

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía
Informe de evaluación**

**REVASCULARIZACIÓN
TRANSMIOCÁRDICA CON LÁSER**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Sevilla, diciembre 1999



**Luis Montoto 89, 4ªPlanta
41071 Sevilla
Teléfono 954558832, Fax 954558853
Email: aetsa@cica.es**

Informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) en el marco del "Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudio de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud", Proyecto de Investigación STPY 1202/99.

AUTORES: Soledad Benot López y Eduardo Briones Pérez de la Blanca.

DIRECCIÓN: Mercedes Loscertales Abril

DOCUMENTACIÓN: Antonio Romero Tabares

ASESORAMIENTO ESTADÍSTICO: Juan Ramón Lacalle Remigio.

Agradecemos especialmente la colaboración prestada para la realización de este informe a Jose Ramón Rueda y a las administraciones sanitarias que han facilitado información sobre la implantación de la tecnología.

ÍNDICE

1.- Introducción.....	7
1.1 ANTECEDENTES.....	7
1.2 JUSTIFICACIÓN DEL INFORME.....	8
2- Descripción de la técnica.....	8
2.1 Procedimiento quirúrgico.....	8
2.2 Tipos de láser.....	9
2.3 Medida de la perfusión miocárdica.....	10
2.4 Medida de la fracción de eyección ventricular.....	10
3- Objetivos.....	13
4- Metodología del informe.....	15
4.1 Revisión de la literatura:.....	15
4.3 Otros aspectos valorados en el informe.....	16
5. Estado actual del conocimiento sobre la seguridad, eficacia y efectividad.....	19
5.1 Revisión sistemática de la literatura. Resultados de la búsqueda.....	19
5.2 Evaluación de los Ensayos clínicos.....	21
5.3 Resultados.....	25
6- Estimaciones de impacto y de la implantación de la técnica en España.....	29
6.1. Impacto organizativo.....	29
6.2 Impacto económico.....	30
6.3 Impacto ético, social y legal.....	31
7- Conclusiones.....	33
8. Recomendaciones.....	35
9- Referencias.....	37

RESUMEN

La Revascularización transmiorcárdica con láser es una técnica propuesta para crear canales transmiorcárdicos como terapia opcional para pacientes con angina refractaria en grado III ó IV de la clasificación canadiense (CCS), no candidatos a otras técnicas convencionales de revascularización ni a trasplante cardíaco. Se han propuesto diversas hipótesis, pero el mecanismo de acción no es todavía bien conocido y se encuentra en discusión.

Esta tecnología ha sido evaluada previamente y se han publicado algunos informes de agencias AATM, CEDIT, CCOHTA anteriores a 1999, que sintetizan la información relevante disponible respecto a la descripción de los resultados de la intervención y los aspectos legales y económicos. A lo largo de 1999 se han publicado varios ensayos clínicos aleatorizados en revistas de alto impacto, con resultados contradictorios, lo que sugiere la necesidad de su evaluación.

Método

Hemos realizado una revisión sistemática de la literatura para responder a nuestras preguntas de investigación. Las bases de datos consultadas han sido Medline, Embase, HealthSTAR, Cochrane, así como los informes disponibles en INAHTA e informes de otras agencias, para los años 1996- 99

Resultados

Hemos analizado cuatro ensayos clínicos publicados en el año 1999, encontrando resultados controvertidos. Todos muestran una mejoría de la angina (definida como un descenso en II o más grados de la clasificación CCS) a los 3, 6 y 12 meses de la intervención en los pacientes sometidos a la intervención frente a los que continúan sólo con tratamiento médico. Este es el resultado principal medido por dos de los ensayos, mientras que para los otros dos, que presentan mejor calidad metodológica, es la mejora en la realización de la prueba de esfuerzo en los tiempos referidos. Este resultado en uno de ellos muestra un incremento en la duración del ejercicio en los pacientes revascularizados en todos los tiempos, mientras que en el otro no se observaron diferencias significativas a los 12 meses respecto al grupo de tratamiento médico. En el análisis de la mortalidad global no hay una ventaja significativa entre los pacientes que reciben RTML y los que reciben terapia médica, siendo la medida de riesgo global 1.06. La mortalidad perioperatoria es alrededor de un 3-5%. Se observa una mejora en la calidad de vida mayor en el grupo de pacientes revascularizados. No hay evidencia acerca de la mejora en la viabilidad o perfusión miocárdicas.

