



Evaluación de tecnologías sanitarias para el tratamiento de la cardiopatía isquémica en fase avanzada y de la angina refractaria.

## Tesis doctoral

Autor: Eduardo Briones Pérez de la Blanca

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

**Evaluación de tecnologías sanitarias para  
el tratamiento de la cardiopatía isquémica  
en fase avanzada y de la angina refractaria.**

**Tesis doctoral**

Autor: Eduardo Briones Pérez de la Blanca  
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Facultad de Medicina de Sevilla

## **Agradecimientos**

Este trabajo es fruto de un largo recorrido a través de los métodos de evaluación de tecnologías sanitarias y de la epidemiología aplicada a la investigación de los servicios sanitarios. El camino comienza en los primeros años noventa en el Grupo de Investigación para la Evaluación de la Calidad Asistencial (GRECA) en el hospital de Valme, dirigido por Ignacio Marín y sigue en los inicios de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, donde se presentó la propuesta de evaluar una nueva técnica láser que atravesaba el corazón.

En este camino he recibido mucha ayuda y conocimiento en forma de razonados consejos, arduos debates y experiencia de personas como Juan Ramón Lacalle, director de la tesis, Ignacio Marín, codirector, o de los Directores de la Agencia en sus comienzos, Ricardo Vázquez Albertino y Mercedes Loscertales, así como de Jaime Nieto (por desgracia fallecido) y Antonio Romero, jefes de las áreas de proyectos y documentación de la Agencia, respectivamente, junto al resto de compañeros. Similar gratitud para los profesionales de otras Agencias e instituciones que tuvieron la paciencia de escucharme y de contribuir con sus trabajos en áreas similares, como Jose Asua, Rosa Rico, Laura Sampietro, Joan Pons, Teresa Cerdá, Finn Borlum Kristensen, John Gabbay, o bien, Teresa Hermosilla, Antonio Montaña, Enrique Bernal, Ricard Meneu, Soledad Márquez, José Expósito, Bernardo Santos o Francisco Rivas.

Algunas personas tuvieron, además la especial virtud de recordarme a lo largo de los años la obligación moral y la importancia de terminar un trabajo como éste, casi como si fuera propio. No puedo olvidar a Emilio Perea-Milla, fallecido en 2010, siempre con la ilusión de investigar y con un poco de látigo en la mano más amiga. Ni a Ángel Vilches, profesor y compañero, que no se ha cansado de apoyar y asesorarme en este trabajo. Algo similar ocurre con muchos compañeros de trabajo en el Distrito Sanitario Sevilla y del hospital de Valme que en estos años han contribuido a la reflexión sobre evaluación de tecnologías en los centros y a enriquecerlo.

Mercedes, mi mujer, está presente en todo el esfuerzo de este trabajo con su apoyo y consejos. Alba, mi hija, ha crecido con ello.

## **Dedicatoria**

A mis padres, Eduardo e Isabel, que no llegaron a ver el final de este trabajo.

# Índice

---

1. Introducción.....	9
1.1. Descripción del problema de salud: cardiopatía isquémica crónica y angina refractaria.....	10
1.2. Intervenciones y terapias dirigidas a los pacientes con angina refractaria.....	15
Aplicación de la tecnología láser.....	17
1.3 Ciclo vital y evaluación de las tecnologías.....	19
Difusión y adopción de nuevas tecnologías.....	23
2. Justificación y objetivos.....	33
2.1. Justificación del estudio.....	34
2.2. Objetivos.....	35
3. Metodología.....	36
3.1. Ciclo vital de las tecnologías sanitarias dirigidas al tratamiento de la angina refractaria.....	37
3.2. Efectividad de la tecnología. Revisión sistemática de la literatura.....	39
Criterios para la inclusión de estudios en la revisión:.....	39
Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios.....	41
Obtención y análisis de los datos.....	41
4. Resultados.....	45
4.1. Desarrollo de las tecnologías para revascularización cardiaca con láser. Descripción del ciclo vital.....	46
4.1.1. Evolución histórica de los estudios sobre RTML. Estudio bibliométrico.....	46
4.1.2 Uso de procedimientos de revascularización transmiorcárdica en España (CMBD).....	54
4.2. Efectividad de la revascularización transmiorcárdica con láser.....	66
4.2.1 Revisión sistemática de la efectividad y seguridad de RTML como intervención única.....	66
4.2.2 Otras revisiones sistemáticas sobre RTML como intervención única.....	78
4.2.3. RTML asociada a CIC.....	79
4.2.4. Revisión sistemática sobre RPML.....	79
4.3. Tecnologías alternativas.....	80
4.4. Tecnologías emergentes.....	82
5. Discusión.....	85
A. Factores relacionados con la tecnología.....	93
B. Factores relacionados con los profesionales.....	94
C. Factores del contexto y la organización en que se aplica la innovación.....	95

6. Conclusiones .....	97
Conclusiones .....	98
Implicaciones para la práctica clínica, planificación e investigación.....	99
7. Bibliografía .....	100
Referencias revisión Cochrane .....	114
Referencias de los estudios incluidos en la revisión sistemática .....	114
Referencias de los estudios excluidos en la revisión sistemática .....	117
Referencias adicionales.....	122
8. Anexos.....	126
Anexo I. Estrategias de búsqueda. ....	127
Estrategia de búsqueda Medline (R) .....	127
Estrategia de búsqueda Cochrane .....	128
Estrategia de búsqueda EMBASE .....	129
Anexo II. Ficha evaluación de sesgos en los estudios.....	132
Anexo III. Tablas adicionales análisis utilización CMBD.....	133
Anexo IV. Gráficos metanálisis .....	142
Análisis 1.1. Reducción angina. ....	142
Análisis 1.2. Reducción angina (según tratamiento recibido).....	144
Análisis 1.3. Mortalidad global.....	145
Análisis 1.4. Mortalidad global (según tratamiento recibido). ....	145
Análisis 1.5. Mortalidad precoz (intención de tratar). ....	146
Análisis 1.7. Tolerancia al ejercicio.....	147
Análisis 1.8. Cuestionario Seattle de angina- limitación física.....	147
Análisis 1.10. Cuestionario Seattle de angina- calidad de vida. ....	148
Anexo V. Tablas adicionales evaluación de sesgos.....	149

---

## *Lista de tablas y figuras*

1. Introducción .....	9
Figura 1. Ciclo de vida de las innovaciones tecnológicas aplicadas a la salud .....	23
3. Metodología.....	36
Tabla 1. Evaluación del riesgo de sesgos y calidad de la evidencia con GRADE considerando los distintos estudios que abordan un resultado.....	43
4. Resultados.....	45
Figura 2. Distribución de citas bibliográficas, según año de publicación 1991-2012. ....	47
Tabla 2. Número de procedimientos según posición de codificación en CMBD.....	54
Tabla 3. Distribución de intervenciones según primer código de procedimiento CIE-9 MC.....	55
Figura 3. Distribución temporal según código de procedimiento. ....	55
Tabla 4. Distribución de los pacientes según variables principales .....	57
Tabla 5. Índices de comorbilidad y severidad de los pacientes .....	58
Tabla 6. Evolución temporal de utilización de RTML por sexos. N (%) .....	59
Figura 4. Evolución temporal por sexo (número de procedimientos) .....	59
Tabla 7. Distribución temporal cirugía conjunta .....	60
Tabla 8. Distribución de intervenciones por CC.AA 1997-2010. ....	61
Figura 5. Distribución por CC.AA. tasas por millón de habitantes. ....	63
Figura 6. Distribución por provincias. Tasas por millón de habitantes. ....	63
Figura 7. Distribución geográfica tasas poblacionales.....	64
Tabla 9. Mortalidad postquirúrgica por periodo de estudio. ....	65
Tabla 10. Modelo multivariante de mortalidad intrahospitalaria (1997-2010).....	66
Figura 8. Diagrama de flujo de selección de estudios (QUORUM) .....	67
Tabla 11. Resultados primarios y secundarios de los estudios originales.....	69
Tabla 12. Riesgo de sesgos en evaluación de la reducción de la angina.....	71
Tabla 13. Riesgo de sesgos. Mortalidad .....	72
Tabla 14. Riesgo de sesgos. Tolerancia al ejercicio.....	72
Tabla 15. Riesgo de sesgos. Calidad de vida. ....	73
8. Anexos.....	126
Tabla III.1. Distribución de intervenciones por grupo de hospital y sexo .....	133
Tabla III.2 Distribución de intervenciones por edad y periodo.....	133
Tabla III.3 Distribución de intervenciones por periodo y grupo de hospital.....	134
Tabla III.4 Distribución de intervenciones por periodo y tipo de procedimiento .....	134
Tabla III.5 Distribución de intervenciones por sexo y CABG .....	134

Tabla III.6. Distribución de intervenciones por grupo de edad y CABG .....	135
Tabla III.7. Distribución de intervenciones por por Comunidad Autónoma y Periodo.....	135
Tabla III.8. Distribución de intervenciones por por Comunidad Autónoma y realización conjunta de CIC. ....	136
Tabla III.9. Distribución de intervenciones por grupo de edad y Comunidad Autónoma. ....	136
Tabla III.10. Distribución de intervenciones por Comunidad Autónoma e índice de Charlson. ....	137
Tabla III.11. Tasa de intervenciones por provincia .....	138
Tabla III.12. Distribución de la mortalidad por grupos de edad. ....	140
Tabla III.13. Distribución de la mortalidad según realización conjunta CIC. ....	140
Tabla III.14. Distribución de la mortalidad por grupo de hospital. ....	141
Tabla III.15. Distribución de la mortalidad por Comunidades Autónomas. ....	141
Tabla V.1. Tabla evaluación sesgos. Estudio: Aaberge 2000.....	149
Tabla V.2. Tabla evaluación sesgos. Estudio: Allen 1999.....	150
Tabla V.3. Tabla evaluación sesgos Estudio: Burkhoff 1999. ....	151
Tabla V.4. Evaluación sesgos. Estudio Frazier 1999.....	152
Tabla V.5. Evaluación sesgos Estudio: Huikeshoven 2003.....	152
Tabla V.6. Evaluación sesgos Estudio: Jones 1999.....	153
Tabla V.7. Evaluación sesgos Estudio: Schofield 1999.....	153



### *Lista de abreviaturas*

AR: Angina Refractaria.

ACTP: Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea.

EIC: Enfermedad Isquémica del Corazón

CABG: Coronary Artery Bypass Graft

CDAC: Cirugía de Derivación de las Arterias Coronarias.

CEA: Contrapulsación Externa Aumentada.

CIC: Cirugía de injerto coronario

CIE: Clasificación internacional de Enfermedades

CMBD Conjunto Mínimo Básico de Datos

EECP: Enhanced External Counterpulsation

EM: Estimulación Medular

ESMR: Extracorporeal Shockwave Myocardial Revascularization FDA: Food and Drug Administration

ICP: Intervención coronaria percutánea.

NICE: National Institute for Clinical Excellence.

RPML: Revascularización Percutánea transMiocárdica con Láser.

RTML: Revascularización Transmiocárdica con Láser.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (tomografía computarizada de emisión monofotónica)

---

## 1. Introducción

---

## 1.1. Descripción del problema de salud: cardiopatía isquémica crónica y angina refractaria.

---

La enfermedad isquémica del corazón (EIC) es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, tanto por su frecuencia de presentación como por su elevada mortalidad y repercusiones sociales. Aunque las tasas de mortalidad han disminuido en las últimas décadas, la EIC sigue siendo responsable de aproximadamente un tercio de todas las muertes en los países desarrollados en la población mayor de 35 años (Forouzanfar, 2012; Finegold, 2012). En España es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en ambos sexos y una de las enfermedades que ha causado un mayor número de ingresos hospitalarios en los últimos 20 años. La isquemia cardiaca fue la principal causa de muerte en el conjunto de la población en el año 2008 causando en total 35.454 muertes, lo que representa una tasa estandarizada de 67,7 por 100.000 habitantes en hombres y 28,9 en mujeres, siendo en Andalucía algo superior con tasas de 83,3 y 38,4 respectivamente (CNE, 2012).

La tasa de mortalidad por EIC ajustada por edad ha experimentado en el conjunto nacional una tendencia descendente en el periodo 1975-2000 (porcentaje de cambio anual -1,2 %), y este descenso se hizo más acusado entre los años 2000-2008 con descenso medio del -3,4% (Villar, 2007; CNE, 2012). En el mismo periodo, el número total de muertes aumentó o se mantuvo hasta el año 2003 en que comenzó a descender. En Andalucía se ha producido entre 1999 y 2010 una tendencia igualmente descendente de -3,8 % de porcentaje de cambio anual en los hombres y de -4,2 % en las mujeres, lo que se observa en todas las provincias aunque con diferencias en la intensidad del cambio (Durán, 2013).

A pesar de este descenso en la mortalidad, la EIC sigue siendo una de las principales causas de morbilidad en la población, con un aumento anual de ingresos en los hospitales por angina o infarto del 1,5 %. Este aumento se ha relacionado tanto con el envejecimiento de la población, con una mayor supervivencia de los pacientes que han sufrido un infarto, como con una mayor disponibilidad y acceso a los servicios sanitarios (Marrugat, 2002; Medrano, 2006). Paralelamente, en los últimos años se han producido importantes cambios en el abordaje de la enfermedad: se han hecho grandes esfuerzos en prevención primaria y en el control de los factores de riesgo cardiovascular, a la vez que ha mejorado la efectividad de las técnicas de revascularización, junto a la intensificación y optimización del tratamiento médico (MSC, 2006).

Esta evolución está condicionando que la cardiopatía isquémica crónica y la angina de pecho sean un problema cada vez más frecuente, con una prevalencia que oscila en diferentes países europeos entre un 2-4 % (Mannheimer, 2002; Fox, 2006). Hay un número significativo de pacientes con angina de pecho en los que no se consigue el control efectivo de los síntomas, por lo que necesitan asistencia de forma continuada, sufriendo discapacidad y un deterioro progresivo de su calidad de vida, como se observa en diferentes estudios. Los pacientes en esta situación presentan una mortalidad anual del 0,9 al 1,4 % y una incidencia de infarto de miocardio no fatal entre el 0,5 y el 2,6 % (Borrás, 2012). El estudio PANES puso de manifiesto que la prevalencia promedio de angina en la población española medida según cuestionario Rose en el grupo de edad de 45 a 74 años, se sitúa en torno al 7,5 % (López-Bescós, 1999). Recientemente, se han publicado datos del estudio AVANCE, que muestra que más de la mitad de pacientes diagnosticados de angina crónica que acuden a una visita programada de control padecen síntomas habitualmente y un 10,5 % presentan más de tres episodios anginosos por semana. De hecho, entre los pacientes revascularizados, a los 8 meses hasta un 60 % volvía a tener síntomas de angina a pesar de la efectividad del control de los factores de riesgo y del resto de terapias (Borrás, 2012).

En el estudio de la enfermedad isquémica coronaria crónica es necesario tener en cuenta la gran variabilidad en las formas de presentación clínica, y en su severidad y sintomatología, así como en su evolución y pronóstico. Son notables las diferencias entre hombres y mujeres, entre los pacientes que padecen otras patologías como diabetes o hipercolesterolemia, así como las que se producen dependiendo de que se presenten o no con infarto de miocardio (Qaseen, 2012). Como en otros problemas médicos, las presentaciones agudas y graves han sido el principal foco de atención durante mucho tiempo, aunque la angina crónica y las formas de enfermedad en fase avanzada han ido adquiriendo cada vez más importancia. A ello han contribuido los avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y la mayor supervivencia a los síndromes coronarios agudos e infartos de miocardio. Son destacables las mejoras en el tratamiento farmacológico con la generalización del uso de betabloqueantes, antiagregantes, anticoagulantes e hipolipemiantes. Igualmente, se han producido grandes mejoras en la efectividad de las intervenciones coronarias como la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o intervención coronaria percutánea (ICP) con o sin implantación de stent, o a la cirugía de derivación de las arterias coronarias (CDAC). Según datos del registro de hemodinámica de la Sociedad Española de

Cardiología, en España se ha pasado de realizar 3.507 ICP en el año 1990 a 64.331 en el año 2010 en el que se implantaron 100.371 *stents* (Díaz, 2011).

En la actualidad, cada vez más pacientes superan las fases agudas de la enfermedad, y van seguidas de largos periodos asintomáticos, lo que condiciona que un número creciente evolucione a enfermedad crónica. Parte de estos pacientes con cardiopatía isquémica crónica progresan hacia la fase avanzada, caracterizada por frecuentes episodios de angina, incapacidad para realizar pequeños esfuerzos y deterioro progresivo en su calidad de vida (clasificación canadiense CCS III-IV), a pesar de utilizar dosis máximas de tratamiento médico. La mayoría de pacientes han agotado las posibilidades de intervención quirúrgica o percutánea y su situación clínica se denomina angina refractaria (AR).

Estas formas de cardiopatía isquémica en fase avanzada han recibido diferentes denominaciones: angina intratable, EIC no revascularizable o enfermedad coronaria en fase final. La Sociedad Europea de Cardiología propuso la siguiente definición en 2002:

“condición crónica caracterizada por la presencia de angina causada por insuficiencia coronaria en presencia de enfermedad arterial que no puede ser controlada con una combinación de terapia médica, angioplastia y cirugía. Debe estar establecido clínicamente que la causa de los síntomas es la presencia de isquemia miocárdica reversible” (Mannheimer, 2002).

La Sociedad Canadiense Cardiovascular en 2009 planteó poner más énfasis en la presencia de dolor persistente y en los mecanismos isquémicos. Recomendaron corregir la definición anterior especificando que debe establecerse que la isquemia miocárdica es la causa raíz del dolor, pero el dolor puede aparecer o persistir con o sin isquemia. Asimismo, el diagnóstico correcto requiere una valoración completa y continuada para asegurar que la revascularización no es viable, que la medicación es óptima y que se han descartado todas las causas no cardíacas que pueden originar el dolor (McGillion, 2009). Recientemente, se han propuesto definiciones más precisas, especificando mejor las razones por las que no resulta viable la revascularización y si existe estenosis epicárdica o disfunción microvascular (Jolicoeur, 2012). También se propone que la decisión de inviabilidad de la revascularización se base en un acuerdo consensuado por un equipo médico especializado que cuente al menos con un cardiólogo intervencionista y un cirujano cardíaco.

Para considerar mejor las indicaciones de tratamiento propone clasificar a los pacientes en los siguientes fenotipos de acuerdo a sus características angiográficas:

- A. **Sospecha de síndrome X:** coronariografía normal con evidencia de isquemia miocárdica en ausencia de estenosis epicárdicas significativas, pudiendo originarse en disfunción microvascular. También puede aparecer tras cirugía coronaria con derivaciones funcionantes en todos los territorios epicárdicos, siendo de peor pronóstico.
- B. **Zona limitada de riesgo:** existe una estenosis epicárdica no tratable por intervención coronaria percutánea ICP, suficientemente grave para provocar angina. Puede ocurrir tras cirugía y puede originarse en oclusión de injerto tras bypass.
- C. **Arteriosclerosis coronaria difusa:** afecta lechos desde proximales a distales produciendo una apariencia filamentososa. Asociada frecuentemente a diabetes y afecta simultáneamente a las tres arterias coronarias. No se suelen considerar revascularizables mediante cirugía.
- D. **Enfermedad coronaria en fase terminal:** estado de coronariopenia que combina estenosis en segmentos proximales y arteriosclerosis difusa en los distales, mostrando una red tupida de colaterales en los territorios viables. Más frecuente en pacientes con CDAC previa degenerada. Elevada mortalidad anual (> 5 %).

Se han hecho varios intentos de cuantificar este problema, aunque no resulta fácil por la ausencia de estudios epidemiológicos específicos para dicha población. En Estados Unidos se estima que se encuentran en situación de angina refractaria entre 300.000 y 900.000 pacientes y que se originan entre 25.000 y 100.000 diagnósticos nuevos cada año. En todos ellos, no están indicadas las intervenciones de revascularización y se ha optimizado la terapia farmacológica y de cambios en los estilo de vida (Manchanda, 2011). Otras estimaciones parten de los registros del servicio de hemodinámica, tomando el porcentaje de pacientes derivados que fueron rechazados por no ser revascularizables mediante ACTP o CDAC. Esta proporción se sitúa entre 10-12 % y supondría más de 100.000 pacientes al año en EE.UU. Sin embargo, dicho cálculo infraestima la prevalencia si se tiene en cuenta que los pacientes derivados a hemodinámica están ya

seleccionados como candidatos a revascularización y por tanto dejaría fuera a la población de pacientes previamente descartados que son los más graves.

Según otros autores, existe una población más amplia que padece angina crónica no resuelta y que pueden evolucionar a angina refractaria. En Canadá se estima que unas 500.000 personas podrían encontrarse en esta situación, lo que supone el 1,5 % de la población total y el 9,4 % de la población mayor de 65 años. El concepto de pacientes "sin opción" se origina en una compleja relación entre la situación de isquemia miocárdica, la intensidad del dolor de origen cardiaco y la imposibilidad de revascularización (Jolicoeur, 2012). La decisión de no intentar la revascularización no es permanente y puede variar en función de la evolución del paciente, de la disponibilidad tecnológica y experiencia de los equipos de profesionales. Algunos estudios han cuestionado que todos los pacientes diagnosticados de angina refractaria no puedan ser revascularizados o tratados optimizando las técnicas y las dosis, lo que disminuiría las estimaciones (Jax, 2009). La ausencia de una definición precisa probablemente ha condicionado las grandes variaciones en los resultados de los estudios en este campo. Jolicoeur y cols argumentan que los pacientes con angina refractaria plantean dilemas terapéuticos difíciles para los que reciben relativamente poca atención del área asistencial o de los investigadores. Como resultado, esta situación no está bien definida como entidad clínica, se ha tratado poco en las guías de práctica clínica y existen pocas opciones terapéuticas nuevas (Jolicoeur, 2008).

En cuanto al pronóstico de estos pacientes, contamos con las estimaciones realizadas como parte de los informes de evaluación de tecnologías sobre la revascularización transmucocárdica con láser (RTML). Éstos se enfocan sobre una población más específica, candidata de la técnica que oscila entre 20-30 casos por millón de habitantes y año (MSAC, 1999; Mukherjee, 1999). En estos pacientes la tasa de mortalidad anual encontrada ha sido muy variable, oscilando entre 3 y 21 % en los ensayos clínicos y entre 2 y 17 % en los registros clínicos. En los grupos intervenidos con revascularización por láser la mortalidad presenta grandes oscilaciones y puede llegar al 16 % en pacientes con angina inestable. Las cifras suelen estar por encima del umbral del 5 % que se cita habitualmente para descartar la intervención percutánea o quirúrgica (Jolicoeur, 2012).

En resumen, existe un grupo creciente de pacientes con cardiopatía isquémica crónica grave, que pueden evolucionar a angina refractaria en la medida en que llegan a una fase en que se van agotando las opciones de tratamiento. Los estudios realizados para caracterizar a esta población muestran que se trata un

problema creciente, aunque presentan una gran variabilidad tanto en sus métodos como en los resultados que obtienen. No se cuenta con un esquema de clasificación válido y sistemático que permita comparar en base a parámetros estandarizados, lo que explica en parte las diferencias entre los estudios expuestos y hace difícil contar con estimaciones precisas de la prevalencia y la historia natural de la angina refractaria. Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación que tiene en cuenta datos angiográficos, los motivos que hacen inviable la revascularización, la sintomatología y el pronóstico (Jolicouer, 2012). Se espera que sirva para valorar las necesidades específicas de estos pacientes y mejorar la atención sanitaria.

## 1.2. Intervenciones y terapias dirigidas a los pacientes con angina refractaria

La idea de llevar sangre arterial a zonas isquémicas o infartadas del miocardio ha evolucionado en paralelo al conocimiento de la fisiología cardíaca desde finales del siglo XIX. Por una parte, se partió del modelo anatómico del corazón de los reptiles en los que la perfusión miocárdica se produce mayoritariamente a través de canales o sinusoides. En los años 30, Wearn *et al.* describieron una red de sinusoides vasculares considerados lagos microscópicos revestidos de endotelio con una membrana discontinua, similar a la que en los reptiles proporcionan buena parte de la perfusión al miocardio. En humanos, se conoce la existencia de estos sinusoides en otros órganos y están presentes durante el desarrollo embrionario del corazón, pero su presencia en el miocardio adulto no ha podido establecerse (Sen, 1965; Huikeshoven, 2002). Por otro lado, en los años treinta se desarrollan técnicas para lograr un suplemento de flujo sanguíneo al miocardio mediante injertos pediculados del pericardio o del músculo pectoral (cardioomentopexia, técnica de Beck). Posteriormente, en los años cuarenta se introduce por Vineber la implantación directa en el miocardio de la arteria torácica o mamaria interna dirigida a revascularizar las zonas isquémicas, sin resultados positivos (Morlans, 2008).

Ya en los cincuenta, varios autores plantearon la posibilidad de llevar el flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo a través de los sinusoides coronarios, asumiendo que el modelo de los reptiles es replicable en humanos (Goldman, 1956; Massimo, 1957). Esto llevó a desarrollar técnicas para abrir conducciones entre el ventrículo y los espacios vasculares intramiocárdicos, como una forma de “reptilización del miocardio”. En 1968, tras diversos experimentos en animales con varios dispositivos, Sen *et al.* describieron la



revascularización transmiocárdica a través de la creación de pequeños canales en el miocardio isquémico mediante punción mecánica con aguja de acupuntura en las zonas isquémicas (Sen, 1968). Los canales miocárdicos creados por la técnicas de punción se ocluyen en el lado epicárdico, y se asumió que se endotelizarían y permitirían la conexión con los sinusoides e incluso con el sistema coronario (Figueras, 1994). En investigación con animales se han ido probando muchos otros métodos a lo largo del tiempo para la creación de canales miocárdicos como dispositivos de canalización, ultrasonidos, crioaplicación, radiofrecuencia, así como diferentes tipos de láser (Huikeshoven, 2002).

La investigación sobre esta hipótesis se centró en objetivar si estos canales permanecían permeables y permitían el paso del flujo sanguíneo a través de ellos, encontrando que la mayoría de las veces se ocluían al poco tiempo. Alternativamente, se propuso como posible mecanismo de acción la aparición de angiogénesis en el miocardio a través de los canales transmiocárdicos (Whitaker, 1996). Se pensó que existía una respuesta tisular inespecífica que incluiría angiogénesis microvascular y que a partir de los canales creados invadirían el miocardio circundante mejorando la vascularización. Algunos estudios experimentales con canales no transmurales sugerían este mecanismo de acción, dado que se encontró tejido escarificado con aumento de estructuras vasculares en la zona tratada. Se piensa que es debido a una respuesta inflamatoria que induce la producción de factores de crecimiento vascular, probablemente ineficaz para la aparición de vasos funcionantes. Con el transcurso del tiempo estas teorías fueron abandonadas gradualmente, dado que los resultados experimentales no demostraron la permeabilidad de los canales ni su capacidad para incrementar el flujo sanguíneo (Huikeshoven, 2002).

También, en la misma época, se propuso la implantación de la arteria mamaria interna izquierda directamente en el miocardio, también conocida como técnica de Vineberg. La técnica consistía en disecar la arteria mamaria e implantarla en un túnel realizado en el miocardio de 3-4 cm. Se trataba de conseguir que se desarrollara circulación colateral hasta los sinusoides coronarios. Se realizaron bastantes intervenciones en los años sesenta y se publicaron estudios con una tasa de mejora de la angina del 85 % (Benson, 1979). Al iniciar el ensayo la técnica quedó obsoleta con el advenimiento de la cirugía de injerto (*bypass*) coronario y el estudio se abandonó. Se calcula que se realizaron entre 10 y 15.000 intervenciones con una mortalidad quirúrgica media del 5 %. Esta

técnica ha sido, no obstante, referenciada por muchos de los proponentes de la RTL al considerarla uno de los antecedentes más próximos.

### Aplicación de la tecnología láser

A la vez que se investigaba en el nivel histopatológico sobre las teorías anteriores, se desarrollaron otras intervenciones encaminadas a mejorar la perfusión del miocardio isquémico. El principal avance fue la cirugía de injerto aortocoronario (CIC) o cirugía de *bypass* que desde los años 70 se cuenta con ensayos clínicos aleatorizados que mostraron mayor efectividad frente al tratamiento médico desde el punto de vista de supervivencia y sintomatología (Frie, 1987; SBU, 1994).

En los años ochenta, se propuso el uso del láser como método alternativo para la revascularización de zonas isquémicas, basándose en la observación de que la carbonización asociada a este tipo de energía inhibe la migración de linfocitos, macrófagos y fibroblastos. Se probaron diferentes tipos de láser con el propósito de que produjera poco daño en los tejidos circundantes y mayor duración de los canales creados. De esta forma se pensó que los canales creados con láser se cicatrizarían de forma más lenta con menos formación de escaras, facilitando la endotelización y en consecuencia el paso de flujo sanguíneo. A partir de esta observación, se realizaron multitud de experimentos con distintos tipos de láser y distintos animales, la mayoría en condiciones de isquemia aguda. Sólo uno de ellos usó un modelo experimental de isquemia crónica con similitudes histológicas al corazón humano como la hibernación, mientras que todos los demás usaron ligadura de arterias coronarias (Hovarth, 1995; March, 1999).

Mirhoseini y Cayton en el año 1981 usaron por primera vez en un modelo canino un láser de dióxido de carbono y a continuación comenzaron a aplicarlo en humanos en asociación con la cirugía con injerto coronario, como técnica de revascularización complementaria (Mirhoseini, 1981; Mirhoseini, 1983). Se aplicaba un láser de baja potencia en el mismo acto quirúrgico (en asistolia y con circulación extracorpórea) a las regiones cardíacas que no podían ser alcanzadas mediante injerto. La realización a corazón parado se debe que se requerían largos pulsos para penetrar el miocardio completamente, por lo que se cambió a un láser de mayor potencia que permitía la perforación de la pared ventricular con el corazón latiendo, sin provocar daños importantes en los tejidos circundantes y sin necesidad de circulación extracorpórea. Este láser de CO<sub>2</sub> (PLC *Medical Systems*)

permitía crear canales completos con un solo pulso en 50 mseg, durante el periodo refractario del ciclo cardiaco. La técnica se desarrolló dirigida a los pacientes con angina refractaria y enfermedad avanzada, que no son candidatos a las otras técnicas de revascularización y no responden al tratamiento médico (Mirhoseini, 1994; Smith, 1995).

El procedimiento quirúrgico consiste en una intervención bajo anestesia general en la que, tras una pequeña incisión de toracotomía izquierda en el cuarto o quinto espacio intercostal y desbridamiento pericárdico se procede a la aplicación del láser. La técnica se realiza en la superficie epicárdica del ventrículo izquierdo, donde el láser lo atraviesa desde el epicardio hasta el endocardio, creando un número variable de canales (entre 10 y 50). Se realiza de forma sincrónica con la onda Q del ECG, cuando el ventrículo está lleno de sangre y es eléctricamente refractario (Mirhoseini, 1994).

Los diferentes tipos de láser son caracterizados por el elemento activo (sustancia contenida en la cavidad óptica). Los principales son:

- Dióxido de Carbono (CO<sub>2</sub>).
- YAG (Yttrium- Aluminium- Garnet), de Holmio (Ho:YAG) o de Neodimio (Nd-YAG).
- Una mezcla de Argón- Fluor o Xenón - Cloruro (Láser excimer).

Cada láser tiene características diferentes adaptadas a ciertas indicaciones. Los láseres utilizados en la revascularización transmiorcárdica son de CO<sub>2</sub>, Ho:YAG y excimer (Xe-Cl).

Las principales características diferenciales entre los láseres son:

- **La longitud de onda:** La del CO<sub>2</sub> es muy bien absorbida por el agua, por lo que este tipo de láser interacciona mucho con los tejidos blandos y en particular con el músculo cardiaco; a la inversa, los de YAG o excimer, penetran más en los órganos. Por ser elevada en el de CO<sub>2</sub>, el láser permanece focalizado en un punto, permitiendo la creación de canales derechos, estrechos y profundos, mientras que los otros actúan más en superficie con mayor alcance de los tejidos circundantes.

- **Energía, potencia y duración:** La energía traduce la capacidad de ablación de los tejidos. La potencia representa la energía liberada relacionada con el tiempo de aplicación (cuando la duración de los impulsos aumenta, la potencia disminuye).
- **El sistema de distribución:** Brazos articulados para el CO<sub>2</sub>, fibra óptica para el Ho:YAG y el excimer.

Para el láser CO<sub>2</sub>, sólo es posible la vía quirúrgica, mediante toracotomía en el 5º espacio intercostal, sin circulación extracorpórea. Los canales son transparietales, del epicardio hacia el endocardio. Para los otros dos, la vía quirúrgica es posible, pero también la percutánea endocavitaria. En este caso se pasa por vía arterial hasta el ventrículo izquierdo, a partir del cual se crean los canales, de endocardio a epicardio, evitando ser totalmente transparietal y el riesgo de derrame pericárdico con taponamiento cardiaco. Esta aplicación motivó el desarrollo de la técnica de revascularización percutánea.

### 1.3 Ciclo vital y evaluación de las tecnologías

---

Como se planteaba en el apartado anterior, la ausencia de terapias claramente eficaces y el progresivo aumento del número de pacientes con angina refractaria y cardiopatía isquémica en fases avanzadas han motivado una intensa experimentación en este campo, en el que se han probado multitud de intervenciones y tecnologías. Los avances en la revascularización mediante cirugía de injerto o angioplastia percutánea han modificado progresivamente las posibilidades en estos pacientes, a la vez que han evolucionado las tecnologías con láser. Cada vez es posible llegar a arterias más distales o lesiones difusas y se recomienda que los pacientes con angina refractaria sean reevaluados periódicamente (Cohen, 2010). También se han ido desarrollando otras tecnologías dirigidas a neutralizar el componente doloroso de la angina, como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la neuromodulación mediante la estimulación de médula espinal o la contrapulsación externa (EECP). En los últimos años, se han comenzado a realizar ensayos con infusiones de células madre, lo que abre nuevos campos de gran actividad investigadora y nuevas perspectivas (Machanda, 2011).

Las intervenciones dirigidas a los pacientes con angina refractaria se encuentran en diferentes fases de experimentación, crecimiento y declive, por lo que resulta oportuno revisar el marco teórico de evaluación de tecnologías sanitarias aplicable en este caso y los métodos necesarios. Para profundizar en su conocimiento, podemos utilizar el análisis de su ciclo vital completo desde la investigación básica, su aparición como tecnología emergente, a la puesta en práctica como innovación, incremento de uso y el posterior declive y abandono.

La introducción de nuevas tecnologías en los servicios sanitarios ha sido objeto de múltiples estudios, tanto desde la perspectiva de la investigación industrial y de los mercados como desde la óptica de la evaluación y planificación sanitaria. En la actualidad, la velocidad y desarrollo de la investigación sanitaria, así como sus aplicaciones industriales hace que las tecnologías actualmente disponibles sean casi totalmente diferentes que las de hace sólo 20 años. En el campo sanitario se estima en más de 8.000 el número de dispositivos que se comercializan anualmente en Estados Unidos, lo que hace que se encuentren disponibles más de un millón de dispositivos y fármacos distintos entre las opciones para prestar asistencia sanitaria (Feigal, 2003). El concepto de ciclo vital de las tecnologías está muy relacionado, por tanto, con el estudio de los avances científicos y la innovación, así como con las oportunidades para su evaluación (Mowatt, 1997).

En 1976, la Oficina de Evaluación de Tecnologías del Congreso de los EE.UU. elaboró un informe que sentó las bases de muchos trabajos posteriores, denominado "Desarrollo de la tecnología médica: oportunidades para la evaluación". En él se presentan las bases conceptuales para analizar el ciclo vital de las tecnologías, la metodología para evaluarlas y se aplican a nueve casos para estudio (OTA, 1976). El informe describe cómo muchas tecnologías siguen un patrón similar, comenzando a partir de avances genéricos en el conocimiento científico que propician nuevas ideas y la posibilidad de desarrollar aplicaciones prácticas; una de las ideas que resulta prometedora es sometida a investigación hasta que se convierte en una innovación con aplicación práctica. Tras pasar por una fase de experimentación y perfeccionamiento se concreta en un nuevo producto que se introduce en el mercado y continúa con una fase adaptación y crecimiento paulatino. Generalmente, le sigue una fase de madurez en la que la tecnología se difunde y se utiliza ampliamente y, finalmente llega la fase de envejecimiento o declive en la que su utilización se sustituye progresivamente por otras nuevas tecnologías que van surgiendo y que van reemplazando a la anterior.

