron 10.000 simulaciones de Montecarlo, generando números aleatorios que proporcionen diferentes valores a las distribuciones utilizadas en los parámetros incluidos en el modelo. Los resultados de este análisis de la incertidumbre se presentarán mediante nube de puntos para cada resultado de la simulación obtenido, en plano coste-efectividad, con el eje de efectividad medido tanto en años de vida ganados, como años de vida ajustados por calidad ganados. A su vez estos resultados se transformarán en curvas de aceptabilidad en las que se expresa la probabilidad que tiene cada una de las alternativas evaluadas de ser la mejor opción (más eficiente), en función de la disponibilidad a pagar por unidad de resultado de salud evaluado.

En todo la elaboración del modelo⁶³ se atendió en la medida de lo posible las recomendaciones de buena práctica de la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación en Resultados (ISPOR)⁶⁴. Los flujos de costes y efectos de salud que tienen lugar en diferentes momentos temporales fueron actualizados al valor del año base, utilizando una tasa de descuento del 3%, propuesta por un panel de expertos españoles¹³. La perspectiva adoptada para el análisis fue la del sistema público de salud, como financiador de los servicios sanitarios.

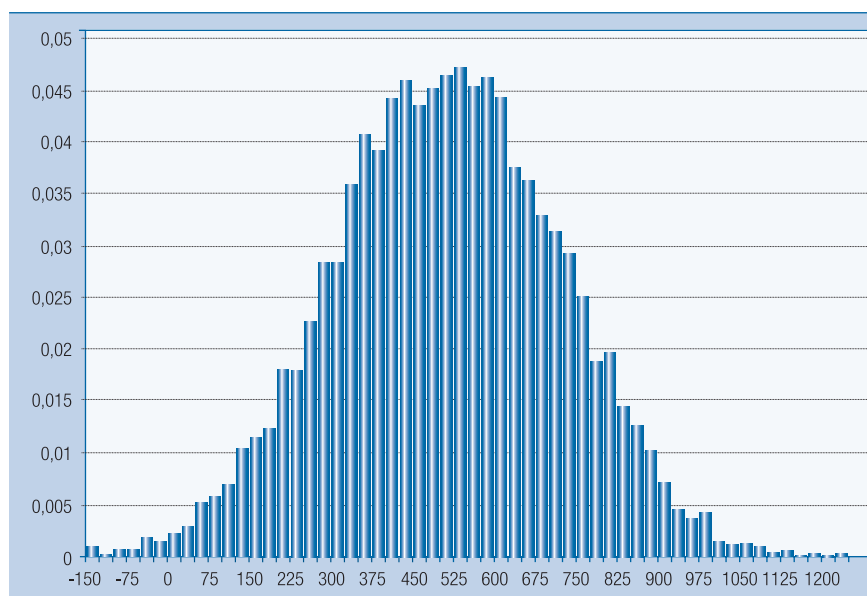
Resultados

El coste del ingreso para realizar la intervención mediante cirugía laparoscópica es 576,71€ superior al de la cirugía abierta. Esta cantidad es un 7,3% del coste de la última, que estaría en sintonía con los estudios previamente aludidos. Cuando se incluye el periodo inmediato tras el alta la diferencia se reduce hasta 482,23€ (5,6%), también acorde a lo que se intuía en los trabajos publicados.

El análisis de la diferencia de costes totales (intervención más seguimiento inmediato tras alta hospitalaria) entre ambas intervenciones realiza-

do con 10.000 simulaciones de Montecarlo, figura 11, muestra que el intervalo de credibilidad al 95% se sitúa entre 100 y 925 euros. Esto significa que en 9.500 de las 10.000 simulaciones que hemos realizado para nuestro modelo, la diferencia de costes entre cirugía laparoscópica y abierta se encontró en el rango de 100 a 925 €. Lo que indica que con los parámetros considerados es bastante acertado indicar que la cirugía laparoscópica tiene un coste superior a la cirugía abierta. En nuestra evaluación en menos del 1% de los casos el coste de la cirugía abierta fue superior a la alternativa laparoscópica.

Figura 11.- Análisis diferencia de costes entre laparoscopia y cirugía abierta, 10.000 simulaciones



En el caso base de nuestro modelo, aquel que ha utilizado las mejores estimaciones para cada uno de los parámetros incluidos, el coste esperado medio para los pacientes tratados mediante cirugía abierta de cáncer colorrectal es de 14.335 € frente a un coste esperado medio de 14.810 € si la intervención se realiza mediante cirugía laparoscópica. Por lo tanto el coste incremental es de 475 €. Este coste incremental es prácticamente idéntico a la diferencia de costes establecida considerando la intervención quirúrgica y el periodo inmediato tras el alta de dicha intervención (482 €).

Los resultados en salud esperados con ese consumo de recursos son de 8,81 años de vida y 7,48 años de vida ajustados por calidad, para la cirugía abierta. Para cirugía laparoscópica 9,14 años de vida y 7,78 años de vida

ajustados por calidad. Lo que supone un incremento de 0,33 años de vida y 0,30 años de vida ajustados por calidad con la segunda frente a la primera.

Estos resultados implican razones coste-efectividad incremental de 1.422 € por año de vida ganado y 1.598 € por año de vida ajustado por calidad ganado, con la cirugía laparoscópica frente a la cirugía abierta. Estas cifras pueden considerarse aceptables para el sistema de salud español.

Tabla 43. Resultados de la evaluación económica

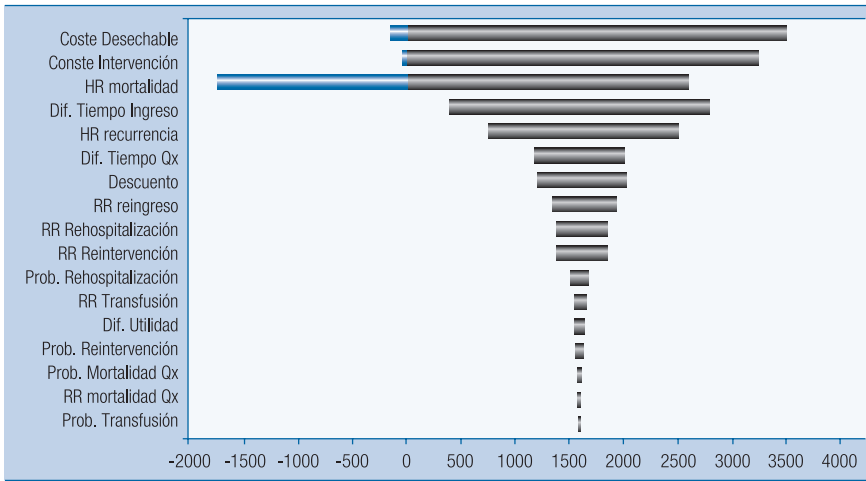
	Costes	ΔΔ C	Años vida	Δ AV	ICER	AVAC	Δ AVAC	ICER
Abierta	14336		8,81			7,48		
Laparoscópica	14811	475,12	9,14	0,33	1422	7,78	0,30	1598

Cuando se evalúa como afecta la incertidumbre individual de los parámetros sobre el resultado del modelo, se comprueba que la diferencia de costes entre la intervención laparoscópica y abierta desaparece, la primera podría convertirse en una opción dominante sobre la segunda. Es decir, la opción de cirugía laparoscópica obtendría mejores resultados de eficacia en términos de años de vida ajustados por calidad y lo haría con un coste inferior al de la cirugía abierta. Esto podría alcanzarse con una reducción de precio del material quirúrgico no reutilizable, que lo situara al nivel del de la cirugía abierta. Por el contrario si el Hazard ratio de la supervivencia si situara dentro del intervalo de confianza estimado, que resulta favorable a la cirugía abierta, esta alternativa se convertiría en una opción dominante sobre la cirugía laparoscópica.

El resto de parámetros incluidos en el modelo, de manera individual, no producen una variación significativa en el resultado de nuestra evaluación económica. Como puede comprobarse en la figura 12, la razón coste-efectividad incremental oscila entre 500 y 3.500 € por año de vida ajustado por calidad.