Conclusiones

No existe suficiente evidencia de que la RTML produzca más beneficios que riesgos en el conjunto de pacientes con angina refractaria. Existen indicios que abren nuevos campos de investigación, sobre que el efecto beneficioso podría ser mayor en pacientes con angina muy severa, sin otra alternativa de tratamiento, pero con función ventricular > 30% y miocardio viable.

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1 Antecedentes

En España, al igual que ocurre en otros países europeos y occidentales, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte, siendo dentro de ellas la cardiopatía isquémica una de las de mayor impacto sanitario, tanto en términos de incapacidad, defunciones y años de vida perdidos, como por el elevado consumo de servicios sanitarios. La tasa de morbilidad hospitalaria por enfermedad isquémica del corazón fue en 1995 de 285 ingresos por 100.000 habitantes, con una tendencia creciente, siendo más elevada en el grupo de otras formas de la enfermedad isquémica (191 por 100.000) que en el de infarto de miocardio.

A lo largo de las últimas décadas se han probado diversas intervenciones encaminadas a mejorar el riego sanguíneo del miocardio isquémico (1), siendo la cirugía de injerto aorto-coronario (2) uno de los hitos principales. En los años 70 se realizaron varios ensayos que mostraban mayor efectividad en términos de supervivencia y sintomatología sobre el tratamiento médico existente (3). En el año 1983, comienza a asociarse a la cirugía con injerto coronario la aplicación del láser como técnica de revascularización complementaria, realizándose, por tanto, con el corazón parado y con circulación extracorpórea. El láser se aplicaba a las regiones cardíacas que no podían revascularizarse adecuadamente con la cirugía. Posteriormente se utilizó un láser de mayor potencia que permitía la perforación de la pared ventricular con el corazón latiendo, sin necesidad de circulación extracorpórea. La técnica se desarrolló para tratar a pacientes con enfermedad avanzada, que muestran peor respuesta a la medicación y no son candidatos a las otras técnicas de revascularización porque las lesiones arterioscleróticas son demasiado difusas o distales.

En 1990 se realizó la primera Revascularización Transmiocárdica con Láser (RTML) como procedimiento único en humanos (4), indicado en los casos de angina refractaria y que será objeto de este informe. Existen otras técnicas revascularizadoras, en las que el láser es aplicado sobre el miocardio por medio de catéteres intravasculares, o de forma conjunta conjunta a otras intervenciones (by-pass o angioplastia) que no son objeto de este informe. El mecanismo exacto de acción se mantiene desconocido, habiéndose propuesto varias posibilidades como, efecto placebo, perfusión directa, denervación y angiogénesis.

Esta tecnología ha sido evaluada previamente y se han publicado algunos informes de agencias (AATM(1), CEDIT(5), CCOHTA(6)) anteriores a 1999, que sintetizan la información relevante disponible respecto a la descripción de los resultados de la intervención y los aspectos legales y económicos. En concreto, en el informe de la AATM (1996) se llama la atención sobre la rápida difusión que se ha realizado del procedimiento y su práctica en diversos centros hospitalarios del mundo así como la introducción de la tecnología en diversos centros españoles, con la creación de unas expectativas que han tenido amplia resonancia en los medios de comunicación. Entre las conclusiones se destaca el que no haya una evidencia clara sobre su eficacia y seguridad y las cuestiones éticas que puede plantear por la elevada mortalidad perioperatoria referida en algunas series (7-9) y por el elevado coste de la intervención. Las conclusiones de este informe coinciden básicamente con las de los informes elaborados por otras agencias y se consideran un punto de partida válido para este documento.

