

Fe de erratas

Dictamen N°002-DETS-IETSI-2025: “Eficacia y seguridad la colectomía parcial mediante cirugía laparoscópica con asistencia robótica en pacientes adultos (18 años o más) con cáncer colorrectal con indicación de colectomía parcial de alta complejidad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2025.

En la Sección: V. ANALISIS DE LA EVIDENCIA, en el acápite “estudios primarios” debe incorporarse la siguiente información:

Feng, Yuan, et al. 2022

El ECA multicéntrico¹ de superioridad denominado “REAL” realizado por Feng et al. (Feng, Yuan, et al., 2022) y publicado en 2022 tuvo como objetivo comparar la calidad quirúrgica y los resultados oncológicos a largo y corto plazo entre la CR y la CL convencional en pacientes con cáncer de recto medio e inferior. Con este fin, se evaluó a 1240 pacientes (620 en CR y 620 en CL) con un único caso de cáncer de recto medio o inferior² (con el borde inferior del tumor a ≤ 10 cm del margen anal, medido mediante rectoscopia rígida) con una clasificación ASA de I a III³, confirmado histológicamente como adenocarcinoma y en estadios con ausencia de metástasis⁴. El número de pacientes requeridos se estimó a través de un cálculo de tamaño de muestra para el desenlace “tasa de recurrencia locorregional a 3 años”. Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a ambas técnicas quirúrgicas utilizando un sistema central de aleatorización en línea para la asignación. La aleatorización se estratificó de acuerdo con: centro participante, sexo, índice de masa corporal, ubicación del tumor y radioterapia preoperatoria o quimiorradioterapia. En cuanto al cegamiento, los autores reportaron que el investigador principal de cada centro accedió al sitio web del sistema, y obtuvo la asignación aleatoria, y se la comunicó al paciente. Además, los autores mencionan que ni los investigadores ni los pacientes estuvieron cegados respecto a la asignación del tratamiento. No obstante, los patólogos⁵ que realizaron la evaluación de los desenlaces patológicos estuvieron cegados. Por otro lado, el grupo de cirugía robótica utilizó el sistema quirúrgico robótico Da Vinci Si. Todos los procedimientos fueron realizados por un equipo de cirujanos con una experiencia de al menos 100 cirugías laparoscópicas o robóticas para cáncer colorrectal al año. Además, los cirujanos debían brindar videos sin editar de cinco escisiones mesorrectales totales laparoscópicas y cinco robóticas para evaluar la calidad quirúrgica antes de iniciar su participación en el estudio.

En términos metodológicos, los autores mencionan que utilizaron una población por intención a tratar modificada (mITT, por sus siglas en inglés) para analizar los desenlaces de interés. Bajo

¹ Se incluyeron 11 centros de 8 provincias de China.

² La localización del tumor se categorizó como medio (>5 a 10 cm del margen anal) o inferior (≤ 5 cm del margen anal).

³ El sistema de clasificación ASA es una herramienta utilizada para evaluar el estado físico y el riesgo perioperatorio de los pacientes antes de someterse a una cirugía. Para este estudio, se incluyeron pacientes con un ASA menor o igual a tres, que incluye a: i) ASA I: paciente sano; ii) ASA II: paciente con enfermedad sistémica leve que no afecta la actividad diaria; y iii) paciente con enfermedad sistémica grave que limita la actividad diaria pero no es incapacitante.

⁴ Tumor clasificado como cT1–T3 (sin afectación de la fascia mesorrectal) N0–N1 (indica que los pacientes incluidos tienen una afectación que varía desde ningún ganglio linfático comprometido (N0) hasta una afectación leve (N1)) o ycT1–T3 Nx tras radioterapia o quimiorradioterapia preoperatoria (el tumor primario tiene una extensión moderada (T1 a T3), y la evaluación de los ganglios linfáticos no fue concluyente (Nx).