Un aspecto interesante también evaluado mediante análisis de sensibilidad fue el supuesto de considerar como verdadero valor de los parámetros en el caso base, el valor del estimador puntual obtenido en el meta-análisis. Si esta asunción se relaja para considerar que cuando no se demuestra diferencia estadísticamente significativa entre intervenciones existe igualdad, el resultado de la evaluación económica cambia considerablemente. De este modo la razón coste-efectividad incremental se eleva hasta 64.037 € por año de vida ajustados por calidad cuando se considera que riesgos relativos y Hazard ratios toman el valor de la unidad cuando el intervalo de confianza incluye el uno. Si de manera adicional se adopta la convención de que la calidad de vida tras ambas intervenciones es también idéntica, puesto que tampoco se han podido demostrar diferencias estadísticamente significativas, la cirugía laparoscópica se convierte en una opción dominada por la cirugía

Figura 12. Diagrama de tornado en años de vida ajustados por calidad



abierta, es decir obtendría peores resultados de salud que la cirugía abierta y además implicaría un mayor consumo de recursos para el sistema sanitario.

En el análisis de sensibilidad probabilístico estos resultados se muestran poco afectados por la incertidumbre estadística asociada a los parámetros incluidos en el modelo.

De este modo en la figura 13 puede comprobarse que realizadas las 10.000 simulaciones del análisis de sensibilidad probabilístico, en un 86,13% la alternativa de cirugía laparoscópica resulta más cara y logra más eficacia en términos de años de vida que la cirugía abierta, el 9,52% es más cara pero consigue menos años de vida, otro 1,24% resultó más barata y obtuvo menos años de vida y el restante 3,11% fue más barata y obtuvo más años de vida. Es decir con los supuestos que hemos introducido en el modelo prácticamente en un 90% de las simulaciones la eficacia de la cirugía laparoscópica es superior a la cirugía abierta en términos de años de vida ganados.

Esto se transforma, como puede observarse en la figura 14, en que a partir de una disposición a pagar de 1.500 € por año de vida ganado, la opción de cirugía laparoscópica tenga más probabilidad de ser la opción más eficiente. Esta probabilidad alcanza un 87,8% cuando para una disposición a pagar de 20.000 € por año de vida ganado.

De forma análoga a lo que sucedía en años de vida ganados, sucede en términos de años de vida ajustados por calidad. En un 86,56% de las simulaciones la opción de laparoscopia resulta más cara y más efectiva, por un 9,09% en que tiene mayor coste pero menos eficacia, un 1,23% en que resultó más barata y menos eficaz y un 3,12% en que fue más barata y más eficaz.

Figura 13. Plano coste-efectividad en años de vida ganado, 10.000 simulaciones

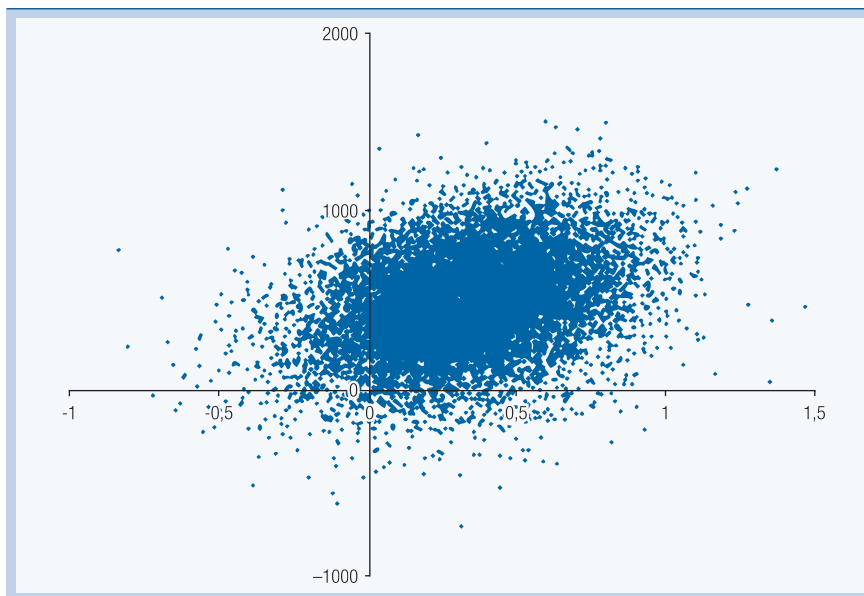


Figura 14. Curva de aceptabilidad de coste efectividad en años de vida ganados

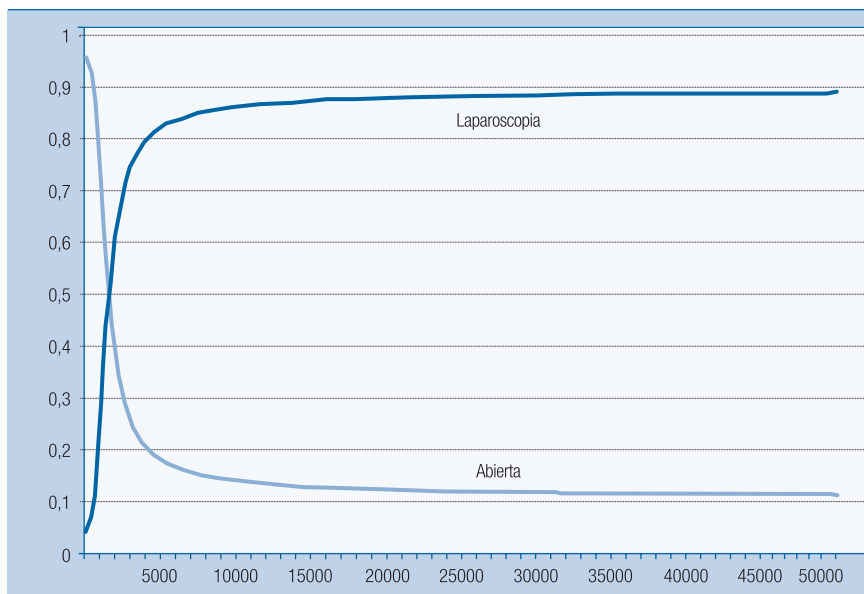


Figura 15. Plano coste-efectividad en AVACs, 10.000 simulaciones

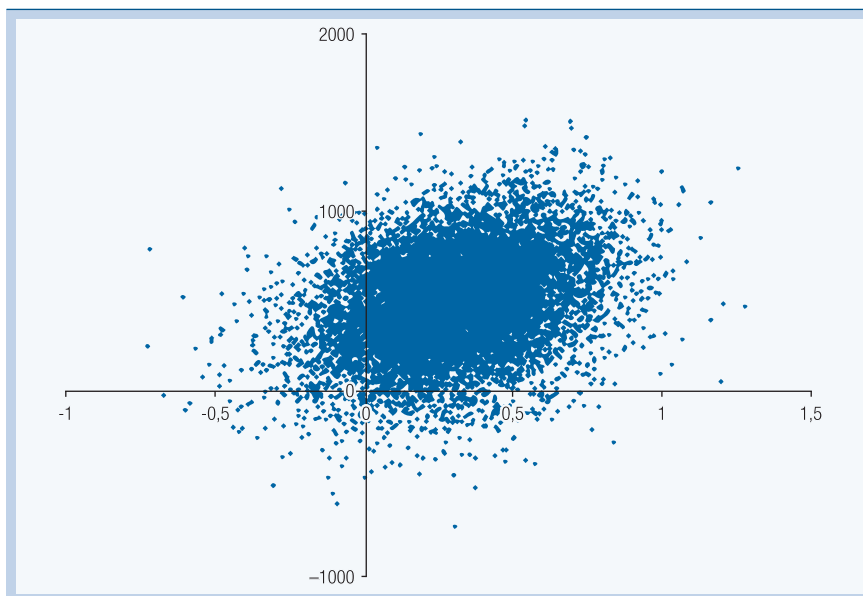
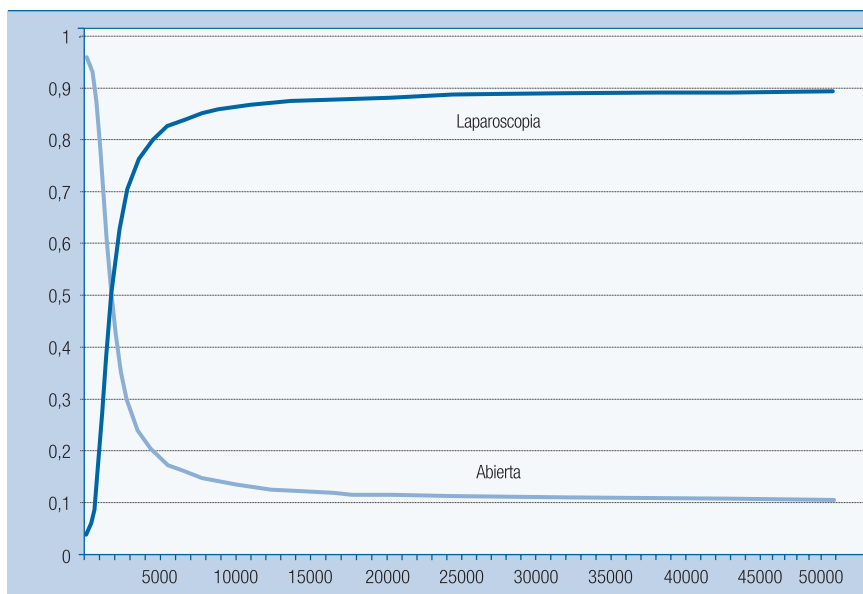


Figura 16. Curva de aceptabilidad de coste efectividad en AVACs



En la curva de aceptabilidad, figura 16, puede verse como la cirugía laparoscópica se convierte en la opción con más probabilidad de ser eficiente a partir de una disponibilidad a pagar de 1.650 € por año de vida ajustado por calidad. Cuando la disposición a pagar alcanza los 20.000 €/AVAC la cirugía laparoscópica tiene una probabilidad de 88% de ser la opción más eficiente.