1.2 Justificación del informe

Este proyecto de evaluación surge del "Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Subsecretaría de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III para la evaluación y estudio de Técnicas y Procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud", para el desarrollo del Proyecto de Investigación STPY 1202/99 a desarrollar en la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). El tema fue seleccionado por el grupo de Evaluación de Tecnologías del CIT por el elevado grado de incertidumbre y su rápida difusión en el sistema sanitario español, como parte de la colaboración del Grupo de Trabajo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Consejo Interterritorial de Salud.

Aunque el informe se ha realizado en un breve plazo de tiempo (Octubre-Diciembre 1999), se ha tratado de aportar y sintetizar el máximo de información de calidad disponible que pueda ser útil en la toma de decisiones sobre cobertura de estos servicios. Esta limitación de tiempo y la complejidad del problema deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar sus resultados.

2- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

2.1 Procedimiento quirúrgico

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. Ésta se realiza de forma sincrónica con la onda Q del ECG, cuando el ventrículo está lleno de sangre y es eléctricamente refractario. Por medio de una ecocardiografía transesofágica (TEE) se valora la función ventricular y la coexistencia de una enfermedad valvular. El disparo del láser libera un pulso de energía de 15- 60 J, que producen unas burbujas en la cavidad ventricular, utilizadas como indicador en la ecocardiografía de que la pared ventricular ha sido atravesada y, por tanto, creados los canales. La energía necesaria para crear cada canal depende del grosor del miocardio y de la presencia de grasa, pero en general el número medio de canales creados por paciente es de 30- 40 y el pulso de energía oscila entre 25- 60 Julios.

La base histológica sobre la que algunos autores han sustentado la efectividad revascularizadora de la RTML es la existencia de sinusoides en el miocardio (7,11,12). Los sinusoides vasculares son considerados lagos microscópicos revestidos de endotelio con una membrana discontinua. Sin embargo, mientras la existencia de estos sinusoides en otros órganos está bien descrita, la presencia de estos en el miocardio esta discutida. La asunción de ésta, de forma similar a la existente en otras especies, ha llevado a considerar estas técnicas (como la acupuntura transmiocárdica o la RTML), que procuran abrir conducciones entre la sangre oxigenada del ventrículo y los espacios vasculares intramio-cárdicos como una forma de "reptilización del miocardio" (13). Alternativamente, también se ha propuesto como posible mecanismo de acción la aparición de cambios a largo plazo en forma de angiogénesis del miocardio a través de estos canales transmiocárdicos (14). Según esto aparecerían nuevos capilares, que a partir de los canales, invadirían el miocardio circundante, mejorando la vascularización. Este mecanismo, en teoría a más largo plazo, explicaría la mejoría en la perfusión descrita en algunos estudios con medicina nu-

clear (15). Estudios experimentales con canales no transmurales apoyarían este mecanismo de acción (14). La RTML, ya sea por perforación transmural, de epicardio a endocardio, o viceversa, procura aumentar la perfusión del miocardio afectado, por ello algunos autores proponen que los canales que comienzan en el endocardio son más efectivos que los que lo hacen en el epicardio (16)

En resumen, el mecanismo exacto por el que la RTML podría mejorar la perfusión no es todavía bien conocido y se encuentra en discusión.

2.2 Tipos de láser

Los láseres son caracterizados por el elemento activo (substancia contenida en la cavidad óptica) que puede ser:

- Dióxido de Carbono (CO₂)
- YAG (Yttrium- Aluminium- Garnet), de Holmio (Ho- YAG) o de Neodimio (Nd- YAG).
- una mezcla de Argón- Fluor o Xenón - Cloruro (Láser excimer)
- un semiconductor (diodo láser)
- otros

Cada láser tiene características diferentes adaptadas a ciertas indicaciones. Los láseres utilizados en la revascularización transmiocárdica son de CO₂, Ho- YAG y excimer (Xe- Cl).(5)

Las principales características de los láseres son:

- La longitud de onda: la del CO₂ 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 cardíaco; a la inversa, los de YAG o excimer, penetran más en los órganos. Por ser elevada en el de CO₂, 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 CO₂, fibra óptica para el Ho- YAG y el excimer.