⁵ Cada patólogo tenía experiencia en más de 500 casos de análisis de muestras de cáncer rectal.

este escenario, los autores analizaron a todos los pacientes según los grupos a los que fueron asignados originalmente, pero se excluyeron luego de la aleatorización cuando: i) no se sometieron a una de las intervenciones quirúrgicas; o ii) durante la cirugía, se detectó invasión de órganos circundantes, metástasis peritoneales, necesidad de cirugía sincrónica de colon u otras condiciones que los hicieran inelegibles para el estudio.

Un aspecto importante sobre la población a analizar es que los pacientes con tumores patológicos en estadio T4a⁶ fueron incluidos en el análisis por mITT. Esta inclusión representa una desviación respecto a los criterios de selección originalmente establecidos, que se limitaban a pacientes con cáncer rectal en estadios hasta T3, incluso desde el protocolo de estudio. Esta discrepancia no se encuentra justificada en el estudio, ya que los autores no especifican en qué momento se tomó la decisión de incluir a estos pacientes ni las razones que motivaron dicha decisión. La falta de claridad se ve agravada por la ausencia de información en las tablas principales del estudio y en el material suplementario sobre el número de pacientes con estadio T4a incluidos y su distribución entre los grupos de CR y CL. De manera relevante, la Tabla S4 del material suplementario señala que los pacientes con tumores en estadios más avanzados (T3-T4a) presentaron una proporción significativamente mayor de márgenes de resección circunferencial positivos en comparación con aquellos en estadios más bajos (T1-T2) (8.5% vs. 0.9%). Esto evidencia que los pacientes en estadios más avanzados estuvieron expuestos a procedimientos quirúrgicos de mayor complejidad, pero con peores resultados oncológicos. Este hecho es de suma importancia, ya que, si una mayor proporción de pacientes con estadio T4a se concentrara en uno de los grupos, podría influir negativamente en los desenlaces, incluyendo un mayor riesgo de complicaciones.

Sin embargo, también debe tenerse presente que los autores realizaron un análisis de sensibilidad utilizando las poblaciones por intención a tratar (ITT, por sus siglas en inglés), según el tratamiento recibido (*as-treated* en inglés) y por protocolo (*per-protocol* en inglés) para confirmar si estos cambios podrían haber influenciado en los resultados. Además, los autores señalaron que aquellos pacientes con tumores ubicados a 10–12 cm del margen anal se excluyeron del análisis de la población por mITT pero se incluyeron en el análisis por ITT. Si bien este hecho podría introducir un sesgo de selección al excluir un subgrupo específico de pacientes, incluirlos en un análisis de sensibilidad permitiría verificar si la exclusión de este subgrupo afecta significativamente los resultados generales del estudio.

Por otro lado, dentro de los análisis estadísticos realizados, los autores no consideraron controlar la variabilidad atribuida a las diferencias individuales entre los cirujanos como el número de cirugías realizadas antes de ingresar al ECA. Esto resulta relevante porque, en la Tabla S2 del Material Suplementario, se observa que el número de cirugías realizadas por los cirujanos varió de acuerdo con el centro donde se realizaron las intervenciones quirúrgicas. Por ejemplo, en uno de los centros (The First Medical Center, PLA General Hospital), uno de los cirujanos había realizado únicamente 9 cirugías robóticas y 7 cirugías laparoscópicas. De hecho, en 7 de los 11 centros donde se realizó el estudio, las cirugías realizadas por los cirujanos no superaban los 50 procedimientos. Es necesario mencionar que, al no considerar esta variabilidad, es difícil poder definir si los resultados estarían influenciados solo por el tratamiento quirúrgico o por las habilidades específicas de los cirujanos en cada centro.

⁶ Indica que el tumor ha perforado el peritoneo visceral, es decir, la capa serosa que recubre los órganos abdominales. Esto significa que el tumor ha invadido más allá de la pared intestinal y ha atravesado el peritoneo, pero sin afectar directamente a órganos o estructuras adyacentes.