Discusión

El tratamiento de cáncer colorrectal mediante cirugía laparoscópica ha demostrado que puede lograr resultados a largo plazo no inferiores a los alcanzados mediante cirugía abierta, en términos de supervivencia libre de enfermedad, recurrencias y supervivencia global. Esto coincide con lo señalado en revisiones sistemáticas previas^{16,17,65}, aunque se ha incorporado la nueva información aparecida de mayor seguimiento de algunos estudios y de nuevos estudios publicados. Si bien los resultados conseguidos por la intervención laparoscópica no han podido demostrar ser superiores, para lo que sería necesario un tamaño muestral muy elevado si los futuros estudios presentaran resultados similares a los ya publicados, parece que tampoco son inferiores a los logrados con la cirugía abierta. La creación e integración de registros de cáncer colorrectal a nivel nacional permitiría alcanzar el suficiente tamaño de muestra que establezca superioridad de alguna de las dos intervenciones. También la creación de estos registros si incluyeran cuestionarios de calidad de vida, deberían permitir establecer si la mejora intuida con la cirugía laparoscópica a en inmediato postoperatorio se confirma. Con esta premisa, resulta fundamental conocer cual es el coste de ambas intervenciones de forma que se puedan utilizar los recursos del sistema público de salud de la manera más eficiente. En este aspecto los diferentes centros hospitalarios desempeñan un papel fundamental en el conocimiento de sus propias estructuras de costes, así como la disposición de profesionales con el entrenamiento adecuado para conseguir el nivel de resultados de los ensayos clínicos considerados. También aportará información relevante en este sentido el estudio multicéntrico que se está desarrollando en la actualidad en nuestro país.

Con la información disponible, el coste estimado de la intervención mediante cirugía laparoscópica es superior en aproximadamente 590 € (un incremento del 7,3%) al estimado para la cirugía abierta. Este incremento porcentual estimado se corresponde con los estimados en otros entornos sanitarios previamente^{26,43,47-50}. Este mayor coste se debe al instrumental quirúrgico y mayor duración de la cirugía, compensado en parte por la menor duración de la estancia postoperatoria. Una de las posibilidades de reducir esta diferencia sería con la mejor selección de los pacientes y mayor experiencia y destreza de los equipos quirúrgicos que disminuyera la proporción de conversiones a cirugías abiertas. Así en un estudio de costes realizado con una submuestras de pacientes del ensayo CLASSIC²⁶, se demuestra que el coste de la cirugía laparoscópica exitosa es similar o incluso ligeramente inferior al de la cirugía abierta. Si tenemos en cuenta el periodo inmediato

tras el alta, la mayoría de los ensayos clínicos consideran 3 meses, se reduce hasta 480 € (+5,6%), por el menor número de reingresos que son necesarios tras la cirugía laparoscópica, que sin embargo demanda mayor número de reintervenciones.

Si se analiza el resultado global del modelo de evaluación económica, el incremento de costes esperados del tratamiento y posteriores cuidados necesarios por laparoscopia es aproximadamente 475 € superior al del tratamiento mediante cirugía abierta. Esto supone un 3,3% de incremento respecto al tratamiento con la opción de cirugía abierta, 14.335 €. Esta diferencia es similar en valor absoluto a la derivada de la propia intervención quirúrgica. Con este coste adicional se logra una mejora esperada de aproximadamente cuatro meses ajustados por calidad, lo que implica que cada año de vida ajustado por calidad que ganamos supondría para el sistema sanitario público en torno a 1.600 €. Estos resultados se producen por que los estimadores puntuales de riesgo de recurrencia y supervivencia total son ligeramente favorables a la cirugía laparoscópica, aunque estadísticamente no se han demostrado diferencia entre ambas intervenciones. Estos resultados se mostraron sensibles a los parámetros individuales de coste de la intervención y supervivencia global relativa. En el primer caso si la diferencia de coste entre alternativas se reduce sale favorecida la cirugía laparoscópica, en el segundo parámetro la reducción de diferencias favorece a la cirugía abierta. Cuando suponemos que los resultados a largo plazo son idénticos, la diferencia en costes se mantiene más o menos en 475 €, pero la diferencia en resultado de salud desaparece, excepto una ligera disminución de la mortalidad quirúrgica lograda por la intervención mediante laparoscopia, con lo cual la razón coste-efectividad incremental ascendería a 65.000 € por AVAC, más del doble de lo tradicionalmente admitido^{66,67} como financiable por nuestro sistema de salud. Bajo esto supuestos la intervención mediante laparoscopia sólo se justificaría si los beneficios a corto plazo de la intervención demuestran su relevancia en términos de mejora en la calidad de vida, que no han podido ser demostrado, menores costes indirectos si contemplamos una perspectiva social, o necesidades organizativas de utilización de camas hospitalarias.

Sin embargo estos resultados tan variables no se transforman en incertidumbre en el análisis de sensibilidad probabilístico, en el cual la probabilidad de que la cirugía realizada mediante laparoscopia, roza el 90% de ser la opción más eficiente a partir de una disponibilidad a pagar de 20.000 € por AVAC.

Por tanto parece ser que la opción laparoscópica es una alternativa a la cirugía abierta en resección colorrectal, pero puede tratarse de una decisión a adoptar a nivel meso, puesto que cada centro hospitalario tendrá mejor conocimiento de las destrezas, habilidades y nivel de resultado de sus equipos

quirúrgicos en el desempeño de cirugía colorrectal mediante laparoscopia o cirugía abierta. En función de ello, del número de intervenciones, que debe ser el suficiente para lograr resultados óptimos en una cirugía tan demandante como la laparoscopia y los costes de adquisición de los instrumentales necesarios que pueda conseguir su hospital podrán optar por la opción más adecuada.

Conclusiones

La cirugía abierta y la asistida mediante laparoscopia para cáncer de colon y recto han demostrado resultados similares a largo plazo en cuanto a recurrencia y supervivencia. Por lo tanto la decisión entre una u otra deberá adoptarse en función por un lado de la disponibilidad de recursos humanos y de equipamiento de los centros. Por otro lado de los costes de ambas intervenciones, estos dependerán en gran medida de las estructuras de costes de los hospitales y de los resultados obtenidos por sus equipos profesionales en ambas técnicas.

El coste de la intervención mediante laparoscopia es superior al de la cirugía abierta por el mayor tiempo quirúrgico e instrumental desechable necesario. En parte este incremento en el coste es compensado con reducciones debidas a la menor duración del ingreso hospitalario y el menor número de reingresos tras el alta hospitalaria.