En el campo específico de la salud, el proceso de desarrollo tecnológico suele implicar a un conjunto de disciplinas, conceptos y aplicaciones con puntos de partida tanto en las ciencias básicas, como en la experiencia clínica previa. Esto proporciona los conocimientos sobre los mecanismos implicados y facilita la generación de ideas sobre aspecto del proceso de enfermar que son susceptibles de intervención, sugiriendo el desarrollo tecnológico necesario. Como describe el informe OTA, la innovación suele producirse a partir de investigación básica sobre los mecanismos implicados en el proceso natural de la enfermedad y/o sobre algún aspecto que es susceptible de intervención. La investigación se orienta entonces a la búsqueda de aplicaciones o soluciones prácticas y a la demostración de la factibilidad de las soluciones tecnológicas. Esta fase se centra en el diseño, desarrollo y puesta a punto de la tecnología necesaria mediante programas industriales con objetivos específicos. Se construyen prototipos y se plantean soluciones para conseguir un producto comercializable. A partir de aquí comienza la fase de experimentación clínica en la que se realizan estudios con humanos, durante la cual se empiezan a realizar ensayos clínicos, que pueden ser aleatorizados y controlados, dado que son lo requeridos por las autoridades reguladoras para su aprobación y eventualmente financiación. Posteriormente se usan diseños observacionales para evaluar los efectos de la aplicación postintroducción y los resultados en salud.

Este modelo es aplicable a muchos de los avances en medicina que se basan en los avances realizados en otros campos como la física, química o biología. Así ocurrió, por ejemplo, con la invención del microscopio que fue inicialmente una aplicación anecdótica de los principios de la óptica y pronto pasó a ser uno de los grandes aliados de la medicina. Existen ejemplos en que la aplicación de la investigación básica ha sido muy rápido, como en el caso de los rayos X o la tecnología electrónica que han producido cientos de aplicaciones para medir y controlar parámetros biológicos, siendo el marcapasos un claro ejemplo de dispositivo complejo y funcional. En los últimos años un ejemplo más complejo es la aplicación de las tecnologías de la comunicación y la información a los servicios sanitarios con desarrollos como la telemedicina o la historia clínica electrónica.

Es importante considerar las características propias que diferencian la innovación en el sector sanitario del resto de sectores (González López-Valcárcel, 2005). En primer lugar, cabe destacar la complejidad de la investigación y incertidumbre que rodea a los avances médicos, con gran influencia del avance en otras disciplinas (p. ej. el láser, la biología molecular o la videocápsula). Esto

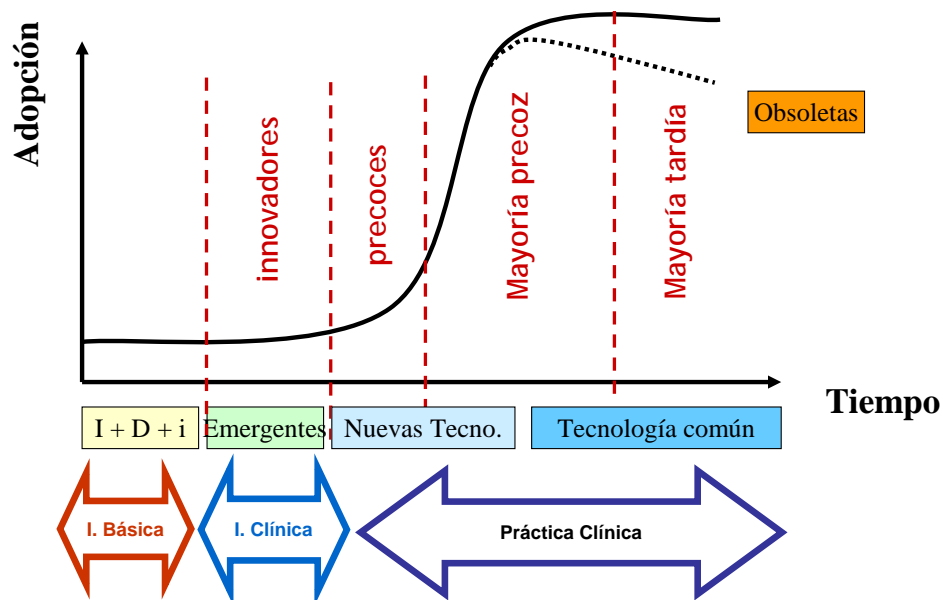
condiciona la necesidad de una alta cualificación de los recursos humanos y las dificultades para medir el resultado final en términos de mejora en el estado de salud y la calidad de vida.

Otro de los rasgos propios de muchos avances en sanidad es que la frontera entre innovación y difusión es borrosa, dado que rara vez se produce un avance rompedor, siendo más frecuente un proceso continuo de mejora, con retroalimentación entre usuarios y productores y avances en la efectividad a lo largo del tiempo. La mayor parte de las mejoras en la práctica médica son de naturaleza incremental, resultan de un proceso continuo formado por muchos pequeños avances secuenciales. Hay innovaciones incrementales en medios diagnósticos, instrumental quirúrgico y médico y en las técnicas exploratorias o de cuidados. Los resultados de salud alcanzados, y los costes, van evolucionando en el tiempo, lo que añade una dificultad al ya difícil proceso de evaluación de nuevas tecnologías (Mowatt, 1997; González López-Valcárcel, 2005). Muchas mejoras se producen gracias a la interacción entre los que desarrollan y los que usan la tecnología. Un buen ejemplo es la evolución de la cirugía laparoscópica, en la que a lo largo de los años se ha integrado la visión interna del cuerpo con su manipulación terapéutica, se han introducido sistemas informáticos, se aprovechan las posibilidades de la fibra óptica, el láser, la cámara de vídeo y otras innovaciones de la tecnología no médica.

Por tanto, se puede afirmar que no existe una frontera nítida entre los procedimientos experimentales, los innovadores y los establecidos pero que resulta muy necesaria desde el punto de vista ético y científico, así como para la toma de decisiones en la planificación y evaluación de servicios sanitarios. Esta necesidad es aún mayor en el campo quirúrgico en el que las nuevas técnicas difieren sustancialmente de las intervenciones terapéuticas farmacológicas, que están mucho más reguladas (Pons, 2003).

En la figura 1 se presenta un esquema teórico que tiene su origen en el informe OTA y que se ha utilizado ampliamente por los investigadores en evaluación de tecnologías para conceptualizar las distintas fases en que se pueden realizar evaluaciones (reproducida de Bigorra) (Bigorra, 2009). Este gráfico esquematiza la adopción de nuevas tecnologías, la evolución de la tasa de utilización y considera en paralelo el desarrollo investigador, incluyendo los diferentes tipos de estudio.

Figura 1. Ciclo de vida de las innovaciones tecnológicas aplicadas a la salud



Reproducido con permiso (Bigorra, 2009).

## Difusión y adopción de nuevas tecnologías

Como se exponía anteriormente, en el desarrollo del ciclo vital de innovaciones y nuevas tecnologías existe una clara interrelación entre la investigación y sus usuarios. A continuación revisamos brevemente los modelos de adopción de las tecnologías sanitarias y los factores determinantes desde diferentes perspectivas.

La dinámica de difusión de ideas y conceptos es objeto de estudio desde los inicios del siglo veinte en que ya se pueden encontrar referencias en áreas como la agricultura o los bienes de consumo. Everett Rogers realizó varios trabajos de investigación en sociología rural y la adopción de nuevos productos en la agricultura, desarrollando los conceptos de difusión de las innovaciones en sus publicaciones ya clásicas (Rogers, 1962). En ellos, define la difusión como el proceso mediante el cual una innovación es comunicada en el tiempo y difundida por determinados canales, entre los miembros de un sistema social. Las innovaciones pueden ser ideas o prácticas nuevas o percibidas como nuevas por los receptores, estudiando los factores que influyen en su difusión. Partió de un modelo de curva acumulativa de utilización de los nuevos productos, ajustada a



una distribución normal de frecuencias acumuladas que adoptan una forma de "S", tal como la que se muestra en la Figura 1. Esta forma de crecimiento exponencial es similar a la que había sido descrita en otros procesos de transmisión, tanto biológicos como sociales, en los que existe un componente de comunicación o contagio entre individuos (OTA, 1976; Rogers, 1995).

Según este modelo, la difusión de nuevas tecnologías o innovaciones comienza con una fase lenta en que se comienzan a transmitir las ideas y a probar la nueva técnica o producto. Se asume que existe cierta prudencia al principio para comprobar su funcionamiento, siendo importantes los canales de comunicación entre los distribuidores y los adoptadores. La adopción de una innovación es un proceso mediante el cual el individuo (o una unidad de adopción) pasa de tener un primer conocimiento sobre la innovación, hasta su aceptación total o parcial o rechazo. Este proceso implica tener información que permite reducir el nivel de incertidumbre y determinar si conviene o no adoptarla, en el que también influye el período de decisión sobre la innovación. Algunos individuos o unidades adoptadoras requerirán mayores tiempos de decisión de adoptar, mientras que otros se moverán rápidamente del conocimiento sobre la innovación a su implementación. Todo dependerá de la complejidad de la estructura que adopta la innovación.

Según Rogers es posible identificar y cuantificar cinco grupos de individuos en las diferentes etapas de la adopción de una innovación y se puede estimar la proporción de cada uno de ellos dentro de un grupo:

1. **Los innovadores o generadores (2,5 %)**, son los primeros en utilizar la innovación dentro del sistema social. Se les caracteriza como aventureros, siempre dispuestos a experimentar nuevas tecnologías.
2. **Los primeros adoptantes (13,5 %)**, calificados como respetables, líderes en el negocio. Personifican el concepto de usar nuevas ideas con éxito y discreción. Adoptan la tecnología porque reconocen sus beneficios y no necesitan tener referencias previas. Son reconocidos como líderes capaces de influenciar la conducta de otros en el negocio.
3. **La mayoría precoz (34 %)**, son los deliberantes, ya que se lo piensan antes de acoger totalmente una nueva idea. "Ni el último en abandonar lo viejo ni el primero en ensayar lo nuevo". Requieren tener referencia de experiencias exitosas antes de adoptar la innovación.

4. **La mayoría tardía (34 %)**, son los escépticos. Asumen un aire de desconfianza y cautela ante las innovaciones. Se sienten incómodos con la tecnología y les resulta indispensable la presión de sus congéneres para motivar la adopción.
5. **Los rezagados (16 %)** que son los últimos en adoptar la innovación o simplemente la rechazan. Aquí se incluyen por lo tanto los individuos que en su mayoría nunca llegan a adoptar. Son los tradicionales, su única referencia es el pasado y toman sus resoluciones con el criterio de lo que ha realizado la generación anterior.

Algunos autores argumentan que este modelo es excesivamente simplista, dado que la difusión de nuevas tecnologías no siempre sigue la curva sigmoidea. En el caso concreto de los servicios sanitarios, existen muchos factores que pueden modificar sensiblemente la dinámica. Puede ocurrir que la adopción de una nueva tecnología se haga de forma casi inmediata, alcanzando en breve tiempo las tasas de uso más altas. Este patrón puede responder al modelo de “reacción a la desesperada” y su primera fase de difusión viene motivada por la necesidad de disponer de una alternativa ante una enfermedad muy grave (Mowatt, 1997; González López-Valcárcel, 2005). En estos casos puede que no existan buenos estudios que avalen la eficacia y seguridad del tratamiento, aunque se van realizando posteriormente y condicionan la actitud sobre la nueva terapia. Aquí, la información sobre la eficacia y la interpretación que le dan los profesionales resulta clave en la difusión de la tecnología.

Aunque lo normal es que se evolucione ascendiendo a lo largo de la curva, también se dan caídas bruscas cuando se publican y difunden noticias de fracasos, o efectos secundarios relevantes. Ha sido el caso de algunos tratamientos farmacológicos como los inhibidores de la Cox-2, a partir de la publicación de efectos adversos no descritos antes de su aprobación (Topol, 2004). En los siglos pasados existen multitud de ejemplos en los que determinadas técnicas se instauraron y permanecieron durante mucho tiempo hasta caer en desuso (sangría, ventosas, lobotomía prefrontal). Por el contrario, existen casos de la situación contraria en que terapias efectivas que han sido ignoradas o poco utilizadas durante mucho tiempo y que posteriormente demostraron su efectividad. El caso más llamativo es el retraso que tuvo en incorporarse el zumo de limón en los barcos para prevención del escorbuto tras los experimentos de James Lind (Berwick, 2003).

En el proceso de difusión también hay que considerar la existencia de un proceso regulador, más o menos estructurado o centralizado, para la incorporación de la tecnología, dado que puede condicionar en gran medida su aprobación y/o financiación. Este proceso está bastante establecido para el caso de los fármacos, pero es menos específico para el resto de tecnologías sanitarias. Es frecuente que se produzca una rápida difusión de alguna de estas tecnologías, alcanzando niveles de uso y aceptación sin que existan pruebas científicas de su efectividad (Banta, 1993). Los estudios de seguridad tras la aprobación se vuelven cada vez más importantes para completar la información sobre el ciclo vital y detectar posibles efectos adversos que requieran cambios en la regulación (Mytton, 2010).

Partiendo de las propuestas de Rogers, varias revisiones posteriores han señalado los **atributos de las innovaciones** que podrían influir en su tasa de adopción (Berwick, 2003, Greenhald 2005). A continuación se resumen las principales:

- **Beneficios y ventajas relativas:** grado en que lo que se propone es mejor que lo que reemplaza y se percibe que vale la pena el cambio frente a los inconvenientes y riesgos que conlleva. En este sentido, es importante el nivel de conocimiento previo sobre el problema del que se dispone y la calidad de los estudios para objetivar los efectos, dado que la incertidumbre es un factor negativo para la innovación.
- **Compatibilidad** con los valores, cultura, experiencias previas y necesidades de los usuarios potenciales. En caso de cambios organizativos se consideran las posibles amenazas al estatus y la libertad de elección de los profesionales.
- **Complejidad:** si son innovaciones fáciles de aplicar, comprender, mantener y si es fácil de entender su aplicabilidad. Posibilidad de modificar y adaptar la tecnología a las circunstancias locales.
- **Posibilidad de ensayo:** Hasta qué punto la innovación puede probarse/experimentarse, antes de que se adquiriera el compromiso para adoptarla.
- **Posibilidad de observación:** si se pueden ver los resultados y las consecuencias de la aplicación de la innovación. Hasta qué punto la innovación proporciona resultados tangibles y aparentes para otros usuarios potenciales.

Mientras más presentes se encuentren tales elementos en una innovación, mayor será la posibilidad de que ésta sea adoptada. Del mismo modo, Rogers presenta el concepto de re-inención, definido como el grado en que una innovación puede ser modificada por el usuario en el proceso de adopción e implementación. Algunas innovaciones son suficientemente flexibles para que el usuario las modifique o modifique el uso con el cual fueron inventadas por el fabricante. En estos casos, el usuario no tiene un rol pasivo, sino que habitualmente interviene adaptando la innovación a sus necesidades, como ocurre con los sistemas de información o la historia clínica digital. Además de los atributos de las innovaciones en sí, es necesario tener en cuenta las características de los individuos que adoptarán el cambio, factores del contexto y de la organización en que se aplica la innovación (adoptadores precoces e innovadores, resistencias al cambio, etc.).

En un extenso trabajo de revisión **Greenhald**, identificó las áreas de conocimiento que proporcionan evidencias sobre la difusión de innovaciones en la organización de servicios sanitarios (Greenhald 2005). La primera de ellas es la sociología rural, liderada por Rogers y antes descrita. Le sigue la sociología médica en la que se aplican conceptos y teorías similares a las de Rogers, pero dirigidas al comportamiento de los profesionales sanitarios, incorporando la idea de análisis de redes de conocimiento y su importancia para la formación; los profesionales bien conectados son habitualmente los primeros en adoptar las innovaciones. En el campo de la comunicación, los estudios han ido dirigidos a medir la velocidad de la transmisión de los mensajes, los canales y su alcance. En el campo de marketing, las innovaciones se entienden como productos o servicios y la decisión de adopción como un proceso racional del consumidor en el que analiza costes y beneficios. La investigación va dirigida a predecir el comportamiento de adopción en función de modelos matemáticos.

Greenhald también menciona la **medicina basada en la evidencia**, donde las innovaciones se definen como tecnologías y prácticas clínicas apoyadas por investigación de calidad. En la misma línea se encuentran los modelos de gestión del conocimiento en las organizaciones, centrados en analizar cómo se construye y distribuye. Una propuesta interesante es el concepto de capacidad absorptiva que incorpora la base de conocimiento de la organización, sus valores, metas, infraestructura tecnológica, liderazgo y la posibilidad de abrir sus límites y compartir con otras organizaciones.

Por su parte González López-Valcárcel, propone un modelo de análisis para la *sinuosa dinámica de la difusión tecnológica* en el campo sanitario en el que identifica los siguientes **factores impulsores o retardadores** (González López-Valcárcel, 2005):

1. Percepción de la ventaja relativa (rentabilidad, prestigio, facilidad de uso, no incertidumbre sobre efectos adversos, etc.).
2. Susceptible de prueba previa. Muestras gratuitas de nuevos medicamentos. «Demos» *on line* de sistemas de información, etc.
3. Observabilidad (difusión por «contagio» o emulación de «éxitos» de otros). Las innovaciones con efectos visibles a corto plazo y las sencillas de entender se difunden más rápidamente.
4. Canales de comunicación. Internet para diseminar información médica y para pacientes. Comunicación directa (persona a persona) para mensajes complejos (p. ej., técnica quirúrgica).
5. Grupos homófilos. Se adoptan más fácilmente las innovaciones dirigidas a grupos con la misma cultura profesional.
6. Innovación y reinención. La capacidad del usuario de modificar la invención puede estimular o retraer su adopción.
7. Normas, roles y redes sociales.
8. El papel de los líderes de opinión.
9. Compatibilidad con la tecnología existente (innovaciones «rompedoras»). Las innovaciones «rompedoras», que amplían el mercado, pero exigen de la organización cambios organizativos, de implementar por las organizaciones sanitarias ya establecidas.
10. Infraestructura disponible para incorporar la innovación.

Este modelo se adapta bien al caso concreto de la dinámica de difusión de las nuevas tecnologías quirúrgicas, en las que se ha comprobado la importancia de factores como la observabilidad, canales de comunicación y el papel de los líderes de opinión. De acuerdo con Wilson, los cirujanos son más atraídos por una nueva técnica si ésta puede contribuir a mejorar su práctica clínica habitual y a promocionar su trayectoria profesional. Para ello, debe aportar beneficios que se pueden observar directamente, con una distorsión mínima en las rutinas de

trabajo para conseguir las ventajas competitivas que aporta. En el campo de la cirugía es frecuente que se produzca el fenómeno de fascinación tecnológica cuando se percibe que la innovación es de gran valor y puede solucionar algún problema importante, siguiendo generalmente el modelo de curva en S con incremento exponencial (Wilson, 2006).

La evolución de la revascularización cardiaca muestra algunos aspectos específicos en su dinámica de innovación de especial interés. A principios del siglo XX, el principal recurso para los pacientes que sufrían una angina de pecho eran los nitritos. En el campo quirúrgico se fueron desarrollando intervenciones innovadoras, la mayoría de alto riesgo y cuestionable efectividad, que poco a poco fueron poniendo las bases para la llegada en la década de 1970 de los *bypass* coronarios. Ya en la década de 1980, la angioplastia supone un gran paso adelante que pone mayor protagonismo en la cardiología intervencionista. Las indicaciones de intervencionismo crecieron espectacularmente incluyendo innovaciones incrementales que mejoraban el pronóstico y disminuían el riesgo de complicaciones y recidiva con los *stents* coronarios y las angioplastias (González López-Valcárcel, 2005). Las mejoras de diagnóstico y de tratamiento se han desarrollado paralelamente, potenciándose entre sí. La secuencia temporal va de la cirugía de injerto coronario a la hemodinámica y la angioplastia, con mejoras continuas de la tecnología de las endoprótesis, tanto por los materiales (mallas y recubrimientos) como por la habilidad de los especialistas que los implantan. Los medicamentos han contribuido al éxito de algunas nuevas terapias intervencionistas, reduciendo riesgos de efectos secundarios postintervención. Es destacable la sinergia que se ha producido entre diferentes tecnologías médicas, quirúrgicas, de imagen, fármacos y dispositivos implantables.

En este campo también se han observado una considerable variabilidad en la práctica médica y claras desigualdades en la distribución de la tecnología. Son conocidas las grandes diferencias en las tasas de cirugía de injerto coronario a pacientes con menor afectación entre áreas de Canadá y EE.UU. Gran parte de las diferencias de utilización de la cirugía cardiaca se explican por factores de la demanda, como las dotaciones de hospitales, infraestructuras y de cirujanos cardíacos (Tu, 1997).

En España contamos con una producción científica relativamente escasa en este campo, pero vale la pena mencionar el trabajo pionero realizado por Pablo Lázaro sobre la difusión de la alta tecnología médica en nuestro país (Lázaro, 1990). En el análisis de nueve tecnologías de alto coste y necesidades de

equipamiento encontró un cierto retraso en la incorporación respecto a otros países, aunque menor en el sector privado. Se identifica una difusión muy desigual entre comunidades autónomas que se relaciona con la renta per cápita y con la atracción de los grandes centros hospitalarios. Este trabajo puso los cimientos de muchos estudios posteriores sobre utilización de servicios y evaluación de tecnologías en nuestro país, así como de otros publicados posteriormente sobre adecuación de uso de la coronariografía y la revascularización cardiaca (Briones, 2001; Aguilar, 2002). Otro referente en nuestro país es el proyecto de atlas de variaciones de la práctica médica que viene realizando análisis sobre la distribución geográfica de uso de procedimientos y hospitalizaciones a nivel de área sanitaria desde 2003. En un número monográfico sobre patología cardiovascular se pusieron de manifiesto grandes diferencias entre áreas geográficas para coronariografías, angioplastias y cirugía (Márquez-Calderón, 2007; Marín, 2007).

Como se comenta anteriormente, la introducción de nuevas tecnologías sigue procesos bastante desiguales respecto a su regulación que depende del tipo de dispositivo o de si incluye fármacos o no. En el caso de las técnicas quirúrgicas y tecnologías afines, en muchas ocasiones se incorporan a los hospitales solo con la aprobación industrial para uso sanitario, sin otro proceso de evaluación. Un grupo de trabajo identificó algunos de los factores que influyen sobre la introducción de nuevas tecnologías en el sistema sanitario público de Andalucía que reproducimos a continuación (Briones, 1999):

- La *velocidad de crecimiento de las innovaciones*. El desarrollo de la investigación sanitaria y su aplicación industrial amplía de forma progresiva las opciones para prestar asistencia sanitaria. En muchos casos es difícil detectar el momento en que una tecnología pasa de experimental a incorporarse en la práctica cotidiana.
- El llamado *imperativo tecnológico de la asistencia sanitaria*. Los profesionales sanitarios son muy receptivos a las innovaciones tecnológicas y en muchas ocasiones se toman decisiones bajo la idea de que “todo aquello que pueda beneficiar de alguna forma a mi paciente debe ser, al menos intentado y por tanto, financiado” (óptimo individual frente al óptimo social).

- Dificultad de clínicos y gestores para *disponer de información objetiva, completa y actualizada*. A consecuencia del crecimiento de las publicaciones científicas y el enorme volumen existente, nos enfrentamos generalmente al problema de localizar y discernir la información relevante, al que se añaden las dificultades para interpretarla y valorarla en términos de su validez científica y de las pruebas (“evidencias”) que aportan. El desarrollo de las “revisiones sistemáticas” como método y disciplina científica puede ayudar enormemente en este proceso, especialmente para conseguir un lenguaje común y un terreno de mayor objetividad en la toma de decisiones.
- El contexto actual en la gestión de servicios sanitarios: contención del gasto, aumento de la demanda social y de la necesidad de muchas prestaciones y exigencia de calidad. Todos estos elementos obligan a buscar herramientas que permitan priorizar en la distribución de los recursos y permitan cuantificar los efectos previsibles sobre los centros.
- Se constata que en nuestro contexto existe poca experiencia en realizar evaluaciones cuyas conclusiones sean vinculantes. Las circunstancias en las que se toman estas decisiones no suelen ser las más adecuadas: elaboración de planes de inversiones, propuestas no estructuradas de jefes clínicos, etc.

Esta problemática ha sido abordada por varios autores en nuestro país y por las agencias de evaluación de tecnologías, comprobando que es difícil llevar a cabo una gestión adecuada del conocimiento que se genera en cada una de las etapas del ciclo de vida de una tecnología (Bigorra, 2009). En una evaluación de la experiencia en un hospital se comprobó que es posible organizar la introducción de nuevas tecnologías en un centro asistencial en base a criterios de efectividad y eficiencia, aunque exento de dificultades. Simultáneamente se establecen las bases para la innovación y la investigación a través de estudios postautorización, con énfasis en las indicaciones, la adecuación y disponibilidad de sistemas de información del hospital (Briones, 2009).

No cabe duda de que la innovación es un factor clave para el avance de las instituciones sanitarias, pero es imprescindible que se compagine con un proceso sistematizado de evaluación que esté vinculado a las decisiones sobre introducción



de tecnologías. Este es uno de los principales retos y es importante considerar el marco teórico en todo el ciclo de vida de la tecnología, desde su concepción, hasta su introducción en el mercado, utilizando diferentes metodologías, técnicas y aproximaciones. Muchos de estos elementos están presentes en el campo de las tecnologías dirigidas a la angina refractaria.

---

## 2. Justificación y objetivos

---

## 2.1. Justificación del estudio

La angina refractaria es un problema que afecta a un número creciente de personas que presentan cardiopatía en fase avanzada con una situación clínica compleja y difícil de abordar, al considerarse prácticamente agotadas las opciones terapéuticas. En diferentes estudios, se ha encontrado que la mortalidad en estos pacientes se sitúa en una tasa anual superior al 5 % (Cohen, 2010). En las últimas décadas se han probado diferentes estrategias para aliviar los síntomas, a la vez que han mejorado mucho las posibilidades de revascularización convencional y sus resultados. Las tecnologías aplicadas en este campo se encuentran en diferentes fases de su ciclo vital, algunas de ellas en plena madurez y otras como la investigación con células madres, están en una de las fronteras en el conocimiento de la enfermedad isquémica coronaria. Se están aplicando diferentes tecnologías en el diagnóstico y tratamiento, tanto sintomático como dirigido a mejorar la revascularización, en un campo que evoluciona rápidamente. Sin embargo, contamos con poca información sobre su efectividad y las tecnologías no siguen un proceso sistemático de evaluación que sirva como base para la toma de decisiones sobre su introducción en los servicios sanitarios.

La revascularización transmiocárdica con láser ha sido una alternativa empleada en estos pacientes con una considerable controversia respecto a su efectividad, desde su primer uso en 1983. La publicación de estudios preliminares a principio de los noventa impulsó el uso de la tecnología en todo el mundo, dado que mostrar una disminución considerable de la angina y el dolor. Sin embargo, ninguno de aquellos estudios fue aleatorizado y surgieron dudas sobre la validez de las conclusiones y su interpretación (Joseffson 1997, Caine 1998). Posteriormente se puso de manifiesto que los resultados de los ensayos clínicos eran contradictorios y existían problemas metodológicos de base por no usar cegamiento. Desde las primeras etapas de difusión de la tecnología se realizaron informes de evaluación, que también cuestionaron su efectividad y seguridad (Pons, 96). A medida que el uso del láser fue extendiéndose y se publicaron ensayos clínicos, fueron apareciendo varios informes más (Briones, 1999; MSAC, 1999) y se publicaron revisiones sistemáticas (Liao, 2005; Briones, 2009). En la actualidad no contamos con una revisión actualizada de la evidencia sobre su efectividad.

Asimismo, se han producido otras innovaciones en el tratamiento de la angina refractaria, tanto con tecnología láser como con otras tecnologías. Sin embargo, no contamos con información sobre la situación de tales tecnologías y

sobre cómo se han difundido en nuestro país. En este trabajo nos proponemos revisar la situación de dichas tecnologías en cuanto a su dinámica de difusión utilizando para su análisis el modelo de ciclo vital, así como actualizar la información sobre su efectividad, contribuyendo a los modelos de toma de decisiones en la incorporación de nuevas tecnologías.

## 2.2. Objetivos

---

1. Describir el ciclo vital de las tecnologías sanitarias dirigidas al tratamiento de la angina refractaria, especialmente la revascularización con láser.
2. Evaluar los beneficios y riesgos de la RTML y estimar su efectividad comparada con el tratamiento médico optimizado y otras alternativas terapéuticas en personas con angina refractaria.
3. Determinar las implicaciones para la práctica clínica y para la investigación de la información analizada.

---

### 3. Metodología

---

### 3.1. Ciclo vital de las tecnologías sanitarias dirigidas al tratamiento de la angina refractaria.

---

Para estudiar el ciclo vital de las tecnologías dirigidas al tratamiento de la angina refractaria se han utilizado las siguientes fuentes de información:

- **Estudio bibliométrico:** se consultó la base de datos referencial cualquier tipo de estudio publicado en revista indexada que incluya los términos revascularización con láser, bien sea transmiocárdica o percutánea. Se utilizaron los siguientes términos o combinaciones de términos en título o abstract o como descriptores principales o secundarios:
  - transmyocardial laser revascularization
  - laser myocardial revascularization
  - transmyocardial revascularization
  - direct myocardial revascularization
  - percutaneous laser revascularization
  - percutaneous myocardial laser revascularization
  - percutaneous myocardial revascularization
  - TMLR, TMR, PMR, DMR

Se seleccionaron sólo aquellas citas bibliográficas de estudios sobre RTML o RPTL, descartando los referidos a otras intervenciones o aplicaciones del láser, así como los estudios básicos de laboratorio. Se obtuvo la frecuencia de citas por año para cada tipo de técnica y se representó gráficamente, analizando la tendencia. Para complementar la descripción del desarrollo histórico se consultó la base de datos de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA) revisando los informes de evaluación de tecnologías realizados en distintos momentos del desarrollo de la técnica y sus conclusiones.

- **Uso de procedimientos de revascularización transmiocárdica en España.** Se solicitó una base de datos anonimizada del registro de altas de hospitalización de Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Se obtuvieron los registros del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) con todas las variables disponibles desde 1997 a 2010 con los siguientes códigos en cualquier campo de procedimiento:

### 36.3 Otra revascularización cardiaca

#### 36.31 Revascularización transmiocárdica con tórax abierto

#### 36.32 Otra revascularización transmiocárdica

#### 36.33 Revascularización transmiocárdica endoscópica

Revascularización transmiocárdica con asistencia robótica

Revascularización transmiocárdica toracoscópica

#### 36.34 Revascularización transmiocárdica percutánea

Revascularización transmiocárdica endovascular

#### 36.39 Otra revascularización del corazón:

Abrasión de epicardio

Cardioomentopexia

Espolvoreado intrapericárdico

Injerto miocárdico: epiplón, grasa mediastínica, músculos pectorales

Estos códigos se corresponden con todos los procedimientos de la CIE-9 MC de revascularización transmiocárdica (tórax abierto, percutánea, etc). Se revisó y depuró la base de datos descartando datos incoherentes, para obtener los pacientes a los que se había realizado uno o varios de los procedimientos en estudio. Se calculó el índice de Charlson a partir de los diagnósticos secundarios y se agrupó en tres niveles de comorbilidad (Librero 2002). Asimismo se utilizaron los datos facilitados por el agrupador APR-GRD incluidos en la base de datos que permiten obtener indicadores de severidad y mortalidad.

Se realizó un estudio de la distribución geográfica y por tipo de hospital de cada procedimiento, calculándose estadísticos descriptivos. Se calcularon tasas anuales de utilización por provincias y CC.AA., utilizando la población del punto medio del periodo estudiado. Se calcularon estadísticos de variabilidad de la práctica médica y se realizaron mapas de distribución geográfica siguiendo la metodología del atlas VPM (Rivas-Ruiz, 2007). Para el análisis bivariante de variables categóricas se usó el test de la ji-cuadrado

Asimismo, se analizaron las tendencias temporales de cada uno de los procedimientos estudiados por Comunidades Autónomas así como de la mortalidad intrahospitalaria mediante el test de Armitage. Se tomó la muerte intrahospitalaria como variable dependiente del modelo de regresión logística para el que se tuvieron en cuenta los resultados del análisis univariante y bivariante.

- **Bases de datos de tecnologías emergentes:** se realizó una búsqueda en las bases de datos de Euroscan y ECRI con los términos “*refractory angina*” “*intractable angina*” y “*laser revascularization*”. Se revisaron las referencias obtenidas se realizó una síntesis, separando los datos históricos de las tecnologías analizadas y los de tecnologías emergentes, aún no introducidas.

Las distintas fuentes de información se integraron mediante el modelo de estudio de la difusión y adopción de la tecnología, valorando los posibles factores implicados en el desarrollo de la RTML y otras alternativas para la angina refractaria.

### 3.2. Efectividad de la tecnología. Revisión sistemática de la literatura

Para evaluar los beneficios y riesgos de la RTML se realizó una revisión sistemática de la literatura, tomando como base una revisión previa publicada en 2009 (Briones, 2009). Se procedió a actualizar dicha revisión con nuevos estudios publicados y con los nuevos instrumentos de evaluación de la calidad de la evidencia, como se describe a continuación.

#### Criterios para la inclusión de estudios en la revisión:

##### *Tipos de estudios*

Ensayos clínicos controlados con diseño paralelo y un periodo mínimo de seguimiento de un año.



### *Tipos de participantes*

Se incluyen adultos de 18 años o más, con angina clasificada como grado III o IV usando la clasificación de la Sociedad Canadiense Cardiovascular (CCS) o de la Asociación del corazón de Nueva York (NYHA) y que no hayan sido considerados candidatos para revascularización usando los procedimientos convencionales (CABG or PTCA). Se incluyen estudios con pacientes tratados previamente con un procedimiento de revascularización, pero que reciben RTML como terapia única objeto de estudio. También se incluyen estudios con pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo o angina inestable.

### *Tipos de intervenciones*

La intervención de revascularización transmiocárdica con laser realizada por toracotomía, usando un láser CO2, YAG-Holmium o excimer, comparada con tratamiento con médico óptimo de la angina. Se excluyeron, los estudios que comparan otras técnicas de revascularización, como el tipo percutáneo o de forma adyuvante a otras técnicas (CABG or PTCA) que se consideran en otro apartado.

### *Tipos de medidas de resultados*

- Mejora de la severidad de la angina medida mediante la escala de angina de la Sociedad Canadiense Cardiovascular (CCS) o Asociación del corazón de Nueva York (NYHA).
- Mortalidad al año.
- Mortalidad postoperatoria precoz (muertes en los primeros 30 días tras la intervención).
- Tolerancia al ejercicio, medida mediante la duración de la prueba de esfuerzo.
- Calidad de vida relacionada con la salud, usando instrumentos genéricos o específicos.
- Perfusión miocárdica evaluada mediante tomografía de emisión de fotones Talio-201, tecnecio-99m Sesta-MIBI o prueba de esfuerzo con talio dipiridamol.

## Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

### *Búsquedas electrónicas*

La búsqueda inicial se realizó en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL*) en *The Cochrane Library* (número 2, 2007), MEDLINE en Webspirs con SilverPlatter, (enero 2006 hasta junio 2007), EMBASE en Ovid (2004 hasta junio 2007). Se usaron los filtros ECAs recomendados para MEDLINE (Dickersin, 1994) y EMBASE (Lefebvre, 1996). Las búsquedas se repitieron posteriormente en noviembre de 2011 con los mismos criterios y bases. Se realizó una última búsqueda de ensayos en Octubre de 2013 para verificar la posibilidad de alguna publicación nueva. Las estrategias de búsqueda se muestran en el Anexo I. No se aplicó ninguna restricción en cuanto al idioma.