Respecto al número de pacientes que se incluyeron en cada tipo de análisis, la Figura 1 del estudio muestra que la población por ITT estuvo conformada por 1240 participantes (620 en CR y 620 en CL). La población mITT estuvo conformada por 1171 pacientes (586 en CR y 585 en CL). Esta población resultó de la exclusión de 34 pacientes en el grupo de CR (8 por haber retirado su consentimiento, 6 presentaron invasión a otros órganos, 6 tuvieron una respuesta clínica completa y no recibieron cirugía, 5 pacientes presentaron metástasis a distancia, 5 pacientes tenían un tumor localizado a más de 10 cm del margen anal, y 4 pacientes requirieron cirugía de emergencia), y 35 pacientes en el grupo de CL (8 tuvieron una respuesta clínica completa, 7 retiraron su consentimiento, 7 presentaron invasión a otros órganos, 6 pacientes tenían metástasis a distancia, 4 presentaron un tumor localizado a más de 10 cm del margen anal, y 3 requirieron cirugía de emergencia). Además, la población *as-treated* estuvo conformada por 1171 pacientes (587 en CR y 584 en CL), mientras que la población por protocolo se conformó por 1158 pacientes (580 en CR y 578 en CL). Esta última población se obtuvo luego que 6 pacientes en el grupo de cirugía robótica fue sometido a una cirugía laparoscópica, y 7 pacientes en el grupo de cirugía laparoscópica a una cirugía robótica. De acuerdo con los autores, estos cambios fueron decididos por parte de los mismos pacientes.

En este estudio, el desenlace primario fue la recurrencia locorregional a los 3 años. No obstante, este ECA solo reportó los resultados a corto plazo, y mencionan que este desenlace se reportará más adelante (a partir de diciembre de 2023). A la fecha, estos resultados no han sido publicados ni en un estudio individual ni en el protocolo registrado en ClinicalTrials.gov. Los objetivos secundarios fueron: i) margen de resección circunferencial⁷; ii) complicaciones postoperatorias a los 30 días⁸; iii) desenlaces intraoperatorios: tiempo operatorio, pérdida de sangre estimada⁹, conversión a cirugía abierta¹⁰, y complicaciones intraoperatorias; iv) desenlaces patológicos: distancia al margen de resección proximal o distal, positividad del margen de resección distal y número de ganglios linfáticos extraídos; v) recuperación postoperatoria: mortalidad postoperatoria a los 30 días, tiempo hasta el primer flato (en horas), readmisión y tiempo de estancia hospitalaria. Todos los desenlaces fueron predefinidos en el protocolo del estudio¹¹, lo que disminuye el riesgo de introducir un sesgo de reporte selectivo. De acuerdo con la Tabla 1 del estudio, las características basales de los pacientes fueron similares entre ambos grupos.

Los resultados de los desenlaces secundarios en la población mITT no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la distancia al margen de resección proximal (10.5 cm [RIC: 10.0 a 11.5] en ambos grupos; $p = 0.493$), margen proximal positivo (0% en ambos grupos), distancia al margen de resección distal (2.0 cm [RIC: 1.5 a 3.0] en ambos grupos; $p = 0.891$), margen distal positivo (0.4% en CR vs. 0.7% en CL; $p = 0.676$), ganglios linfáticos positivos

⁷ Definido como una distancia de 1 mm o menos entre el margen de resección circunferencial y el tumor. Para calcular la tasa de positividad del CRM, el denominador incluyó el número de pacientes sin respuesta completa del tumor primario.

⁸ Se evaluaron utilizando la clasificación de Clavien–Dindo, y solo se incluyeron en el análisis las complicaciones de grado II o superior.

⁹ Se definió como sangrado significativo intraoperatorio un volumen de sangrado superior a 200 mL durante la operación.

¹⁰ Se definió como el uso de una incisión para laparotomía en cualquier momento del procedimiento de escisión mesorrectal total o la disección de ganglios linfáticos, o como una longitud de la incisión mayor a 10 cm.