Si el nivel de resultado alcanzado por los profesionales que realizan cirugía laparoscópica es similar al de los ensayos clínicos aleatorios disponibles en la literatura, la cirugía laparoscópica para el tratamiento de cáncer colorrectal puede considerarse una intervención eficiente desde la perspectiva del sistema sanitario.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline a través de Pubmed

1. “Colorectal Neoplasms”[Mesh]
2. “Laparoscopy”[Mesh]
3. “Colectomy”[Mesh]
4. “Colorectal Surgery”[Mesh]
5. “General Surgery”[Mesh])
6. 2 OR 3 OR 4 OR 5
7. 1 AND 6
8. “Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh]
9. “Randomized Controlled Trial”[Publication Type]
10. “Random Allocation”[Mesh]
11. “Double-Blind Method”[Mesh]
12. “Single-Blind Method”[Mesh]
13. “Clinical Trial”[Publication Type]
14. “Clinical Trials as Topic”[Mesh]
15. (clinic\$ adj trial\$1)
16. (singl\$ OR doubl\$ OR treb\$ OR tripl\$) adj (blind\$3 OR mask\$3)
17. “Placebos”[Mesh]
18. Placebo\$[Title/Abstract]
19. Randomly allocated[Title/Abstract]
20. (allocated adj2 random)
21. 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20
22. Review of reported cases[Publication Type]
23. Review, multicase[Publication Type]
24. “Letter”[Publication Type]
25. “Historical Article”[Publication Type]
26. Case report[Title/Abstract]
27. 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26
28. 21 NOT 27
29. 7 AND 28
30. Limits: Humans, Publication Date from 2005

Embase

1. ‘laparoscopy’/exp
2. ‘colon resection’/exp

3. 'colorectal surgery'/exp
4. 'open surgery'
5. 1 OR 2 OR 3 OR 4
6. 'colorectal tumor'/exp
7. 'colorectal cancer'/exp
8. 'colon cancer'/exp
9. 'colon tumor'/exp
10. 'rectum cancer'/exp
11. 'anus cancer'/exp
12. 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
13. 5 AND 12
14. [randomized controlled trial]/lim
15. 13 AND 14
16. [humans]/lim AND [2005-2011]/py
17. 15 AND 16

SCOPUS

((((TITLE-ABS-KEY(laparoscopy) OR TITLE-ABS-KEY ("colon resection") OR TITLE-ABS-KEY ("colorectal surgery") OR TITLE-ABS-KEY ("open surgery")))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("colorectal tumor") OR TITLE-ABS-KEY ("colorectal cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("colon cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("colon tumor") OR TITLE-ABS-KEY ("rectum cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("anus cancer")))) AND (TITLE-ABS-KEY ("randomized controlled trial")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR,2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2008) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2007) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2006) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2005)) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Humans") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Randomized controlled trial"))

CRD

1. (laparoscopy) OR (colorectal surgery) OR (open surgery) OR (colon resection) OR (colectomy)
2. (colorectal (neoplasms OR tumor OR cancer)) OR (Intestine, Large) OR (Rectal Neoplasms) OR (Colonic Neoplasms)
3. #1 AND #2
4. (randomized controlled trials)
5. #3 AND #4

Cochrane Library Plus

1. "COLORECTAL NEOPLASMS" OR "COLORECTAL CANCER" OR "RECTAL NEOPLASMS" OR "RECTAL CANCER"
2. "OPEN SURGERY" OR "LAPAROSCOPI*" OR "COLECTOMY"
3. #1 AND #2
4. "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"
5. #3 AND #4

TRIP database

(laparoscop* OR surgery OR surgical OR (open surgery)) AND (colorect* (neoplasm* OR cancer OR tumor)) AND (randomized controlled trials).

Anexo 2. Publicaciones excluidas tras la lectura del texto completo y motivo de exclusión

Referencia	Motivo exclusión
Ahad S, Figueredo EJ. Laparoscopic colectomy. MedGenMed. 2007 May 16;9(2):37.	No se trata de un ensayo clínico aleatorio, sino de un artículo de indicación de la colectomía laparoscópica.
Allardyce RA, Bagshaw PF, Frampton CM, Frizelle FA, Hewett PJ, Rieger NA, Smith S, Solomon MJ, Stevenson AR. The Australasian laparoscopic colon cancer study. ANZ J Surg. 2008 Oct;78(10):832-3.	No presenta resultados, se trata de una explicación del protocolo y las dificultades encontradas durante el estudio.
Arteaga González, I., Díaz Luis, H., Martín Malagón, A., López-Tomassetti Fernández, E. M., Arranz Duran, J., & Carrillo Pallares, A. (2006). A comparative clinical study of short-term results of laparoscopic surgery for rectal cancer during the learning curve. International Journal of Colorectal Disease, 21(6), 590-595.	Tamaño muestra < a 25 pacientes en al menos uno de los grupos.
Balmaña J, Castells A, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v78-81.	No se trata de un Ensayo Clínico Aleatorio, sino de una Guía de Práctica Clínica.
Berglund A, Cedermark B, Glimelius B. Is it deleterious to delay the start of adjuvant chemotherapy in colon cancer stage III? Ann Oncol. 2008 Feb;19(2):400-2.	Es una carta al editor.
Bjöholt, I., Janson, M., Jönsson, B., & Haglind, Eva. (2006). Principles for the design of the economic evaluation of COLOR II: an international clinical trial in surgery comparing laparoscopic and open surgery in rectal cancer. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 22(1), 130-135.	Protocolo de la evaluación económica del ECA COLOR II.
Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Di Carlo V. Open right colectomy is still effective compared to laparoscopy: results of a randomized trial. Ann Surg. 2007 Dec;246(6):1010-4	Es posible que sea el análisis de subgrupos de cirugía derecha de colon del ECA Braga 2011.
Braga M, Frasson M, Zuliani W, Vignali A, Pecorelli N, Di Carlo V. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open left colonic resection. Br J Surg. 2010 Aug;97(8):1180-6.	Análisis de subgrupo de cirugía de colon izquierdo del ECA Braga 2011.
Buunen, M, Bonjer, H J, Hop, W C J, Haglind, E, Kurlberg, G., Rosenberg, J., Lacy, A M, et al. (2009). COLOR II. A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for rectal cancer. Danish Medical Bulletin, 56(2), 89-91.	Protocolo del Ensayo clínico aleatorio COLOR II.
Cheung HY, Chung CC, Tsang WW, Wong JC, Yau KK, Li MK. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. Arch Surg. 2009 Dec;144(12):1127-32	Tamaño muestra < a 25 pacientes en al menos uno de los grupos.
Chung, C. C., Ng, D. C. K., Tsang, W. W. C., Tang, W. L., Yau, K. K. K., Cheung, H. Y. S., Wong, J. C. H., et al. (2007). Hand-assisted laparoscopic versus open right colectomy: a randomized controlled trial. Annals of Surgery, 246(5), 728-733.	ECA compara cirugía abierta frente a laparoscópica asistida manualmente.
Fujita T. Levels of evidence for laparoscopic surgery for colorectal cancer. J Am Coll Surg. 2011 Feb;212(2):269-70	Se trata de un carta al editor.
Gall, C. A., Weller, D., Esterman, Adrian, Pilotto, L., McGorm, Kelly, Hammett, Zoe, & Wattoo, D. (2007). Patient satisfaction and health-related quality of life after treatment for colon cancer. Diseases of the Colon and Rectum, 50(6), 801-809.	Ensayo clínico aleatorio que estudia la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal seguidos por cirujano o médico familia.
Gianotti L, Nespoli L, Rocchetti S, Vignali A, Nespoli A, Braga M. Gut oxygenation and oxidative damage during and after laparoscopic and open left-sided colon resection: a prospective, randomized, controlled clinical trial. Surg Endosc. 2011 Jun;25(6):1835-43	Tamaño muestral < 25 individuos en al menos uno de los grupos.