Para el láser CO₂, sólo es posible la vía quirúrgica, mediante una pequeña toracotomía en el 5º espacio intercostal, sin circulación extracorpórea. Los canales son en la medida de lo posible 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 (riesgo de taponamiento).

Oferta industrial: existen cuatro láser para la RTML, uno de CO₂ (Heart Laser™ de la sociedad PLC) y dos láser Ho-YAG (Cardiogenesis distribuido por Boston Scientific, y Eclipse) y hay un láser excimer (Medlas).

El láser Ho-YAG de Cardiogenesis tiene la marca CE y ha solicitado su aprobación por la FDA.

El Heart Laser™ de la Sociedad PLC, obtuvo la marca CE en septiembre de 1995. Este certificado CE sólo hace referencia a la seguridad eléctrica, el funcionamiento del láser, su etiquetado y las instrucciones de utilización, no a su efectividad y seguridad clínica. El panel de expertos de la FDA, desfavorable al dispositivo en julio de 1997 ha emitido un informe favorable en abril de 1998 para la autorización de su lanzamiento al mercado (Trends, octubre 1997 y mayo 1998). Según PLC las ventajas de láser CO₂ para la RTML con relación a los otros tipos son: menor riesgo de arritmias, menores lesiones mecánicas o térmicas sobre los tejidos circundantes por una menor potencia de los impulsos (menor riesgo de explosiones).

Según el fabricante de láser CO₂, la zona necrosada es mayor pero sólo en los primeros días postoperatorios; está sincronizado con el ECG, por lo que carece de riesgos de arritmias inducidas; un 90% de los orificios se taponan en los cuatro primeros meses, por lo tanto lo importante no son estos, sino la reacción inflamatoria, que provoca una angiogénesis.(5)

2.3 Medida de la perfusión miocárdica

Previamente al procedimiento se deben diferenciar las áreas con perfusión miocárdica normal, las que presentan isquemia miocárdica irreversible y las denominadas áreas de miocárdio en hibernación, consideradas aquellas que presentan isquemia miocárdica severa pero viable, con alteraciones de la movilidad de la pared para delimitar así las áreas susceptibles de mejora con esta técnica.

Para valorar la perfusión miocárdica el preparado más utilizado es el talio-201. Su captación activa por las células normales del miocardio es proporcional al flujo sanguíneo regional. Las áreas de necrosis, fibrosis e isquemia muestran una reducción en la acumulación del marcador ("zonas frías"). La gammagrafía con talio-201 se suele utilizar para detectar la isquemia inducida por el ejercicio. El talio se inyecta por vía intravenosa en el momento de máximo ejercicio y se obtienen imágenes 5-10 minutos después en diversas proyecciones utilizando técnicas de imagen planar o la tomografía computarizadora con emisión monofotónica (SPECT). La gammagrafía con talio no distingue entre infartos antiguos o recientes, pero proporciona información pronóstica e identifica a los pacientes con mayor riesgo de morbimortalidad postinfarto. Actualmente se están utilizando otros agentes de perfusión como el tecnecio-99m Sesta-MIBI y el tecnecio- 99m teboroxima que ofrecen algunas ventajas sobre el talio (17).

También actualmente esta extendida la Ecografía con Dobutamina, que mide la existencia de cambios en la contractilidad de los segmentos ventriculares utilizados como indicadores de perfusión.