### *Búsqueda en otras fuentes bibliográficas*

Se examinaron las listas de referencias de los artículos recuperados en busca de ensayos adicionales. Se hicieron búsquedas de estudios en curso en la *metaRegister of Controlled Trials database (mRCT)* (accesible en: <http://www.controlled-trials.com>) y en la *National Library of Medicine database, ClinicalTrials.gov* (accesible en: <http://clinicaltrials.gov>). Los términos de búsqueda fueron "*revascularization AND laser*". Se buscaron otras fuentes complementarias, como los informes publicados por las agencias de evaluación de tecnologías de la salud y otras revisiones sistemáticas en DARE (accesible en <http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm>). También se examinaron y comprobaron las listas de referencias de las revisiones encontradas que resumían resultados sobre la RTML.

## Obtención y análisis de los datos

### *Selección de los estudios*

Un revisor realizó las búsquedas bibliográficas en las bases de datos y recuperó todos los artículos que satisfacían los criterios de inclusión. En un segundo paso, dos revisores de forma independiente seleccionaron los ensayos que serían incluidos en esta revisión, de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos. En aquellos artículos en los que el título o el resumen no proporcionaron suficiente información para decidir el rechazo, los revisores obtuvieron una copia total del texto para evaluar su inclusión. Los casos de

desacuerdo sobre la inclusión o exclusión se decidieron por consenso después de consultar con el tercer revisor.

#### *Extracción y manejo de los datos*

Se diseñó un formulario específico de extracción de datos como se recoge en el Anexo II. Dos revisores de forma independiente extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los ensayos; los desacuerdos se resolvieron por consenso. Todos los datos de las variables de resultado se tomaron directamente de los estudios y no se recalcularon.

#### *Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos*

La calidad de los ensayos y la probabilidad de sesgos se evaluó siguiendo el manual Cochrane versión 5.1.0. con la herramienta descrita que incluye los siguientes dominios (Higgins, 2011):

- Generación de secuencia aleatoria
- Ocultación de la asignación
- Enmascaramiento de los participantes y personal sanitario
- Enmascaramiento de la evaluación de resultados
- Publicación selectiva de resultados
- Datos incompletos sobre resultados
- Otras fuentes de sesgo

Se evaluó la validez de cada estudio según el cumplimiento de estos criterios, clasificándolos como riesgo de sesgo bajo, moderado o alto. Asimismo, para cada medida de resultado se valoró a través de todos los estudios la probabilidad de sesgo y por tanto la probabilidad de que exista una limitación seria en la medida del estimador. Se utilizaron las siguientes categorías: bajo riesgo de sesgo, riesgo de sesgo poco claro o incierto y alto riesgo de sesgo. Siguiendo el manual Cochrane, se realizó una valoración general de la probabilidad de sesgos en cada resultado y si se justifica la disminución de la calificación de la evidencia sobre la base de las limitaciones (ver tabla 1).

Esta información se introdujo en la aplicación revman 5 con la que se elaboraron tablas resumen de resultados (también denominadas *Summary of Findings*, SoF) utilizando la metodología propuesta por el grupo GRADE (Guyatt, 2011). En las revisiones sistemáticas, el enfoque GRADE define la calidad de la evidencia como el grado con el cual es posible confiar en que una estimación del efecto o asociación están cerca de la magnitud específica de interés. Para determinar la calidad de la evidencia de un resultado concreto (ej, reducción del grado de angina) se tienen en cuenta, además del riesgo de sesgo del estudio antes mencionado, la heterogeneidad, la precisión de las estimaciones del efecto, la aplicabilidad, y el riesgo de sesgo de publicación. El sistema GRADE requiere una evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia para cada resultado individual.

<b>Tabla 1. Evaluación del riesgo de sesgos y calidad de la evidencia con GRADE considerando los distintos estudios que abordan un resultado.</b>				
<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Estudios</b>	<b>Interpretación</b>	<b>Consideraciones</b>	<b>Valoración GRADE de las limitaciones de los estudios</b>
<b>Bajo</b>	La mayor parte de la información proviene de estudios con bajo riesgo de sesgo.	Cualquier sesgo plausible es poco probable que altere los resultados.	No hay limitaciones aparentes.	No hay limitaciones serias, no disminuir calidad de la evidencia.
<b>Poco claro</b>	La mayor parte de la información proviene de estudios con riesgo de sesgo bajo o incierto.	Sesgo plausible que produce algunas dudas sobre los resultados.	Es poco probable que las limitaciones posibles disminuyan la confianza en la estimación del efecto.	No hay limitaciones serias, no disminuir calidad de la evidencia.
			Es probable que las limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.	Limitaciones serias, disminuir calidad de la evidencia un nivel.
<b>Alto</b>	La proporción de información que proviene de estudios con alto riesgo de sesgo es suficiente como para afectar la interpretación de los resultados.	Sesgo plausible que debilita seriamente la confianza en los resultados.	Limitación crucial para uno de los criterios, o algunas limitaciones para múltiples criterios, suficiente para disminuir la confianza en el estimador del efecto.	Limitaciones serias, disminuir calidad de la evidencia un nivel.
			Limitación crucial para uno o más criterios, suficiente para disminuir sustancialmente la confianza en el estimador del efecto.	Limitaciones muy serias, disminuir calidad de la evidencia dos niveles.

## *Medidas del efecto del tratamiento*

### *Datos dicotómicos*

Los resultados dicotómicos se presentan como *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95 %. En los casos en que se observó un resultado con un evento en 0, se estimó el OR de Peto y los IC del 95 %.

### *Datos continuos*

Se usaron las diferencias de medias (es decir, la media del grupo control menos la del grupo con la intervención) en los resultados continuos, para estimar la diferencia de las medias.

### *Manejo de datos incompletos*

Con todos los datos dicotómicos se realizaron análisis de intención de tratar (*intention-to-treat analysis* [ITT]). El número total de participantes asignado al azar a cada grupo de tratamiento se usó para estimar la tasa de respuesta para comparar los tratamientos. Varios estudios presentaron algunos de sus resultados sólo gráficamente, sin información numérica. En esos casos, no se realizó imputación y esos resultados no se incluyeron en el análisis.

### *Evaluación de la heterogeneidad*

Se evaluó la heterogeneidad de los datos en el metanálisis con el uso del software RevMan. Si no se encontró heterogeneidad significativa se usó un enfoque de efectos fijos. Si no se podía explicar la heterogeneidad, se agruparon los datos con un enfoque de efectos aleatorios y se compararon con los resultados obtenidos con el modelo de efectos fijos. En los análisis de sensibilidad se evaluaron por separado los efectos de la exclusión de los ensayos de cada categoría metodológica. Se realizó un análisis de subgrupos para comparar los resultados entre diferentes escalas de angina después de observar que los estudios incluidos usaron diferentes escalas de gravedad de la angina (CCS y NYHA).

---

## 4. Resultados

---

## 4.1. Desarrollo de las tecnologías para revascularización cardiaca con láser. Descripción del ciclo vital.

---

### 4.1.1. Evolución histórica de los estudios sobre RTML. Estudio bibliométrico.

A continuación se describe la evolución de la investigación sobre las tecnologías utilizadas en la revascularización de pacientes con angina refractaria y la secuencia temporal en que se fueron publicando los estudios y conformando su ciclo vital. En primer lugar, se presentan los resultados del estudio bibliométrico, seguido de un resumen de las principales etapas y su contribución a los fundamentos para el desarrollo de la tecnología y su difusión.

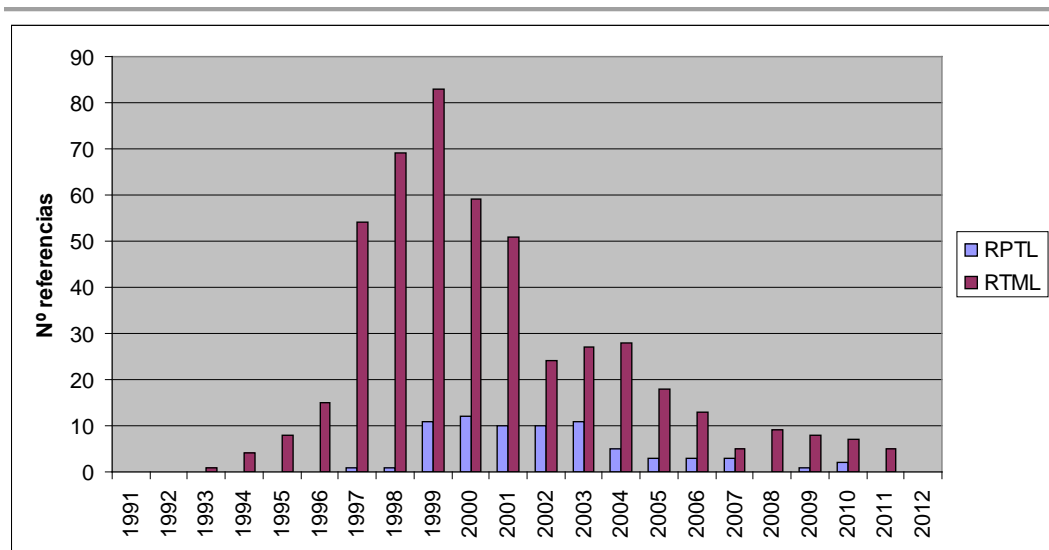
De la búsqueda en las bases de datos se obtuvieron inicialmente 840 referencias, de las que se descartaron las que no hacían referencia a revascularización con láser, resultando 488 estudios sobre RTML y 73 sobre RPL para el periodo 1993 a 2011 (Figura 2). La revascularización transmiodiárdica con láser (RTML) empezó a utilizarse en humanos en 1983 en asociación con cirugía de injerto aortocoronario como una técnica complementaria a ésta (Mirhoseini, 1983). En los primeros años, el láser se aplicaba a las regiones cardíacas que no podían revascularizarse adecuadamente con la cirugía, realizándose con el corazón parado y con circulación extracorpórea. La mayoría de publicaciones hacen referencia a experimentos con animales, en los que se probaron diferentes técnicas y tipos de láser, localizándose más de 50 estudios en revisiones posteriores (Horvath, 1995; Pons, 1998).

En 1990 se realizó la primera RTML como procedimiento único en humanos, con la indicación específica de angina refractaria (Mirhoseini, 1994). En la gráfica puede observarse cómo se produce un rápido ascenso de las publicaciones sobre RTML a partir del año 1993, alcanzando el máximo en 1999 con un incremento medio anual del 132 % en dicho periodo. En aquel momento, la mayoría de los investigadores de estos estudios preliminares se mostraron entusiastas con los resultados, dado que encontraron claros descensos en la severidad de la sintomatología (Cooley, 1996; Frazier, 1995; Horvath, 1996; Mirhoseini, 1993). Se iniciaron registros clínicos y series de casos en muchos hospitales de todo el mundo y se probaron diferentes técnicas y tipos de láser. También tuvieron importancia los estudios con la aplicación simultánea del láser

con cirugía de injerto coronario, dado que mostraban resultados satisfactorios y permitían completar determinadas intervenciones (Trehan, 1998).

Los resultados de estos primeros estudios clínicos condujeron a la rápida difusión de la tecnología en todo el mundo, aunque no se disponía de una evaluación enmascarada de los resultados ni comparación con grupo control (Caine, 1998). Cabe señalar, que esta difusión coincide con la publicación de los primeros estudios observacionales y registros que mostraban datos de mortalidad y complicaciones a corto plazo entre 10-20 % (Lange, 1999). En el registro coordinado por la unidad de Papworth (Cambridge), la mortalidad intrahospitalaria en los primeros 932 casos con laser CO<sub>2</sub> (PLC Medical Systems) fue del 9,7 % y en otras series superaba el 12 % (Burns, 1999).

**Figura 2. Distribución de citas bibliográficas, según año de publicación 1991-2012.**



Otro aspecto a tener en cuenta es la secuencia temporal en la regulación y autorización para comercialización de los dispositivos. Se comercializaron cuatro modelos de láser cardiaco para la RTML: uno de CO<sub>2</sub> (Heart Laser<sup>TM</sup> de la sociedad PLC *medical systems*), dos láser Ho:YAG (Cardiogénesis distribuido por Boston Scientific y Eclipse) y un láser excimer (Medlas). El láser de CO<sub>2</sub> de la empresa PLC, obtuvo la marca CE en septiembre de 1995. Este certificado CE hace referencia a la seguridad eléctrica, el funcionamiento del láser, su etiquetado y las instrucciones de utilización, pero no requiere ninguna prueba respecto a su efectividad o seguridad clínica.



En 1997 el consejo asesor de la FDA en Estados Unidos rechazó la solicitud de aprobación del láser de CO<sub>2</sub> de la empresa PLC, justificando que la mejoría sintomática de los pacientes sometidos a la RTML no era razón suficiente, dado que las mediciones no fueron enmascaradas y los problemas metodológicos de los estudios presentados. Otro aspecto resaltado por la FDA fue que en los estudios presentados se permitiera el cambio de los pacientes asignados a tratamiento médico al grupo RTML (*crossover*), así como la considerable mortalidad postoperatoria. La consulta a los patólogos determinó que los canales creados no se mantenían permeables y no se identificó angiogénesis, con lo que el mecanismo de acción sobre la angina seguía siendo desconocido. Al parecer, la decisión fue controvertida dado que parte del consejo consideró poco ético privar de este tratamiento a pacientes con opciones terapéuticas muy limitadas (Josefson, 1997).

Sin embargo, en abril de 1998 tras una nueva reunión del comité este láser CO<sub>2</sub> obtuvo la aprobación por la FDA para su utilización en el tratamiento de pacientes con angina estable grado III o IV de la CCS (*Canadian Cardiovascular Society*), refractaria a tratamiento médico y secundaria a lesiones no revascularizables con métodos convencionales. Esta aprobación fue condicional como producto sanitario bajo investigación clínica, recomendándose restricciones en el etiquetado del producto, como no realizarse asociada a angioplastia o cirugía coronaria y aconsejándose un seguimiento estricto con registro postcomercialización (Josefson, 1998). En julio de 1999, el láser Holmio:YAG de Cardiogénesis consiguió también la aprobación de la FDA. En enero de 2001, la FDA aprobó la comercialización del *Heart Láser 2*, que es una modificación del original, más maniobrable y tiene prácticamente las mismas indicaciones que el original.

Estos fueron los años con mayor número de publicaciones recogidas en Medline, la mayoría estudios clínicos originales realizados en diferentes centros y países. Se publicaron estudio sobre los otros tipos de láser o de técnicas quirúrgicas, como las transtorácicas o de forma conjunta a otras intervenciones como CIC o angioplastia. También se produce un considerable número de artículos de opinión, dada la controversia que suscitaron los primeros estudios clínicos y la difusión de la tecnología. A lo largo de 1999 se publicaron 5 ensayos clínicos aleatorizados realizados en diferentes centros de EE.UU. e Inglaterra, junto con editoriales de revistas como *The Lancet* y *New England Journal of Medicine* (Allen, 1999; Burkhoff, 1999; Frazier, 1999; Jones, 1999; Schofield, 1999). Ambas editoriales fueron bastante críticas con la tecnología y se sucedió

un intercambio de cartas debatiendo los problemas metodológicos y las razones a favor y en contra. Los editoriales señalaban que los resultados deben interpretarse con cautela dado que están basados en la reducción de la angina siendo ésta una condición subjetiva y “no se puede infraestimar el efecto placebo de una toracotomía y un dispositivo láser en pacientes sin otras opciones terapéuticas” (Lange, 1999). En la serie de replicas a favor se insistía en que los efectos positivos en reducción de la angina, reingresos, medicación, etc, superan ampliamente los posibles efectos adversos. Otros autores se reafirmaron en desaconsejar la adopción de la RTML en base a la interpretación de los resultados de los ensayos, especialmente a partir de los datos aportados por el realizado en Reino Unido (Prêtre, 1999).

A partir de este año se produce un descenso paulatino de referencias publicadas, siendo la mayoría estudios de seguimiento de las series de casos, los registros y otros resultados obtenidos de los ensayos clínicos. A partir de 1998 se comenzaron también a publicar estudios con técnicas de revascularización percutánea con láser (RPTML), usando un láser de holmio:YAG. Este abordaje intentó superar algunos problemas de la técnica transmiocárdica usando la ruta arterial para llegar al ventrículo izquierdo y crear canales desde el lado endocárdico, sin atravesar totalmente la pared. De esta forma se pretendía facilitar la permeabilidad de los canales y evitar la posibilidad de perforación de la pared y el taponamiento pericárdico. El interés por la técnica solo produjo un escaso número de referencias en Medline entre los años 1999 y 2004, como puede observarse en la gráfica. Cabe destacar que dos ensayos con dicha técnica utilizaron procedimientos para ocultar la intervención (también denominada *sham surgery*) y en estos casos no se encontraron diferencias en la reducción del grado de angina, señalando el importante papel que puede tener el efecto placebo (Saririan, 2003). No fue aprobado por la FDA.

Por otro lado, el uso conjunto de la técnica de revascularización mediante cirugía de bypass y el láser también ha contribuido con un gran número de estudios, desde los inicios de su aplicación en 1990. Su uso ha sido controvertido puesto que el principal ensayo publicado comparando pacientes intervenidos mediante CIC frente a cirugía conjunta con RTML no encontró diferencias en la reducción del grado de angina (Allen, 2000), no consiguiendo aprobación por la FDA. Sin embargo, su uso como técnica complementaria se extendió rápidamente como lo demuestran los datos de los registros de sociedades científicas como la *Society of Thoracic Surgeons* (EE.UU.). En el análisis de 3.717 intervenciones

realizadas entre los años 1998-2002 se constata que el uso conjunto *bypass* y RTML supuso el 67 % de los procedimientos con láser cardiaco en los 173 hospitales que aportaron datos, siendo la principal causa de expansión de la tecnología (Peterson, 2003). El riesgo de muerte en esta serie era claramente superior en pacientes con angina inestable o que habían sufrido recientemente un infarto de miocardio. Análisis posteriores han confirmado este uso fuera de indicación aprobada (también denominado “*off-label*”) y el riesgo de mortalidad relacionado con las intervenciones realizadas en pacientes con angina inestable o infarto reciente (Keith, 2005).

En una revisión clínica publicada en 2008 se estima que se habían realizado más de 50.000 intervenciones en todo el mundo, llevadas a cabo a más de 500 hospitales, tanto como tratamiento único como conjunto con cirugía de revascularización (Horvarth, 2008). Finalmente, un estudio publicado recientemente valoró el uso y los resultados de la RTML sola o conjunta con CIC en 435 hospitales de EE.UU. entre 2000 y 2006 sobre 15.386 pacientes, encontrando un uso creciente en ese periodo (Travis, 2012).

**En España**, la RTML con láser CO<sub>2</sub> fue introducida en una clínica privada de Barcelona (Clínica Quirón) en abril de 1996 donde se realizaron las dos primeras intervenciones (Guindo, 1998). En un plazo breve de tiempo, se realizaron intervenciones en el Hospital Clínico de Valladolid y en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, así como en otros centros (Pons, 1998). Como veremos más adelante, la normativa de autorización para la introducción de estos equipos estaba regulada por el RD 414/1996 que establecía los requisitos para los diferentes productos sanitarios, trasponiendo las directivas europeas. En la práctica la aprobación solo requería marcado CE, lo que permitió su rápida difusión sin contar con otros mecanismos de evaluación. Hay que considerar también que en aquel momento estaba vigente el real decreto 63/1995 de ordenación de las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud que excluye de la cobertura pública a aquellas técnicas con insuficiente evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica o que no esté suficientemente probada su contribución eficaz a la prevención, tratamiento o curación de las enfermedades.

En el informe AETSA de actualización de RTML, se incluyó un estudio sobre la situación en España mediante entrevistas telefónicas (Briones, 2003).

Se identificaron los siguientes centros públicos:

- *Institut de Malalties Cardiovasculars* del Hospital Clinic Provincial de Barcelona. Utilizaban Láser HO:YAG por vía transtorácica de forma progresivamente descendente: en el año 2000 se realizaron 10 intervenciones y en 2001, 6, mientras que en 2002 sólo realizaron 3 intervenciones, como tratamiento único en aquellos casos en que no fue posible realizar otro tratamiento.
- Hospital Universitario de Canarias de La Laguna (Tenerife): realizaron 13 procedimientos en 2002. Utilizan láser de Ho:YAG y refieren que lo aplican como técnica complementaria intraoperatoria en aquellas zonas donde no es posible realizar la revascularización por CDAC. En 2001 publicaron un estudio retrospectivo en el que comparaba los resultados en 21 pacientes que habían sido sometidos a RTML como técnica coadyuvante a la CIC frente a los revascularizados solamente por esta segunda, valorando la reducción en el grado de angina (Díaz de Tuesta, 2001). Recientemente, se ha publicado un estudio retrospectivo con los casos realizados en el Hospital Universitario de La Laguna (Tenerife) entre 1999 y 2004, comparando 53 pacientes RTML + CIC frente a los que solo se les realizó CIC. No encontraron diferencias entre los grupos comparados en cuanto a mortalidad, complicaciones o grado funcional (De la Llana, 2012).
- Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Se estima la realización de 20-25 intervenciones por año, fundamentalmente de forma complementaria a la cirugía, aunque en algún caso como técnica única (García Corrales, 1998).
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Realizaban 4-5 intervenciones por año asociado a cirugía y siempre en pacientes con alta gravedad de angina (grado IV).

Centros privados:

- Policlínica de Guipúzcoa, San Sebastián. Utilizaban Láser de CO2 por vía transtorácica y siempre como terapia coadyuvante a la cirugía de injerto coronario. Número aproximado de dos intervenciones al mes.
- Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona. Han realizado 4 procedimientos en 2002 utilizando siempre un Láser de Ho:YAG, de

forma complementaria a la cirugía de injerto coronario en aquellas zonas donde no es posible realizarla.

- Servicio de Cardiología, Cirugía Cardíaca. Clínica Quirón. Barcelona. Datos referidos en publicación (Guindo, 1998).
- Se deduce que la técnica se venía usando de forma no muy extendida en nuestro país en centros públicos y privados. Se constata que era más frecuente la utilización conjunta de RTML con cirugía coronaria y que la impresión clínica sobre los resultados obtenidos no era tan favorable como cabía esperar.

### *Informes de evaluación y guías de práctica clínica*

A continuación se presenta un resumen de los informes publicados por distintas agencias y entidades de evaluación de tecnologías identificados en la base de datos de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA) y otros localizados manualmente.

Puede comprobarse que se realizaron informes desde fases muy precoces de introducción de la tecnología, siendo los primeros en 1996 en la agencia de Cataluña (entonces AATM) y en el comité de evaluación de los hospitales de París, CEDIT (Pons, 1996; Pauchard-Civadier, 1996). Ambos informes plantearon la elevada mortalidad asociada con la RTML y la escasa información válida sobre los beneficios de la técnica en cuanto a reducción de la angina. En 1997 se realizó un informe interno de Osteba, en 1998 se actualiza el informe AATM (Pons, 1998) y una primera valoración por la oficina canadiense de evaluación (CCOHTA, 1998). En 1999 se publica un nuevo informe por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) en el marco del Convenio de Colaboración con el Ministerio de Sanidad y Consumo (Benot López, 1999).

En el informe de la *Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica*, se revisan a fondo todos los estudios en animales e histológicos y se pone de manifiesto la creciente experiencia clínica con la técnica, así como las limitaciones en el conocimiento y la escasa certeza en cuanto a la eficacia y la seguridad clínica (Pons, 1998). En el informe AETSA se evaluaron los cuatro ensayos clínicos publicados hasta el momento, además de los estudios observacionales publicados hasta 1999. Tras su valoración y síntesis, se consideró que no existía evidencia suficiente sobre seguridad y eficacia, por lo que se recomendó específicamente

limitar su utilización en el Sistema Nacional de Salud a protocolos de investigación o de uso tutelado (Benot López, 1999).

La agencia australiana MSAC también publica un informe en 1999 con conclusiones similares, junto a una evaluación económica que indica que no es coste-efectiva (MSAC 1999). Igualmente, en 2000 se publica el informe de la agencia noruega SMM. Obtiene como conclusiones que la RTML frente a tratamiento convencional no aumenta la expectativa de vida, la mortalidad del procedimiento oscila entre el 3 y el 20 % y que reduce el dolor anginoso en aproximadamente el 70 % de los pacientes, considerando en este caso la influencia de efecto placebo. No existe aumento de la funcionalidad cardíaca en relación con la técnica. Recomienda contar con más información antes de incorporarlo (Sorlie, 2000).

En 2001, la agencia *Blue Cross and Blue Shield*, valoró si la RTML aporta algún beneficio añadido a la realización de revascularización coronaria convencional (CIC) como intervención en aquellas zonas que no resultaron accesibles (BCBS, 2001). Valoraron principalmente un ensayo clínico multicéntrico, que indica una reducción de la mortalidad perioperatoria con la adición de RTML a la CIC y que se mantiene al año de seguimiento (Allen, 2000). Sin embargo, no se encuentran diferencias en los grados de angina ni en la prueba de esfuerzo, ni en la tasa de complicaciones.

La RTML también ha sido valorada en varias guías de práctica clínica como alternativa en pacientes con angina refractaria. Entre las más importantes, la guía estadounidense sobre angina estable ACC/AHA de 2002 plantea que la revascularización con láser es factible en casos no candidatos a CIC o ICP con una recomendación clase IIa, nivel de evidencia A (recomendación a favor procedente de múltiples ensayos clínicos, pero evidencia no concluyente). Otras terapias alternativas, como estimulación de la médula espinal o contrapulsación externa tienen en esta guía una recomendación IIb con evidencia B (la eficacia no está bien establecida y está basada en evidencia contradictoria)

En la actualización reciente de la guía ACC/AHA de 2012, la RTML pasa a recomendación IIb con evidencia B, admitiéndose como técnica complementaria a CIC, dirigida a mejorar los síntomas solo en pacientes con miocardio viable perfundido por arterias que no pueden ser pontadas (la eficacia no está bien establecida y está basada en evidencia contradictoria) (Fihn, 2012).

#### 4.1.2 Uso de procedimientos de revascularización transmiocárdica en España (CMBD)

##### A. Distribución por códigos CIE-9 MC.

Para ampliar nuestra información sobre el uso de la tecnología RTML en España, se obtuvo una base de datos con todas las altas hospitalarias entre 1997 y 2010 que incluían algún procedimiento codificado como “Otra revascularización cardíaca” (CIE 9-MC 36.3x). Se obtuvieron un total de 771 registros, de los que se excluyeron aquellos que sólo contenían códigos de “otra revascularización del corazón” (36.39). Este código se corresponde con procedimientos como abrasión de epicardio, cardioomentopexia, espolvoreado intrapericárdico, etc, no incluidos en este estudio. También se excluyeron los pacientes con menos de 30 años, resultando una muestra de 551 pacientes en el conjunto del periodo estudiado.

La distribución de procedimientos realizados, según la posición de codificación en la base de datos del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) se muestra en la tabla 2. Todos los casos contaban con uno de los códigos seleccionados en alguna de las posiciones, con el 81 % de los casos en alguno de los dos primeros campos (P1 y P2) y hasta el 94 % en los tres primeros. El siguiente código principal más frecuente fue anastomosis de derivación para revascularización miocárdica o *bypass* (36.1x).

**Tabla 2. Número de procedimientos según posición de codificación en CMBD.**

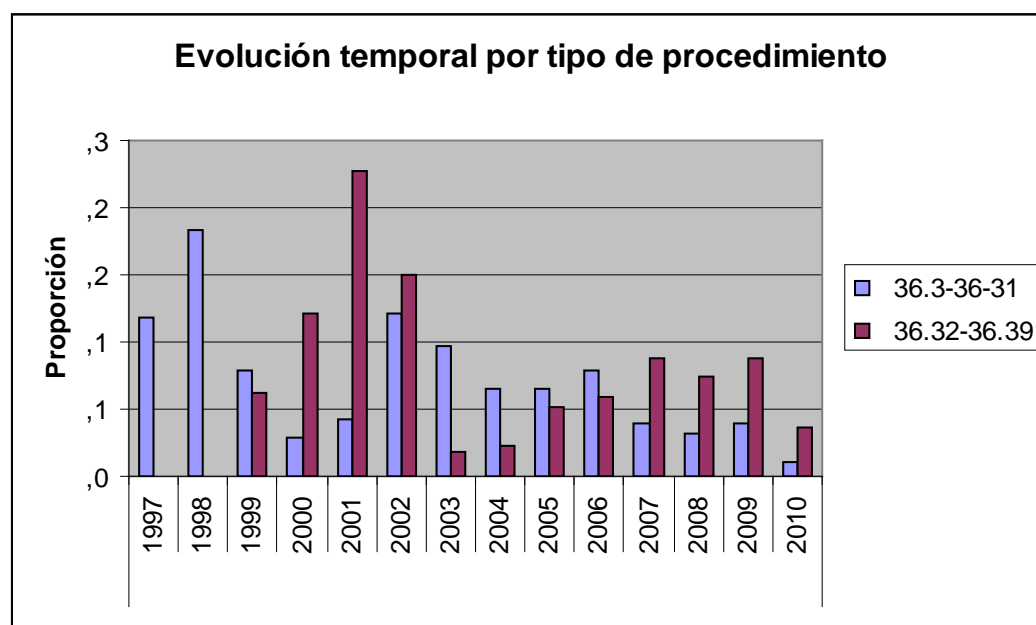
Código	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	Total
36. 3	54	25	12					91
36. 31	45	88	45	6	4			188
36. 32	130	59	30	3	3			225
36. 33	1	6	5					12
36.34	9	8	2	8	5	2	1	35
Totales	239	186	94	17	12	2	1	551

En la Tabla 3 se muestra la distribución de intervenciones realizadas, según el primer código de procedimiento en la codificación. Los principales procedimientos realizados fueron los que más se ajustan a la codificación de RTML (otra revascularización transmiocárdica, seguido de revascularización transmiocárdica con tórax abierto), siendo la suma de ambos el 75 % de los casos. La revascularización transmiocárdica de tipo endoscópico incluye los casos realizados con asistencia robótica o toracoscópica y se realizaron solo 12 intervenciones, mientras que en la RTM percutánea o endovascular se realizaron 35.

**Tabla 3. Distribución de intervenciones según primer código de procedimiento CIE-9 MC.**

Código	Porcentaje	Total
36.3 Otra revascularización cardíaca	16,5	91
36.31 Revascularización transmiocárdica con tórax abierto	34,1	188
36.32 Otra revascularización transmiocárdica	40,8	225
36.33 Revascularización transmiocárdica endoscópica	2,2	12
36.34 Revascularización transmiocárdica percutánea	6,4	35
	100,0	551

En la **Figura 3** se muestra la evolución temporal de los procedimientos agrupados según CIE-9 en revascularización con tórax abierto (36.3-36.31) y otros tipos de revascularización (36.32-36.39). Se aprecia un pico entre los años 2000 a 2002, descendiendo posteriormente. Los procedimientos con toracotomía tienen un inicio más temprano, realizándose muy pocos a partir de 2006, a diferencia del resto con una proporción de procedimientos más tardía, incluso un ascenso 2003 a 2009.

**Figura 3. Distribución temporal según código de procedimiento.**

### *B. Características de los pacientes intervenidos*

En la Tabla 4 se presentan las características personales de los pacientes en el periodo estudiado. Se intervinieron 430 hombres y 121 mujeres, la mayoría de



ellos con diagnóstico principal al alta de cardiopatía isquémica crónica (arteriosclerosis y oclusión coronaria crónica) o infarto de miocardio. La edad media de los pacientes intervenidos fue de 63,1 años (IC: 62,2 a 63,9), rango entre 34 y 89 y mediana 65. En hombres la edad media es algo inferior con 62,2 años (IC: 61,24 a 63,18) que en las mujeres, cuya edad media fue de 66,06 (IC: 64,30 a 67,82), mediana 69 y desviación típica 9,8. En la distribución por grupos de edad se aprecia más claramente la mayor edad de las mujeres intervenidas con este procedimiento, dado que un 44,6 % de las mujeres son mayores de 70 años, frente al 26,0 % en los hombres.

En un 64 % de los casos, el diagnóstico principal que motivó el ingreso fue isquemia cardiaca crónica, lo que incluye los casos de angina refractaria, junto con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio y otras formas de síndrome coronario agudo como posible complicación. No se aprecian diferencias entre hombres y mujeres respecto al diagnóstico ni en cuanto al tipo de ingreso. Es importante destacar que el 11,0 % de los casos fueron reingresos del mismo paciente tras un alta en el mismo centro en los últimos 30 días por la misma causa, lo que puede mostrar la inestabilidad de la situación clínica de estos pacientes.

En cuanto al tipo de hospitalización, el 54,3 % de los ingresos se realizaron de forma urgente y la estancia media fue de 21,8 días (DT 19,4). El tipo de alta fue a domicilio en el 88,2 % de los casos, 3,4 % traslado a otro hospital y 8,0 % *exitus*. En una proporción muy elevada de pacientes se realizó cirugía coronaria de forma simultánea a la revascularización transmiocárdica (42,8 %).

<b>Tabla 4. Distribución de los pacientes según variables principales</b>				
	<b>Sexo</b>		<b>Total</b>	<b>Valores de p</b>
	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>		
<b>Grupo edad</b>				0,003
< 50	53 (12,3)	7 (5,8)	60 (10,9)	
50-54	38 (8,8)	11 (9,1)	49 (8,9)	
55-60	72 (16,7)	12 (9,9)	84 (15,2)	
60-64	69 (16,0)	13 (10,7)	82 (14,9)	
65-69	86 (20,0)	24 (19,8)	110 (20,0)	
70-74	66 (15,3)	34 (28,1)	100 (18,1)	
75-79	37 (8,6)	15 (12,4)	52 (9,4)	
80 y más	9 (2,1)	5 (4,1)	14 (2,5)	
Total	430 (100)	121 (100)	551 (100)	
<b>Diagnóstico principal</b>				0,31
- Infarto agudo de miocardio (410.x)	106 (24,5)	31 (26,3)	137 (24,9)	
- Otras formas agudas CI (411.x)	18 (4,2)	9 (7,6)	27 (4,9)	
- Isquemia crónica (414.x)	279 (64,4)	73 (61,9)	352 (63,9)	
- Otros diagnósticos	30 (6,9)	5 (4,2)	35 (6,4)	
<b>Tipo de ingreso</b>				0,34
Urgente	238 (55,3)	61 (50,4)	299 (54,3)	
Programado	192 (44,7)	60 (49,6)	252 (45,7)	
<b>Reingreso previo 30 d.</b>				0,21
Si	43 (10,0)	17 (14,0)	60 (10,9)	
No	387 (90,0)	104 (86,0)	491 (89,1)	
<b>Tipo de alta</b>				0,5
Domicilio	384 (89,3)	102 (84,3)	486 (88,2)	
Traslado otro hospital	13 (3,0)	6 (5,0)	19 (3,4)	
Exitus	31 (7,2)	13 (10,7)	44 (8,0)	
Otros/desconocido	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,4)	
<b>CIC simultánea</b>				0,16
No	239 (55,6)	76 (62,8)	315 (57,2)	
Si	191 (44,4)	45 (37,2)	236 (42,8)	

En la Tabla 5, se muestran los índices que valoraran la gravedad de los pacientes y el grado de comorbilidades. Se calculó el índice de Charlson, mostrando una alta proporción de pacientes con comorbilidades. Asimismo, la base de datos permite obtener indicadores de severidad y mortalidad a partir de los datos facilitados por el agrupador APR-GRD. En ninguna de estas variables se aprecian diferencias importantes entre hombres y mujeres, encontrándose todos los valores de significación por encima de 0,05.