Referencia	Motivo exclusión
Hammer, J. H., Basse, L., Svendsen, M. N., Werther, K., Brünner, N., Christensen, I. J., & Nielson, H. J. (2006). Impact of elective resection on plasma TIMP-1 levels in patients with colon cancer. <i>Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland</i> , 8(3), 168-172.	ECA que evalúa la influencia del nivel TIMP-1 en la recurrencia en cáncer colorrectal.
Hyman NH. Short-term end points of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2006; 366: 1089-90	Editorial sobre otro artículo.
Ishikawa, M., Nishioka, M., Hanaki, N., Miyauchi, T., Kashiwagi, Y., & Miki, H. (2007). Colorectal resection by a minilaparotomy approach vs. conventional operation for colon cancer. Results of a prospective randomized trial. <i>Hepato-Gastroenterology</i> , 54(79), 1970-1975.	ECA que evalúa la minilaparotomía realizada mediante laparoscopia o no, frente a la cirugía abierta.
Janson M, Edlund G, Kressner U, Lindholm E, Pålman L, Skullman S, Anderberg B, Haglind E. Analysis of patient selection and external validity in the Swedish contribution to the COLOR trial. <i>Surg Endosc</i> . 2009 Aug;23(8):1764-9	Análisis del sesgo de inclusión de pacientes o validez externa, del ECA COLOR, en la población de Suecia.
Kaltoft B, Gögenur I, Rosenberg J. Reduced length of stay and convalescence in laparoscopic vs open sigmoid resection with traditional care: a double blinded randomized clinical trial. <i>Colorectal Dis</i> . 2011 Jun;13(6):e123-30	Tamaño muestral < 25 individuos en al menos uno de los grupos.
Khatri VP. Synchronous colorectal liver metastases: triumph of prospective randomized trials over observational bias leads to paradigm shift. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2009 Jul;16(7):1762-4.	Es una editorial, no un artículo original.
Kim JS, Hur H, Min BS, Lee KY, Chung HC, Kim NK. Inflammatory and tumor stimulating responses after laparoscopic sigmoidectomy. <i>Yonsei Med J</i> . 2011 Jul;52(4):635-42	Tamaño muestral < 25 individuos en al menos uno de los grupos.
King, P. M., Blazeby, J. M., Ewings, P., Franks, P. J., Longman, R J, Kendrick, A. H., Kipling, R. M., et al. (2006). Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. <i>The British Journal of Surgery</i> , 93(3), 300-308.	Tamaño muestral < 25 individuos en al menos uno de los grupos.
Kitano, S., Inomata, M., Sato, A., Yoshimura, K., & Moriya, Y. (2005). Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 35(8), 475-477. doi:10.1093/jco/hyi124	Se trata tan solo de la publicación del protocolo del estudio.
Lezoche, G., Baldarelli, M., Guerrieri, Mario, Paganini, A. M., De Sanctis, A., Bartolacci, S., et al. (2008). A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. <i>Surgical Endoscopy</i> , 22(2), 352-358.	Ensayo clínico aleatorio que compara la cirugía laparoscópica frente a la microcirugía endoscópica endoanal.
Liang JT, Lai HS, Lee PH, Huang KC. Comparison of functional and surgical outcomes of laparoscopic-assisted colonic J-pouch versus straight reconstruction after total mesorectal excision for lower rectal cancer. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2007 Jul;14(7):1972-9	ECA que compara la realización de cirugía laparoscópica asistida o directa en cáncer de recto bajo.
Liu, F. L., Lin, J. J., Ye, F., & Teng, L. S. (2010). Hand-assisted laparoscopic surgery versus the open approach in curative resection of rectal cancer. <i>The Journal of International Medical Research</i> , 38(3), 916-922.	ECA compara cirugía abierta frente a laparoscópica asistida manualmente.
Marcello PW, Fleshman JW, Milsom JW, Read TE, Arnell TD, Birnbaum EH, Feingold DL, Lee SW, Mutch MG, Sonoda T, Yan Y, Whelan RL. Hand-assisted laparoscopic vs. laparoscopic colorectal surgery: a multicenter, prospective, randomized trial. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2008 Jun;51(6):818-26; discussion 826-8	ECA compara cirugía laparoscópica frente a laparoscópica asistida manualmente.
Mirza MS, Longman RJ, Farrokhvar F, Sheffield JP, Kennedy RH. Long-term outcomes for laparoscopic versus open resection of nonmetastatic colorectal cancer. <i>J Laparoendosc Adv Surg Tech A</i> . 2008 Oct;18(5):679-85	No se trata de un ECA, sino de una cohorte de pacientes con cáncer colorrectal de un hospital de Reino Unido.
Neudecker J, Junghans T, Raue W, Ziemer S, Schwenk W. Fibrinolytic capacity in peritoneal fluid after laparoscopic and conventional colorectal resection: data from a randomized controlled trial. <i>Langenbecks Arch Surg</i> . 2005 Nov;390(6):523-7.	Tamaño muestral < 25 individuos en al menos uno de los grupos. Además sólo presenta resultados de capacidad fibrinolítica.

Referencia	Motivo exclusión
Ng, S. S. M., Leung, K. L., Lee, J. F. Y., Yiu, R. Y. C., Li, J. C. M., & Hon, S. S. F. (2009). Long-term morbidity and oncologic outcomes of laparoscopic-assisted anterior resection for upper rectal cancer: ten-year results of a prospective, randomized trial. <i>Diseases of the Colon and Rectum</i> , 52(4), 558-566.	Análisis de un subgrupo de pacientes (cáncer de recto) de otro estudio ya incluido (Leung 2004).
Pechlivanides, G., Gouvas, N., Tsiiaoussis, J., Tzortzinis, A., Tzardi, M., Moutafidis, M., Dervenis, C., et al. (2007). Lymph node clearance after total mesorectal excision for rectal cancer: laparoscopic versus open approach. <i>Digestive Diseases (Basel, Switzerland)</i> , 25(1), 94-99.	No presenta resultados de las variables incluidas en la revisión.
Polle, S. W., Dunker, M. S., Slors, J. F. M., Sprangers, M. A., Cuesta, M A, Gouma, D. J., & Bemelman, W. A. (2007). Body image, cosmesis, quality of life, and functional outcome of hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy: long-term results of a randomized trial. <i>Surgical Endoscopy</i> , 21(8), 1301-1307.	No se trata de pacientes con cáncer colorrectal.
Shrikhande SV, Marda S, Goel M, Shetty G. Laparoscopic surgery for rectal cancer. <i>Lancet Oncol</i> . 2010 Oct;11(10):919-20	Se trata de un comentario a un autor, no estudio original.
Steel S. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2010; 53(3):369	Comentario sobre otro artículo.
Svensden MN, Werther K, Christensen IJ, Basse L, Nielsen HJ. Influence of open versus laparoscopically assisted colectomy on soluble vascular endothelial growth factor (sVEGF) and its soluble receptor 1 (sVEGFR1). <i>Inflamm Res</i> . 2005 Nov;54(11):458-63.	ECA comparando colectomía laparoscópica frente a abierta, en lesiones malignas y benignas. El número de lesiones malignas es < 25 en ambos grupos.
Tamburini AM, Castiglioni A, Orsenigo E, Di Palo S, Casiraghi T, Manfredi A, Staudacher C. Colon surgery increases levels of vascular endothelial growth factor open more than laparoscopic approach. Results of a randomised controlled trial. <i>Surg Endosc</i> (2011) 25:S1–S53	No es un artículo original a texto completo, se trata de una Comunicación a Congreso.
Taylor, G. W., Jayne, D G, Brown, S. R., Thorpe, H, Brown, J M, Dewberry, S. C., Parker, M. C., et al. (2010). Adhesions and incisional hernias following laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the CLASICC trial. <i>The British Journal of Surgery</i> , 97(1), 70-78.	Análisis retrospectivo de una parte de los pacientes del estudio CLASICC, para estudiar variables no recogidas en el protocolo.
Thorpe, H, Jayne, D G, Guillou, P J, Quirke, P, Copeland, J, & Brown, J M. (2008). Patient factors influencing conversion from laparoscopically assisted to open surgery for colorectal cancer. <i>The British Journal of Surgery</i> , 95(2), 199-205.	Análisis de las conversiones de cirugía laparoscópica a abierta del estudio CLASICC.
Tsikitis VL, Mairreddy K, Green EA, Christensen B, Whelan R, Hyder J, Marcello P, Larach S, Lauter D, Sargent DJ, Nelson H. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2009 Aug 1;27(22):3671-6	Análisis de las recurrencias en el ECA COST, en función del estadio tumoral primario.
Veenhof, A A F A, Sietses, C., von Blomberg, B. M. E., van Hoogstraten, I. M. W., vd Pas, M. H. G. M., Meijerink, W J H J, vd Peet, D L, et al. (2011). The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial. <i>International Journal of Colorectal Disease</i> , 26(1), 53-59.	Tamaño muestral inferior a 25 pacientes en uno de los grupos.
Vignali A, Di Palo S, Orsenigo E, Ghirardelli L, Radaelli G, Staudacher C. Effect of prednisolone on local and systemic response in laparoscopic vs. open colon surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2009 Jun;52(6):1080-8.	ECA que evalúa la administración preoperatoria de MP intravenosa sobre la respuesta local y sistémica con cirugía laparoscópica y abierta.
Wind J, Hofland J, Preckel B, Hollmann MW, Bossuyt PM, Gouma DJ, van Berge Henegouwen MI, Fuhring JW, Dejong CH, van Dam RM, Cuesta MA, Noordhuis A, de Jong D, van Zalingen E, Engel AF, Goei TH, de Stoppelaar IE, van Tets WF, van Wagenveld BA, Swart A, van den Elsen MJ, Gerhards MF, de Wit LT, Siepel MA, van Geloven AA, Juttman JW, Clevers W, Bemelman WA. Perioperative strategy in colonic surgery; LAparoscopy and/or FAsT track multimodal management versus standard care (Lafa trial). <i>BMC Surg</i> . 2006 Nov 29;6:16.	Esta publicación es el protocolo de un ensayo clínico aleatorio que se va a realizar.