2.4 Medida de la fracción de eyección ventricular

Para medir función ventricular existen distintos procedimientos diagnósticos, como la ecocardiografía simple, la angiografía con radionúclidos (*Multiple Gated Acquisition Scanning- MUGA*) o la ventriculografía isotópica, en que se utiliza un radioisótopo, ^{99m}Tc, para crear una imagen de la sangre intravascular, tanto en reposo como bajo ejercicio. La información gammagráfica de cada ciclo permite obtener múltiples imágenes, cuyo análisis permite cuantificar la fracción de eyección del V.I, así como estudiar subjetivamente la

movilidad regional de la pared. Los segmentos que presentan descensos de dicha captación tras el estrés, que no lo habían hecho en reposo, se consideran defectos reversibles. Los defectos mostrados en reposo, y que, obviamente no muestran modificación en ejercicio, se denominan defectos fijos.

3- OBJETIVOS

General: Evaluar la efectividad y seguridad de la revascularización transmiocárdica con láser como alternativa a la terapia médica en pacientes con angina refractaria sin posibilidades de revascularización convencional.

Específicos:

- Sintetizar las pruebas científicas sobre la seguridad y efectividad de las aplicaciones del láser en técnicas de revascularización miocárdica.
- Analizar las repercusiones de la técnica sobre:
 - la salud de la población
 - la organización del sistema sanitario
 - aspectos éticos, legales y sociales
- Realizar una valoración económica y una estimación de los costes específicos por intervención
- Estimar el grado de desarrollo e implantación de la tecnología en España
- Describir las cuestiones médico legales derivadas del uso de la técnica
- Realizar recomendaciones sobre las posibilidades de aplicación en nuestro sistema nacional de salud.

4- METODOLOGÍA DEL INFORME

Este informe se ha basado principalmente en los trabajos previos realizados por Agencias de Evaluación de la red INAHTA, en la actualización de la revisión de la literatura y la contextualización de estos datos en el sistema sanitario español. Los detalles acerca de esta aplicación de la tecnología láser y las síntesis previas de evidencia científica son obtenidos fundamentalmente de los informes del CEDIT(5) y AATM (1) y de un informe de respuesta rápida realizado por AETSA a partir una pregunta sobre la utilidad de la técnica en un hospital andaluz en el que se estaba realizando con carácter experimental. A continuación se exponen los detalles metodológicos de la revisión sistemática realizada y del resto de fuentes de información.

4.1 Revisión de la literatura:

4.2.1. Estrategias de búsqueda y fuentes consultadas: Las fuentes primarias consultadas para la revisión de la literatura han sido: Medline, Embase (*Pharmacoeconomics and Disease management*), HealthSTAR. Fuentes secundarias: Biblioteca Cochrane, Bases de datos de INAHTA. Las estrategias búsqueda para los años 1996-99 en Medline y Embase, se presentan en el anexo 2. Adicionalmente, se examinaron y comprobaron las listas de referencia de los informes y revisiones recuperadas.

4.2.2. Criterios para la consideración de estudios: en función de las características del problema antes descritas, acotamos la revisión sistemática en lo referente a:

Tipo de intervención: Tratamiento transmiorcárdico revascularizador, especificado en apartado anterior, con láser de CO₂ ó Holmio-YAG frente a tratamiento médico.

Tipo de participantes: pacientes candidatos a esta técnica se consideran en general los que cumplen los siguientes criterios de inclusión: angina refractaria a tratamiento médico, grado III ó IV de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Anexo I), no candidatos a trasplante cardíaco ni a otras técnicas de revascularización (angioplastia o bypass) por alteración coronaria difusa o distal, con isquemia reversible y fracción de eyección ventricular $\geq 20\%$ (hay pequeñas variaciones según los autores).

Tipo de resultados:

- efectos adversos asociados a la intervención y complicaciones observadas (incluida mortalidad intra y perioperatoria).
- mejora en la supervivencia y/o disminución de la mortalidad global a un plazo mínimo de un año.
- modificación de la sintomatología anginosa según la clasificación de la CCS.
- modificación en la funcionalidad del paciente, medida por la prueba de esfuerzo o ergometría.
- mejora de la calidad de vida según cuestionarios genéricos o específicos de angina.
- modificación de la viabilidad y perfusión miocárdica.