<b>Tabla 5. Índices de comorbilidad y severidad de los pacientes</b>				
	<b>Sexo</b>			
	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>	<b>Total</b>	<b>Valores de p</b>
<b>Índice de Charlson</b>				0,28
Ninguno (0)	194 (45,1)	64 (52,9)	258 (46,8)	
Bajo (1-2)	187 (43,5)	47 (38,8)	234 (42,5)	
Medio-Alto (3 o más)	49 (11,4)	10 (8,3)	59 (10,7)	
<b>Nivel de Severidad (APR-GRD)</b>				0,5
0	261 (60,7)	84 (69,4)	345 (62,6)	
1	32 (7,4)	7(5,8)	39 (7,1)	
2	93 (21,6)	21 (17,4)	114 (20,7)	
3	36 (8,4)	8 (6,6)	44 (8,0)	
4	8 (1,9)	1 (0,8)	9 (1,6)	
<b>Nivel de riesgo de mortalidad (APR-GRD)</b>				0,23
0	261 (60,7)	84 (69,4)	345 (62,6)	
1	106 (24,7)	20 (16,5)	126 (22,9)	
2	38 (8,8)	13 (10,7)	51 (9,3)	
3	15 (3,5)	3 (2,5)	18 (3,3)	
4	10 (2,3)	1 (0,8)	11 (2,0)	

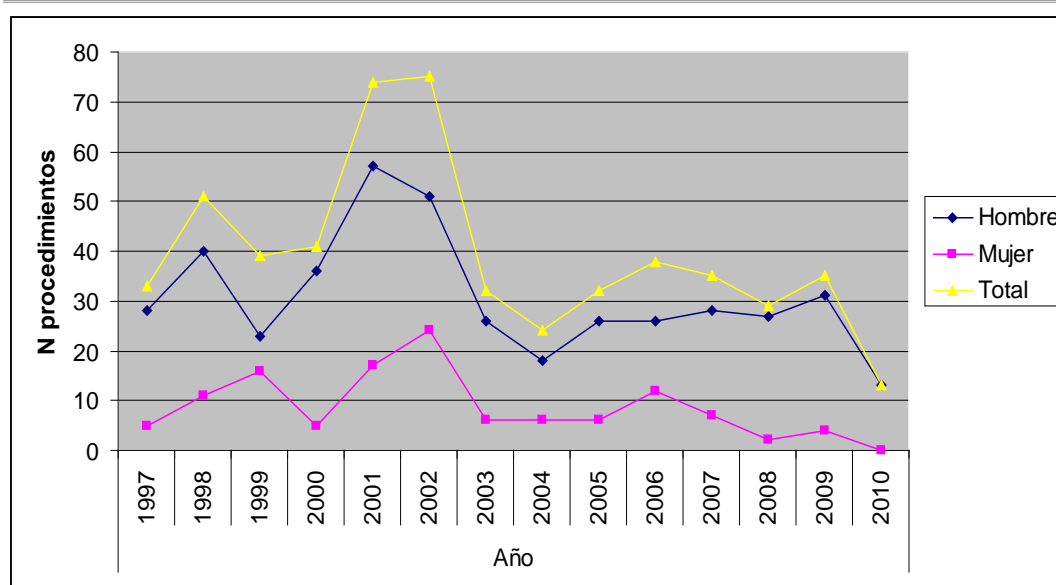
En cuanto a la distribución por grupo de hospital y sexo, el 78 % de los procedimientos se realizaron en hospitales de más de 500 camas, sin que se aprecien diferencias entre sexos en esta distribución (Anexo III).

### *C. Evolución temporal*

En la siguiente tabla se presenta la evolución temporal en el periodo estudiado en la que se aprecia cómo en los primeros años se produjo un ascenso en el número de procedimientos hasta alcanzar un máximo en el año 2002. En las mujeres, los procedimientos se concentraron más en estos primeros años, como se muestra en la gráfica. Posteriormente se produce un descenso aunque con un volumen sostenido hasta 2010.

**Tabla 6. Evolución temporal de utilización de RTML por sexos. N (%)**

Año	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
1997	28 (6,5)	5 (4,1)	33 (6,0)
1998	40 (9,3)	11 (9,1)	51 (9,3)
1999	23 (5,3)	16 (13,2)	39 (7,1)
2000	36 (8,4)	5 (4,1)	41 (7,4)
2001	57 (13,3)	17 (14,0)	74 (13,4)
2002	51 (11,9)	24 (19,8)	75 (13,6)
2003	26 (6,0)	6 (5,0)	32 (5,8)
2004	18 (4,2)	6 (5,0)	24 (4,4)
2005	26 (6,0)	6 (5,0)	32 (5,8)
2006	26 (6,0)	12 (9,9)	38 (6,9)
2007	28 (6,5)	7 (5,8)	35 (6,4)
2008	27 (6,3)	2 (1,7)	29 (5,3)
2009	31 (7,2)	4 (3,3)	35 (6,4)
2010	13 (3,0)	0 (0,0)	13 (2,4)
Total	430 (100)	121 (100)	551 (100)

**Figura 4. Evolución temporal del número de intervenciones RTML por sexo (1997-2010)**

Se realizó un análisis bivariante para valorar la existencia de diferencias entre los diferentes periodos estudiados, estudiando la evolución de uso de la técnica en función de algunos factores como edad, diagnóstico principal, comorbilidad, tipo de ingreso, grupo de hospital o tipo de procedimiento. No se aprecian diferencias en la evolución temporal de los procedimientos realizados en las diferentes variables analizadas, excepto en el tipo de hospital y en la utilización conjunta con CIC, donde se encuentran diferencias significativas. Para ello, se compararon en tres grupos de hospitales ( $\leq 500$  camas, 501-1.000 y  $> 1.000$ ) encontrando que en el primer periodo predomina el grupo intermedio, en el segundo en grupo de menos camas y en el tercero a partir de 2003 el grupo con más de 1.000 camas (Anexo III).

En cuanto a la **realización conjunta** de RTML con cirugía coronaria de revascularización, se observa un aumento de utilización entre los años 1997 y 2006 en se llega a un 73 %, descendiendo posteriormente como se muestra en la tabla. En cuanto a la distribución de casos con cirugía conjunta respecto a otras variables, no se aprecian diferencias por edad, sexo o diagnóstico principal (Anexo III).

<b>Tabla 7. Distribución temporal cirugía conjunta</b>			
	<b>Cirugía injerto coronario</b>		<b>Total</b>
	<b>No</b>	<b>Si</b>	
1997-99	88	35	123
	71,5 %	28,5 %	100,0 %
2000-02	112	78	190
	58,9 %	41,1 %	100,0 %
2003-06	34	92	126
	27,0 %	73,0 %	100,0 %
2007-10	81	31	112
	72,3 %	27,7 %	100,0 %
Total	315	236	551
	57,2 %	42,8%	100,0 %
P < 0.001			
Chi cuadrado con G.l.= 3			

#### *D. Distribución geográfica y variabilidad*

A continuación se presenta la distribución de casos intervenidos según CCAA donde se realiza el procedimiento. En la Tabla 8, se muestra que la mayoría de intervenciones (92,2 %) se agrupan en 5 comunidades: Andalucía, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana y Madrid. En el resto de comunidades se han realizado muy pocos procedimientos, por lo que se decidió agrupar las que cuentan con menos de 10 durante el periodo de estudio, a efectos de consistencia del análisis.

Comunidad Autónoma	Casos	Porcentaje
Andalucía	217	39,4
Aragón	2	0,4
Asturias	3	0,5
Canarias	84	15,2
Cantabria	1	0,2
Castilla y León	17	3,1
Castilla-La Mancha	1	0,2
Cataluña	46	8,3
Comunidad Valenciana	105	19,1
Extremadura	5	0,9
Galicia	8	1,5
Madrid	56	10,2
Murcia	4	0,7
Navarra	1	0,2
País Vasco	1	0,2
Total	551	100,0

En relación al tipo de procedimiento empleado, se encontró una mayor proporción con codificación de cirugía convencional en Andalucía y Castilla y León (Anexo III). No se encontraron diferencias entre CC.AA. en la distribución de pacientes por edad y sexo. En cuanto a la evolución temporal, se realizaron una mayor proporción de procedimientos en Andalucía en los periodos 1997-1999 y 2003-2007, frente a la Comunidad Valenciana que presenta la mayor proporción en el periodo 2000-2002 (Anexo III). La realización conjunta de RTML con CIC fue más frecuente en las intervenciones de Andalucía, Canarias y Castilla León y bastante poco frecuente en Cataluña, Comunidad Valenciana y Madrid, mostrando diferencias significativas. En cuanto a los índices de comorbilidad, se encontraron diferencias significativas, fundamentalmente debidas a la mayor proporción de pacientes con una o más patologías en la Comunidad Valenciana (Anexo III).

Variabilidad en las tasas poblacionales.

En la figura 5 se muestran las tasas anuales según CC.AA. de residencia de los pacientes, destacando la más altas en Canarias, Andalucía y Comunidad Valenciana, frente al resto que se sitúan bastante por debajo. Esto nos da una idea de la gran variabilidad que se ha producido en la utilización de la RTML y en qué comunidades la población de pacientes ha tenido más probabilidad de ser intervenido por RTML.

En la figura 6 se muestra esta variabilidad por provincia de residencia del paciente. Las tasas y sus intervalos de confianza se muestran en el Anexo III, tabla 11. Se observan unos rangos muy amplios de variación entre las tasas, siendo la de Sevilla la más alta con 159 intervenciones y una tasa de 6,34 por millón, seguida de Santa Cruz de Tenerife y Alicante, frente al resto de provincias con tasas muy inferiores. En 17 provincias no se identificó ningún paciente intervenido. No se calcularon estadísticos de variación, dado que varios de los valores necesarios son igual a cero (percentil 5 y el 25). En la Figura 7 se presenta el mapa por provincias que indica un patrón de mayores tasas en Canarias (ambas provincias), Andalucía (Sevilla, Huelva y Málaga), seguidas de Ceuta y Melilla (en el área de influencia de los hospitales de Andalucía). Los siguientes lugares los ocupan provincias de Castilla y León y Castilla La Mancha del área de influencia de los hospitales de Madrid para cirugía cardiovascular.

Figura 5. Distribución por CC.AA. tasas por millón de habitantes.

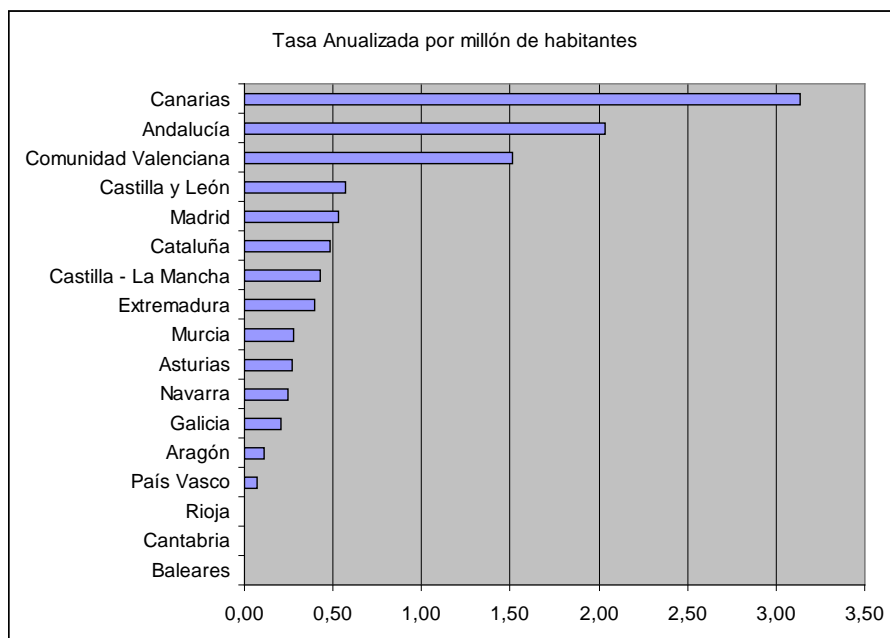
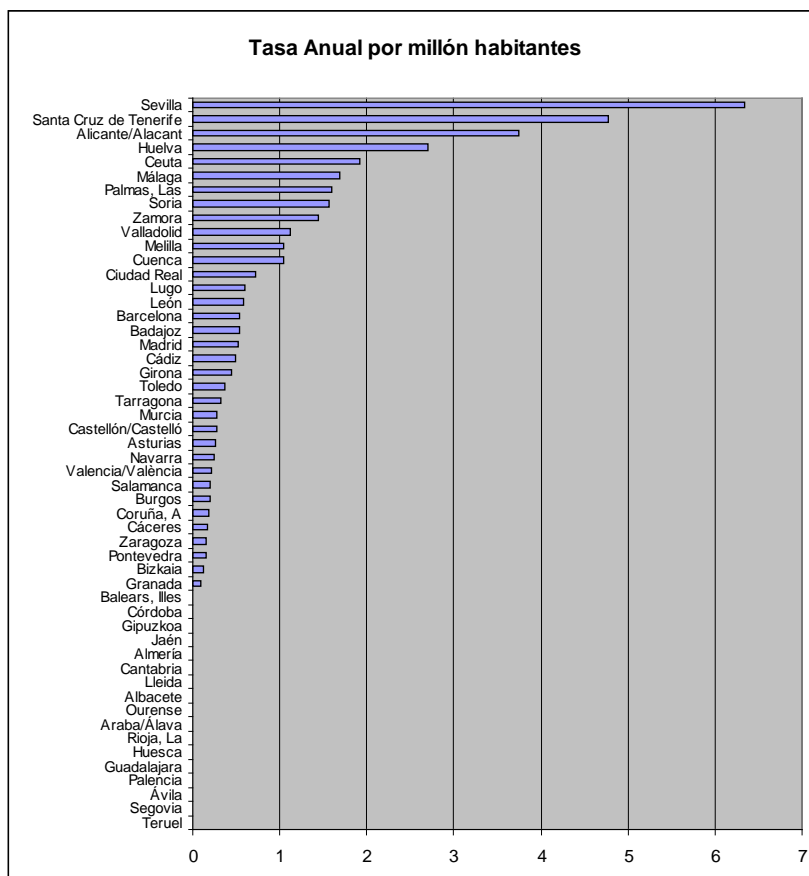
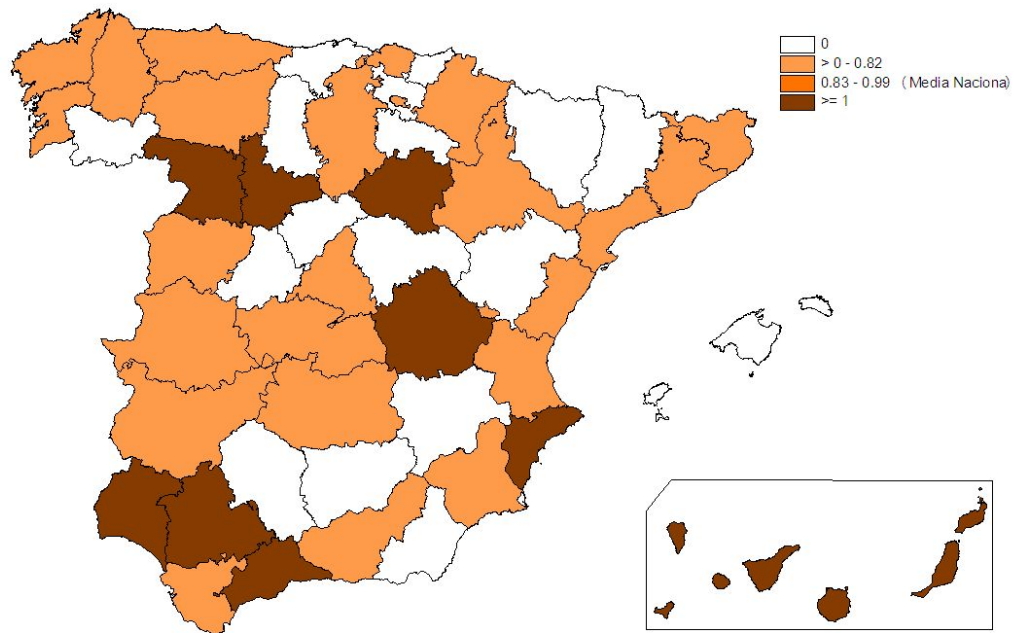


Figura 6. Distribución por provincias. Tasas por millón de habitantes.





**Figura 7. Distribución geográfica tasas poblacionales.**



#### Mortalidad postquirúrgica durante el ingreso

A continuación se presenta la información sobre la mortalidad intrahospitalaria relacionada con el procedimiento a partir de los datos proporcionados por el CMBD. No se han podido analizar las muertes ocurridas tras el alta del episodio de ingreso en que se realiza la intervención.

En conjunto la tasa de mortalidad fue del 8,0% (n=44), no existiendo diferencias significativas entre los grupos de edad o sexo, aunque las tasas fueron superiores a partir de los 70 años. Tampoco hubo diferencias entre las tasas de intervención conjunta con CIC y RTML aislada o al analizar por tamaño del hospital. La mortalidad por CC.AA. muestra una distribución desigual, siendo superiores a la media en Andalucía (10,6%) y en Valencia (8,6%), aunque estas diferencias no resultan significativas. En el Anexo III se presentan las tablas desglosadas para estas variables.

En cuanto a la evolución temporal, se observa un claro descenso en las tasas de mortalidad a lo largo del periodo, desde una tasa de 13,0% en 1997-99 a 3,6% en 2007-10, siendo significativo en el test de tendencia.

**Tabla 9. Mortalidad postquirúrgica por periodo de estudio.**

Periodo	Mortalidad		Total
	No	Si	
1997-99	107	16	123
	87,0 %	13,0 %	100,0 %
2000-02	175	15	190
	92,1 %	7,9 %	100,0 %
2003-06	117	9	126
	92,9 %	7,1 %	100,0 %
2007-10	108	4	112
	96,4 %	3,6 %	100,0 %
Total	507	44	551
	92,0 %	8,0 %	100,0 %

Chi cuadrado para tendencias, test Armitage = 6.615,  $p > \chi^2 = 0.0101$

#### Modelo multivariante de mortalidad intrahospitalaria

Se tomó la muerte intrahospitalaria como variable dependiente del modelo de regresión logística. Se tuvieron en cuenta los resultados del análisis univariante, recogidos en el apartado anterior, para construir los modelos. Las variables independientes que se incluyeron inicialmente fueron: la edad, el sexo, el tipo de ingreso, el grupo de cluster, la comunidad autónoma, el índice de Charlson y la fecha de intervención (agrupado en los intervalos 2000-02, 2003-2006 y 2007 en adelante, tomando como referencia el período 1997-99).

A partir de este modelo inicial se ajustaron diferentes modelos, y finalmente se seleccionó un modelo que incluyó las siguientes variables: **haber sido intervenido en Andalucía, índice de Charlson y la fecha de intervención**. Los coeficientes del modelo se recogen en la tabla 9. Los resultados del modelo indican que el riesgo de muerte era el doble si fue intervenido en Andalucía frente al resto de localizaciones (IC 95 %: 1,0 a 3,9); que aumentaba 2,6 veces (IC 95%: 1,2 a 5,8) si el paciente tenía un nivel 1 de comorbilidad de Charlson, y se elevaba hasta 7,2 (IC 95 %: 2,9 a 17,9) en el nivel 2, en comparación con el nivel 0.

En cuanto al período en el que se realizó la intervención, los coeficientes del modelo indican una tendencia decreciente del riesgo de muerte en comparación con el período 1997-9, que se reduce 0,5 y 0,4 en los períodos 2000-3 y 2004-6, aunque las reducciones no son estadísticamente significativas (IC 95 %: 0 a 1,1 y 0,2 a 1,0 respectivamente); y a 0,3 a partir de 2007, pero en este caso si son significativas estadísticamente IC 95 %: 0,08 a 0,8).

<b>Tabla 10. Modelo multivariante de mortalidad intrahospitalaria (1997-2010)</b>				
<b>Factores</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Significación</b>	<b>Intervalo Confianza 95 %)</b>	
Andalucía	2,00	0.043	1,00	3,90
<b>Índice de Charlson</b>				
1	2,60	0.015	1,20	5,80
2	7,20	0.000	2,90	17,90
<b>Periodo de intervención</b>				
2000	0,50	0.098	0,20	1,10
2003	0.40	0.060	0,20	1,00
2007	0,30	0.023	0,08	0,80
Constante	0,05	0.000	0,02	0,12
La razón de verosimilitud del modelo es -139,05 y su significación es 0.0001				

## 4.2. Efectividad de la revascularización transmiorcárdica con láser

### 4.2.1 Revisión sistemática de la efectividad y seguridad de RTML como intervención única.

#### *Resultados de la búsqueda.*

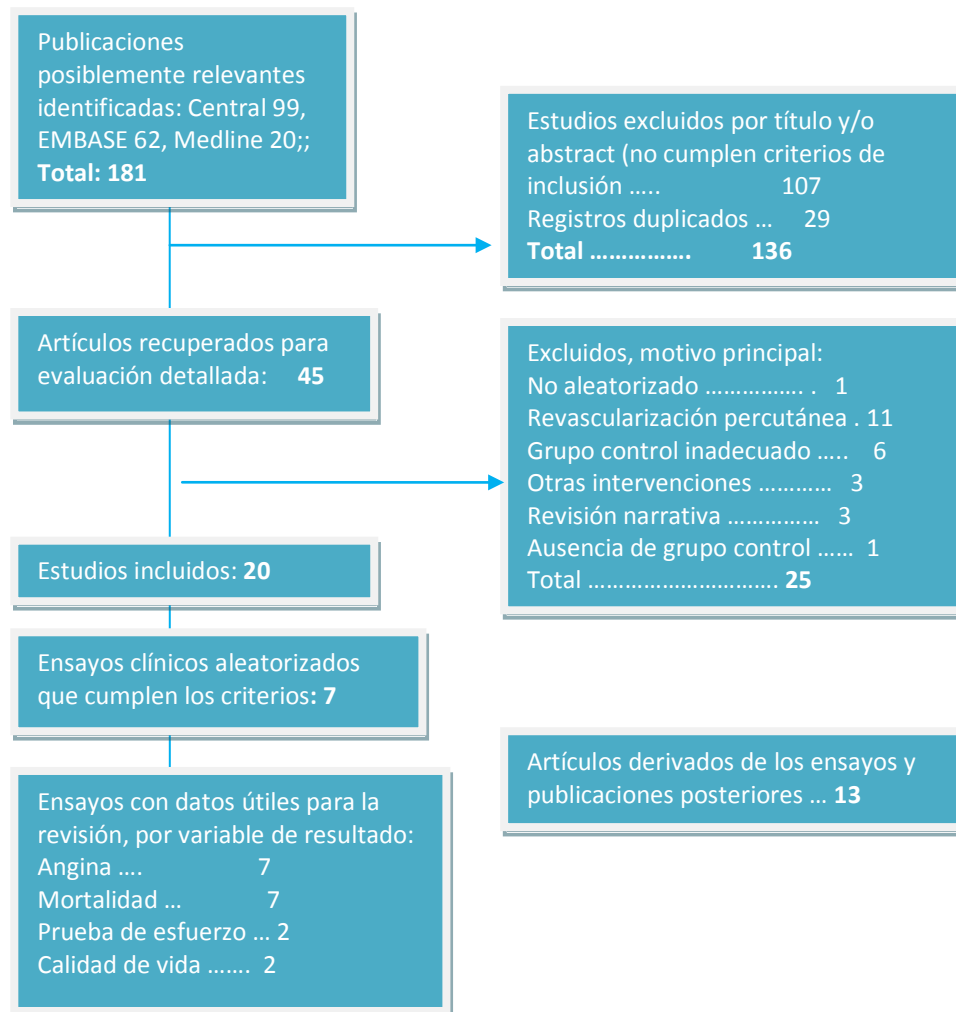
La estrategia de búsqueda sistemática inicial recuperó 99 referencias en CENTRAL, 62 en EMBASE y 20 en MEDLINE hasta junio 2007. En total, se seleccionaron 152 referencias originales, porque 29 eran duplicados. De éstas, se recuperaron los documentos de 45 referencias para evaluarlas con más detalle y finalmente se incluyeron 20 referencias en la revisión que proporcionan datos sobre siete estudios (Figura 8).

Se volvió a realizar la búsqueda con la misma estrategia en Septiembre de 2011 y se localizaron 19 referencias en las bases de datos, sin que se encontrara ningún nuevo estudio que cumpliera los criterios de inclusión. Posteriormente, se volvió realizar en Octubre de 2013, verificando que no se ha publicado ningún estudio nuevo con estos criterios.

De los estudios identificados en la actualización se localizaron varios ensayos de tecnologías alternativas en el campo de la angina refractaria (estimulación medular) o emergentes como RTML combinada con inyección intramiorcárdica de células de médula ósea que fueron incorporados en el apartado correspondiente. Asimismo, se localizó un estudio de seguimiento postaprobación que valora resultados de seguridad de la RTML, como mortalidad

operatoria y eventos cardiovasculares mayores. Aunque se trata de un estudio observacional, se revisó para completar la información en estas medidas de resultado (Allen, 2011).

**Figura 8. Diagrama de flujo de selección de estudios (QUORUM)**



### *Estudios incluidos*

Los artículos incluidos publicaron los datos de siete estudios diferentes. Todos los estudios se publicaron en revistas con revisión de pares. En tres estudios la intervención se realizó con el láser de YAG Holmiun (Allen, 1999; Burkhoff, 1999; Jones, 1999), el láser de CO2 se usó en tres estudios (Aaberge, 2000; Frazier, 1999; Schofield, 1999), y el otro estudio usó el rayo láser excimer de XeCl (van der Sloot, 2004). Se consideró que los detalles de la técnica operatoria fueron similares entre los estudios. En total, fueron aleatorizados 1.137 pacientes, de los que 559 fueron asignados al grupo con RTML. Todos los

estudios publicaron las diferencias de la gravedad de la angina al inicio; en dos estudios (Allen, 1999; van der Sloot, 2004) una gran mayoría de los pacientes estaban en la clase IV de la CCS. En otros dos estudios, (Burkhoff, 1999; Frazier, 1999), la proporción de los pacientes en la clase IV era alrededor de dos tercios, y en los otros estudios la proporción era menor de dos tercios. Dos estudios (Aaberge, 2000; van der Sloot, 2004) midieron la gravedad de la angina con el uso de la escala de la NYHA en lugar de la puntuación de la CCS.

En estos ensayos se usaron los siguientes **criterios de exclusión** de pacientes:

- Necesidad de uso continuo de fármacos antianginosos intravenosos.
- Incapacidad para realizar la escintigrafía de estrés con dipiridamol-talio.
- Infarto del miocardio en las semanas previas.
- Necesidad de tratamiento con anticoagulantes.
- Presencia de un trombo mural ventricular.
- Arritmias graves.
- Insuficiencia cardiaca congestiva descompensada.
- Pacientes con lesiones mayores del 70% de las arterias coronarias izquierdas principales, sin derivaciones permeables a la arteria descendente anterior o a la circunfleja.
- Candidatos a trasplante cardíaco; la esperanza de vida de menos de 12 meses debido a una enfermedad no cardíaca como una enfermedad maligna o los pacientes considerados malos candidatos al tratamiento quirúrgico.
- Falta de consentimiento informado.

Las medidas de resultado principales de los estudios seleccionados fueron: la prueba de ejercicio en tres estudios (Aaberge, 2000; Burkhoff, 1999; Schofield, 1999) y la disminución de la clasificación de la angina en cuatro estudios (Allen, 1999; Frazier, 1999; van der Sloot, 2004; Jones, 1999), según se muestra en la Tabla 10. En todos los estudios el alivio de la angina se definió como una reducción de al menos dos grados de la puntuación de la CCS o de la NYHA. En un estudio (Schofield, 1999), el dolor anginoso también se evaluó en una escala de 11 puntos,

con 0 como “ningún dolor” y 10 como “dolor extremo”. En la mayoría de los estudios se realizó una prueba de ejercicio, aunque se usaron diferentes protocolos y medidas de resultado. Las medidas de resultado se evaluaron a los 12 meses en una visita de seguimiento; todos los estudios también presentaron algunos resultados en diferentes puntos temporales. Un estudio (van der Sloot, 2004) informó los resultados al mes, y todos los estudios excepto uno (Aaberge, 2000) informaron los resultados a los seis meses. Tres estudios (Aaberge, 2000; Allen, 1999; Frazier, 1999) tenían también resultados publicados con períodos de seguimiento más largos, con una variación de a tres a cinco años.

Cinco estudios (Allen, 1999; Burkhoff, 1999; Frazier, 1999; van der Sloot, 2004; Schofield, 1999) publicaron resultados sobre la calidad de vida medida con diferentes escalas: *Duke Activity Index* (Índice de actividad de Duke), *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) (Cuestionario de angina de Seattle), MOS-SF36 y EuroQol. No se publicaron los datos resumidos de algunas variables, como el tiempo medio de ejercicio en el tapiz rodante; por lo tanto, no se incluyeron en la revisión. En un estudio (Schofield, 1999), se publicó un análisis de coste-utilidad. Las características detalladas de los pacientes incluidos en cada uno de los estudios pueden encontrarse en la publicación de la revisión sistemática Cochrane (Briones, 2009). Las medidas de resultado evaluadas en cada una de las publicaciones, se muestran en la **Tabla 10**.

<b>Tabla 11. Resultados primarios y secundarios de los estudios originales</b>		
<b>Estudio</b>	<b>Primarios</b>	<b>Secundarios</b>
Aaberge 2000	Tiempo hasta depresión de ST de un mm y MVO2	Tiempo hasta dolor torácico, tiempo total de ejercicio y trabajo acumulado
Allen 1999	Cambios en los síntomas de angina, fallo en el tratamiento y cambio en la perfusión miocárdica	Hospitalización por causas cardíacas, supervivencia libre de eventos cardíacos, uso de medicación cardiológica, resultados de la prueba de esfuerzo y calidad de vida
Burkhoff 1999	Cambio en la duración del ejercicio con protocolo estándar	Angina, calidad de vida y prueba de stress con talio dipiridamol
Frazier 1999	No explicitado por los autores	No explicitado por los autores
Jones 1999	No explicitado por los autores	No explicitado por los autores
Schofield 1999	Duración de la prueba de esfuerzo en cinta rodante a los 12 meses	Fracción de eyección ventricular izquierda mediante gammagrafía; dolor torácico percibido por el paciente. Nivel de angina CCS no era parte del protocolo original pero se incluyó posteriormente
van der Sloot 2004	Mejora de la angina a los 12 meses	Tratamiento médico, eventos clínicos, calidad de vida, tiempo de ejercicio y perfusión miocárdica

### *Estudios excluidos*

Se excluyeron 25 estudios. Las razones de la exclusión se agrupan en las siguientes categorías: RTML en combinación con otros procedimientos quirúrgicos (Allen, 2000; Dowling, 2003; Dziuk, 2003; Frazier, 2004; Loubani, 2003); revascularización percutánea transmiocárdica con láser (Dixon, 2001; Leon, 2005; Oesterle, 1999; Oesterle, 2000; Salem, 2004; Salem, 2005; Salem, 2006; Stone, 2002); otros tratamientos (Appelman, 1996; Appelman, 1998; Appelman, 2000; Kniazeva, 1994; McNab, 2006; Vasil'ev, 2003); estudios no comparativos (Guleserian, 2003; Milano, 1997); y otras razones, como tres revisiones narrativas de ECAs (Horvath, 2000a; Horvath, 2000b; Horvath, 2002) o la comparación de la revascularización transmiocárdica y percutánea (Myers, 2002).

### *Riesgo de sesgo en los estudios incluidos*

La evaluación de la calidad de los estudios se resume a continuación y se detalla en las tablas de riesgo de sesgo de cada ensayo (Anexo V). En dos estudios (Allen, 1999; van der Sloot, 2004), se consideró que la ocultación de la asignación fue poco clara porque no se presentó ningún dato del proceso de aleatorización. En la mayoría de los estudios no se intentó el cegamiento de los pacientes o de los profesionales sanitarios. Del mismo modo que en otros procedimientos quirúrgicos, enmascarar los pacientes o los profesionales médicos no es una tarea fácil pero puede lograrse con métodos que simulan la intervención quirúrgica y procedimientos similares (*sham surgery*) (Bienenfeld, 1996). Por otra parte, sólo un estudio (Burkhoff, 1999) realizó una evaluación enmascarada de una medida de resultado primaria, pero la validez del cegamiento se consideró incierta debido al modo poco claro en que se publicaron los datos. Para evitar el sesgo de detección es imprescindible que las personas responsables de la evaluación de los resultados desconozcan la intervención asignada. Por otra parte, en dos estudios (Allen, 1999; Frazier, 1999) se permitió el cruce (*crossover*) y a los pacientes asignados al grupo control se les ofreció pasar al grupo con RTML. En ambos casos se realizó un análisis de intención de tratar. El sesgo de desgaste puede estar presente en algunos estudios debido a la descripción deficiente de las muertes y a las pérdidas durante el seguimiento.

Para obtener una visión completa de los resultados, en el análisis de las variables de mortalidad se usaron tanto análisis de intención de tratar como análisis según tratamiento recibido.

Dos estudios (Aaberge, 2000; van der Sloot, 2004) especificaron que no hubo pérdidas ni abandonos durante el seguimiento. En dos estudios (Frazier, 1999; Schofield, 1999), la proporción fue inferior en el grupo de tratamiento (4,4 % y 4,2 %) que en el grupo con fármacos (10,9 % y 6,4 %). En un estudio (Burkhoff, 1999), la proporción en el grupo con revascularización (9,8%) fue mayor que en el grupo control (7,7 %). Un estudio (Jones, 1999) informó una proporción general de 2,3 %, y un estudio (Allen, 1999) no aportó datos. En términos generales, los estudios incluidos tuvieron importantes defectos metodológicos y ninguno cumplió todos los criterios de calidad establecidos, debido principalmente a la falta de evaluación cegada de los resultados subjetivos, especialmente de la angina. Las medidas de resultado secundarias variaron, y en la mayoría de los casos (incluidas otras medidas de la función cardíaca o de la gravedad de la enfermedad), eran de fiabilidad desconocida. Debido a esta debilidad metodológica no se encontraron diferencias relevantes en el nivel de calidad de los estudios y se descartó realizar análisis de subgrupos.

#### *Evaluación de la calidad de la evidencia por resultados.*

A continuación se presentan las tablas resumen del riesgo de sesgo para cada uno de los resultados considerados en la revisión.

<b>Tabla 12. Riesgo de sesgos en evaluación de la reducción de la angina.</b>				
<b>Ensayo</b>	<b>Aleatorización y ocultación secuencia</b>	<b>Enmascaramiento</b>	<b>Datos incompletos</b>	<b>Otros</b>
Aaberge 2000	Poco claro	Alto	No	No
Allen 1999	Poco claro	Alto	Poco claro	Crossover previsto en diseño
Burkhoff 1999	Bajo	Alto	Poco claro	Crossover ofertado
Frazier 1999	Bajo	Alto	No	Crossover
Huikeshoven 2003	Poco claro	Alto	No	Crossover ofertado
Jones 1999	Poco claro	Alto	No	No
Schofield 1999	Bajo	Alto	No	No

Se consideró que hay una limitación crucial en la confianza en este resultado por ausencia de medición enmascarada en todos los ensayos. Esta limitación se considera muy importante por el carácter subjetivo de la variable, además de otras limitaciones en varios ensayos. La aleatorización y ocultación de la asignación siguió un método poco claro en cuatro ensayos y se permitió al grupo control el cambio a RTML en cuatro ensayos. No hay diferencia en el riesgo



de sesgo entre los ensayos que midieron el grado de angina con NYHA y con CCS. En consecuencia, se disminuyen dos niveles en la calidad de la evidencia para esta variable de resultado.

<b>Tabla 13. Riesgo de sesgos. Mortalidad</b>				
<b>Ensayo</b>	<b>Aleatorización y ocultación secuencia</b>	<b>Enmascaramiento</b>	<b>Datos incompletos</b>	<b>Otros</b>
Aaberge 2000	Poco claro	Baja	No	No
Allen 1999	Poco claro	Baja	No	No
Burkhoff 1999	Bajo	Baja	No	No
Frazier 1999	Bajo	Baja	No	No
Huikeshoven 2003	Poco claro	Baja	No	No
Jones 1999	Poco claro	Baja	No	No
Schofield 1999	Bajo	Baja	No	No

La probabilidad de sesgo respecto a la medición de la mortalidad se considera baja, dado que no es probable que las limitaciones existentes afecten a la estimación de este resultado.

<b>Tabla 14. Riesgo de sesgos. Tolerancia al ejercicio.</b>				
<b>Ensayo</b>	<b>Aleatorización y ocultación secuencia</b>	<b>Enmascaramiento</b>	<b>Datos incompletos</b>	<b>Otros</b>
Aaberge 2000	Poco claro	Alto	No	No
Huikeshoven 2003	Poco claro	Alto	No	Crossover ofertado

Aunque esta medida de resultado se examinó con diferentes métodos en varios estudios, sólo dos estudios informaron con datos apropiados para agruparlos (Aaberge, 2000; van der Sloot, 2004). Se considera importante por la posibilidad de influir tanto en los pacientes como en los profesionales sanitarios y evaluadores de la prueba. Existen otras limitaciones en varios ensayos como la aleatorización y ocultación de la asignación que siguió un método poco claro en los dos ensayos y se permitió al grupo control el cambio a RTML en un ensayo. Se disminuyen dos niveles en la calidad de la evidencia, dado que hay una limitación crucial por ausencia de enmascaramiento en todos los ensayos.