Anexo 3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding? (Intra y postoperatorios)	Blinding? (Supervivencia global y libre enfermedad)	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
ALCCaS	+	+	-	?	-	-	+
Braga 2005	+	+	?	?	?	-	?
Braga 2011	+	+	?	?	-	+	?
CLASICC	+	?	?	?	?	+	?
COLOR	+	?	-	+	+	+	?
COREAN	+	+	?	?	-	-	?
COST	+	?	+	+	-	+	?
Lacy 2002 (C)	+	+	?	?	?	+	?
LAPKON II	+	+	?	?	-	-	?
Li 2011	+	?	?	?	?	+	+
Liang 2007	+	+	?	?	?	-	?
Liang 2011	?	?	?	?	-	-	?
Lujan 2009	+	?	?	?	?	-	?
Ng 2008	+	+	?	?	?	+	?
Pascual 2010	+	?	?	?	?	-	?
Ramacciato 2008	?	?	?	?	-	-	?

Anexo 4. Figuras meta-análisis intervención

Tiempo de anestesia

Study or Subgroup	Laparoscopia			Abierta			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
ALCCaS	170	62.5	294	115	39.5	298	38.7%	55.00 [46.56, 63.44]	
CLASICC	180	63	526	135	59.3	268	34.7%	45.00 [36.09, 53.91]	
COLOR	202	81.7	536	170	89.2	546	26.5%	32.00 [21.81, 42.19]	
Total (95% CI)			1356			1112	100.0%	45.42 [40.17, 50.67]	

-100 -50 0 50 100
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 11.63$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.003$); $I^2 = 83\%$
 Test for overall effect: $Z = 16.96$ ($P < 0.00001$)

Tiempo de cirugía

Study or Subgroup	Laparoscopia			Abierta			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
ALCCaS	158	52.7	294	107	34.2	298	21.2%	51.00 [43.83, 58.17]	
Braga (C) a	234	74	40	173	56	39	1.3%	61.00 [32.11, 89.89]	
Braga 2002b (C)	222	74	136	177	56	133	4.4%	45.00 [29.34, 60.66]	
COLOR	145	62.5	294	115	49.2	546	16.0%	30.00 [21.75, 38.25]	
COST	150	69.2	435	95	68	428	13.0%	55.00 [45.85, 64.15]	
Curet(C)	210	210	18	138	138	18	0.1%	72.00 [-44.09, 188.09]	
Danelli (C)	244	244	23	160	160	21	0.1%	84.00 [-36.94, 204.94]	
Hasegawa (C)	275	275	24	188	188	26	0.1%	87.00 [-44.63, 218.63]	
Hewitt	165	165	8	107.5	107.5	8	0.1%	57.50 [-78.96, 193.96]	
Hildebrandt (C) a	224.5	14.4	11	186.5	22.4	11	4.4%	38.00 [22.26, 53.74]	
Hildebrandt (C) b	144	15	10	155	16	10	5.9%	-11.00 [-24.59, 2.59]	
Janson(C)	155	155	98	122	122	112	0.7%	33.00 [-5.11, 71.11]	
Lacy 2002(C)	142	52	111	118	45	108	6.6%	24.00 [11.13, 36.87]	
Leung (C)	212.1	64.9	17	136.8	51.9	17	0.7%	75.30 [35.80, 114.80]	
Leung (C) 2004	189.9	55.4	203	144.2	57.8	200	0.0%	45.70 [34.64, 56.76]	
Leung (C) b	189.9	55.4	203	144.2	57.8	200	8.9%	45.70 [34.64, 56.76]	
Liang (C)	148	51.5	18	160	28.6	21	1.5%	-12.00 [-38.75, 14.75]	
Milsom (C) 1998	0	0	0	0	0	0		Not estimable	
Milsom (C) a	200	40	55	125	51	54	3.7%	75.00 [57.77, 92.23]	
Milsom (C) b	140	45	31	85	21	29	3.5%	55.00 [37.41, 72.59]	
Ortiz (C)	294	294	15	180	180	15	0.0%	114.00 [-60.45, 288.45]	
Schwenk (C)	216.9	57.5	53	151	43.1	49	2.8%	65.90 [46.27, 85.53]	
Schwenk (C) 2002	0	0	0	0	0	0		Not estimable	
Solomon (C)	153	153	20	102	192	19	0.2%	51.00 [-30.24, 132.24]	
Stage (C)	150	150	15	95	95	14	0.1%	55.00 [-35.77, 145.77]	
Tang (C)	88	88	118	70	70	118	2.6%	18.00 [-2.29, 38.29]	
Winslow (C)	148	47	37	101	57	46	2.2%	47.00 [24.62, 69.38]	
Total (95% CI)			2084			2340	100.0%	41.22 [37.92, 44.52]	

-100 -50 0 50 100
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 138.16$, $\text{df} = 23$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 83\%$
 Test for overall effect: $Z = 24.50$ ($P < 0.00001$)

Pacientes con transfusión

Study or Subgroup	Laparoscopia		Abierta		Weight	Odds Ratio	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed 95% CI
ALCCaS	16	294	18	298	28.0%	0.90 [0.45, 1.79]	
CLASICC	105	526	41	268	72.0%	1.38 [0.93, 2.05]	
Total (95% CI)		820		566	100.0%	1.24 [0.89, 1.35]	
Total events	121		59				

0.01 0.1 1 10 100
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.13$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.29$); $I^2 = 12\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.26$ ($P = 0.21$)

Tamaño de la incisión

Study or Subgroup	Laparoscopia			Abierta			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
ALCCaS	8	4.8	294	20.6	6.1	298	32.7%	-12.60 [-13.48, -11.72]	
CLASICC	10	8.1	526	22	8.1	268	18.0%	-12.00 [-13.19, -10.81]	
COST	6	5.5	435	18	5.3	428	49.2%	-12.00 [-12.72, -11.28]	
Total (95% CI)			1255			994	100.0%	-12.20 [-12.70, -11.69]	

-100 -50 0 50 100
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.19$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.55$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 47.28$ ($P < 0.00001$)

Complicaciones intraoperatorias

Study or Subgroup	Laparoscopia		Abierta		Weight	Odds Ratio	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
ALCCaS	31	294	110	298	71.0%	0.20 [0.13, 0.31]	
CLASICC	54	526	27	268	23.3%	1.02 [0.63, 1.66]	
COST	16	435	8	428	5.6%	2.00 [0.85, 4.73]	
Total (95% CI)		1255		994	100.0%	0.49 [0.37, 0.65]	
Total events	101		145				

0.01 0.1 1 10 100
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 34.67$, $\text{df} = 2$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 94\%$
 Test for overall effect: $Z = 4.94$ ($P < 0.00001$)

Complicaciones postoperatorias

Study or Subgroup	Laparoscopia		Abierta		Weight	Odds Ratio	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
ALCCaS	111	294	135	298	26.8%	0.73 [0.53, 1.02]	
CLASICC	172	526	85	268	24.4%	1.05 [0.76, 1.43]	
COLOR	111	535	110	545	27.7%	1.04 [0.77, 1.39]	
COST	81	435	80	428	21.1%	1.00 [0.71, 1.40]	
Total (95% CI)		1790		1539	100.0%	0.95 [0.81, 1.11]	
Total events	475		410				

0.01 0.1 1 10 100
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 3.17$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.37$); $I^2 = 5\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.65$ ($P = 0.51$)

Conversión a cirugía abierta

Study or Subgroup	Laparoscopia		Abierta		Weight	Odds Ratio	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H Fixed 95% CI	M-H Fixed 95% CI
ALCCaS	43	294	0	0		Not estimable	
CLASICC	143	526	0	0		Not estimable	
COLOR	102	534	0	0		Not estimable	
COST	90	435	0	0		Not estimable	
Total (95% CI)		1789		0		Not estimable	
Total events	378		0				

0.01 0.1 1 10 100
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: Not applicable

Tiempo hasta ingesta oral líquidos

Study or Subgroup	Laparoscopia			Abierta			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
ALCCaS	2.4	1.5	294	3	2.4	298	50.8%	-0.60 [-0.92, -0.28]	
COLOR	2.9	1.9	536	3.8	3.4	546	49.2%	-0.90 [-1.23, -0.57]	
Total (95% CI)			830			844	100.0%	-0.75 [-0.98, -0.52]	

-100 -50 0 50 100
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.64$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.20$); $I^2 = 39\%$
 Test for overall effect: $Z = 6.38$ ($P < 0.00001$)

Tiempo hasta el primer movimiento intestinal

Study or Subgroup	Laparoscopia			Abierta			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
ALCCaS	4.4	2.1	294	4.9	2.2	298	28.0%	-0.50 [-0.85, -0.15]	
CLASICC	5	2.2	526	6	2.2	268	32.1%	-1.00 [-1.32, -0.68]	
COLOR	3.6	1.7	536	4.6	3	546	40.0%	-1.00 [-1.29, -0.71]	
Total (95% CI)			1356			1112	100.0%	-0.86 [-1.04, -0.68]	