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02817126?cond=NCT02817126&rank=1>

extraídos (2.0 [RIC: 1.0 a 4.0] en CR vs. 2.0 [RIC: 1.0 a 4.0] en CL; $p = 0.679$), mortalidad dentro de los 30 días postoperatorios (0.2% en ambos grupos; $p > 0.999$), readmisión dentro de los 30 días postoperatorios (2.9% en CR vs. 3.4% en CL; $p = 0.613$), y tiempo operatorio (173.0 minutos [RIC: 140.0 a 225.0] en CR vs. 170.0 minutos [RIC: 140.0 a 209.0] en CL; $p = 0.408$). La falta de diferencia estadísticamente significativa también fue observada en el análisis de sensibilidad en las poblaciones ITT, *as-treated* y por protocolo.

Por otro lado, algunos desenlaces mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la CR; pero la magnitud de éstas fue pequeña. Así, se observó que el grupo de CR tuvo un mayor número de ganglios extraídos (15.0 [RIC: 13.0 a 19.0] en CR vs. 14.0 [RIC: 12.0 a 18.0] en CL; $p = 0.006$), menor tiempo hasta el primer flato (38.0 horas [RIC: 25.2 a 60.2] en CR vs. 44.0 horas [RIC: 30.1 a 62.8] en CL; $p = 0.003$), menor tasa de conversión a cirugía abierta (1.7% en CR vs. 3.9% en CL; $p = 0.021$), menor tiempo de estancia hospitalaria (7.0 días [RIC: 7.0 a 11.0] en CR vs. 8.0 [RIC: 7.0 a 12.0] en CL; $p = 0.0001$).

La incidencia de complicaciones, según la clasificación de Clavien-Dindo, mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de la CR en la evaluación agregada, pero no en la evaluación por cada complicación. Así, la incidencia de complicaciones de grado II o superior de Clavien–Dindo dentro de los 30 días postoperatorios fue 16.2% en la CR vs. 23.1% en la CL ($p = 0.003$). Sin embargo, al evaluar cada complicación de forma independiente, no se observó diferencia en términos de dehiscencia de anastomosis (5.1% en CR vs. 8.2% en CL; $p = 0.057$), sangrado abdominal (1.4% en CR vs. 2.1% en CL; $p = 0.365$), complicaciones relacionadas con la herida (3.1% en CR vs. 3.8% en CL; $p = 0.516$), íleo postoperatorio (0.9% en CR vs. 1.9% en CL; $p = 0.130$), retención urinaria o infección (1.7% en CR vs. 2.9% en CL; $p = 0.171$), complicaciones relacionadas con el estoma (1.3% en CR vs. 1.6% en CL; $p > 0.999$), trombosis venosa profunda (1.0% en CR vs. 1.5% en CL; $p = 0.434$), infección del catéter venoso central (1.2% en CR vs. 1.0% en CL; $p = 0.783$), infección pulmonar (0.7% en CR vs. 1.2% en CL; $p = 0.362$), y arritmias e hipertensión (2.0% en CR vs. 1.5% en CL; $p = 0.511$). El análisis de sensibilidad mostró consistencia en medición de la incidencia total; pero, no se realizó un análisis de sensibilidad para la evaluación de cada complicación.

La incidencia de complicaciones, según la clasificación de Clavien-Dindo, mostró que las diferencias se concentraban en los grados menores y que eran de pequeña magnitud. Así, se observó que la mayor diferencia estuvo en la incidencia de complicaciones postoperatorias de grado II (13.3% en CR vs. 18.3% en CL), seguida de las de grado IIIb (0.9% en CR vs. 2.9% en CL). Los demás grados tuvieron diferencias menores al 1% (IIIa: 1.7% en CR vs. 1.2% en CL, IV: 0.2% en CR vs. 0.5% en CL, y V: 0.2% en CR vs. 0.2% en CL). Respecto a la dehiscencia de anastomosis, el único grado que mostró una diferencia mayor al 1% fue la de grado IIIb (0.6% en CR vs. 2.9% en CL). Este resultado fue similar solo en el análisis por ITT, pero no para el análisis *as-treat* o por protocolo. Al respecto debe destacarse que, según la clasificación de Clavien-Dindo, las complicaciones de grado II incluyen aquellas que requieren tratamiento farmacológico (también incluye transfusiones y nutrición parenteral); y las de grado III son las que requieren una intervención quirúrgica endoscópica o radiológica (las de grado IIIb requieren este manejo bajo anestesia general). Dado que estas últimas requieren un manejo más complejo, se esperaba observar un mayor impacto en este grupo de complicaciones; sin embargo, la diferencia fue muy pequeña (2%, aproximadamente).