**Tabla 15. Riesgo de sesgos. Calidad de vida.**

Ensayo	Aleatorización y ocultación secuencia	Enmascaramiento	Datos incompletos	Otros
Frazier 1999	Bajo	Alto	No	Crossover
Huikeshoven 2003	Poco claro	Alto	No	Crossover ofertado

Solo dos estudios publicaron los datos obtenidos con el *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) e informaron los datos en tres dominios. Se disminuyen dos niveles en la calidad de la evidencia dado que hay una limitación crucial por ausencia de enmascaramiento en todos los ensayos. Se considera importante por la posibilidad de influir tanto en los pacientes como en los profesionales sanitarios y evaluadores de la prueba. Existen otras limitaciones como la aleatorización y ocultación de la asignación que siguió un método poco claro en uno de los ensayos y se permitió al grupo control el cambio a RTML en ambos ensayos.

### *Efectos de las intervenciones*

Los estudios utilizaron diferentes asunciones a la hora de elegir las variables principales de evaluación del efecto de la intervención. Algunos ensayos procuraron demostrar un alivio de la angina sin aumentar la mortalidad y otros se concentraron en la mejoría de la capacidad funcional, basándose en la prueba de ejercicio. A continuación se describen los resultados detallados para cada medida.

#### Alivio de la angina

Los cambios en la calificación de la angina se publicaron en los siete estudios; cinco usaron la medida de la CCS (Allen, 1999; Burkhoff, 1999; Frazier, 1999; Jones, 1999; Schofield, 1999) y dos utilizaron la medida del NYHA (Aaberge, 2000, van der Sloot, 2004). Globalmente, se produjo un descenso de dos grados de angina en el 43,8 % de los pacientes del grupo con tratamiento, en comparación con el 14,8 % del grupo control. Todos los estudios encontraron una disminución significativa de al menos dos grados de la angina, con una amplia variación en los rangos del OR, entre 1,71 (Allen, 1999) a 79,22 (van der Sloot, 2004) y un OR agrupado de 4,63 (IC del 95 %: 3,43 a 6,25) (Anexo IV, Análisis 1.1). La prueba de heterogeneidad fue estadísticamente significativa ( $I^2$ : 34,41,  $P < 0,0001$ ). La fuente

de heterogeneidad puede ser debida a un estudio que muestra resultados con 0 casos en el grupo control.

Se realizó un análisis de subgrupos separando los estudios según la escala de angina usada, bajo el supuesto de que pueden medir la angina de diferentes maneras o medir cosas diferentes. Los estudios que usaron la NYHA mostraron un mayor OR agrupado de 68,32 (IC del 95 %: 7,95 a 587,38) y la prueba de heterogeneidad no fue estadísticamente significativa. Por el contrario, en los estudios que usaron la CCS la prueba de heterogeneidad fue significativa y el OR agrupado fue inferior (OR 3,95; IC del 95 %: 2,90 a 5,39).

### Mortalidad

Se cuenta con datos de mortalidad general en los siete estudios seleccionados, incluidas las muertes perioperatorias y postoperatorias que se analizaron para describir de forma más detallada la supervivencia de los pacientes (Aaberge, 2000; Allen, 1999; Burkhoff, 1999; Frazier, 1999; Jones, 1999; van der Sloot, 2004; Schofield, 1999). La tasa de mortalidad global al año, calculada mediante análisis por intención de tratar, fue 12,2 % en el grupo con RTML y 11,9 % en el grupo control. La OR agrupada no muestra diferencias y fue 1,12 (IC del 95 %: 0,77 a 1,63; (Anexo IV, Análisis 1.3). Cuando se usó el análisis según el grupo en que recibieron el tratamiento, la OR fue 1,22 (IC del 95 %: 0,81 a 1,83; (Anexo IV, Análisis 1.4), no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos casos.

Seis estudios también presentaron datos de mortalidad precoz ocurrida en el postoperatorio (muertes antes de 30 días de la intervención) (Aaberge, 2000; Allen, 1999; Burkhoff, 1999; Frazier, 1999; van der Sloot, 2004; Schofield, 1999). El estimador global con análisis por intención de tratar fue del 4,01 % de mortalidad en el grupo con RTML, con un rango amplio entre estudios de 1,1 a 6,6, frente al 3,5 % de los pacientes en el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas: el OR agrupado fue 1,19 (IC del 95 %: 0,63 a 2,24; (Anexo IV, Análisis 1.5). Sin embargo, la tasa de mortalidad de los pacientes analizados según tratamiento recibido fue 6,8 % en el grupo con RTML y 0,8 % en el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa; el OR agrupado fue 3,76 (IC del 95 %: 1,63 a 8,66; (Anexo IV, Análisis 1.6). Esta diferencia se debe principalmente a la mayor mortalidad en los pacientes que cambiaron del grupo de tratamiento

médico al grupo RTML (*crossover*), lo que indica el riesgo del procedimiento en ciertas circunstancias.

#### Tolerancia al ejercicio

Aunque esta medida de resultado se examinó con diferentes métodos, sólo dos estudios publicaron los datos apropiados para agruparlos (Aaberge, 2000; van der Sloot, 2004). La variable usada fue el cambio en la duración del ejercicio entre las mediciones al inicio y a los 12 meses, en ambos grupos, de tratamiento y de control. La diferencia media ponderada (DMP) agrupada fue mejor en los pacientes con RTML, pero no estadísticamente significativa (Anexo IV, Análisis 1.7). Adicionalmente, un estudio (Schofield, 1999) informó diferencias entre los grupos, pero los datos sólo se mostraron gráficamente sin un detalle adecuado y por lo tanto no se incluyeron en el análisis agrupado.

#### Calidad de vida

Dos estudios (Frazier, 1999; van der Sloot, 2004) publicaron los datos obtenidos con el *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) en los tres dominios del instrumento. Se agruparon los resultados con el uso de las diferencias de medias a los 12 meses para cada dominio, asumiendo que los valores al inicio eran similares. El componente físico del SAQ mejoró significativamente en los pacientes con RTML (Diferencia de Media Ponderada (DMP)= 13,10; Anexo IV, Análisis 1.8), pero las diferencias de los otros dos dominios (la frecuencia de angina (DMP, -5,93; Anexo IV, Análisis 1.9) y la calidad de vida percibida (DMP, 2,19; Anexo IV, Análisis 1.10) fueron más pequeñas y no estadísticamente significativas.

#### Otras medidas de resultado

Se evaluaron otras medidas de resultado en los estudios, como la evaluación de la perfusión miocárdica (talio-201, tomografía computarizada de emisión de fotones, sestamibi marcado con tecnecio-99 m, o una prueba de estrés con talio dipiridamol). Sin embargo, no se presentaron los datos de forma adecuada para ser agrupados y por lo tanto no se incluyeron en esta revisión.

## Resultados a largo plazo

El ensayo de Aaberge publicó los resultados después de una media de seguimiento de cinco años (Aaberge, 2002). La mortalidad no fue diferente entre los dos grupos (24 % y 22 %; no significativa). La mejoría de la angina estaba todavía presente después de cinco años (3 % *versus* 24 %;  $P < 0,001$ ).

En el caso de Allen también se informó los resultados después de una media de seguimiento de cinco años (Allen, 2004). Los pacientes del grupo con RTML mejoraron en dos o más clases del CSS (42 de los 48 pacientes, 88 %) comparados con los pacientes del grupo control (16 de los 36 pacientes, 44 %). La supervivencia fue mayor en el grupo con RTML que en el grupo control (65 % *versus* 52 %,  $P 0,05$ ).

Frazier publicó datos de seguimiento, pero sólo de los pacientes que recibieron la RTML, sin publicar los datos de los pacientes de control y sin aclarar si se trata de los mismos pacientes del ensayo de una serie anterior (Horvath, 2001). En este grupo la mejoría fue muy similar después de cinco años, con un 68 % de pacientes que mostró una reducción de dos o más clases en la escala de angina. De igual manera, los resultados del *Seattle angina questionnaire* mostraron una mejoría significativa a los cinco años comparados con el inicio de todos los componentes de esta escala.

Finalmente, estos resultados se han trasladado al programa GRADE profiler, considerando el resto de elementos que pueden aumentar o disminuir la calidad de la evidencia y se elaboró la tabla resumen de hallazgos que se presenta a continuación.

Tabla 16. Resumen de resultados de la revisión sistemática.

Resultados	Riesgo comparativo		Efecto relativo (95% IC)	No. participantes (estudios)	Calidad evidencia (GRADE)
	Tratamiento médico	Tratamiento con RTML			
Reducción de angina al año	14,8 %	44,5 %	OR 4.63 (3.43 , 6.25)	1051 (7 estudios)	Baja <sup>1,2</sup> ⊕⊕○○
Mortalidad global al año	11,2 %	12,4 %	OR 1.12 (0.77 , 1.63)	1053 (7 estudios)	Alta ⊕⊕⊕⊕
Mortalidad postoperatoria precoz	3,4 %	4,1 %	OR 1.19 (0.63 , 2.24)	967 (6 estudios)	Alta ⊕⊕⊕⊕
Tolerancia al ejercicio	444 segs.	471 segs.	DPM 25.22 segs. (-35.28 , 85.72)	129 (2 estudios)	Moderada <sup>1</sup> ⊕⊕⊕○
Cuestionario Seattle de Angina – limitación física	38,4	51,5	13.1 (6.82 , 19.38)	221 (2 estudios)	Moderada <sup>1</sup> ⊕⊕⊕○
Cuestionario Seattle de Angina – frecuencia de angina	50,93	45,0	- 5.93 (-12.49 , 0.63)	221 (2 estudios)	Moderada <sup>1</sup> ⊕⊕⊕○
Cuestionario Seattle de Angina – calidad de vida	46,1	43,91	2.19 (-4,64 - 9.03)	221 (2 estudios)	Moderada <sup>1</sup> ⊕⊕⊕○
Mortalidad global al año (según tratamiento recibido)	9,5 %	11,4 %	OR 1.22 (0.81 , 1.83)	1053 (7 estudios)	Alta ⊕⊕⊕⊕
Mortalidad postoperatoria precoz (según tratamiento recibido)	1,0 %	3,3 %	OR 3.23 (1.34 , 7.78)	967 (6 estudios)	Alta ⊕⊕⊕⊕
Reducción de angina al año (según tratamiento recibido)	10,6 %	58,2 %	OR 11.71 (7,41 , 18,51)	698 (6 estudios)	Baja <sup>1,2</sup> ⊕⊕○○

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio;

#### Calidad de la evidencia grupo GRADE

**Alta:** Es muy improbable que nueva investigación cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.

**Moderada:** Es probable que nueva investigación tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar su valor.

**Baja:** Es muy probable que nueva investigación tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar su valor.

**Muy Baja:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> Estudios no enmascarados. La evaluación de resultados subjetivos es probable que se vea afectada por la ausencia de enmascaramiento. Procedimiento de aleatorización no claro en todos los estudios excepto en uno. <sup>2</sup> Reducción de Angina: elevada heterogeneidad estadística: I<sup>2</sup> = 83%. P < 0.00001.

#### 4.2.2 Otras revisiones sistemáticas sobre RTML como intervención única.

Además de la revisión sistemática que se presenta actualizada en el apartado anterior, se localizaron otras revisiones sobre la efectividad y seguridad de la RTML (Liao 2005, Campbell 2008). Se seleccionó únicamente la revisión realizada por la Universidad de Sheffield para el *National Institute of Clinical Excellence* del Reino Unido, dada su calidad y que la fecha de búsqueda sistemática engloba a las anteriores (Campbell, 2008). En la evaluación de la RTML, los autores incluyeron los mismos ensayos clínicos identificados anteriormente, junto a dos ensayos comparando cirugía de revascularización frente a CIC más RTML y uno que comparó RTML con simpatectomía torácica. También presentan la revisión de los estudios no aleatorizados en la valoración de los resultados de seguridad de la tecnología.

Destacan en primer lugar, la evaluación de la calidad metodológica de los ensayos, dado que encontraron problemas en la descripción del método de aleatorización y de ocultación de la asignación en cinco estudios, en dos por permitir el cambio de grupo asignado (*crossover*), además de la ausencia de cegamiento de profesionales, pacientes y evaluadores de los resultados. Tres de los estudios con RTML fueron valorados como de alto riesgo de sesgo y uno incierto por datos incompletos sobre la metodología.

No se encontraron diferencias significativas en las tasas de mortalidad a los 12 meses entre grupos, ni en la fracción de eyección ventricular. En la prueba de esfuerzo encontraron una diferencia significativa de 82 segundos de más tiempo en el grupo RTML comparado con tratamiento médico a los 12 meses, lo que no tiene mucho impacto clínico. No se realizó metanálisis de los datos de perfusión por la heterogeneidad de métodos empleados en los estudios. En la reducción del grado de angina se obtuvieron resultados similares a la revisión Cochrane antes presentada, encontrando un efecto amplio en la disminución del grado de angina. En cuanto a las medidas de calidad de vida, se emplearon diferentes cuestionarios y en cuatro ensayos sin enmascarar a los pacientes se encontraron diferencias significativas.

Los resultados de seguridad de la intervención muestran que la mortalidad perioperatoria es superior en el grupo tratado con RTML, siendo el incremento estadísticamente significativo (OR 0.35, IC: 95 % 0,13 a 0,93). En el análisis de

estudios no aleatorizados se encuentra que muchos efectos adversos son más frecuentes en el grupo RTML, incluyendo arritmias auriculares, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.

#### 4.2.3. RTML asociada a CIC

Sólo se han localizado dos ensayos clínicos que evaluaron el uso de RTML añadido a cirugía de revascularización coronaria (Allen, 2000; Loubani, 2003). El ensayo de Loubani incluyó 20 pacientes y no se encontraron diferencias en el grado de angina a los 6 y 18 meses; no se produjeron muertes en ninguno de los dos grupos. Por otro lado, el ensayo de Allen reclutó 263 pacientes, evaluando el grado de angina de forma enmascarada para los pacientes, al igual que ocurrió en la valoración de la prueba de esfuerzo, encontrando que a los 12 meses no existían diferencias entre ambos grupos.

Por otra parte, la mortalidad perioperatoria fue muy inferior en el grupo tratado con RTML más CIC (1,5 % frente a 7,5 % en el grupo control) y la diferencia persistió al año (5 frente a 11 %). Esta diferencia no es concordante con los datos de otros estudios y la mortalidad en el grupo RTML más CIC muy inferior a lo esperado. Se ha atribuido a diferencias en los criterios de selección de pacientes por problemas en la ocultación de la asignación a los cirujanos tras la aleatorización, lo que puede haber tenido mucha influencia en el resultado quirúrgico (Bridges, 2004). Estas diferencias no se han confirmado con estudios posteriores como el registro de la Sociedad de Cirugía Torácica de EE.UU. sobre un total de 3.717 pacientes intervenidos en 173 hospitales, donde la mortalidad a los 30 días fue superior en el grupo RTML (6,4 %), mientras que en el grupo de uso conjunto CIC y RTML fue de 4,2 %, en ambos casos por encima de los datos aportados por los ensayos clínicos (Peterson 2003). Tras ajustar por el riesgo quirúrgico basal y otras variables no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en función de la técnica quirúrgica utilizada.

#### 4.2.4. Revisión sistemática sobre RPML

En la revisión de Sheffield se identificaron seis ensayos: tres compararon RPML con tratamiento médico, dos ensayos compararon la intervención láser Holmium: YAG con una intervención simulada (*sham*), pero creíble para el paciente, asegurándose que éste no conocía el grupo asignado (Campbell, 2008;



Leon, 2005; Salem, 2004). El otro ensayo comparó RPML con estimulación medular (McNab, 2006).

No se encontraron diferencias significativas en la reducción del grado de angina (2 o más) a los 6 ó 12 meses cuando se consideraron los ensayos en los que los pacientes y/o los evaluadores desconocían el grupo de tratamiento. Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad entre los grupos (OR=0,74; CI 95 %, 0,32 a 1,7). En cuanto a la tolerancia al ejercicio, se encontró una diferencia de 17,7 segundos a los 12 meses, considerando el conjunto de ensayos. Al realizar un análisis de sensibilidad ajustando por el enmascaramiento, los resultados no fueron significativos. Un ensayo valoró la perfusión miocárdica usando SPECT y no encontró diferencias significativas entre grupos, al igual que ocurrió con los ensayos que valoraron fracción de eyección ventricular. En cuanto a la seguridad, no se encontraron diferencias en la mortalidad postoperatoria, pero parece que existió un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares en el grupo intervenido.

En general, se encontraron algunas diferencias en las variables más subjetivas, pero desaparecieron o se redujeron en gran medida cuando se ocultó la intervención a los pacientes. Las conclusiones de esta revisión sistemática fueron que la RPTL no ha demostrado eficacia y sugiere que el procedimiento puede conllevar riesgos inaceptables para la seguridad de los pacientes, lo que se traduce en una recomendación clara por parte del National Institute for Clinical Excellence (NICE) de no realizar la técnica.

### 4.3. Tecnologías alternativas

---

Como se expuso en apartados anteriores, además de la revascularización con láser se han probado diferentes tratamientos en pacientes con angina refractaria. Se trata de un campo en el que existe mucha actividad de investigación sobre tecnologías que permitan el control de los síntomas y mantener la calidad de vida. Diferentes guías de práctica clínica sobre angina estable o crónica han establecido las recomendaciones sobre alternativas para estos pacientes (Gibbons, 2002; Fihn, 2012). En términos generales, la primera recomendación es reevaluar las posibilidades de intensificar el tratamiento farmacológico de la angina, así como valorar las indicaciones de la rehabilitación cardíaca y la modificación de factores de riesgo asociados a peor pronóstico de la

cardiopatía. La guía SIGN pone el acento en las medidas educativas y de modificación de conducta, además de la rehabilitación cardiaca (SIGN, 2007). También se recomienda tener en cuenta que la decisión de no intentar la revascularización no es permanente y puede variar en función de la evolución del paciente, de la disponibilidad tecnológica y de las habilidades y experiencia de los equipos de profesionales. Algunos estudios han cuestionado precisamente el elevado porcentaje de pacientes no revascularizables publicados en algunos estudios y que no pudieran ser tratados optimizando las técnicas y las dosis (Jaxk, 2009). Por tanto, la primera línea de investigación son las nuevas posibilidades de revascularización con las técnicas actuales o con modificaciones relevantes y la competencia profesional en el manejo de estos pacientes.

Una vez agotadas las posibilidades anteriores de tratamiento, se plantean distintas opciones sobre todo para controlar el dolor y mejorar la calidad de vida, entre las que se encuentran: estimulación nerviosa transcutánea, neuroestimulación medular implantable, simpatectomía, bloqueos ganglionares, anestesia local intermitente, terapia conductual cognitiva, contrapulsación externa potenciada y otras técnicas (Galiñanes, 2005; Cohen, 2010; Machanda, 2011). En la guía AHA/ACC 2002, además de la RTML, se plantea el uso de contrapulsación externa potenciada y la estimulación medular como recomendación clase IIb (nivel de evidencia B) (Gibbons, 2002). Sin embargo en la guía de 2012 no se menciona ninguna de estas opciones y la RTML solo se plantea que “puede ser razonable para mejorar los síntomas en pacientes con miocardio isquémico viable que está perfundido por arterias no candidatas a pontaje” (Recomendación clase IIb, nivel de evidencia B) (Fihn, 2012).

La **estimulación medular** (EM) consiste en la aplicación de una corriente eléctrica en la médula espinal mediante un electrodo colocado en el espacio epidural entre C7 y T1. El electrodo se conecta a un generador de pulsos o neuroestimulador situado de forma subcutánea en la pared anterior del abdomen.

Se han realizado varios ensayos clínicos en pacientes con angina refractaria comparando la EM con CIC, ICP o con dispositivos inactivos como grupo control. Aunque se encuentran algunas mejoras en la prueba de esfuerzo, no se aprecia mejoría en las escalas de dolor o calidad de vida, especialmente al comparar con dispositivos inactivos o con tratamiento de revascularización. Tras su revisión sistemática, un informe del NICE concluye que la EM no es recomendable como opción de tratamiento para adultos con dolor crónico de

origen isquémico, excepto si se realiza en el contexto de un ensayo clínico (NICE, 2008). La evidencia disponible se actualizó en enero de 2012, sin encontrar cambios significativos y se difiere a finales de 2013 fecha en que se espera la publicación de un ensayo en marcha.

La **contrapulsación externa potenciada** (*enhanced external counterpulsation* [EECP]) es otra alternativa no invasiva utilizada en estos pacientes para mejorar la perfusión cardíaca y reducir la angina. Consiste en la colocación de tres manguitos de presión en cada pierna que se inflan secuencialmente durante la diástole para ayudar el retorno venoso y se desinflan durante la sístole, disminuyendo la resistencia periférica. El tratamiento se realiza bajo control electrocardiográfico y consiste habitualmente en sesiones de una hora diaria durante 5-7 semanas. En los estudios realizados en pacientes con angina refractaria ha mostrado respuestas satisfactorias en muchos casos, aunque la baja calidad metodológica impide obtener conclusiones firmes (McKenna, 2009). En una revisión Cochrane solo se consideró un estudio como válido, que a su vez también presenta problemas metodológicos y en el que se excluyeron los pacientes con angina más grave. La incidencia de efectos adversos (dolor en la espalda y las piernas o abrasiones en la piel) fue más del doble en el grupo tratado que en el control (55 % vs 26 %). Los autores concluyen que “no hay evidencia fiable sobre la eficacia de la contrapulsación para tratar la angina refractaria” (Fawzi, 2010).

Otra técnica que se ha probado con escasos resultados es la simpatectomía torácica izquierda. Se ha publicado un ensayo aleatorizado con 10 pacientes a los que se les practicó de forma no enmascarada simpatectomía y 10 a los que se realizó RTML, mostrando una reducción transitoria de la angina pero que revierte a nivel basal y no demuestra mejora en las pruebas funcionales (Galiñanes, 2004).

#### 4.4. Tecnologías emergentes

A continuación se presenta un resumen de los estudios identificados a través de las bases de datos de tecnologías emergentes relacionadas en el apartado de metodología.

Entre las técnicas que han incorporado y probado recientemente, cabe mencionar las **ondas de choque extracorpóreas** (en inglés, *extracorporeal shockwave myocardial revascularization* (ESMR)). Utiliza ondas de choque de una

intensidad diez veces más baja que las usadas en litotricia y se aplican repetidas veces al tejido miocárdico isquémico, identificado mediante pruebas de perfusión. Algunos estudios han presentado resultados positivos en parámetros como el grado de la angina, aunque la calidad de la evidencia es baja y no cuenta con una base sólida por lo que aún no se considera una alternativa válida (Yang, 2012; Machanda, 2011).

La **terapia celular**, es la de mayor desarrollo en la actualidad dado que hay un amplio espectro de investigaciones dirigidas a determinar el tipo de células y la forma de administración más adecuada en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Hasta ahora la mayor parte de la investigación se ha centrado en el uso de células derivadas de la médula ósea en pacientes con infarto de miocardio y/o insuficiencia cardiaca. Un informe de evaluación de tecnologías revisó los estudios publicados con diferentes terapias concluyendo que cardiomioplastia celular puede considerarse una técnica segura y factible, aunque no se encuentran evidencias de que ofrezca ventajas frente a otros procedimientos en los resultados a corto o a largo plazo (Cuadros Celorio, 2011).

Recientemente se ha publicado una revisión Cochrane sobre la efectividad de la terapia con células madre autólogas de médula ósea implantadas durante angioplastia percutánea o cirugía en pacientes con infarto. Se encuentra que proporciona cierta mejora en la función cardiaca y reducción del tamaño del tejido miocárdico infartado (Clifford, 2012). Se basa en 33 ensayos clínicos con 1.765 pacientes, aunque con una elevada heterogeneidad en los métodos empleados. Los autores concluyen que los datos son insuficientes para obtener conclusiones firmes, especialmente por la ausencia de reducción de la mortalidad o morbilidad en comparación las terapias convencionales. Se menciona que es un campo muy prometedor en el que existen al menos trece ensayos en marcha que cumplen los criterios de la revisión. Estos ensayos se orientan a determinar el tipo de células, en el momento y la forma de administración, destacando un ensayo europeo en fase III que tiene previsto reclutar más de 3.000 pacientes.

Otra revisión sistemática reciente sobre el tratamiento intracoronario con células de médulas ósea encuentra mejoras en la fracción de eyección ventricular y un reducción de los reingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca o angina inestable (Delewi, 2013). Una variante de estas terapias son los ensayos con células madre cardiacas autólogas extraídas de la orejuela de la aurícula derecha del paciente. En el ensayo SCIPIO en fase I se realizó a pacientes tras cirugía de

injerto coronario con fracción de eyección menor del 40 % con resultados que sugieren que puede incrementar la función cardíaca de forma clínicamente significativa (Bolli, 2011).

En el campo específico del tratamiento de la angina refractaria se encuentran menos publicaciones, aunque cabe destacar un ensayo con inyección intramiocárdica de células madre CD34+ autólogas de médula ósea (Losordo, 2011). En este ensayo se asignaron aleatoriamente 167 pacientes a tres grupos: inyección de altas dosis de células, bajas dosis y tratados con placebo, con enmascaramiento de pacientes y profesionales. En el grupo de dosis baja se produjo una reducción significativa del número de episodios de angina y una mejora a los 6 y a los 12 meses, mientras que en el grupo de dosis altas la mejora no fue estadísticamente significativa. La mortalidad a los 12 meses fue 5,4 % en grupo placebo y cero en los grupos tratados con terapia celular.

Finalmente, se han publicado recientemente resultados de otras terapias por inyección directa intramiocárdica de células madre mesenquimales con resultados positivos en cuanto a reducción a los 12 meses del grado y frecuencia de la angina, prueba de esfuerzo y consumo de medicación antianginosa (Haack-Sørensen, 2013). Este estudio fase II se realizó en pacientes con angina refractaria y plantea la próxima realización de un ensayo fase III, dejando abierto un campo prometedor.

---

## 5. Discusión

---

En esta tesis se han revisado las diferentes opciones de tratamiento dirigidas a los pacientes con angina refractaria y su evolución en los últimos 25 años, mostrando la evidencia disponible sobre los riesgos y beneficios de estas tecnologías, así como los factores relacionados con su difusión e implantación. El procedimiento que ha contado con mayor grado de utilización en este periodo es la RTML, que fue introducida en la práctica clínica a comienzos de los años noventa sobre la base de estudios no controlados que mostraron resultados prometedores en la reducción de la angina. Tras una amplia difusión inicial, su expansión se vio limitada por las dudas suscitadas sobre el efecto real en la angina, el riesgo elevado de morbilidad, así como por la falta de una explicación plausible de su mecanismo de acción (Lange, 1999; Prêtre, 1999).

En la revisión sistemática realizada sobre la efectividad de la RTML se ha puesto de manifiesto la existencia de un balance desfavorable entre beneficios y riesgos: la mortalidad perioperatoria es significativamente más alta en el grupo intervenido, al igual que otras complicaciones quirúrgicas, mientras que es muy posible que la reducción de la angina encontrada en los ensayos sea debida al efecto placebo o a una evaluación no enmascarada. Tales hallazgos coinciden con las conclusiones de otras evaluaciones y con una recomendación realizada por NICE que desaconseja su utilización (NICE, 2010).

La difusión de la RTML ha seguido un curso bastante irregular, siendo diferente del patrón típico de difusión de las innovaciones tecnológicas (curva en forma de S). Como se muestra en el estudio bibliométrico, la tecnología comenzó a tener presencia significativa a comienzo de los noventa en que se produjo un marcado ascenso hasta alcanzar el máximo en 1999, declinando posteriormente de forma paulatina hasta la actualidad en que no se constatan nuevas publicaciones.

La evolución bibliográfica fue paralela al incremento en la utilización clínica de la tecnología en los primeros años, como recogen los registros iniciados por la industria y las sociedades de cirugía torácica en distintos países (Horvath, 1997; Peterson, 2003). Este crecimiento vino impulsado por la publicación de resultados favorables en los primeros estudios, junto con la obtención de la marca CE en 1996. Sin embargo, la primera evaluación realizada por la FDA en EE.UU., fue desfavorable lo que motivó una fuerte controversia durante el proceso de aprobación, en relación a la valoración de sesgos de los estudios y la elevada mortalidad. En abril de 1998, la FDA aprobó su comercialización en EE.UU de

“forma condicional como producto sanitario bajo investigación clínica”, excluyendo su asociación con cirugía coronaria y aconsejando un seguimiento estricto postcomercialización (Josefson, 1998).

En el año 1999 se publicaron cinco ensayos clínicos aleatorizados, realizados en diferentes centros de EE.UU. e Inglaterra, con resultados favorables en variables como la angina o la calidad de vida. Los editoriales acompañantes llamaron a la prudencia en la interpretación de los resultados, destacando la posible existencia de problemas metodológicos como la evaluación no enmascarada de los resultados y el cruce de pacientes entre los grupos aleatorizados. En algunos casos, incluso se desaconsejó claramente la introducción sin restricciones de la tecnología (Lange, 1999; Prêtre, 1999).

A partir de ese momento se produjo una clara disociación entre las publicaciones (cada vez más escasas y de menor calidad) y la utilización que siguió ascendiendo hasta alcanzar un elevado número de procedimientos. Según la base de datos de cirugía cardíaca de la Sociedad de Cirujanos Torácicos de EE.UU., el número de intervenciones de RTML se multiplicó por 10 en tres años (120 en 1998 a 1.370 en 2000), continuando su ascenso hasta 2006 en que contabilizaron 2.803 (Peterson, 2003; Travis, 2012). La gran mayoría de pacientes de este registro fueron intervenidos con la técnica conjunta (no aprobada por la FDA). En 2008, se estimó que se habían realizado más de 50.000 intervenciones en todo el mundo, llevadas a cabo en más de 500 hospitales, bien como tratamiento único o bien de forma conjunta con cirugía estándar de revascularización (Horvarth, 2008).

La introducción en España de la RTML ha sido bastante limitada y heterogénea, incorporándose solo en algunos centros específicos, tanto públicos como privados. En el análisis realizado sobre el registro nacional de hospitalización (CMBD) encontramos un total de 551 intervenciones realizadas en siete centros en un periodo de 14 años. El número de procedimientos ascendió en los primeros años, alcanzando el máximo en 2001 y 2002, para descender paulatinamente hasta 2010. Al analizar los datos según residencia del paciente, encontramos una variabilidad geográfica muy acentuada, con gran concentración de las intervenciones en algunas provincias. La mortalidad durante el ingreso hospitalario fue del 8 % en el conjunto de intervenciones, observándose una disminución paulatina desde el primer periodo estudiado (13,0 %) al último (3,6 %). Esto podría deberse a una mejor selección de pacientes y al efecto de la curva de aprendizaje. Las variables asociadas a mayor mortalidad son el año de realización de la



intervención (periodo 1997-99), además de las realizadas en Andalucía y la mayor comorbilidad del paciente.

Esta información debe interpretarse con cautela, dadas las limitaciones en la cobertura de la información recogida en la base de datos del CMBD, que eran más importantes al comienzo del periodo estudiado. Sin embargo, al tratarse de un procedimiento quirúrgico bien definido, es muy posible que se haya recogido y codificado de forma bastante sistemática, como se ha demostrado en otros estudios de similares características (Rivas-Ruiz, 2007; Rodríguez del Águila, 2007). La información obtenida resulta bastante coherente con lo esperable en este tipo de pacientes en cuanto a edad, sexo, diagnóstico, comorbilidades, etc., así como los niveles de mortalidad (Peterson, 2003). Hasta donde sabemos, la elevada mortalidad que se produjo en los periodos iniciales de uso de la técnica en nuestro país y la distribución geográfica encontrada no había sido puesta de manifiesto por ninguna publicación hasta ahora. Este hecho es atribuible a la introducción de la tecnología sin un mecanismo de monitorización de los resultados, como el uso restringido con carácter experimental o los registros clínicos (Hannan, 2012; Bridgewater, 2013).

Además del estudio de utilización, se ha realizado una revisión sistemática sobre la efectividad de la tecnología, en la que se han actualizando trabajos anteriores (Briones, 2009). La evaluación de la calidad de la evidencia se ha realizado de acuerdo con la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane, incluyendo el análisis exhaustivo de las medidas de resultado publicadas y la realización de metanálisis.

Los estudios analizados encontraron mejoras significativas en el grado de angina en los pacientes tratados frente al grupo control. La angina se evaluó de una manera no enmascarada en pacientes ni evaluadores, lo que implica un alto riesgo de sesgo, dado que es una medida subjetiva del dolor (Benson, 1979; Bienenfeld, 1996; Coutinho, 2006). Aunque en este tipo de cirugía el cegamiento es complejo, se ha logrado realizar en las intervenciones por vía percutánea y en las conjuntas con CIC (Campbell, 2008; Allen, 2000). En dichos estudios, al realizar la evaluación de la angina de forma enmascarada, desaparece el efecto beneficioso y no se encuentran diferencias entre el grupo tratado y el control. Este hecho refuerza la explicación del efecto placebo para interpretar la reducción de la angina en los ensayos sobre RTML.

De forma similar, no se encontró mejoría de la capacidad de esfuerzo en los dos ensayos que publicaron datos válidos sobre esta variable. Es reseñable que la prueba de esfuerzo en el tapiz rodante se midiera en cada ensayo de una manera diferente, y en algunos ensayos de una manera no estandarizada; tal diferencia impide la comparación de los resultados entre ensayos. Al igual que en el caso de la angina, la evaluación no cegada de la prueba de esfuerzo también cuestiona la credibilidad de los resultados.

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS), se encontró una mejoría en la dimensión del bienestar físico sólo en dos estudios que utilizaron el *Seattle Angina Questionnaire*. Este hecho se relaciona con la mejoría en las puntuaciones de la clase de angina que también se encuentra en otros estudios de evaluación de resultados de los procedimientos de revascularización. No se encontraron mejorías en los datos agrupados de los otros dos dominios (frecuencia de la angina y calidad de vida percibida).

Es importante señalar que la reducción en el grado de angina no se vio acompañada por una mejoría de la perfusión miocárdica en las zonas tratadas con láser. Los estudios no hallaron diferencias significativas en el número de sitios con defectos de perfusión reversibles al comparar entre el grupo con RTML y el grupo con tratamiento médico. Esta variable es una de las medidas más objetivas del grado de isquemia cardiaca y la ausencia de mejora cuestiona los mecanismos por los que la RTML podría lograr sus efectos, siendo también un argumento a favor de la explicación por el efecto placebo (Coutinho, 2006; Schofield, 2010).

En cuanto a la seguridad de la tecnología, la mortalidad perioperatoria fue muy elevada en los estudios iniciales, situándose entre el 10 y el 20 %, e incluso fue más alta en pacientes con función ventricular muy deprimida, infarto reciente o angina inestable (Lange, 1999). En estudios posteriores, de gran tamaño muestral, como el registro de Sociedad de Cirujanos Torácicos de EE.UU., la mortalidad perioperatoria fue del 6,4 % en pacientes operados con RTML como intervención única entre 1998-2001 (Peterson, 2003; Travis, 2012).

Por otra parte, en los ensayos clínicos analizados la mortalidad relacionada con el procedimiento se situó entre 3-5 %, si se analiza por intención de tratar. Sin embargo, cuando se analiza según el tratamiento recibido, se producen grandes diferencias frente al grupo control, con una mortalidad en los pacientes tratados con RTML del 6,8 %. Estas diferencias se deben, en parte, a las altas tasas en los pacientes a los que se permitió cambiar el grupo asignado para ofrecerles la

intervención con láser, lo que indica el riesgo del procedimiento en ciertas circunstancias. Asimismo, las complicaciones derivadas de la intervención son considerables: entre 32 y 68 % de los pacientes padecieron al menos una complicación mayor (Lang, 1999; Bridges, 2004; Briones, 2009).