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 5.76$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.06$); $I^2 = 65\%$

Test for overall effect: $Z = 9.20$ ($P < 0.00001$)

Reintervención quirúrgica

Study or Subgroup	Laparoscopia		Abierta		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
ALCCaS	16	294	13	298	17.5%	1.25 [0.61, 2.55]	
CLASICC	48	452	21	230	37.8%	1.16 [0.71, 1.89]	
COLOR	37	535	25	545	33.7%	1.51 [0.92, 2.47]	
COST	8	435	8	428	11.0%	0.98 [0.37, 2.60]	
Total (95% CI)		1716		1501	100.0%	1.27 [0.95, 1.71]	
Total events	109		67				

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.86$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.84$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 1.60$ ($P = 0.11$)

Mortalidad hospitalaria

Study or Subgroup	Laparoscopia		Abierta		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
ALCCaS	4	294	2	298	46%	2.03 [0.37, 10.98]	
Braga 2002b (C)	1	136	0	133	1.2%	2.93 [0.12, 71.39]	
CLASICC	21	526	13	268	39.8%	0.82 [0.42, 1.62]	
COLOR	6	535	10	545	22.9%	0.61 [0.22, 1.67]	
COST	2	435	4	428	9.3%	0.49 [0.09, 2.67]	
Lacy 2002 (C)	1	111	3	108	7.0%	0.32 [0.03, 3.07]	
Leung (C) 2004	5	203	4	200	9.3%	1.23 [0.34, 4.52]	
Milsom (C) 1998	1	55	1	54	2.3%	0.98 [0.06, 15.30]	
Schwenk (C) 2002	0	53	1	49	3.6%	0.31 [0.01, 7.40]	
Total (95% CI)		2348		2083	1000%	0.81 [0.52, 1.261]	
Total events	41		38				

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 3.80$, $\text{df} = 8$ ($P = 0.87$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.94$ ($P = 0.35$)

Reingreso hospitalario

Study or Subgroup	Laparoscopia		Abierta		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
CLASICC	92	452	74	230	65.6%	0.63 [0.49, 0.82]	■
COST	43	435	51	428	34.4%	0.83 [0.57, 1.22]	■
Total (95% CI)		887		658	100.0%	0.70 [0.56, 0.87]	◆
Total events	135		125				

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.33$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.25$); $I^2 = 25\%$

Test for overall effect: $Z = 3.21$ ($P = 0.001$)

Anexo 5. Figuras meta-análisis seguimiento largo plazo

Recurrencia

Study or Subgroup	Abierta		Laparoscopia		O-E	Variance	weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Braga (C) a	71	206	63	209	-5.296	33.498	17.8%	0.85 [0.61, 1.20]	
CLASICC	0	0	0	0	1.692	36.523	19.4%	1.05 [0.76, 1.45]	
COLOR	92	542	105	534	8555	49.067	26.1%	119 [0.90, 1.57]	
COST	84	428	76	435	-6.048	40.099	21.3%	0.86 [0.63, 1.17]	
Lacy 2002 (C)	29	102	18	106	-6.684	11.996	6.4%	0.57 [0.33, 1.01]	
Leung (C) b	30	170	37	167	3.09	16.749	8.9%	1.20 [0.74, 1.94]	
Total (95% CI)		1448		1451			100.9%	0.98 [0.85, 1.13]	
Total events	306		299						

0.5 0.7 1 1.5 2
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 7.50$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.19$); $I^2 = 33\%$

Test for overall effect: $Z = 0.34$ ($P = 0.73$)

Supervivencia libre de enfermedad

Study or Subgroup	Abierta		Laparoscopia		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
CLASICC	88	212	192	429	-5.514	61756	308%	0.91 [0.71, 1.17]	
COLOR	158	542	166	534	-6.592	79.06	39.5%	0.92 [0.74, 1.15]	
COST	117	428	118	435	3.053	59.517	29.7%	1.05 [0.82, 1.36]	
Total (95% CI)		1182		1398			100.0%	0.96 [0.83, 1.10]	
Total events	363		476						

0.01 0.1 1 10 100
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.79$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.67$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.64$ ($P = 0.52$)

Supervivencia total

Study or Subgroup	Abierta		Laparoscopia		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E / V), Fixed 95% CI]	Exp[(O-E / V), Fixed 95% CI]
Braga (C) a	0	0	0	0	7.103	41.467	16.1%	1.19 [0.88, 1.61]	
CLASICC	109	268	213	526	-1.612	72	28.0%	0.98 [0.78, 1.23]	
COLOR	125	542	128	534	-2.868	55.911	21.7%	0.95 [0.73, 1.23]	
COST	95	428	91	435	4.364	46.27	18.0%	1.10 [0.82, 1.47]	
Lacy 2002 (C)	50	102	38	106	8.582	21.992	8.6%	1.48 [0.97, 2.24]	
Leung (C) b	40	170	38	167	3.643	19.498	7.6%	1.21 [0.77, 1.88]	
Total (95% CI)		1510		1768			100.0%	1.08 [0.95, 1.22]	
Total events	419		508						

0.5 0.7 1 1.5 2
Favours experimental Favours control

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 4.41$, $df = 5$ ($P = 0.49$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.20$ ($P = 0.23$)

Bibliografía

- 1 Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán ; López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009
- 2 Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX / Edited by M.P. Curado, B. Edwards, H.R. Shin, H. Storm, J. Ferlay, M. Heanue and P. Boyle. IARC Scientific Publications No. 160. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France 2007
- 3 **Berrino F. The EUROCARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies.** Ann Oncol. 2003;14 Suppl 5:v9-13.
- 4 Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, Santaquilani M; EUROCARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. Lancet Oncol. 2007;8(9):773-83.
- 5 Departament de Salut de Catalunya. Oncoguía de colon y recto. Actualización 2008. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.
- 6 Generalitat. Conselleria de Sanitat. Oncoguía del cáncer colorrectal de la Comunidad Valenciana. Valencia. Generalitat 2007
- 7 Brody F. Minimally invasive surgery for morbid obesity. Cleve Clin J Med 2004; 71: 289, 293, 296-98.
- 8 Neumayer CH, Bischof G, Fugger R, et al. Efficacy and safety of thoroscopic sympathectomy for hyperhidrosis of the upper limb. Results of 734 sympathectomies. Ann Chir Gynaecol 2001; 90: 195-99.
- 9 Weerts JM, Dallemagne B, Hamoir E, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: detailed analysis of 132 patients. Surg Laparosc Endosc 1993; 3: 359-64.
- 10 **Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy).** Surg Laparosc Endosc 1991; 1: 144-50.
- 11 National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2008) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk
- 12 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al. (2005) Methods for the economic evaluation of health care programmes, 3rd edition. Oxford: Oxford University Press.
- 13 López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del

- MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/22.
- 14 Pinto JL, Sánchez Martínez FI (coord.). Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.
- 15 Pinto-Prades JL, Puig-Junoy J, Ortún-Rubio V. Análisis coste-utilidad. *Aten Primaria*. 2001; 27:569-573.
- 16 Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD003145.pub2]
- 17 Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003432. DOI: 10.1002/14651858.CD003432.pub2.
- 18 Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- 19 Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005 20;5:13.
- 20 Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;7;8:16.
- 21 Hewett, Peter J, Allardyce, Randall A, Bagshaw, Philip F, Frampton, Christopher M, Frizelle, Francis A, Rieger, Nicholas A, Smith, J Shona, et al. (2008). Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Annals of Surgery*, 248(5), 728-738.
- 22 Allardyce, Randall A, Bagshaw, Philip F, Frampton, Christopher M, Frizelle, Francis A, Hewett, Peter J, Rieger, Nicholas A, Smith, S., et al. (2008). Australian and New Zealand study comparing laparoscopic and open surgeries for colon cancer in adults: organization and conduct. *ANZ Journal of Surgery*, 78(10), 840-847.
- 23 Allardyce, R A, Bagshaw, P F, Frampton, C M, Frizelle, F A, Hewett, P J, Rieger, N A, Smith, J S, et al. (2010). Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study shows that elderly patients may benefit from lower postoperative complication rates following laparoscopic versus open resection. *The British Journal of Surgery*, 97(1), 86-91.
- 24 Braga, Marco, Frasson, Matteo, Vignali, Andrea, Zuliani, Walter, Civeilli, V., & Di Carlo, Valerio. (2005). Laparoscopic vs. open colectomy in