Respecto al volumen y tratamiento de pérdida sanguínea, no se observó una diferencia de relevancia clínica entre los grupos. Aunque el grupo de CR tuvo una pérdida de sangre, comparado con el grupo de cirugía laparoscópica (40 mL [RIC: 30 a 100] en CR vs. 50 mL [RIC: 40 a 100] en CL; $p < 0.0001$), la diferencia fue de solo 30mL, en promedio, lo cual no se traduce en una diferencia en el impacto clínico. Esto se ve reforzado en el tratamiento que recibieron los pacientes; dado que la proporción de transfusiones sanguíneas fue similar entre ambos grupos de tratamiento.

Este ECA posee limitaciones como la falta de cegamiento de los pacientes y cirujanos, sesgo de selección, y experiencia disímil de los cirujanos que limitarían la validez de algunos desenlaces. Respecto al cegamiento, aunque los patólogos estuvieron cegados, ni los pacientes ni los cirujanos lo estuvieron, lo que introduce un riesgo significativo de sesgo de detección. Este sesgo podría afectar desenlaces con un importante componente subjetivo como el tiempo de estancia hospitalaria, propiciando que los cirujanos otorguen el alta hospitalaria en un tiempo más corto en los pacientes sometidos a CR, tal como se observó en los resultados del ECA.

Por otro lado, la inclusión de pacientes con tumores en estadio T4a en el análisis por mITT, a pesar de que los criterios originales del estudio solo incluían pacientes hasta el estadio T3, representa una desviación de protocolo. Esto genera dudas sobre la consistencia metodológica y la transparencia del estudio. Además, la ausencia de información sobre la distribución de los pacientes con estadio T4a entre los grupos quirúrgicos dificulta la interpretación de si las diferencias en los desenlaces quirúrgicos y patológicos podrían atribuirse al tipo de cirugía o al estadio tumoral avanzado. Además, estos desenlaces también podrían estar sujetos a la experiencia de los cirujanos en ambas técnicas quirúrgicas. Aunque uno de los factores de estratificación de la aleatorización fue el centro hospitalario, esta podría no contemplar la experiencia disímil que tienen los cirujanos en un mismo centro. Esta falta de control obliga a tener cautela en la interpretación de los desenlaces quirúrgicos y patológicos que estén relacionados a la experiencia quirúrgica; tales como: tiempo operatorio, complicaciones intraoperatorias, conversión a cirugía abierta, márgenes de resección y número de ganglios linfáticos extraídos.

Otra fuente de sesgo de selección en los resultados podría atribuirse a que los pacientes con tumores ubicados a 10–12 cm del margen anal fueron excluidos del análisis mITT pero incluidos en el análisis ITT. Esto podría introducir un sesgo de selección, especialmente si estos pacientes tienen características clínicas diferentes a los de la población objetivo. Si bien el análisis de sensibilidad en la población ITT podría mitigar este problema, no elimina por completo el impacto potencial de esta exclusión en los resultados.

Por último, los resultados de este ECA indican que los pacientes sometidos a cirugía asistida por robot presentaron menores complicaciones postoperatorias, en comparación con aquellos que recibieron cirugía laparoscópica. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que podrían estar sesgados por la diferencia en la experiencia de los cirujanos entre ambas técnicas, así como por un posible sesgo de selección. Además, es importante destacar que este desenlace es compuesto, y al analizar por separado las complicaciones individuales que lo conforman, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. Si, además, se toma en cuenta la mayor diferencia se observó en complicaciones que no requerían un manejo complejo (grado II), y que las complicaciones de manejo más complejo (grado IIIb) es muy pequeña, surge

la duda sobre cuánto de este beneficio clínico se debe realmente a la CR. En resumen, existen desenlaces que deben tomarse con cautela debido a la pequeña diferencia observada y a las limitaciones metodológicas identificadas.