Se ha podido comprobar que la mortalidad y las complicaciones quirúrgicas son mayores en pacientes con características menos estables, como fracción de eyección menor del 30 %, antecedentes de infarto o de angina inestable reciente (Peterson, 2003; Bridges, 2004; Allen, 2011; Travis, 2012). Este hecho coincide con los resultados del CMBD en España en el que se encuentra una mortalidad más alta en pacientes con mayor comorbilidad y una tendencia a reducirse a lo largo del periodo estudiado. Por tanto, encontramos que la RTML puede condicionar una elevada mortalidad asociada a la intervención, especialmente si se realiza sin una adecuada valoración del balance entre riesgo quirúrgico y probabilidad de beneficio para el paciente. Este exceso de mortalidad operatoria parece igualarse posteriormente respecto a los pacientes con tratamiento médico, dado que en los ensayos no se encontraron diferencias en la mortalidad al año.

La revisión sistemática realizada tiene algunas limitaciones que conviene señalar para poder interpretar correctamente los hallazgos. En primer lugar, los pacientes seleccionados en los ensayos eran bastante heterogéneos, dada la diversidad de los criterios de inclusión entre los estudios (Nägele, 1998; Jax, 2009; Cohen, 2010). Aunque ésta y otras variables relevantes como el tipo de láser o la gravedad de la angina no fueron idénticas entre los ensayos, los tests de heterogeneidad no fueron significativos y la magnitud del efecto se mostró consistente entre los estudios analizados.

Otra dificultad en la interpretación de los ensayos es el elevado número de pacientes asignados al grupo control que cambian hacia el grupo quirúrgico, posiblemente condicionados por las expectativas creadas con la nueva terapia. En estos casos, se considera que el análisis por intención de tratar es el enfoque más válido para comparar los tratamientos y producir estimaciones no sesgadas del efecto. No obstante, como se comentó anteriormente, con este enfoque no se pone de manifiesto la morbilidad directamente asociada con el procedimiento, como las muertes que ocurren en los días siguientes a la cirugía. Por tanto, para complementar la información sobre los beneficios y riesgos los datos también se analizaron según el tratamiento que recibieron en realidad.

La influencia del efecto placebo sobre la angina tras una intervención de cirugía cardíaca se conoce desde antiguo (Benson, 1979). En este campo se han probado diferentes terapias que han producido grandes expectativas en pacientes y médicos. La mayoría se abandonaron tras periodos de uso más o menos prolongados, como la ligadura de la mamaria interna. Era un procedimiento simple (anestesia local y mínima incisión torácica) y se pensó que favorecería el aumento de la perfusión coronaria (Pons, 1998). Los buenos resultados iniciales facilitaron su expansión, creciendo el número de procedimientos a partir de la mitad de los años cincuenta en EE.UU. No obstante, algunos autores plantearon serias dudas sobre su efectividad real, proponiendo estudios donde se evaluase la intervención. Esto llevó a la realización de ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria a ligadura de la arteria mamaria interna o a tratamiento ficticio, en el que sólo se hacía la incisión en la piel sin ligadura arterial (*sham surgery*). La mejoría sintomática obtenida era muy similar en los dos grupos, con una reducción casi completa de la angina en el 35 % de los pacientes (Benson, 1979; Lange, 1999; Schofield, 1999). Esta reducción es similar a la obtenida con RTML, lo que resulta coherente con la influencia del efecto placebo sobre la reducción de la angina.

Para completar la evaluación se ha tenido en cuenta otra revisión sistemática en la que también se incluyó la evaluación de la efectividad RPTL (Campbell, 2008). De dicha revisión cabe destacar que dos ensayos con RPTL utilizaron procedimientos para ocultar el grupo asignado, tanto a pacientes como a profesionales sanitarios, mediante una intervención ficticia (*sham surgery*). En tales casos no se encontraron diferencias en la reducción del grado de angina, lo que también se atribuyó al papel del efecto placebo en estos casos (Saririan, 2003; Leon, 2005; Campbell, 2008). En la revisión de RPTL tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la duración del ejercicio ni en la mortalidad.

Algo similar ocurre con los ensayos que comparan RTML asociada a CIC frente a la técnica quirúrgica habitual de CIC. En estos estudios, los pacientes desconocían el grupo asignado y no se encontró ninguna diferencia entre las dos alternativas en cuanto a la reducción de la angina o mejoría en la prueba de esfuerzo. Este hecho también refuerza la explicación del efecto placebo de la cirugía sobre la angina, dado que en este caso los pacientes no conocían el grupo asignado desapareciendo el efecto de la RTML sobre el resultado subjetivo (Allen, 2000; Bridges, 2004).

Las limitaciones señaladas se tuvieron en cuenta en la evaluación global de la efectividad de estas intervenciones. En todos los ensayos, la calificación sobre la calidad de la evidencia fue baja, dado que existe una alta probabilidad de sesgos en resultados críticos como la reducción del grado de angina, al igual que ocurre con otras variables de resultado afectadas por la subjetividad, como la capacidad de esfuerzo o la calidad de vida. Por el contrario, la evidencia es más consistente en resultados más objetivos, como la mortalidad o las complicaciones, que ponen de manifiesto un riesgo aumentado para los pacientes. Esta valoración sobre la confianza en las estimaciones del efecto hace que el balance entre riesgos y beneficios sea desfavorable y la recomendación sea, por tanto, contraria a la realización de la intervención.

En cuanto a las otras opciones terapéuticas que se han intentado en la angina refractaria, podemos destacar la estimulación medular y la contrapulsación externa. La primera no se recomienda, dado que en los ensayos realizados no se ha encontrado evidencia suficiente sobre su efectividad (NICE, 2008). En el caso de la contrapulsación, varios estudios encuentran respuestas satisfactorias, pero con baja calidad metodológica lo que impide obtener conclusiones firmes (Fawzi, 2010).

Otras opciones de revascularización para la angina refractaria, como la cirugía mínimamente invasiva y las endoprótesis liberadoras de fármacos, han mejorado mucho durante el periodo estudiado, pero no se han realizado comparaciones con la RTML. No debe olvidarse que las guías de práctica clínica sobre angina estable recomiendan evaluar las posibilidades de revascularización percutánea, así como intensificar el tratamiento farmacológico. También ponen énfasis en las indicaciones de la rehabilitación cardíaca y la modificación de factores de riesgo asociados a un peor pronóstico de la cardiopatía. No disponemos de estudios sobre las posibilidades de mejora en este campo, pero parece claro que existe un margen importante para optimizar la efectividad en el diagnóstico y el tratamiento (Kim, 2002; Jax, 2009).

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación dirigida a facilitar la toma de decisiones en el campo de la angina refractaria. En ella, se han tenido en cuenta los datos angiográficos, los motivos que hacen inviable la revascularización, la sintomatología y el pronóstico. Se espera que esta clasificación sea de utilidad en la valoración de las necesidades específicas de estos pacientes, en la comparación de las intervenciones que se les realice y en la mejora de la atención sanitaria (Jolicoeur, 2012).

En la actualidad se siguen buscando alternativas para estos pacientes, especialmente en el campo como la terapia celular, donde se han encontrado algunos resultados prometedores. Sin embargo, su potencial de investigación puede estar limitado por la falta de atractivo económico para las grandes compañías y el progreso está siendo lento (Clifford, 2012).

Toda la información analizada sobre las terapias dirigidas a la angina refractaria y la efectividad de la RTML nos permite tener una idea clara sobre su trayectoria de difusión, así como un marco para el análisis de su ciclo vital. Siguiendo el modelo propuesto en la introducción para el análisis de la adopción de innovaciones sanitarias, a continuación se presentan los factores que han podido influir en su curva de adopción, como propuesta para la interpretación de su ciclo vital (Berwick, 2003; Greenhald, 2004; López-Valcárce, 2009):

#### A. Factores relacionados con la tecnología.

**Percepción de beneficios y ventajas:** los estudios iniciales publicaron resultados muy favorables, especialmente en cuanto a la reducción de la angina, lo que produjo un cierto entusiasmo por la posibilidad de mejoría en este grupo de pacientes. Tras la amplia difusión de la CIC en los años 80 y 90 aún quedaba un grupo de pacientes a los que no era posible revascularizar y esta tecnología ofrecía una opción. La buena imagen del láser como tecnología sofisticada y de gran poder curativo, facilitó su adopción y posterior difusión, reflejada también en la información difundida por los medios de comunicación y por la propia industria. La editorial de Lancet que acompañó a la publicación de uno de los ensayos titulaba: “láser al corazón: mágico pero caro o solo caro” (Prêtre, 1999). Se comentó que si era capaz de producir un efecto analgésico en estos pacientes con muy pocos efectos adversos, podría ocupar algún papel en la terapia aunque muy limitado. Sin embargo, los efectos adversos no eran fácilmente identificables, dada la complejidad y gravedad de los pacientes. La detección de diferencias en la morbimortalidad requirió de instrumentos de medición bien diseñados, capaces de ajustar por el riesgo y detectar diferencias relativamente pequeñas. En dicho contexto, es posible que las posturas críticas que mantenían otros profesionales, además de los elevados costes de la tecnología, tuvieran un efecto modulador, frenando la adopción en muchos centros.

**Complejidad:** la RTML tiene una relativa facilidad de uso y de aprendizaje. No requiere grandes cambios en los servicios de cirugía cardiovascular, dado que

se trata de una intervención relativamente simple y sin circulación extracorpórea, evitando las complejidades de la cirugía mayor. Por tanto la aplicación del láser es sencilla y los dispositivos fáciles de usar, lo que probablemente fue un factor favorecedor de su difusión.

**Compatibilidad** con los valores, cultura, experiencias previas y necesidades de los profesionales. La tecnología se adapta bien a la cultura de los profesionales que la usan, pareciendo aportar una nueva posibilidad a pacientes en los que ya no existen otras opciones. También era coherente con la visión quirúrgica de enfermedad coronaria y el imperativo por actuar, así como con determinadas teorías de la revascularización (Wilson, 2006). Podría haber influido el hecho de que se introdujo en un momento de gran fascinación por el láser y todas sus aplicaciones, proporcionando un cierto prestigio a los servicios que la incorporaron. Al tratarse de una innovación cuyos mecanismos de acción se desconocían y existían dudas de su eficacia, no fue bien aceptada por todos los profesionales, creando diferentes corrientes de opinión.

## B. Factores relacionados con los profesionales

Las decisiones de adopción de esta tecnología se tomaron principalmente en el ámbito de la cirugía cardiovascular, que comparte muchos aspectos de la cultura profesional, con normas, roles y redes sociales comunes. En la literatura se encuentran bastantes opiniones entusiastas en los años 1996-98, correspondiendo con la percepción del grupo de innovadores y adoptadores precoces, mostrando cierta influencia algunos líderes de opinión. Es muy probable que la comunicación de las ventajas se hiciera a través de los canales ya establecidos (p.ej. congresos, publicaciones científicas, visitas quirúrgica, industria o formación MIR).

Sin embargo, esta corriente entusiasta no fue seguida en muchos hospitales, fundamentalmente en Europa, en lo que quizás influyó la falta de pruebas y de verificación del mecanismo de acción. Simultáneamente, se fue produciendo una evolución favorable en las intervenciones percutáneas, lo que redujo las posibles indicaciones. Esto frenó la difusión mayoritaria e impidió que se pasara a la fase de expansión rápida con efecto contagio, siendo escasos los grupos o escuelas que la adoptaron en España. Es posible que influyeran otras especialidades, como cardiología o medicina interna, que habitualmente realizan la selección y el seguimiento de estos pacientes e influyen sobre su derivación.

### C. Factores del contexto y la organización en que se aplica la innovación

Los servicios de cirugía cardiovascular dispusieron de la infraestructura necesaria para incorporar la innovación sin grandes obstáculos logísticos o de espacio físico para instalación de los equipos. Sin embargo, este tipo de tecnologías requieren de una inversión considerable por lo que las decisiones de incorporación se realizan a nivel de hospital o de planificación regional. En este punto, se suelen producir debates entre clínicos y gestores para decidir la adquisición, entrando en juego otros elementos como disponibilidad presupuestaria, costes de funcionamiento, mantenimiento, fungibles, ofertas de la industria, etc. Dada la compatibilidad con la tecnología existente y que los equipos se instalaron en una época de pocas restricciones no parece que hubiera demasiadas barreras de este tipo. Sin embargo, en España la tecnología sólo se introdujo en siete provincias, con grandes zonas y grupos de hospitales sin ningún equipo.

Aunque disponemos de poca información, los incentivos económicos para la introducción de la RTML han podido ser relevantes en sistemas de pago por acto médico, donde ha tenido mucha mayor difusión. En el caso de EE.UU., el número de intervenciones siguió creciendo hasta 2006, casi todas mediante la técnica conjunta CIC+RTML probablemente motivado por facilidad de uso y el incentivo económico ligado al pago por acto médico (Petersen, 2003).

Cabe señalar que la difusión en España se realizó inicialmente al margen de las recomendaciones de las agencias de evaluación de tecnologías que habían desaconsejado su adopción fuera del uso experimental (Osteba, 1997; Pons, 98; Benot, 1999; Briones, 2003). Desconocemos el papel que pudieron jugar estas recomendaciones, pero a partir de 2001 se produce un descenso en el número de procedimientos realizados y se frena la adquisición de nuevos equipos. El *National Institute for Clinical Excellence* desaconsejó el uso tanto de RTML como de RPTL e incorporó ambas tecnologías en la lista de no recomendadas (“do not do”) (NICE, 2009), lo que podría aplicarse en nuestro contexto dentro de las iniciativas de desinversión (Campillo-Artero, 2013; Scott, 2013). En la actualidad, se siguen buscando alternativas terapéuticas para los pacientes con angina refractaria, sobre todo mediante técnicas paliativas del dolor y en el campo de la terapia celular, sin olvidar que cada vez es posible llegar a arterias más distales o lesiones difusas y se recomienda que los pacientes sean reevaluados periódicamente.



En resumen, el ciclo vital de la RTML ha sido bastante atípico respecto de los modelos de difusión en curva sigmoideal en los que una tecnología se difunde lentamente al principio para alcanzar una fase de crecimiento rápido hasta un punto de estabilización posterior. En el caso de España, se produjo una difusión rápida al principio, con cierta fascinación inicial pero que no llegó a alcanzar a una masa crítica de centros ni de profesionales. Posteriormente, la difusión se vió limitada probablemente por la información derivada de los ensayos clínicos y por la imposibilidad para explicar el mecanismo de acción, lo que sumado a las recomendaciones desfavorables dirigidas a los gestores condicionó probablemente el abandono progresivo de la técnica. Hasta donde sabemos la técnica se encuentra aún incluida en la cartera de servicios del sistema nacional de salud y se presenta como una opción a considerar como segunda opinión.

La gestión de las tecnologías sanitarias se hace cada vez más compleja y es uno de los principales retos para la formación de los profesionales y la organización de la asistencia. La Organización Mundial de la Salud y la Unión Europea recomiendan que la evaluación de las tecnologías sanitarias sea un elemento clave en la toma de decisiones en los diferentes niveles de la organización sanitaria, incluyendo la evaluación inicial así como la reevaluación posterior y el seguimiento y monitorización de su implementación y gestión (Kristensen, 2009; WHO, 2011). Como se ha expuesto en este trabajo, las carencias en este nivel pueden comportar serios riesgos para la seguridad del paciente y va en detrimento de la efectividad. Estos elementos serán de vital importancia para conseguir que servicios sanitarios como el nuestro sean sostenibles y mantengan su carácter público, equitativo y de calidad.

---

## 6. Conclusiones

---

## Conclusiones

---

1. La angina refractaria es un problema de salud cuya frecuencia está aumentando, en parte como consecuencia de los avances en el tratamiento y cuidados de los pacientes con cardiopatía isquémica en fase aguda y en fase avanzada.
2. La revascularización transmiorcárdica con láser es una técnica dirigida a los pacientes con angina refractaria desarrollada en los años ochenta, que fue objeto de numerosas investigaciones durante la década de los noventa, lo que se reflejó en las bases de datos bibliográficas hasta alcanzar un máximo de citas en 1999, seguida de un descenso paulatino hasta hoy.
3. La introducción en España de la RTML fue limitada, incorporándose en pocos centros y con una elevada variabilidad geográfica como reflejan las tasas de intervención poblacionales. Contamos con muy poca información sobre los mecanismos de toma de decisiones en la incorporación de este tipo de tecnologías en nuestro contexto.
4. El ciclo vital seguido por la RTML se aparta del patrón típico en curva sigmoidea, dado que su difusión en España fue rápida al principio pero se detuvo sin alcanzar niveles elevados de adopción y a partir del período 2001-2002 fue declinando progresivamente.
5. En el estudio de utilización en España se ha identificado una mayor mortalidad postoperatoria asociada a las siguientes variables: pacientes con elevada comorbilidad, intervenciones realizadas en la fase de introducción de la técnica e intervenciones realizadas en determinadas áreas geográficas.
6. La revisión sistemática sobre la efectividad de la RTML pone de manifiesto un balance desfavorable entre beneficios y riesgos.
  - a. Por una parte se obtuvieron resultados positivos en variables subjetivas como reducción de la angina y tolerancia al ejercicio, aunque evaluadas de forma no enmascarada, lo que implica una alta probabilidad de sesgo.
  - b. En cuanto a las variables sobre la seguridad de la técnica, se ha encontrado un aumento significativo de la mortalidad postoperatoria en los pacientes intervenidos frente al grupo control, en el análisis según tratamiento recibido.

7. En la evaluación de otras técnicas dirigidas a la angina refractaria, como RPML y RTML conjunta con CIC, tampoco se objetivaron beneficios clínicos en las variables subjetivas, especialmente cuando se usó cirugía simulada o se pudo realizar enmascaramiento de los pacientes y/o investigadores.
8. Los informes de evaluación de tecnologías no parecen haber jugado un papel importante en la adopción de la técnica en España, aunque es posible que hayan influido en la limitación de la difusión posterior y en el declive progresivo.

### Implicaciones para la práctica clínica, planificación e investigación

1. Los estudios futuros en el campo de la angina refractaria deberían realizarse con enmascaramiento de los pacientes e investigadores, aplicando el necesario rigor metodológico para evitar estimaciones sesgadas. También es importante precisar la definición de angina refractaria y los criterios de selección de pacientes.
2. Es muy deseable la creación de registros clínicos que permitan evaluar los resultados de las nuevas intervenciones dirigidas a estos pacientes, realizando estudios postintroducción con el rigor metodológico necesario.
3. Para mejorar la asistencia a los pacientes con angina refractaria debería replantearse la configuración y coordinación de equipos profesionales específicos, así como una adecuada protocolización que incluya la intensificación de las intervenciones en el campo de la rehabilitación, atención al dolor y continuidad de cuidados.
4. La experiencia derivada de la evaluación de la RTML puede servir de reflexión para mejorar la planificación y evaluación de otras tecnologías en el sistema sanitario público. Del mismo modo, podría utilizarse para mejorar las decisiones sobre actualización de cartera de servicios en nuestro país y facilitar la exclusión de tecnologías obsoletas.
5. Se abren campos de investigación de gran interés en la búsqueda de intervenciones efectivas dirigidas a la angina refractaria, contando con las nuevas posibilidades de revascularización. La terapia celular tiene aún amplio campo por recorrer y los resultados de los primeros ensayos son suficientemente prometedores para que sea recomendable un claro apoyo y seguimiento de estas líneas de investigación.

---

## 7. Bibliografía

---

Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, Saatvedt K, Endresen K, Golf S, et al. Transmyocardial revascularization with CO2 laser in patients with refractory angina pectoris. Clinical results from the Norwegian Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1170-7.

Aguilar MD, Fitch K, Lázaro P, Bernstein SJ. The appropriateness of use of percutaneous transluminal coronary angioplasty in Spain. *Int J Cardiol.* 2001; 78(3):213-21.

Aguilar MD, Lázaro P, Fitch K, Luengo S. Gender differences in clinical status at time of coronary revascularisation in Spain. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56(7):555-9.

Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle P, Sleinger SL, Gangahar DM, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1029-36.

Allen K, Dowling R, Del Rossi A et al. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119:540-9.

Allen K, Alzeerah M, Answini G, Lowe JE, Snyder AB, Tibi PR, Mack MJ, Henry TD. Patient characteristics and operative risk with stand-alone transmyocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2011 57:14 Suppl. 1: E1140

Amin F, Al Hajeri A, Civelek B, Fedorowicz Z, Manzer BM. Enhanced external counterpulsation for chronic angina pectoris. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD007219.

Asua, J. Gutiérrez Ibarluzea, I. López Argumedo, M. La identificación de tecnologías Sanitarias emergentes. Documento de base para el funcionamiento de la red SorTek. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2002. Informe nº: Osteba D-00-02.

Benot Lopez S, Briones Perez de la Blanca E. Revascularización transmiocárdica con láser. [Effectiveness of transmyocardial laser revascularization - systematic review] Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). 1999.

Berwick DM. Disseminating innovations in health care. *JAMA* 2003; 289:1969–1975.

Bigorra Llosas J, Gomis R, Sampietro-Colom L, Huc M, Lurigados Delgado C, Zamora AG, Carné Cladellas X, Piqué Badia JM. Desarrollo de un sistema de conocimiento compartido para la evaluación en red de la innovación tecnológica en medicina. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/15.

Blue Cross and Blue Shield. TMR as an Adjunct to CABG Surgery for the Treatment of Coronary Artery Disease. TEC Assessment Program. The Blue Cross and Blue Shield Association. Volume 16, Nº1. May 2001.

Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, Beache GM, Wagner SG, Leri A, Hosoda T, Sanada F, Elmore JB, Goichberg P, Cappetta D, Solankhi NK, Fahsah I, Rokosh DG, Slaughter MS, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2011 26;378(9806):1847-57.

Borrás X, Garcia-Molla X, Gómez-Doblasb JJ, Zapatac A, Artigasc R. Estudio de la angina estable en España y su impacto en la calidad de vida del paciente. Registro AVANCE. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(8): 734–741.

Bridges CR, Horvath K, Nugent WC. The Society of thoracic surgeons practice guideline series: transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1494-1502.

Bridgewater B, Hickey GL, Cooper G, Deanfield J, Roxburgh J; Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland and the National Institute for Clinical Outcomes Research, UCL. Publishing cardiac surgery mortality rates: lessons for other specialties. *BMJ*. 2013; 346:f1139. doi: 10.1136/bmj.f1139.

Briones E, Loscertales M, Pérez M. GANT: Guía de adquisición de nuevas tecnologías en los centros sanitarios de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 1999.

Briones E; Lacalle Jr; Marin I; Alonso C; Reyes A; Villar E. Over And Underuse Of Coronary Angiography In Chronic Coronary Artery Disease In Seville (Spain). 17th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care. Philadelphia, 2001.

Briones E, Rodriguez FJ. Eficacia, seguridad y eficiencia de la revascularización transmiocárdica con láser. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.

Briones E, Vidal S, Navarro JD, Mendoza L, Marín I, Marín J Gil RG, Alvarez-Ossorio JJ por la Comisión de Evaluación Tecnologías y Nuevos Productos del

Hospital Universitario Valme. Implantación de la Comisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el Hospital Universitario de Valme. *Gac Sanit* 2009; 23: 199. Poster 223.

Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC, et al. Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 885-90.

Burns SM, Sharples LD, Tait S, Caine N, Wallwork N, Schofield PM. The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J*. 1999; 20: 31–37

Caine N, Schofield PM, Wallwork J, Sharples LD. British trial of transmyocardial revascularisation is continuing. *BMJ*. 1998; 316(7129): 474-5.

Campbell F, Messina J, FitzGerald P, Cantrell A, Czoski-Murray C. Systematic review of the efficacy and safety of transmyocardial and percutaneous laser revascularisation for refractory angina pectoris. Review body for interventional procedures (SchARR). Sheffield, 2008.

Campillo-Artero C, Bernal-Delgado E. Reinversión en sanidad: fundamentos, aclaraciones, experiencias y perspectivas. *Gac Sanit*. 2013; 27(2): 175–179

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. CCOHTA. The Heart Laser TM . Transmyocardial revascularization treatment of angina pectoris. Issues in emerging Health Technologies. Ottawa: CCOHTA, 1998.

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. CCOHTA. Transmyocardial Revascularization for the Treatment of Angina. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Issue Nº7. July 2002.

Clifford DM, Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Watt S, Martin-Rendon E. Stemcell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD006536.

Cohen M, Pascual M, Sciricab BM, Ohmanc EM. Metas terapéuticas en pacientes con angina refractaria crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(5): 571-82.

Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW, et al. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996; 111: 791–7.



Coutinho MS. High Technology and Placebo Effect: Myocardial Laser Revascularization in the Palliative Treatment of Refractory Angina Pectoris. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(6): e227-e233

Cuadros Celorrio M, Sarmiento González-Nieto V, Villegas Portero R. Células madre en pacientes cardíacos. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2011.

De la Llana R, Ávalos R, Gutiérrez P, INassar I, Garrido P, Abdul B, Martínez R. La revascularización transmiorcárdica con láser; Una nueva vieja técnica. Pero, ¿es efectiva? Estudio retrospectivo sobre una cohorte de 453 pacientes. *Rev Esp Inv Quirug*, 2012. 25 (2):55-63

Delewi R, Andriessen A, Tijssen JG, Zijlstra F, Piek JJ, Hirsch A. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Heart* 2013; 99(4): 225-232

Díaz JF, de la Torre JM, Sabaté M, Goicolea J. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XX Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2010). *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(11): 1012–1022

Díaz De Tuesta,-I; Martínez,-R. Cirugía combinada de pontaje aortocoronario y revascularización transmiorcárdica por láser: Resultados de mortalidad y grado funcional al año del tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54(11): 1295-304.

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309:1286–91.

Durán E. Evolución de la mortalidad por Enfermedades Cardiovasculares en Andalucía. *Boletín Epidemiológico Semanal de Andalucía*, 2013.

EpiBase. Servidores interactivos de información epidemiológica. Programa Raziél, Vigilancia de la Mortalidad. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III. [Accedido en dic-2012], disponible en <http://cne.isciii.es/raziel.php>

Feigal DW, Gardner SN, McClellan M. Ensuring safe and effective medical devices. *N Engl J Med*. 2003; 348(3):191-192.

Figuera AD. La revascularización transmiorcárdica o la reptilización del miocardio: una nueva esperanza. *An R Acad Nac Med Madr*. 1994; 111:711-8.

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV. 2012. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(24):e44-e164.

Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol*. 2012 Dec 4. [Epub ahead of print] doi:pii: S0167-5273(12)01421-0. 10.1016/j.ijcard.2012.10.046.

Forouzanfar MH, Moran AE, Flaxman GR, Mensah GA, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Assessing the Global Burden of Ischemic Heart Disease Part 2: Analytic Methods and Estimates of the Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease in 2010. *Global Heart* 2012; 7(4): 315–329

Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341–81.

Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeir MH, Barasch E, et al. Myocardial revascularization with laser: preliminary findings. *Circulation* 1995;92(Suppl II):58–65. Frie RL. Randomized trials in coronary artery bypass surgery. *Progr Cardio Dis* 1987; 30:1-22.

Frazier OH, March RJ, Horvath KA, for the transmymocardial carbon dioxide laser revascularization group. Transmymocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Eng J Med*. 1999; 341: 1021-28.

Galiñanes M, Loubani M, Sensky PR, Hassouna A, Cherryman GR, Leverment JN, Saman N. Efficacy of Transmymocardial Laser Revascularization and Thoracic Sympathectomy for the Treatment of Refractory Angina. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:122– 8

García Corrales F, García-Rubira JC, Font JI, Berjillos M, de la Mata M, Clavero J et al. Transmyocardial Revascularization with holmium laser. *Cardiology* 1998; 90:187-94.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr., Fihn SD, Fraker TD Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. Disponible en: [www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf).

Goldman A, Greenstone SM, Preuss FS, Strauss SH, Chang E-S. Experimental methods for producing a collateral circulation to the heart directly from the left ventricle. *J Thorac Surg.* 1956; 31:364-74.

Gonzalez López-Valcárcel B. Cambio tecnológico en sanidad: determinantes, efectos y políticas. En: *Difusión de nuevas tecnologías sanitarias y políticas públicas*. Masson, Barcelona 2005.

Greenhalgh T, Robert G, Macfarlane F, Bate P, Kyriakidou O. Diffusion of Innovations in Service Organizations: Systematic Review and Recommendations. *Milbank Q.* 2004 December; 82(4): 581-629

Guindo J, Montiel J, Ramírez I, Margarit L, Casas I, Martínez R, Delgado L, Riba J, Gurri J, Serradell A, Bayes de Luna A, Caralps JM. Revascularización transmiocárdica con láser. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51 (Supl 3):93-8.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - risk of bias. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64: 407-415.

Haack-Sørensen M, Friis T, Mathiasen AB, Jørgensen E, Hansen L, Dickmeiss E, Ekblond A, Kastrup J. Direct intramyocardial mesenchymal stromal cell injections in patients with severe refractory angina: one-year follow-up. *Cell Transplant.* 2013; 22(3):521-8.

Hannan EL, Cozzens K, King SB 3rd, Walford G, Shah NR. The New York State cardiac registries: history, contributions, limitations, and lessons for future efforts to assess and publicly report healthcare outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(25):2309-16.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

Horvath K. Recovery and Viability of an Acute Myocardial Infarct After Transmyocardial Laser Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:258-63.

Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization uses as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovas Surg* 1997;113:645-54.

Horvath KA. Transmyocardial laser revascularization. *J Card Surg.* 2008 May-Jun; 23(3):266-76.

Huikeshoven M, Beek JF, van der Sloot JA, Tukkie R, van der Meulen J, van Gemert MJ. 35 years of experimental research in transmyocardial revascularization: what have we learned?. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(3): 956-70.

Jax T, Ansgar JP, Ahmed AK, Matthias PH, Frank-Chris S. Percutaneous coronary revascularization in patients with formerly "refractory angina pectoris in end-stage coronary artery disease" – Not "end-stage" after all. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2009; 9:42

Jolicoeur EM Clinical and research issues regarding chronic advanced coronary artery disease: Part I: Contemporary and emerging therapies *Am Heart J* 2008; 155:418-34.

Jolicoeur EM. Patients With Coronary Artery Disease Unsuitable for Revascularization: Definition, General Principles, and a Classification. *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 28: S50–S59

Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller CC, Sapire KJ, Burkhoff D, et al. Holmium: YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67: 1596-1602.

Josefson D. Experimental angina treatment rejected by the FDA. *BMJ* 1997;315:328.

Josefson D. FDA approves heart laser treatment. *BMJ* 1998; 316:1407.

Keith A. Horvath, MD, T. Bruce Ferguson, Jr, MD, Robert A. Guyton, MD, and Fred H. Edwards, MD. Impact of Unstable Angina on Outcomes of Transmyocardial Laser Revascularization Combined With Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:2082-5

Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:923–34.

Kristensen FB, Mäkelä M, Neikter SA, Rehnqvist N, Håheim LL, Mørland B, Milne R, Nielsen CP, Busse R, Lee-Robin SH, Wild C, Espallargues M, Chamova J; European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). European network for health technology assessment, EUnetHTA: planning, development, and implementation of a sustainable European network for health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Dec;25 Suppl 2:107-16.

Lange RA, Hillis LD. Transmyocardial laser revascularization. *New England Journal of Medicine* 1999; 341:1075–6.

Lázaro P. Evaluación de servicios sanitarios: la alta tecnología médica en España. Fondo de Investigación Sanitaria, Madrid; 1990.

Lefebvre C, McDonald S. Development of a sensitive search strategy for reports of randomised controlled trials in EMBASE. Paper presented at the Fourth International Cochrane Colloquium 20-24 Oct. Adelaide, Australia. 1996.

Leon MB, Kornowski R, Downey WE, Weisz G, Baim DS, Bonow RO, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(10):1812–9.

Liao L, Sarria-Santamera A, Matchar DB, Huntington AH, Lin S. Meta-analysis of survival and relief of angina pectoris after transmyocardial revascularization. *Am J Cardiol*. 2005; 95:1243–5.

Librero J, Cuenca C, Peiró S. Comorbilidad e índice de Charlson. Aplicaciones en el CMBD. *Quaderns de Salut Pública i Administració de Serveis de Salut*, nº 18. Valencia: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut, 2002.

López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, De los Reyes M, Arós F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52:1045-56.

Losordo DW, Henry TD, Davidson C, Sup Lee J, Costa MA, Bass T, Mendelsohn F, Fortuin FD, Pepine CJ, Traverse JH, Amrani D, Ewenstein BM, Riedel N, Story K, Barker K, Povsic TJ, Harrington RA, Schatz RA; ACT34-CMI Investigators. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res*. 2011; 109(4):428-36.

Loubani, M., Chin, D., Leverment, J. N., and Galinanes, M. Mid-term results of combined transmyocardial laser revascularization and coronary artery bypass. *Ann Thor Surg* 2003; 76: 1163-1166.

Manchanda A, Aggarwal A, Aggarwal N, Soran O, Cardiol J. Management of refractory angina pectoris. *Cardiol J*. 2011; 18(4): 343-51.

Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002; 23:355-70.

March RJ. Transmyocardial laser revascularization with the CO2 laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11(1): 12-8.

Marín-León I, Briones E. Variabilidad y gestión clínica. De cómo le puede servir el atlas a los Ulises-clínicos para superar la visión del ciclope. *Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud*. 2007; 2(2): 175-76.

Márquez-Calderón S, Jiménez A, Perea-Milla E, Briones E, Aguayo E, Reina A et al. Variaciones en la hospitalización por problemas y procedimientos cardiovasculares en el Sistema Nacional de Salud. *Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud*. 2007; 2(2): 151-74.

Marrugat J, Elosúa R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardio* 2002; 55: 337-46.

Massimo C, Boffi L. Myocardial revascularization by a new method of carrying blood directly from the left ventricular cavity into the coronary circulation. *J Thorac Surg* 1957; 34:257-64.

McGillion M, L'Allier PL, Arthur HM, et al. Recommendations for advancing the care of Canadians living with refractory angina pectoris: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol* 2009; 25:399-401.

McKenna C, McDaid C, Suekarran S, Hawkins N, Claxton K, Light K, Chester M, Cleland J, Woolacott N, Sculpher M. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2009; 13(24): 1-90

McNab D, Khan SN, Sharples LD, Ryan JY, Freeman C, Caine N, et al. An open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation vs. percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: the SPiRiT trial. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1048-53.

Medicare Service Advisory Committee (MSAC). Transmyocardial laser revascularization. Final assessment report. MSAC application 1004. Canberra: Commonwealth of Australia, 1999.

Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev. Esp. Salud Publica* 2006; 80(1): 5-15.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en Cardiopatía Isquémica del SNS. Madrid; 2006.

Morlans Hernández Karel, Pérez López Horacio, Cáceres Lóriga Fidel Manuel. Historia de la cirugía de revascularización miocárdica. *Rev Cubana Cir.* 2008 Dic; 47(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932008000300014&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932008000300014&lng=es).

Mowatt G, Bower DJ, Brebner JA, Cairns JA, Grant AM, McKee L. When and how to assess fast-changing technologies: a comparative study of medical applications of four generic technologies. *Health Technol Assessment* 1997; 1(14).

Mirhoseini M, Cayton MM. Revascularization of the heart by laser. *J Microsurg* 1981;2:253–60.

Mirhoseini M, Fisher JC, Cayton M. Myocardial revascularization by laser: a clinical report. *Lasers Surg Med* 1983;3:241–5.

Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Direct myocardial revascularization and angiogenesis--how many patients might be eligible?. *Am J Cardiol* 1999; 84(5): 598–600.

Mytton OT, Velazquez A, Banken R, Mathew JL, Ikonen TS, Taylor K, Painter F, Jean-Baptiste R, Poon A, Ruelas E. Introducing new technology safely. *Qual Saf Health Care.* 2010 Aug;19 Suppl 2:i9-14.

NICE. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. NICE technology appraisal guidance 159. London, 2008. Actualización disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA159/ReviewUpdateJan2012>

Pauchard-Civadier M-S, Baffert S, Fay A-F, Jakobi-Rodrigues N. Transmyocardial revascularisation by laser (systematic review, expert panel). Paris: Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). 1996. 45.

Peterson ED, Kaul P, Kaczmarek RG, Hammill BG, Armstrong PW, Bridges CR, et al. From controlled trials to clinical practice: monitoring transmyocardial revascularization use and outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42(9):1611–6.