- cancer patients: long-term complications, quality of life, and survival. *Diseases of the Colon and Rectum*, 48(12), 2217-2223.
- 25 Braga M, Pecorelli N, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Carlo VD. Long-term outcomes after laparoscopic colectomy. *World J Gastrointest Oncol*. 2011;3(3):43-8.
- 26 Franks, P. J., Bosanquet, N., Thorpe, H, Brown, J M, Copeland, J, Smith, A M H, Quirke, P, et al. (2006). Short-term costs of conventional vs laparoscopic assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial). *British Journal of Cancer*, 95(1), 6-12. doi:10.1038/sj.bjc.6603203.
- 27 Jayne, D G, Brown, J M, Thorpe, H, Walker, J, Quirke, P, & Guillou, P J. (2005). Bladder and sexual function following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique. *The British Journal of Surgery*, 92(9), 1124-1132. doi:10.1002/bjs.4989.
- 28 Jayne, David G, Guillou, Pierre J, Thorpe, Helen, Quirke, Philip, Copeland, Joanne, Smith, Adrian M H, Heath, R. M., et al. (2007). Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(21), 3061-3068. doi:10.1200/JCO.2006.09.7758.
- 29 Jayne, D G, Thorpe, H. C., Copeland, J, Quirke, P, Brown, J M, & Guillou, P J. (2010). Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *The British Journal of Surgery*, 97(11), 1638-1645. doi:10.1002/bjs.7160.
- 30 Kuhry, E, Bonjer, H J, Haglind, E, Hop, W C J, Veldkamp, R, Cuesta, M A, Jeekel, J, et al. (2005). Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surgical Endoscopy*, 19(5), 687-692. doi:10.1007/s00464-004-8920-z.
- 31 Veldkamp, Ruben, Kuhry, Esther, Hop, Wim C J, Jeekel, J, Kazemier, G., Bonjer, H Jaap, Haglind, Eva, et al. (2005). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *The Lancet Oncology*, 6(7), 477-484. doi:10.1016/S1470-2045(05)70221-7.
- 32 Janson, M., Edlund, G., Kressner, Ulf, Lindholm, E., Pahlman, Lars, Skullman, Stefan, Anderberg, B., et al. (2009). Analysis of patient selection and external validity in the Swedish contribution to the COLOR trial. *Surgical Endoscopy*, 23(8), 1764-1769. doi:10.1007/s00464-008-0203-7.
- 33 Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):44-52.

- 34 Kang, S.-B., Park, J. W., Jeong, S.-Y., Nam, B. H., Choi, H. S., Kim, D.-W., Lim, S.-B., et al. (2010). Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 11(7), 637-645. 5.
- 35 Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 13;350(20):2050-9.
- 36 Fleshman, J., Sargent, D. J., Green, E., Anvari, M., Stryker, S. J., Beart, R. W., Jr, Hellinger, M., et al. (2007). Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Annals of Surgery*, 246(4), 655-662; discussion 662-664. doi:10.1097/SLA.0b013e318155a762.
- 37 Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg*. 2008;248(1):1-7.
- 38 Neudecker, J., Klein, F., Bittner, R., Carus, T., Stroux, A., & Schwenk, W. (2009). Short-term outcomes from a prospective randomized trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer. *The British Journal of Surgery*, 96(12), 1458-1467. doi:10.1002/bjs.6782.
- 39 Li JC, Leung KL, Ng SS, Liu SY, Lee JF, Hon SS. Laparoscopic-assisted versus open resection of right-sided colonic cancer-a prospective randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis*. [Epub ahead of print]
- 40 Liang, J.-T., Huang, K.-C., Lai, H.-S., Lee, P.-H., & Jeng, Y.-M. (2007). Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Annals of Surgical Oncology*, 14(1), 109-117. doi:10.1245/s10434-006-9135-4
- 41 Liang X, Hou S, Liu H, Li Y, Jiang B, Bai W, Li G, Wang W, Feng Y, Guo J. Effectiveness and safety of laparoscopic resection versus open surgery in patients with rectal cancer: a randomized, controlled trial from China. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011;21(5):381-5.
- 42 Lujan, J., Valero, G., Hernandez, Q., Sanchez, A., Frutos, M. D., & Parrilla, P. (2009). Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *The British Journal of Surgery*, 96(9), 982-989. doi:10.1002/bjs.6662.
- 43 Ng, S. S. M., Leung, K. L., Lee, J. F. Y., Yiu, R. Y. C., Li, J. C. M., Teoh, A. Y. B., & Leung, W. W. (2008). Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Annals of Surgical Oncology*, 15(9), 2418-2425. doi:10.1245/s10434-008-9895-0
- 44 Pascual, M., Alonso, S., Parés, D., Courtier, R., Gil, M. J., Grande, L., & Pera, M. (2011). Randomized clinical trial comparing inflammatory

- and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer. *The British Journal of Surgery*, 98(1), 50-59. doi:10.1002/bjs.7258
- 45 Ramacciato, G., D'Angelo, F., Aurello, P., Nigri, G., Valabrega, S., Pezzoli, F., Ravaoli, M., et al. (2008). [Right hemicolectomy for colon cancer: a prospective randomised study comparing laparoscopic vs. open technique]. *Chirurgia Italiana*, 60(1), 1-7.
- 46 Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F; Grupo ECOMED. Evaluación económica en medicina. *Med Clin (Barc)*. 2004 Mar 20;122(10):379-82.
- 47 Braga M, Vignali A, Zuliani W, Frasson M, Di Serio C, Di Carlo V. Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial. *Ann Surg*. 2005;242(6):890-5
- 48 Braga, Marco, Frasson, Matteo, Vignali, Andrea, Zuliani, Walter, Capretti, G., & Di Carlo, Valerio. (2007). Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Diseases of the Colon and Rectum*, 50(4), 464-471.
- 49 King, P. M., Blazeby, J. M., Ewings, P., Franks, P. J., Longman, R J, Kendrick, A. H., Kipling, R. M., et al. (2006). Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *The British Journal of Surgery*, 93(3), 300-308. doi:10.1002/bjs.5216
- 50 Norwood, M. G. A., Stephens, J. H., & Hewett, Peter J. (2010). The nursing and financial implications of laparoscopic colorectal surgery: data from a randomised controlled trial. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*.
- 51 Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13:397-409.
- 52 Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospide A. Probabilistic Markov models in economic evaluation of health technologies: a practical guide. *Gac Sanit*. 2010;24(3):209-14.
- 53 Murray A, Lourenco T, de Verteuil R, Hernandez R, Fraser C, McKinley A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10(45).
- 54 Winslow ER, Fleshman JW, Birnbaum EH, Brunt LM. Wound complications of laparoscopic vs open colectomy. *Surg Endosc* 2002; 16(10):1420-5.
- 55 Soriano M, Fernández de Larrea N, Blasco JA, Hausmann A, Guerra M. Cirugía laparoscópica en el cáncer colorrectal. Calidad de vida, impacto emocional y satisfacción de los pacientes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social.

- Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2007/2.
- 56 López Bastida J, Sassi F, Bellas Beceiro B, García Pérez, L. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en la población general. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2006/23
- 57 Janson, M., Lindholm, E., Anderberg, B., & Haglind, Eva. (2007). Randomized trial of health-related quality of life after open and laparoscopic surgery for colon cancer. *Surgical Endoscopy*, 21(5), 747-753. doi:10.1007/s00464-007-9217-9
- 58 Ness RM, Holmes AM, Klein R, et al. Utility valuations for outcome states of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 1650–1657.
- 59 Saini SD, Schoenfeld P, Vijan S. Surveillance colonoscopy is cost-effective for patients with adenomas who are at high risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2292-9
- 60 Rubio-Terres C, Cobo E, Sacristan JA et al. Analysis of uncertainty in the economic assessment of health interventions. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:668-674.
- 61 Briggs AH. Statistical approaches to handling uncertainty in health economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:551-561
- 62 Briggs A. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In: Drummond M, McGuire A, eds. *Economic Evaluation in Health Care*. 2001; Oxford: Oxford University Press
- 63 Rodriguez Barrios JM. The role of models in economic evaluation of healthcare. *Farm Hosp*. 2004;28:231-242.
- 64 Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6:9-17.
- 65 Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Müller JM. Beneficios a corto plazo de la resección colorrectal laparoscópica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 66 Sacristan JA, Oliva J, del LJ et al. What is an efficient health technology in Spain?. *Gac Sanit*. 2002;16:334-343.
- 67 Ortún V. 30.000 euros por AVAC. *Economía y Salud* 2004, nº 49: 1-2.