Pons JMV. La Revascularización Transmiocárdica con Láser. Servei Catala de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Médica, 1996.

Pons JMV. La Revascularización Transmiocárdica con Láser. Actualización. Servei Catala de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Médica, 1998.

Pons J. Procedimiento experimental, innovador y establecido. Ética y ciencia en la introducción de la tecnología médica. Gaceta Sanitaria 2003; 17(5): 422-429.

Prêtre R, Turina MI. Laser to the heart: magic but costly, or only costly? Lancet 1999; 353: 512-13.

Qaseen A, Fihn SD, Dallas P, et al. Management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. Ann Intern Med 2012; 157:729-734.

Rivas-Ruiz F, Jiménez-Puente A, Librero J, Márquez-Calderón S, Peiró S, Bernal-Delgado E; por el Grupo de Variaciones en la Práctica Médica de la Red IRYSS (Grupo VPM-IRYSS). Metodología del Atlas VPM de hospitalizaciones por problemas y procedimientos cardiovasculares Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud. 2007; 2(2): 182-184.

Rodríguez del Águila MM, Perea-Milla E, Librero J, Buzón Barrera ML, Rivas Ruiz F, por el Grupo de Variaciones en la Práctica Médica de la Red IRYSS (Grupo VPM-IRYSS). Análisis del control de calidad del Conjunto Mínimo de Datos Básicos de Andalucía de los años 2000 a 2003. Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud. 2007; 2(2): 177-181.

Rogers EM. Diffusion of innovations. 4th ed. New York: Free Press, 1995.

Salem M, Rotevatn S, Stavnes S, Brekke M, Vollset SE, Nordrehaug JE. Usefulness and safety of percutaneous myocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. Am J Cardiol 2004;93(9):1086-91.

Saririan M, Eisenberg MJ. Myocardial laser revascularization for the treatment of end-stage coronary artery disease. J Am J Cardiol 2003; 41(2):173-83.

Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 519-24.



Schofield PM, McNab D. NICE evaluation of transmyocardial laser revascularisation and percutaneous laser revascularisation for refractory angina. *Heart* 2010; 96:312-313

Scott A, Elshaug AG. Foregoing low-value care: how much evidence is needed to change beliefs?. *Int Med J* 2013. 43(2):107-9

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of stable angina: a national clinical guideline. SIGN Guideline 96. Edinburgh: SIGN; 2007.

Sen PK, Udwadia T, Kinare S, Parulkar G. Transmyocardial revascularization: a new approach to myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965; 50:181-9.

Sen PK, Daulatram J, Kinare SG, Udwadia TE, Parulkar GB. Further studies in multiple transmyocardial acupuncture as a method of myocardial revascularization. *Surgery* 1968;64:861-70.

Sorlie D, Forfang K, Ilebeck A, Kvernebo K, Nordrehaug JE, Wiseth R, Myre K. Heart Laser Treatment. SMM report 6. The Norwegian Center for Health Technology Assessment (SMM). Oslo, 2000.

SBU, Swedish Council on Health Technology Assessment. Coronary artery bypass graft and percutaneous transluminal coronary angioplasty. Stockholm, Sweden. 1994.

Tavris DR, Brennan JM, Sedrakyan A, Zhao Y, O'Brien SM, Peterson ED, Gross TP, Marinac-Dabic D, Horvath KA. Long-term outcomes after transmyocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2012 Nov;94(5):1500-8.

Trehan N, Mishra Y, Mehta Y, Jangid DR. Transmyocardial laser as an adjunct to minimally invasive CABG for complete myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(3):1113.

Topol EJ. Failing the public health-rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 21: 351(17): 1707-1709.

Tu JV, Naylor CD, Kumar D, DeBuono BA, Mcneil BJ, Hannan EL. Coronary artery bypass graft surgery in Ontario and New York State: which rate is right? *Ann Intern Med* 1997; 126(1): 13-19.

U.S. Congress, Office of Technology Assessment, Development of Medical Technology: Opportunities for Assessment. NTIS order #PB-258117 (Washington, DC: U.S. Government Printing Office, August 1976).

van der Sloot JAP, Huikeshoven M, Tukkie R, Verbene HJ, van der Meulen J, van Eck-Smit BLF, et al. Transmyocardial revascularization using an XeCl excimer laser: Results of a randomized trial. *Ann Thor Surgery* 2004; 78(3): 875-81.

Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, de Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe Sociedad Española de Arteriosclerosis 2007. Visto Bueno Equipo Creativo, Madrid 2007.

Whittaker P, Rakwsan K, Kloner RA. Transmural channels can protect ischemic tissue. Assessment of long-term myocardial response to laser –and needle- made channels. *Circulation* 1996; 93:143-52.

Wilson CB. Adoption of new surgical technology. *BMJ*. 2006;332:112–4

Yang P, Guo T, Wang W, Peng YZ, Wang Y, Zhou P, Luo ZL, Cai HY, Zhao L, Yang HW. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. *Heart Vessels*. 2012 Aug 17;10:35

WHO. Health technology assessment of medical devices. WHO Medical device technical series. Geneva, WHO 2011.

## Referencias revisión Cochrane

---

### Referencias de los estudios incluidos en la revisión sistemática

#### **Aaberge 2000**

Aaberge L, Askhus S, Nordstrand K, Abdelnoor M, Ihlen H, Forfang K. Myocardial performance after transmyocardial revascularization with CO(2)laser. A dobutamine stress echocardiographic study. *European Journal of Echocardiography* 2001; **2**: 187-96.

Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, Saatvedt K, Endresen K, Golf S, et al. Transmyocardial revascularization with CO2 laser in patients with refractory angina pectoris. Clinical results from the Norwegian Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; **35**: 1170-7.

Aaberge L, Rootwelt K, Blomhoff S, Saatvedt K, Abdelnoor M, Forfang K. Continued symptomatic improvement three to five years after transmyocardial laser revascularization with CO(2) laser: a late clinical follow-up of the Norwegian Randomized trial with transmyocardial laser revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **39**: 1588-93.

\* Aaberge L, Rootwelt K, Smith HJ, Nordstrand K, Forfang K. Effects of transmyocardial revascularization on myocardial perfusion and systolic function assessed by nuclear and magnetic resonance imaging methods. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2001; **35**: 8-13.

#### **Allen 1999**

\* Allen KB, Dowling RD, Angell WW, Gangahar DM, Fudge TL, Richenbacher W, et al. Transmyocardial laser revascularization: 5 years follow-up of a prospective, randomized trial. *Annals of Thoracic Surgery* 2004; **77**: 1228-34.

\* Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle P, Sleinger SL, Gangahar DM, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *The New England Journal of Medicine* 1999; **341**: 1029-36.

**Burkhoff 1999**

\* Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC, et al. Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999; **354**: 885-90.

**Frazier 1999 {published data only}**

\* Frazier OH, March RJ, Horvath KA, for the transmyocardial carbon dioxide laser revascularization group. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 1999; **341**: 1021-28.

Hovarth KA, Aranki SF, Cohn LH, March RJ, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, et al. Sustained angina relief 5 years after transmyocardial laser revascularization with a CO(2) laser. *Circulation* 2001; **104**(12 Suppl 1): I81-I84.

March RJ. Transmyocardial laser revascularization with the CO2 laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999; **11**(1): 12-8.

Spertus JA, Jones PG, Coen M, Garg M, Bliven B, O'Keefe J, et al. Transmyocardial CO2 laser revascularization improves symptoms, function and quality of life: 12-month results from a randomized controlled trial. *American Journal of Medicine* 2001; **111**: 341-8.

**Jones 1999**

Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller CC, Sapire KJ, Burkhoff D, et al. Holmium: YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; **67**: 1596-1602.

**Schofield 1999**

Burns SM, Brown S, White CA, Tait S, Sharples L, Schofield PM. Quantitative analysis of myocardial perfusion changes with transmyocardial laser revascularization. *American Journal of Cardiology* 2001; **87**(7): 861-7. [CENTRAL: CN-00372857]

Caine N, Tait S, Campbell H, Buxton M, Sharples LD, Schofield PM, et al. The UK trial of transmyocardial laser revascularisation (TMLR): cost effectiveness. 15th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care; 1999 Jun 20-23. 1999: 122.

Campbell HE, Tait S, Buxton MJ, Sharples LD, Caine N, Schofield PM, et al. A UK trial-based cost-utility analysis of transmyocardial laser revascularization compared to continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001; **20**: 312-8.

Campbell HE, Tait S, Sharples LD, Caine N, Gray TJ, Schofield PM, et al. Trial-based cost-utility comparison of percutaneous myocardial laser revascularisation and continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris. *European Journal of Health Economics* 2005; **6**(4): 288-97. [CENTRAL: CN-00552367]

\* Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow , T , et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**: 519-24.

Tait S, Caine N, Batas D, Sharples LD, Buxton M, Burns S, et al. The UK trial of transmyocardial laser revascularisation (TMLR): health related quality of life (HRQOL) [abstract]. *15th Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care; 1999 Jun 20-23* 1999: 62. [CENTRAL: CN-00476490]

#### **van der Sloot 2004**

\* Huikeshoven M, van der Sloot JAP, Tukkie R, van Gemert MJC, Tijssen JGP, Beek JF. Improved quality of life after XeCl excimer transmyocardial laser revascularization: results of a randomized trial. *Lasers in Surgery and Medicine* 2003; **33**: 1-7. [DOI: 10.1002/lsm.10189]

van der Sloot JAP, Huikeshoven M, Tukkie R, Verbene HJ, van der Meulen J, van Eck-Smit BLF, et al. Transmyocardial revascularization using an XeCl excimer laser: Results of a randomized trial. *Annals of Thoracic Surgery* 2004; **78**(3): 875-81.

## Referencias de los estudios excluidos en la revisión sistemática

### **Allen 2000**

Allen KB, Dowling RD, DelRossi AJ, Realyvasques F, Lefrak EA, Pfeffer TA, et al. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000; **119**(3): 540-9. [CENTRAL: CN-00275669]

### **Appelman 1996**

Appelman YE, Piek JJ, Strikwerda S, Tijssen JG, de Feyter PJ, David GK, et al. Randomised trial of excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet*. 1996; **347**(8994): 79-84. [CENTRAL: CN-00122402]

### **Appelman 1998**

Appelman YE, Piek JJ, Redekop WK, de Feyter PJ, Koolen JJ, David GK, et al. Clinical events following excimer laser angioplasty or balloon angioplasty for complex coronary lesions: subanalysis of a randomised trial. *Heart (British Cardiac Society)* 1998; **79**(1): 34-8. [CENTRAL: CN-00148577]

### **Appelman 2000**

Appelman YE, Piek JJ, van der Wall EE, Redekop WK, van Royen EA, Fioretti PM, et al. Evaluation of the long-term functional outcome assessed by myocardial perfusion scintigraphy following excimer laser angioplasty compared to balloon angioplasty in longer coronary lesions. *International Journal of Cardiac Imaging*. 2000; **16**(4): 267-77. [CENTRAL: CN-00327681]

### **Dixon 2001**

Dixon SR, Schreiber TL, Rabah M, Lee DT, Kelco KL, O'Neill WW. Immediate effect of percutaneous myocardial laser revascularization on hemodynamics and left ventricular systolic function in severe angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 2001; **87**(5): 516-9. [CENTRAL: CN-00328342]

**Dowling 2003**

Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, Barber D, Boice T, Dine A. Improved pain control after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, clinical trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003; **126**(5): 1271-8. [CENTRAL: CN-00459447]

**Dziuk 2003**

Dziuk M, el-Deeb H, Britton KE, Edmondson SJ, Piechota W, Cholewa M. Clinical outcome of patients after transmyocardial laser revascularization alone and combined with coronary artery bypass grafting [Kliniczna ocena efektu przezsercowej rewaskularyzacji laserowej polaczonej lub niepolaczonej z pomostowaniem aortalno-wiencowym.]. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2003; **15**(90): 534-6. [CENTRAL: CN-00559730]

**Frazier 2004**

Frazier OH, Tuzun E, Eichstadt H, Boyce SW, Lansing AM, March RJ, et al. Transmyocardial laser revascularization as an adjunct to coronary artery bypass grafting: a randomized, multicenter study with 4-year follow-up. *Texas Heart Institute Journal* 2004; **31**(3): 231-9. [CENTRAL: CN-00492808]

**Guleserian 2003**

Guleserian KJ, Maniar HS, Camillo CJ, Bailey MS, Damiano RJ, Moon MR. Quality of life and survival after transmyocardial laser revascularization with the holmium:YAG laser. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; **75**(6): 1842-7; discussion 1847-8. [CENTRAL: CN-00558872]

**Horvath, 2000a**

Horvath KA. Results of clinical trials of transmyocardial laser revascularization versus medical management for end-stage coronary disease. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery* 2000; **18**(5): 247-52.

**Horvath, 2000b**

Horvath KA. Transmyocardial laser revascularization in the treatment of myocardial ischemia. *Journal of Cardiac Surgery* 2000; **15**(4): 271-7.

**Horvath, 2002**

Horvath KA. Results of prospective randomized controlled trials of transmyocardial laser revascularization. *Heart Surgery Forum* 2002; **5**(1): 33-9.

**Kniazeva 1994**

Kniazeva TA, Nagapetian VK. The use of infrared laser radiation in the rehabilitation of IHD patients after the surgical revascularization of the myocardium [Ispol'zovanie infrakrasnogo lazernogo izlucheniia v reabilitatsii bol'nykh IBS posle khirurgicheskoi revaskuliarizatsii miokarda]. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury* 1994, (6): 10-2. [CENTRAL: CN-00114479]

**Leon 2005**

Leon MB, Kornowski R, Downey WE, Weisz G, Baim DS, Bonow RO, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; **46**(10): 1812-9. [CENTRAL: CN-00531924]

**Loubani 2003**

Loubani M, Chin D, Leverment JN, Galiñanes M. Mid-term results of combined transmyocardial laser revascularization and coronary artery bypass. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; **76**(4): 1163-6. [CENTRAL: CN-00458111]

**McNab 2006**

McNab D, Khan SN, Sharples LD, Ryan JY, Freeman C, Caine N, et al. An open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation vs. percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: the SPiRiT trial. *European Heart Journal* 2006; **27**(9): 1048-53. [CENTRAL: CN-00563544]

**Milano 1997**

Milano , Carlo AD. Transmyocardial revascularization with a holmium laser: preliminary results [Rivascolarizzazione transmiocardica con laser ad olmio: risultati preliminari]. *Giornale Italiano Di Cardiologia* 1997; **27**(10): 1011-8. [CENTRAL: CN-00338266]



**Myers 2002**

Myers J, Oesterle SN, Jones J, Burkhoff D. Do transmymocardial and percutaneous laser revascularization induce silent ischemia? An assessment by exercise testing. *American Heart Journal* 2002; **143**(6): 1052-7.

**Oesterle 1999**

Oesterle SN. Laser percutaneous myocardial revascularization. *American Journal of Cardiology* 1999; **83**(4 A): 46B-52B. [CENTRAL: CN-00413614]

**Oesterle 2000**

Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR, Heuser R, et al. Percutaneous transmymocardial laser revascularisation for severe angina: the PACIFIC randomised trial. Potential Class Improvement From Intramymocardial Channels. *Lancet* 2000; **356**(9243): 1705-10. [CENTRAL: CN-00331210]

**Salem 2004**

Salem M, Rotevatn S, Stavnes S, Brekke M, Vollset SE, Nordrehaug JE. Usefulness and safety of percutaneous myocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 2004; **93**(9): 1086-91. [CENTRAL: CN-00469504]

**Salem 2005**

Salem M, Rotevatn S, Stavnes S, Brekke M, Pettersen R, Kuiper K, et al. Release of cardiac biochemical markers after percutaneous myocardial laser or sham procedures. *International Journal of Cardiology* 2005; **104**(2): 144-51. [CENTRAL: CN-00552248]

**Salem 2006**

Salem M, Rotevatn S, Nordrehaug JE. Long-term results following percutaneous myocardial laser therapy. *Coronary artery disease* 2006; **17**(4): 385-90. [CENTRAL: CN-00565446]

**Stone 2002**

Stone GW, Teirstein PS, Rubenstein R, Schmidt D, Whitlow PL, Kosinski EJ, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of percutaneous transmyocardial laser revascularization in patients with nonrecanalizable chronic total occlusions. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **39**(10): 1581-7. [CENTRAL: CN-00380195]

**Vasilev 2003**

Vasilev AP, Strel'tsova NN, Senatorov IuN. Efficacy of laser therapy in patients with ischemic heart disease [Effektivnost' lazeroterapii bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa]. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury* 2003, (4): 10-3. [CENTRAL: CN-00457587]

## Referencias adicionales

---

### **Aaberge 2002**

Aaberge L, Rootwelt K, Blomhoff S, Saatvedt K, Abdelnoor M, Forfang K. Continued symptomatic improvement three to five years after transmyocardial laser revascularization with CO(2) laser: a late clinical follow-up of the Norwegian Randomized trial with transmyocardial laser revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **39**: 1588-93.

### **Allen 2004**

Allen KB, Dowling RD, Schuch DR, Pfeffer TA, Marra S, Lefrak EA, et al. Adjunctive transmyocardial revascularization: five-year follow-up of a prospective, randomized trial. *Annals of Thoracic Surgery* 2004; **78**(2): 458-65. [: CN-00510874]

### **Bienenfeld 1996**

Bienenfeld L, Frishman W, Glasser SP. The placebo effect in cardiovascular disease. *American Heart Journal* 1996; **132**(6): 1207-21.

### **Briones 2003**

Briones E, Rodriguez FJ. Eficacia, seguridad y eficiencia de la revascularización transmiocárdica con láser [Efficacy, security and efficiency of transmyocardial laser revascularization]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003. [: ISBN 84-760-664-2]

### **Burkhoff 2001**

Burkhoff D, Jones JW, Becker LC. Variability of myocardial perfusion defects by thallium 201 scintigraphy in patients with coronary artery disease not amenable to angioplasty or bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; **38**: 1033-9.

### **Caine 1998**

Caine N, Schofield PM, Wallwork J, Sharples LD. British trial of transmyocardial revascularisation is continuing. *BMJ* 1998; **316**(7129): 474-5. [CENTRAL: CN-00258677]

**Cooley 1996**

Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW, et al. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996; **111**: 791-7.

**Dickersin 1994**

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994; **309**: 1286-91.

**Downing 2000**

Downing SW. Transmyocardial laser revascularization. *New England Journal of Medicine* 2000; **342**: 436-8.

**Frazier 1995**

Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeir MH, Barasch E, et al. Myocardial revascularization with laser: preliminary findings. *Circulation* 1995; **92**(Suppl II): 58-65.

**Horvath 1996**

Horvath KA, Mannting F, Cummings N, Shernan SK, Cohn LH. Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996; **111**: 1047-53.

**Kim 2002**

Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **39**: 923-34.

**Lange 1999**

Lange RA, Hillis LD. Transmyocardial laser revascularization. *New England Journal of Medicine* 1999; **341**: 1075-6.

**Lefebvre 1996**

Lefebvre C, McDonald S. Development of a sensitive search strategy for reports of randomised controlled trials in EMBASE. Paper presented at the Fourth International Cochrane Colloquium 20-24 Oct. Adelaide, Australia. 1996.

**Liao 2005**

Liao L, Sarria-Santamera A, Matchar DB, Huntington AH, Lin S, et al. Meta-analysis of survival and relief of angina pectoris after transmyocardial revascularization. *American Journal of Cardiology* 2005; **95**: 1243-5. [DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.01.057]

**Macklin 1999**

Macklin R. The ethical problems with sham surgery in clinical research. *New England Journal of Medicine* 1999; **341**(13): 992-6. [MEDLINE: ]

**Mirhoseini 1982**

Mirhoseini M, Muckerheide M, Cayton MM. Transventricular revascularization by laser. *Lasers in Surgery and Medicine* 1982; **2**: 187-98.

**Mirhoseini 1993**

Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM. Transmyocardial laser revascularization: a review. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery* 1993; **11**: 15-9.

**MSAC 1999**

Medicare Service Advisory Committee. Transmyocardial laser revascularization. Canberra: Commonwealth of Australia, 1999.

**Mukherjee 1999**

Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Direct myocardial revascularization and angiogenesis--how many patients might be eligible?. *American Journal of Cardiology* 1999; **84**(5): 598-600.

**Nägele 1998**

Nägele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rodiger W. Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. *European Heart Journal* 1998; **19**(10): 1525-30.

**Peduzzi 1991**

Peduzzi P, Detre K, Wittes J, Holford T. Intent-to-treat analysis and the problem of crossovers. An example from the Veterans Administration coronary bypass surgery study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1991; **101**: 481-7.

**Peterson 2003**

Peterson ED, Kaul P, Kaczmarek RG, Hammill BG, Armstrong PW, Bridges CR, et al. From controlled trials to clinical practice: monitoring transmyocardial revascularization use and outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; **42**(9): 1611-6.

**Prêtre 1999**

Prêtre R, Turina MI. Laser to the heart: magic but costly, or only costly?. *Lancet* 1999; **353**: 512-3.

**Saririan 2003**

Saririan M, Eisenberg MJ. Myocardial laser revascularization for the treatment of end-stage coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; **41**(2): 173-83.

**Sharples 1999**

Sharples L, Schofield P, Caine N, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularisation in clinical practice. *Lancet* 1999; **354**: 1994-5.

**Smith 1995**

Smith JA, Dunning JJ, Parry AJ, Large SR, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularization. *Journal of Cardiac Surgery* 1995; **10**(5): 569-72. [CENTRAL: CN-00120891]

**Williams 1999**

Williams Sg, Wright DJ, Lindsay SJ, Tan LB. Transmyocardial laser revascularisation in clinical practice. *Lancet* 1999; **354**: 1994-5.

**Williams 2000**

Williams SG, Wright DJ, Tan LB. Transmyocardial laser revascularization. *New England Journal of Medicine* 2000; **342**: 436-8.

---

## 8. Anexos

---

## Anexo I. Estrategias de búsqueda.

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to September Week 1 2011>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <September 20, 2011>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <September 20, 2011>

### Estrategia de búsqueda Medline (R)

1. \*Myocardial Revascularization/ (3145)
2. \*Angina Pectoris/ (4897)
3. angina.ti,ab. (19880)
4. (myocardial adj revasculari\*).ti,ab. (2124)
5. (heart adj revasculari\*).ti,ab. (36)
6. cardiac adj revasculari\*).ti,ab. (123)
7. (transmyocardial adj revasculari\*).ti,ab. (169)
8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (24916)
9. Laser Therapy/ (14073)
10. Angioplasty, Laser/ (157)
11. exp Lasers/ (21287)
12. laser\*.ti,ab. (117012)
13. 9 or 10 or 11 or 12 (122898)
14. 8 and 13 (701)
15. limit 14 to (clinical trial, all or clinical trial or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) (95)
16. limit 14 to ("therapy (maximizes specificity)" or "prognosis (maximizes specificity)" or "economics (maximizes specificity)" or "costs (maximizes specificity)") (8)
17. 15 or 16 (99)
18. limit 17 to yr="2007 -Current" (14)



Base de datos: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <3rd Quarter 2011>

### Estrategia de búsqueda Cochrane

1. exp Myocardial Revascularization/ and exp Laser Therapy/ (52)
2. exp \*Myocardial Revascularization/ and exp \*Laser Therapy/ (19)
3. ((Transmyocard\* or myocard\*) and laser and revascularization).m\_titl. (36)
4. ((Transmyocard\* or myocard\*) and laser and revasculari?ation).m\_titl. (48)
5. limit 4 to yr="2007 -Current" (3)
6. 2 or 5 (22)
7. limit 6 to yr="2007 -Current" (3)

## Estrategia de búsqueda EMBASE

No.	Query	Results
#30	#29 AND [embase]/lim AND [2011-2013]/py	32
#29	#22 NOT #28	499
#28	#26 NOT #27	5412545
#27	'human'/exp	14291983
#26	#23 OR #24 OR #25	19704528
#25	'animal experiment'/exp	1682961
#24	'nonhuman'/exp	540
#21	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	3580019
#20	'crossover procedure'/exp	35702
#19	'double blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'/exp	128561
#18	trial*:ab,ti OR 'follow up':ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR ((double OR single) NEAR/2 blind):ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti	1903280
#17	'controlled clinical trial'/exp	442374
#16	random*	919782
#15	'clinical trial'/exp	946178
#14	#8 AND #13	1301
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	199289
#12	laser*:ab,ti	169949
#11	'laser'/exp	80021
#10	'laser angioplasty'/exp	900
#9	'laser surgery'/exp	49086
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	109774

#7	angina:ab,ti	56364
#6	'angina pectoris'/exp	75008
#5	(transmyocardial NEAR/3 revasculari*):ab,ti	694
#4	(cardiac NEAR/3 revasculari*):ab,ti	922
#3	(heart NEAR/3 revasculari*):ab,ti	708
#2	(myocardial NEAR/3 revasculari*):ab,ti	6759
#1	'heart muscle revascularization'/exp OR 'heart muscle revascularization'	20434

#### Session Results

No.	QueryResults	Results	Date
#31.	#30 AND [2007-2012]/py	2	21 Sep 2011
#30.	#22 AND #29	32	21 Sep 2011
#29.	#26 NOT #28	1,648	21 Sep 2011
#28.	#26 NOT #7	5,669,528	21 Sep 2011
#27.	'human'/exp	12,676,534	21 Sep 2011
#26.	#23 OR #24 OR #25	5,671,176	21 Sep 2011
#25.	'animal experiment'/de	1,565,745	21 Sep 2011
#24.	'nonhuman'/exp	3,703,420	21 Sep 2011
#23.	'animal'/exp	1,647,293	21 Sep 2011
#22.	#14 AND #21	410	21 Sep 2011
#21.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1,897,636	21 Sep 2011
#20.	'crossover procedure'/de	30,714	21 Sep 2011
#19.	'double blind procedure'/de OR 'single blind procedure'/de	115,708	21 Sep 2011

#18.	trial* OR follow?up OR placebo* OR factorial OR cross?over* OR ((double OR single) NEAR/2 blind):ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR volunteer?:ab,ti	1,618,875	21Sep 2011
#17.	'controlled clinical trial'/exp	399,491	21 Sep 2011
#16.	random*	769,245	21 Sep 2011
#15.	'clinical trial'/exp	870,455	21 Sep 2011
#14.	#8 AND #13	1,227	21 Sep 2011
#13.	#9 OR #10 OR #11 OR #121	64,16621	Sep 2011
#12.	laser*:ab,ti1	48,500	21 Sep 2011
#11.	'laser'/exp	68,195	21 Sep 2011
#10.	'laser angioplasty'/de	863	21 Sep 2011
#9.	'laser surgery'/de	21,759	21 Sep 2011
#8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	99,334	21 Sep 2011
#7.	angina:ab,ti	51,186	21 Sep 2011
#6.	'angina pectoris'/exp	67,743	21 Sep 2011
#5.	(transmyocardial NEAR/3 revasculari*):ab,ti	667	21 Sep 2011
#4.	(cardiac NEAR/3 revasculari*):ab,ti	747	21 Sep 2011
#3.	(heart NEAR/3 revasculari*):ab,ti	593	21 Sep 2011
#2.	(myocardial NEAR/3 revasculari*):ab,ti	6,093	21 Sep 2011
#1.	'heart muscle revascularization'/exp	18,067	21 Sep 2011

## Anexo II. Ficha evaluación de sesgos en los estudios.

Estudio:		
Dominio	Datos para valoración y comentarios	Valoración Riesgo de sesgo
Generación de secuencia aleatoria		Alto/Bajo/Incierto
Ocultamiento de asignación		Alto/Bajo/Incierto
Enmascaramiento de los participantes y personal sanitario		Alto/Bajo/Incierto
Enmascaramiento de la evaluación de resultados		Alto/Bajo/Incierto
Publicación selectiva de resultados		Alto/Bajo/Incierto
Datos incompletos sobre resultados		Alto/Bajo/Incierto
Resultado 1		
Resultado 2		
Otras fuentes de sesgo		Alto/Bajo/Incierto

## Anexo III. Tablas adicionales análisis utilización CMBD.

**Tabla III.1. Distribución de intervenciones por grupo de hospital y sexo**

Grupo de hospital según número de camas			
	Sexo		Total
	Hombre	Mujer	
< 200 camas	9 2,1%	3 2,5%	12 2,2%
200-500 camas	84 19,5 %	23 19,0%	107 19,4%
501-1000 camas	178 41,4 %	49 40,5%	227 41,2%
> 1000 camas	159 37,0 %	46 38,0%	205 37,2%
Total	430 100,0 %	121 100,0%	551 100,0%

**Tabla III.2 Distribución de intervenciones por edad y periodo**

Grupo edad	Periodo				Total
	1997-99	2000-02	2003-06	2007-10	
< 50	9 7,3 %	26 13,7 %	11 8,7 %	14 12,5 %	60 10,9 %
50-54	11 8,9 %	21 11,1 %	9 7,1 %	8 7,1 %	49 8,9 %
55-60	18 14,6 %	29 15,3 %	18 14,3 %	19 17,0 %	84 15,2 %
60-64	21 17,1 %	20 10,5%	21 16,7 %	20 17,9 %	82 14,9 %
65-69	34 27,6 %	33 17,4 %	27 21,4 %	16 14,3 %	110 20,0 %
70-74	23 18,7 %	35 18,4 %	27 21,4 %	15 13,4 %	100 18,1 %
75-79	3 2,4 %	21 11,1 %	10 7,9 %	18 16,1 %	52 9,4 %
80 y más	4 3,3 %	5 2,6 %	3 2,4 %	2 1,8 %	14 2,5 %
Total	123 100,0 %	190 100,0 %	126 100,0 %	112 100,0 %	551 100,0 %

p= 0,076

**Tabla III.3 Distribución de intervenciones por periodo y grupo de hospital**

	Grupo hospital según nº de camas			Total
	≤ 500 camas	501-1000	> 1000	
1997-99	9 7,6 %	80 35,2 %	34 16,6 %	123 22,3 %
2000-02	75 63,0 %	52 22,9 %	63 30,7 %	190 34,5 %
2003-06	8 6,7 %	37 16,3 %	81 39,5 %	126 22,9 %
2007-10	27 22,7 %	58 25,6 %	27 13,2 %	112 20,3 %
Total	119 100,0 %	227 100,0 %	205 100,0 %	551 100,0 %

P< 0,001

**Tabla III.4 Distribución de intervenciones por periodo y tipo de procedimiento**

	Procedimiento agrupado		Total
	36.3-36.31	36.32-36.39	
1997-99	106 86,2 %	17 13,8 %	123 100,0 %
2000-02	54 28,4 %	136 71,6 %	190 100,0 %
2003-06	85 67,5 %	41 32,5 %	126 100,0 %
2007-10	34 30,4 %	78 69,6 %	112 100,0 %
Total	279 50,6 %	272 49,4 %	551 100,0 %

Chi-cuadrado P<0,001 con g.l.= 3.

**Tabla III.5 Distribución de intervenciones por sexo y CABG**

		CABG		Total
		No	Si	
Sexo	Hombre	239 55,6 %	191 44,4 %	430 100,0 %
	Mujer	76 62,8 %	45 37,2 %	121 100,0 %
Total		315 57,2 %	236 42,8 %	551 100,0 %

P= 0,16

Tabla III.6. Distribución de intervenciones por grupo de edad y CABG

	CABG		Total
	No	Si	
< 50	37 11,7 %	23 9,7 %	60 10,9 %
50-54	28 8,9 %	21 8,9 %	49 8,9 %
55-60	43 13,7 %	41 17,4 %	84 15,2 %
60-64	49 15,6 %	33 14,0 %	82 14,9 %
65-69	59 18,7 %	51 21,6 %	110 20,0 %
70-74	58 18,4 %	42 17,8 %	100 18,1 %
75-79	28 8,9 %	24 10,2 %	52 9,4 %
80 y más	13 4,1 %	1 ,4 %	14 2,5 %
Total	315 100,0 %	236 100,0 %	551 100,0 %

P= 0,186

Tabla III.7. Distribución de intervenciones por Comunidad Autónoma y Período.

	Período				Total
	1997-99	2000-02	2003-06	2007-10	
Andalucía	43 35,0 %	68 35,8 %	79 62,7 %	27 24,1 %	217 39,4 %
Canarias	8 6,5 %	17 8,9 %	32 25,4 %	27 24,1 %	84 15,2 %
Castilla y León	11 8,9 %	3 1,6 %	1 ,8 %	2 1,8 %	17 3,1 %
Cataluña	27 22,0 %	9 4,7 %	2 1,6 %	8 7,1 %	46 8,3 %
Comunidad Valenciana	3 2,4 %	73 38,4 %	5 4,0 %	24 21,4 %	105 19,1 %
Madrid	18 14,6 %	16 8,4 %	3 2,4 %	19 17,0 %	56 10,2 %
Otras	13 10,6 %	4 2,1 %	4 3,2 %	5 4,5 %	26 4,7 %
Total	123 100,0 %	190 100,0 %	126 100,0 %	112 100,0 %	551 100,0 %

P<0,001



**Tabla III.8. Distribución de intervenciones por Comunidad Autónoma y realización conjunta de CIC.**

	CABG		Total
	No	Si	
Andalucía	78 35,9 %	139 64,1 %	217 100,0 %
Canarias	19 22,6 %	65 77,4 %	84 100,0 %
Castilla y León	3 17,6 %	14 82,4 %	17 100,0 %
Cataluña	42 91,3 %	4 8,7 %	46 100,0 %
Comunidad Valenciana	104 99,0 %	1 1,0 %	105 100,0 %
Madrid	47 83,9 %	9 16,1 %	56 100,0 %
Otras	22 84,6 %	4 15,4 %	26 100,0 %
Total	315 57,2 %	236 42,8 %	551 100,0 %

P<0,001

**Tabla III.9. Distribución de intervenciones por grupo de edad y Comunidad Autónoma.**

	CC AA agrupadas						
	Andalucía	Canarias	Castilla y León	Cataluña	Comunidad Valenciana	Madrid	Otras
< 50	17 7,8 %	12 14,3 %	1 5,9 %	4 8,7 %	18 17,1 %	7 12,5 %	1 3,8 %
50-54	18 8,3 %	6 7,1 %	2 11,8 %	4 8,7 %	13 12,4 %	5 8,9 %	1 3,8 %
55-60	35 16,1 %	17 20,2 %	3 17,6 %	3 6,5 %	17 16,2 %	6 10,7 %	3 11,5 %
60-64	34 15,7 %	11 13,1 %	4 23,5 %	9 19,6 %	11 10,5 %	6 10,7 %	7 26,9 %
65-69	45 20,7 %	17 20,2 %	3 17,6 %	8 17,4 %	19 18,1 %	13 23,2 %	5 19,2 %
70-74	41 18,9 %	15 17,9 %	2 11,8 %	14 30,4 %	13 12,4 %	12 21,4 %	3 11,5 %
75-79	24 11,1 %	5 6,0 %	2 11,8 %	3 6,5 %	6 5,7 %	6 10,7 %	6 23,1 %
80 y más	3 1,4 %	1 1,2 %	0 ,0 %	1 2,2 %	8 7,6 %	1 1,8 %	0 ,0 %
Total	217 100,0 %	84 100,0 %	17 100,0 %	46 100,0 %	105 100,0 %	56 100,0 %	26 100,0 %

P=0,12

**Tabla III.10. Distribución de intervenciones por Comunidad Autónoma e índice de Charlson.**

	CHARLSON INDEX			Total
	0	1	2	
Andalucía	113 52,1 %	84 38,7 %	20 9,2 %	217 100,0 %
Canarias	53 63,1 %	21 25,0 %	10 11,9 %	84 100,0 %
Castilla y León	8 47,1 %	5 29,4 %	4 23,5 %	17 100,0 %
Cataluña	27 58,7 %	14 30,4 %	5 10,9 %	46 100,0 %
Comunidad Valenciana	10 9,5 %	82 78,1 %	13 12,4 %	105 100,0 %
Madrid	33 58,9 %	19 33,9 %	4 7,1 %	56 100,0 %
Otras	14 53,8 %	9 34,6 %	3 11,5 %	26 100,0 %
Total	258 46,8 %	234 42,5 %	59 10,7 %	551 100,0 %

**Tabla III.11. Tasa de intervenciones por provincia**

Provincia	Casos	Tasa Anual	IC95%
01 Araba/Álava	0	0,00	
02 Albacete	0	0,00	
03 Alicante/Alacant	87	3,75	2,94 - 4,56
04 Almería	0	0,00	
05 Ávila	0	0,00	
06 Badajoz	5	0,54	0,17 - 1,26
07 Balears, Illes	0	0,00	
08 Barcelona	39	0,54	0,37 - 0,72
09 Burgos	1	0,20	0,001 - 1,12
10 Cáceres	1	0,17	0,001 - 0,97
11 Cádiz	8	0,49	0,12 - 0,86
12 Castellón/Castelló	2	0,27	0,03 - 0,98
13 Ciudad Real	5	0,72	0,24 - 1,69
14 Córdoba	0	0,00	
15 Coruña, A	3	0,19	0,04 - 0,56
16 Cuenca	3	1,05	0,22 - 3,06
17 Girona	4	0,45	0,13 - 1,26
18 Granada	1	0,08	0,01 - 0,47
19 Guadalajara	0	0,00	
20 Gipuzkoa	0	0,00	
21 Huelva	18	2,70	1,38 - 4,02
22 Huesca	0	0,00	
23 Jaén	0	0,00	
24 León	4	0,58	0,16 - 1,48
25 Lleida	0	0,00	
26 Rioja, La	0	0,00	
27 Lugo	3	0,60	0,1 - 1,75
28 Madrid	43	0,53	0,36 - 0,69
29 Málaga	33	1,69	1,09 - 2,29
30 Murcia	5	0,28	0,09 - 0,64
31 Navarra	2	0,24	0,03 - 0,88
32 Ourense	0	0,00	
33 P. Asturias	4	0,27	0,07 - 0,68

**Tabla III.11 (cont). Tasa de intervenciones por provincia**

Provincia	Casos	Tasa Anual	IC95%
34 Palencia	0	0,00	
35 Palmas, Las	22	1,59	0,89 - 2,29
36 Pontevedra	2	0,15	0,02 - 0,55
37 Salamanca	1	0,20	0,01 - 1,13
38 Sta Cruz de Tenerife	62	4,77	3,55 - 5,99
39 Cantabria	0	0,00	
40 Segovia	0	0,00	
41 Sevilla	159	6,34	5,33 - 7,34
42 Soria	2	1,56	0,19 - 5,62
43 Tarragona	3	0,32	0,07 - 0,93
44 Teruel	0	0,00	
45 Toledo	3	0,37	0,08 - 1,08
46 Valencia/València	7	0,21	0,04 - 0,38
47 Valladolid	8	1,12	0,27 - 1,96
48 Bizkaia	2	0,13	0,02 - 0,46
49 Zamora	4	1,44	0,39 - 3,68
50 Zaragoza	2	0,16	0,02 - 0,57
51 Ceuta	2	1,91	0,23 - 6,90
52 Melilla	1	1,05	0,01 - 5,8
Nacional	551	0,91	0,83 - 0,99

**Tabla III.12. Distribución de la mortalidad por grupos de edad.**

	Mortalidad		Total
	No	Si	
< 50	55 91,7 %	5 8,3 %	60 100,0 %
50-54	48 98,0 %	1 2,0 %	49 100,0 %
55-60	78 92,9 %	6 7,1 %	84 100,0 %
60-64	80 97,6 %	2 2,4 %	82 100,0 %
65-69	101 91,8 %	9 8,2 %	110 100,0 %
70-74	88 88,0 %	12 12,0 %	100 100,0 %
75-79	44 84,6 %	8 15,4 %	52 100,0 %
80 y más	13 92,9 %	1 7,1 %	14 100,0 %
Total	507 92,0 %	44 8,0 %	551 100,0 %
P=0,102			

**Tabla III.13. Distribución de la mortalidad según realización conjunta CIC.**

CABG	Mortalidad		Total
	No	Si	
No	289 91,7 %	26 8,3 %	315 100,0 %
Si	218 92,4 %	18 7,6 %	236 100,0 %
Total	507 92,0 %	44 8,0 %	551 100,0 %
P=0,788			

**Tabla III.14. Distribución de la mortalidad por grupo de hospital.**

	Mortalidad		Total
	No	Si	
≤ 500 camas	109 91,6 %	10 8,4 %	119 100,0 %
501-1000	214 94,3 %	13 5,7 %	227 100,0 %
> 1000	184 89,8 %	21 10,2 %	205 100,0 %
Total	507 92,0 %	44 8,0 %	551 100,0 %
P = 0,22			

**Tabla III.15. Distribución de la mortalidad por Comunidades Autónomas.**

	Mortalidad		Total
	No	Si	
Andalucía	194 89,4 %	23 10,6 %	217 100,0 %
Canarias	80 95,2 %	4 4,8 %	84 100,0 %
Castilla y León	16 94,1 %	1 5,9 %	17 100,0 %
Cataluña	44 95,7 %	2 4,3 %	46 100,0 %
Comunidad Valenciana	96 91,4 %	9 8,6 %	105 100,0 %
Madrid	52 92,9 %	4 7,1 %	56 100,0 %
Otras CC.AA.	25 96,2 %	1 3,8 %	26 100,0 %
Total	507 92,0 %	44 8,0 %	551 100,0 %
P=0,564			

## Anexo IV. Gráficos metanálisis

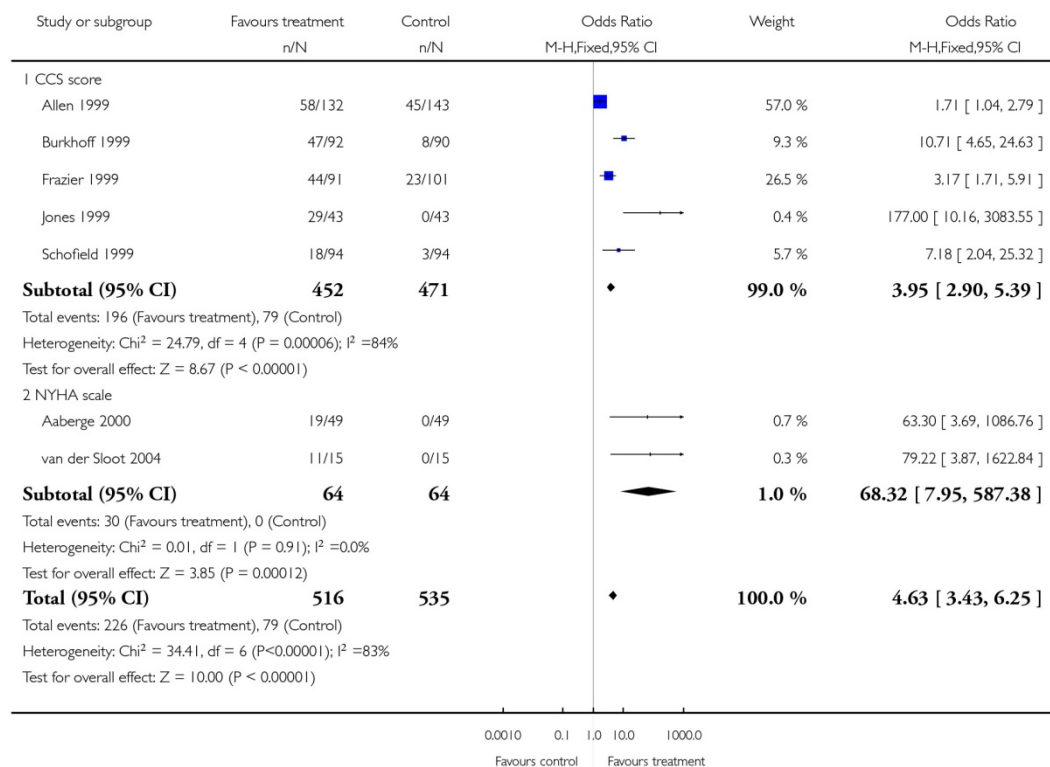
### Analysis 1.1. Reducción angina.

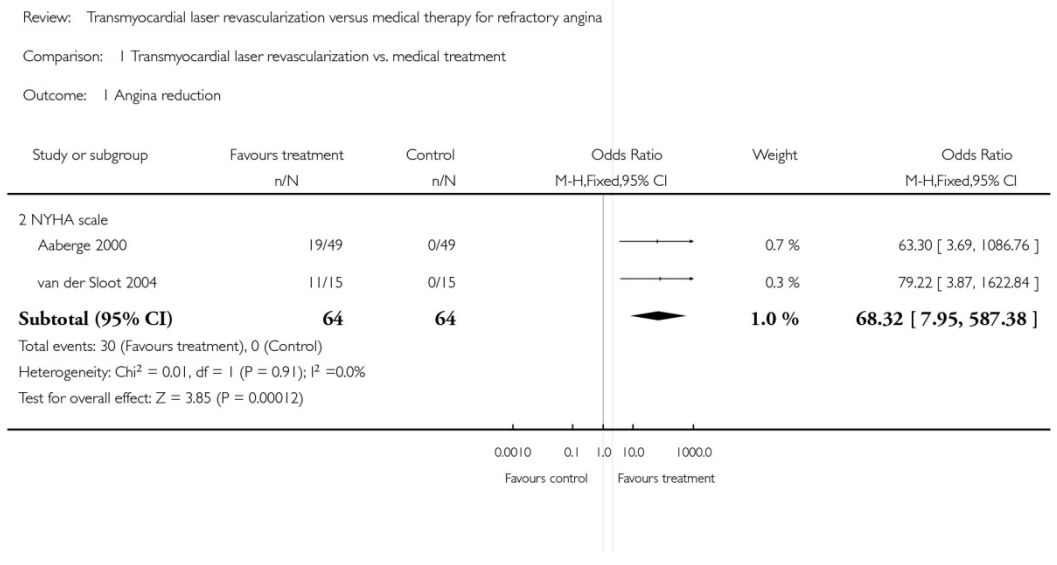
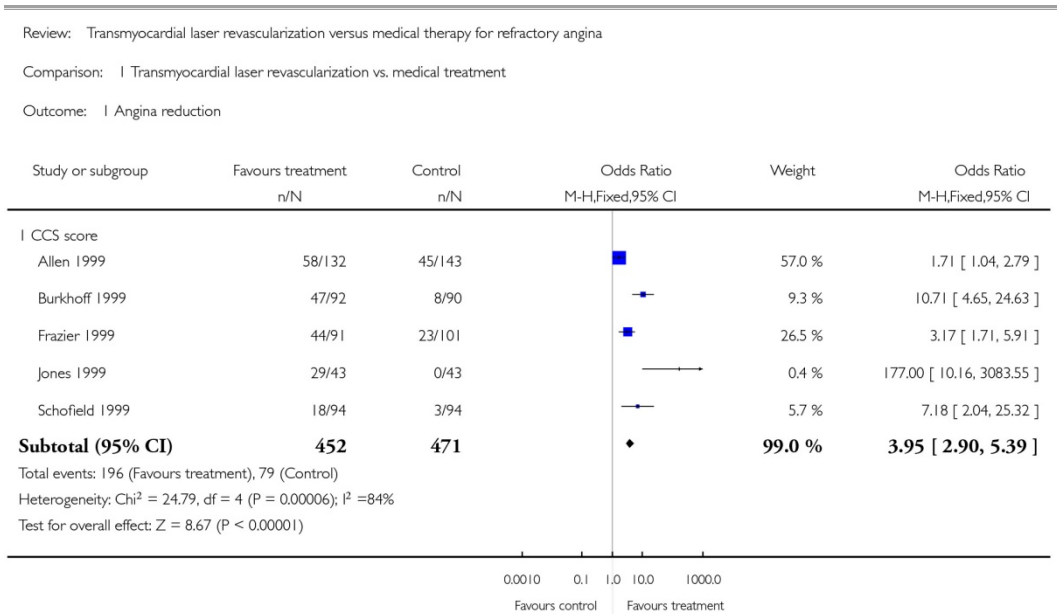
#### Analysis 1.1. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 1 Angina reduction.

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment

Outcome: 1 Angina reduction







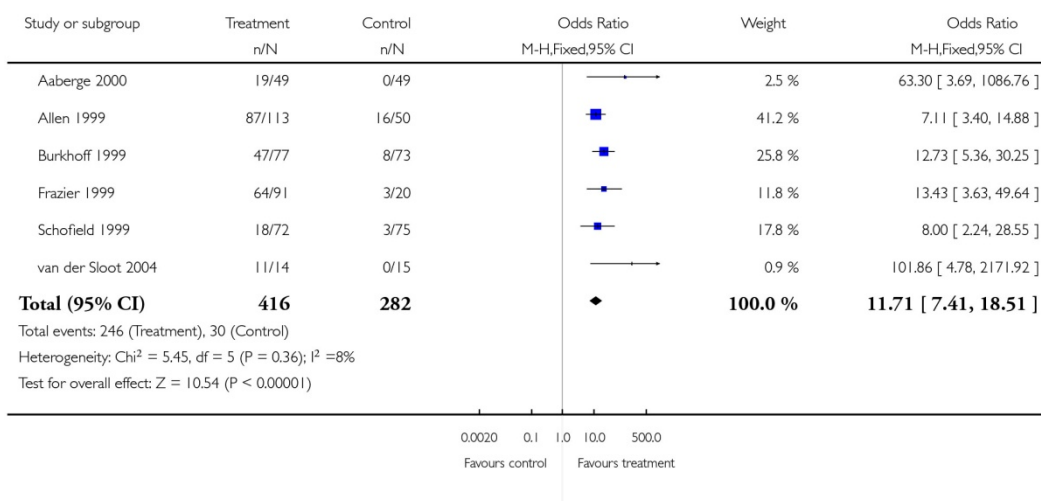
Analisis 1.2. Reducción angina (según tratamiento recibido).

**Analysis 1.2. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 2 Angina reduction (as treated).**

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment

Outcome: 2 Angina reduction (as treated)



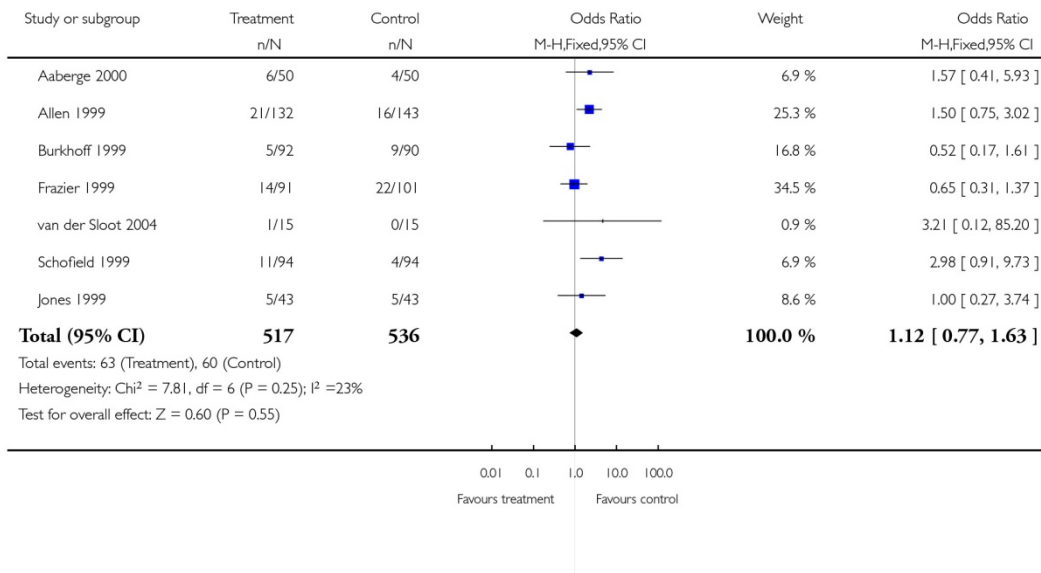
### Analisis 1.3. Mortalidad global.

#### Analysis 1.3. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 3 Overall mortality.

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment

Outcome: 3 Overall mortality



### Analisis 1.4. Mortalidad global (según tratamiento recibido).

#### Analysis 1.4. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 4 Overall mortality (as treated).

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment



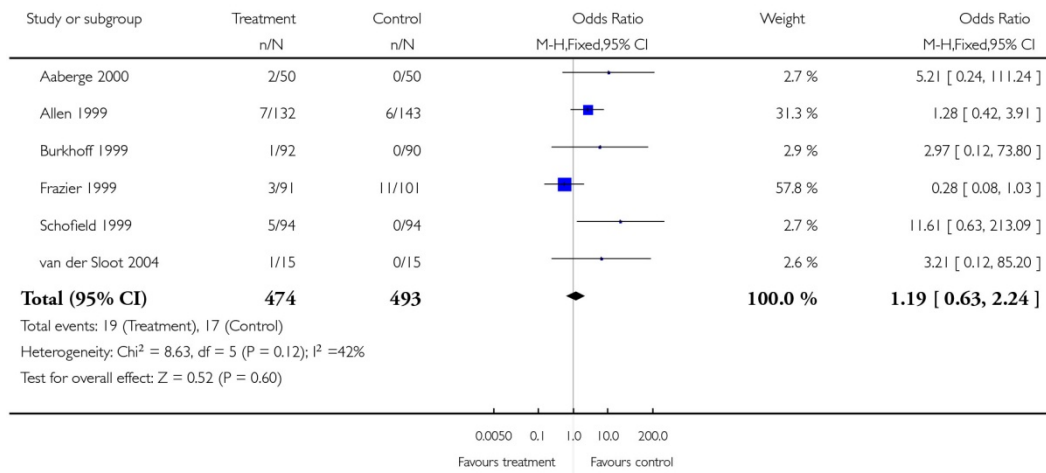
### Analisis 1.5. Mortalidad precoz (intención de tratar).

#### Analysis 1.5. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 5 Early postoperative mortality.

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment

Outcome: 5 Early postoperative mortality



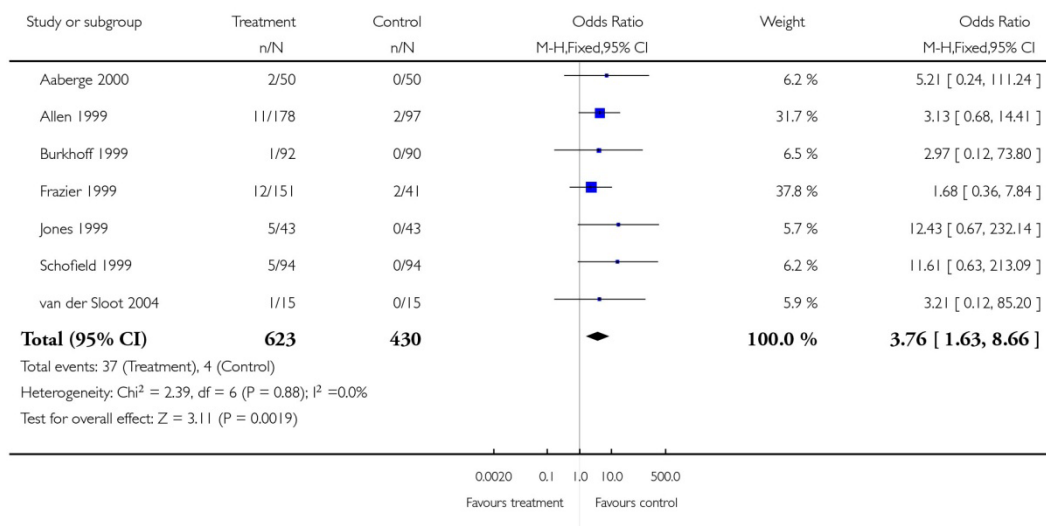
### Analisis 1.6. Mortalidad precoz (según tratamiento recibido).

#### Analysis 1.6. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 6 Early postoperative mortality (as treated).

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment

Outcome: 6 Early postoperative mortality (as treated)



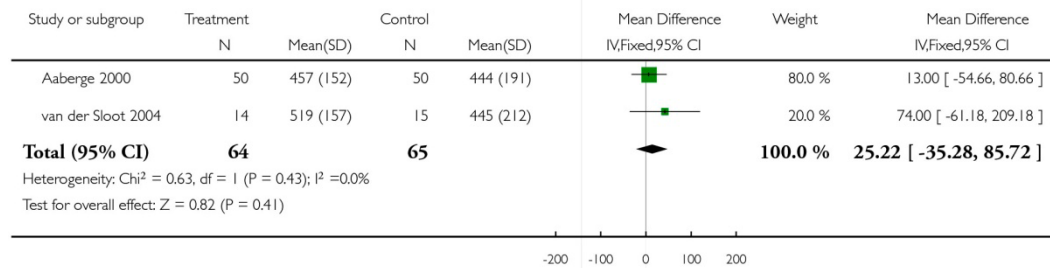
## Analisis 1.7. Tolerancia al ejercicio.

### Analysis 1.7. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 7 Exercise tolerance.

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment

Outcome: 7 Exercise tolerance



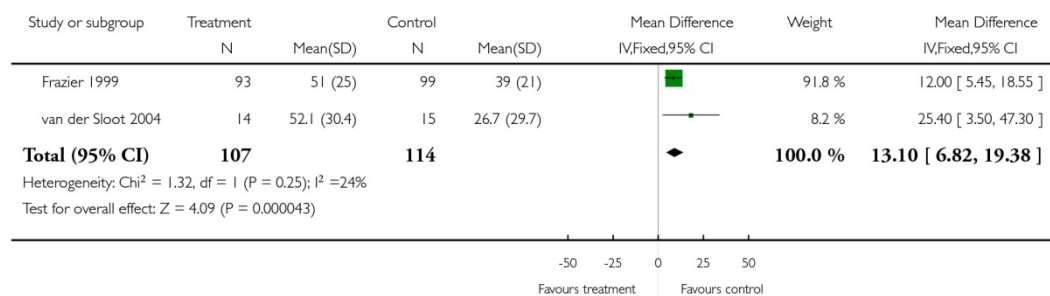
## Analisis 1.8. Cuestionario Seattle de angina- limitación física.

### Analysis 1.8. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 8 Seattle Angina Questionnaire - physical limitation.

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment

Outcome: 8 Seattle Angina Questionnaire - physical limitation



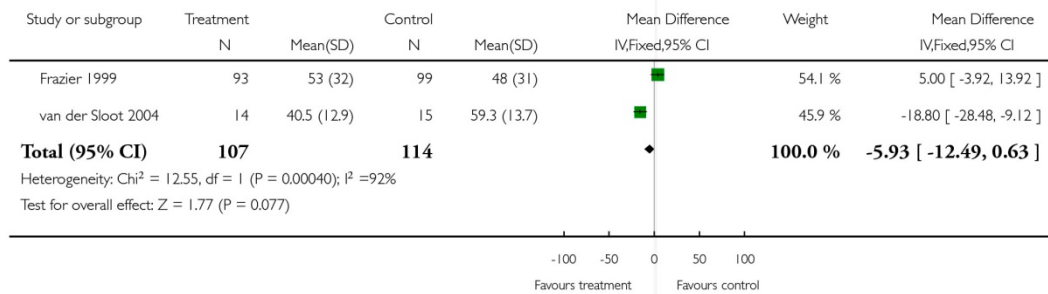
## Analisis 1.9. Cuestionario Seattle de angina- frecuencia de angina

### Analysis 1.9. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 9 Seattle Angina Questionnaire - angina frequency.

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment

Outcome: 9 Seattle Angina Questionnaire - angina frequency



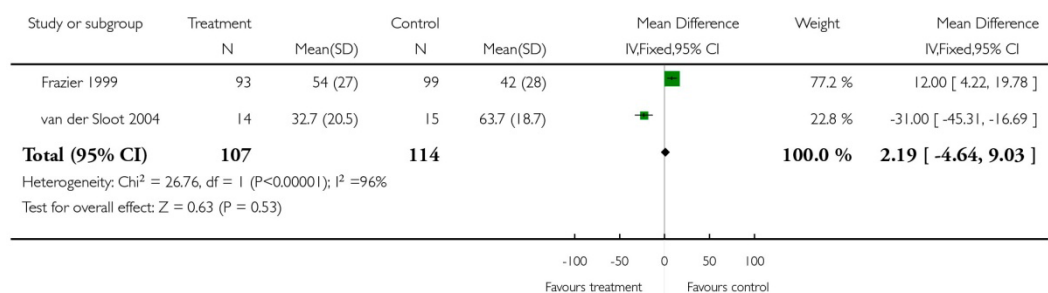
## Analisis 1.10. Cuestionario Seattle de angina- calidad de vida.

### Analysis 1.10. Comparison 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment, Outcome 10 Seattle Angina Questionnaire - quality of life.

Review: Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina

Comparison: 1 Transmyocardial laser revascularization vs. medical treatment

Outcome: 10 Seattle Angina Questionnaire - quality of life



## Anexo V. Tablas adicionales evaluación de sesgos.

**Tabla V.1. Tabla evaluación sesgos. Estudio: Aaberge 2000**

Dominio	Datos para valoración y comentarios	Valoración Riesgo de sesgo
Generación de secuencia aleatoria	Cita: "Se siguió una aleatorización 1:1 por bloques". Comentario: No se menciona el método de sorteo o azar para asegurar la aleatorización.	Poco claro
Ocultamiento de asignación	Cita: "la aleatorización se realizó abriendo sobre sellados y numerados consecutivamente que contenían los números y la asignación de tratamiento.	Bajo
Enmascaramiento de los participantes y personal sanitario	Cita: el ensayo se define como abierto y sin cegamiento. Comentario: resulta probable que la valoración tanto de profesionales como de pacientes esté influida por la falta de cegamiento.	Alto
Enmascaramiento de la evaluación de resultados	Cita: "la clasificación del grado de angina se hizo sin cegamiento por un investigador" Comentario: resulta probable que la clasificación de los resultados realizada por los evaluadores esté influida por la falta de cegamiento	Alto
Datos incompletos sobre resultados	Sólo faltan datos de un paciente de cada grupo que no realizó la prueba de esfuerzo a los 12 meses.	Bajo
Publicación selectiva de resultados	Los resultados preespecificados que son de interés para la revisión se describieron de forma completa.	Bajo
Otras fuentes de sesgo	No identificadas	Bajo

Tabla V.2. Tabla evaluación sesgos. Estudio: Allen 1999

Dominio	Descripción	Valoración Riesgo de sesgo
Generación de secuencia aleatoria	Cita: la aleatorización se realizó en cada centro con un sistema 1:1, tamaño de bloque de 6 pacientes por centro. Comentario: el método de generación de la secuencia no se describe.	Poco claro
Ocultamiento de asignación	No descrito	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y personal sanitario	No descrito, pero se puede asumir que no hubo enmascaramiento por el tipo de diseño. El permitir crossover según criterios prespecificados puede influir en la percepción del efecto por los pacientes y los profesionales.	Alto
Enmascaramiento de la evaluación de resultados	En varios resultados no se describe o no está claro.	Poco claro
Angina y calidad de vida	Se realizó parcialmente de forma enmascarada en un laboratorio independiente. Se afirma, sin aportar los datos, que los resultados se correlacionan de forma muy próxima, pero no queda claro qué datos se publican (cita: los resultados se correlacionan en un 80% con los resultados no cegados.).	Poco claro
Fallo en el tratamiento <sup>1</sup>	No descrito. Puede verse afectado por el conocimiento del grupo asignado y el ofrecimiento de cambio del grupo tratamiento médico a RTML.	Alto
Perfusión miocárdica	Se realizó parcialmente de forma enmascarada en un laboratorio independiente. Se afirma que los resultados se correlacionan en un 80% con los resultados no cegados.	Poco claro
Otros resultados secundarios	No descrito	Alto
Uso de medicación	Se realizó parcialmente de forma enmascarada en un laboratorio independiente. Se afirma que los resultados se correlacionan en un 80% con los resultados no cegados.	Poco claro
Publicación selectiva de resultados	Se publican los datos de los tres resultados primarios: angina, fallo en tratamiento y cambio en la perfusión miocárdica (160 primeros pacientes) y de los secundarios.	Bajo
Datos incompletos sobre resultados	Los datos de los pacientes asignados a tratamiento médico se publican de forma separada dado que se permitió cambio al grupo RTML en caso de que el dolor no se controlara con medicación IV (32 % crossover).	Poco claro
Angina	Según la sección métodos se evaluó en 126 de 136 (93 %) a los 12 meses. De éstos 76 en TMR y 50 en tto medico, resto crossover. Contando que hubo 7 muertes en el grupo TMR y que se aleatorizaron 132 quedarían 125 a los 12 meses.	Poco claro

<sup>1</sup> Cita: se define fallo en el tratamiento si se produce alguna de estas situaciones: muerte, infarto de miocardio onda Q, dos ingresos por causas cardiacas en un periodo de 3 meses, tres ingresos por causas cardiacas en un periodo de 12 meses o imposibilidad para dejar la medicación antianginosa intravenosa tras dos intentos en un periodo de 48 horas.

Dominio	Descripción	Valoración Riesgo de sesgo
Fallo en el tratamiento <sup>2</sup>	Información disponible en el 99 % de los pacientes y analizada por intención de tratar. Sin embargo no está claro cuántos pacientes se evaluaron en cada grupo.	Poco claro
Perfusión miocárdica	Se realizó solo en los 160 primeros pacientes por cambio en el protocolo de estudio. Se excluyeron los pacientes en el grupo crossover. Se contó con datos completos a los 12 meses de 61 de 95 pacientes elegibles (64 %), pero no está claro cómo se llega a este número de pacientes elegibles.	Poco claro
Prueba de esfuerzo	Siguiendo una recomendación de FDA, se modificó el protocolo de estudio tras los 160 primeros pacientes. Se consiguió realizar a un 68 % de los pacientes elegibles a los 12 meses.	Poco claro
Otras fuentes de sesgo	Se permitió cambiar al grupo RTML en los asignados a tratamiento médico si se producía fallo en el tratamiento y estaba prespecificado en el diseño del estudio. Se ha relacionado con la falta de enmascaramiento de pacientes y profesionales, pero se considera una fuente de sesgo en sí mismo.	Alto

**Tabla V.3. Tabla evaluación sesgos Estudio: Burkhoff 1999.**

Dominio	Descripción. Base para la valoración.	Valoración Riesgo de sesgo
Generación de secuencia aleatoria	Cita: se utilizó aleatorización por bloques en cada centro. No parece que pueda generar sesgo	Bajo
Ocultamiento de asignación	Cita: la aleatorización se realizó en un centro coordinador que asignó a los pacientes por teléfono tras confirmar los criterios de elegibilidad.	Bajo
Enmascaramiento de los participantes y personal sanitario	No descrito, pero se puede asumir que no hubo enmascaramiento por el tipo de diseño.	Alto
Enmascaramiento de la evaluación de resultados	Cita: todos los resultados predefinidos se evaluaron en un laboratorio central con investigadores que no conocían el grupo asignado.	Bajo
Publicación selectiva de resultados	Se presentan los datos de todos los resultados planteados en metodología. Se publican los resultados de la prueba de esfuerzo expresados como mediana del cambio, comparando la diferencia entre grupo tratado y grupo control a los 12 meses. En la sección de métodos se especifica que el estudio se diseñó para detectar un cambio en la media, asumiendo que se distribuía siguiendo una normal y el cálculo del tamaño de la muestra se hacía en base a esa premisa.	Poco claro
Datos incompletos sobre resultados	Abandonos: 9 en el grupo RTML y 7 en el grupo médico. Se contactó con todos ellos para verificar que seguían vivos a los 12 meses. No se consideran significativos	Bajo
Otras fuentes de sesgo	No	Bajo

<sup>2</sup> Cita: se define fallo en el tratamiento si se produce alguna de estas situaciones: muerte, infarto de miocardio onda Q, dos ingresos por causas cardíacas en un periodo de 3 meses, tres ingresos por causas cardíacas en un periodo de 12 meses o imposibilidad para dejar la medicación antianginosa intravenosa tras dos intentos en un periodo de 48 horas.



**Tabla V.4. Evaluación sesgos. Estudio Frazier 1999**

Dominio	Datos para valoración y comentarios	Valoración Riesgo de sesgo
Generación de secuencia aleatoria	Cita: aleatorización en una institución central con una razón 1:1	Bajo
Ocultamiento de asignación	Cita: aleatorización en una institución central con una razón 1:1 No se menciona ocultamiento.	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y personal sanitario	No descrito pero se permite crossover	Alto
Enmascaramiento de la evaluación de resultados	Se indica que la severidad de la angina la valora un evaluador independiente de manera enmascarada. Sin embargo no se presentan los resultados de la evaluación independiente, solo que “no mostraron diferencias significativas”.	Poco claro
Publicación selectiva de resultados	Se publican todos los resultados. Se presentan por intención de tratar y según tratamiento recibido.	Bajo
Datos incompletos sobre resultados	No.	Bajo
Otras fuentes de sesgo	Se permitió crossover del grupo tratamiento médico a RTML, (60 de 101 pacientes aleatorizados a tratamiento médico se pasaron a RTML).	Alto

**Tabla V.5. Evaluación sesgos Estudio: Huikeshoven 2003**

Dominio	Datos para valoración y comentarios	Valoración Riesgo de sesgo
Generación de secuencia aleatoria	Cita: aleatorización por pares. Comentario: no hay suficiente información.	Poco claro
Ocultamiento de asignación	Describe que cuando tienen dos pacientes que cumplen criterios de inclusión, se aleatorizan a una u otra intervención. Comentario: debe existir alguna forma de ocultamiento aunque no específica ninguna medida para ocultar la asignación. No hay suficiente información.	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y personal sanitario	Cita: el ensayo se define como abierto y sin cegamiento. Comentario: resulta probable que la valoración tanto de profesionales como de pacientes esté influida por la falta de cegamiento.	Alto
Enmascaramiento de la evaluación de resultados	Cita: el ensayo se define como abierto y sin cegamiento. Comentario: resulta probable que la clasificación de los resultados realizada por los evaluadores esté influida por la falta de cegamiento .	Alto
Publicación selectiva de resultados	La medida principal de resultado fué el cambio en calidad de vida entre el inicio del estudio y un año. Se publican los resultados completos.	Bajo
Datos incompletos sobre resultados	Imputación de datos faltantes en pocos pacientes (last observation carry forward). No hubo pérdidas en el seguimiento para evaluación a los 12 meses.	Bajo
Otras fuentes de sesgo	En la aleatorización, se ofreció la RTML a los pacientes asignados a tratamiento médico tras el año de seguimiento. Probablemente refuerza el sesgo debido a la falta de cegamiento.	Poco claro

**Tabla V.6. Evaluación sesgos Estudio: Jones 1999.**

Dominio	Datos para valoración y comentarios	Valoración Riesgo de sesgo
Generación de secuencia aleatoria	Cita: pacientes aleatorizados en dos grupos. No se puede saber si el método fue correcto	Poco claro
Ocultamiento de asignación	Cita: Aleatorización realizada por un grupo independiente de gestión de datos. No se puede saber si el método fue correcto	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y personal sanitario	No descrito	Alto
Enmascaramiento de la evaluación de resultados	Parcialmente	Poco claro
- Angina CCS	No descrita	Alto
- Índice de Bruce	Los resultados se enviaron a un laboratorio central para interpretación final y no conocían el grupo asignado	Poco claro
- Ecocardiograma	Los resultados se enviaron a un laboratorio central para interpretación final y no conocían el grupo asignado	Bajo
- Scan de talio	Los resultados se enviaron a un laboratorio central para interpretación final y no conocían el grupo asignado	Bajo
Otras fuentes de sesgo	No	

**Tabla V.7. Evaluación sesgos Estudio: Schofield 1999**

Dominio	Datos para valoración y comentarios	Valoración Riesgo de sesgo
Generación de secuencia aleatoria	Cita: Se generó una lista simple de aleatorización y fue guardada por el estadístico del ensayo.	Bajo
Ocultamiento de asignación	Cita: Sobres opacos sellados y numerados.	Bajo
Enmascaramiento de los participantes y personal sanitario	No descrito	Alto
Enmascaramiento de la evaluación de resultados	No descrito	Alto
Publicación selectiva de resultados	No	Bajo
Datos incompletos sobre resultados	No, el número de abandonos es bajo y las razones se detallan en el artículo.	Bajo
Otras fuentes de sesgo	No	Bajo



## Tesis doctoral

Autor: Eduardo Briones Pérez de la Blanca  
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Facultad de Medicina de Sevilla