Tipo de estudios: se seleccionaron sólo estudios con diseño experimental, como ensayos aleatorizados. Revisiones previas de buena calidad, como las realizadas anteriormente por otras agencias de evaluación han sintetizado la evidencia procedente de otros diseños de investigación.

Para la selección de publicaciones en la revisión se emplearon los siguientes criterios:

Criterios de exclusión:

- artículos de opinión, editoriales
- artículos en los que sólo se describan las características técnicas de la aplicación
- publicaciones en los que la aplicación de la técnica se haya realizado en fase de investigación experimental

Criterios de inclusión

- artículos que midan el efecto beneficioso o perjudicial de la intervención.
- artículos que describan la aplicación de la técnica, siempre que se valore en ellos algunos de los resultados descritos
- estudios que presenten los diseños referidos

4.2.3. Extracción de datos y análisis estadístico La evaluación de los ensayos se ha realizado atendiendo a las recomendaciones para publicación de ensayos aleatorizados (EAC) propuesta en el CONSORT Statement(10). Un resumen en forma de tabla de cada ensayo se presenta en el anexo 4.

Para la agregación estadística de los datos se ha estimado el valor de la odds ratio de Peto, y el intervalo de confianza al 95%. Este estimador se ha usado porque los resultados de los estudios se expresaban de forma dicotómica. El estimador de Peto asume que los resultados se adaptan a un modelo de efectos fijos. No se ha realizado un test estadístico formal para comprobar la homogeneidad, pero ésta puede asumirse dado que las características de los pacientes son muy parecidas entre los distintos estudios.

Los cálculos necesarios para el meta-análisis y los diagramas correspondientes se han realizado con el programa informático Revman versión 4.0.3., de la Colaboración Cochrane.

La eficacia de la técnica se valora mediante síntesis cuantitativa de los resultados obtenidos en mortalidad y modificación del grado de angina. El resultado de la prueba de esfuerzo sólo ha podido valorarse en un estudio, tras el adecuado proceso de selección y evaluación crítica.

4.3 Otros aspectos valorados en el informe

Además de los resultados mencionados en la revisión sistemática sobre efectividad y seguridad de la técnica, se han tenido en cuenta otros resultados de tipo organizativos que se incluyen en el apartado de estimaciones del impacto. Se ha valorado el impacto de esta intervención en el uso de recursos sanitarios, medido por el número de ingresos hospitalarios de causa cardíaca y por el uso de fármacos antianginosos. También en impacto organizativo incluimos el grado de desarrollo e implantación de la tecnología

en España obtenido a través de distintas fuentes, como los contactos realizados con motivo de un informe breve realizado previamente por AETSA, así como una encuesta realizada a las agencias de evaluación de otras comunidades autónomas solicitando la información disponible acerca de los profesionales y/o hospitales que utilizan algún láser, como técnica de revascularización .

En la medida del impacto económico incluimos la valoración económica y la estimación de los costes específicos por intervención realizada con motivo del citado informe de AETSA, que en parte sintetiza la información que procede de los informes del CEDIT(5) y la CCOHTA (6).

5. ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO SOBRE LA SEGURIDAD, EFICACIA Y EFECTIVIDAD.

5.1 Revisión sistemática de la literatura. Resultados de la búsqueda

El total de referencias obtenidas con la estrategia han sido 198 en Medline y 38 en Embase. Tras aplicar los criterios de exclusión y excluidos los duplicados, obtenemos un total de 58 artículos. En el Anexo 3 presentamos aquellos que fueron excluidos por haber sido utilizados en revisiones anteriores o carecer de diseño experimental y que no han sido utilizados para la realización de este informe.

De la búsqueda en HealthSTAR no se obtuvo ninguna referencia, que cumpliera los criterios de inclusión y no estuviera ya incluida en los anteriores. Los informes en curso de la base de INAHTA que respondieron a la pregunta trans\$ láser, se referencian en el anexo 4.

Se han sido localizados cinco artículos que responden a los criterios de inclusión como ensayos clínicos, pero una vez analizados y comparados en detalle, se ha considerado que dos de ellos son el mismo estudio (18) (19).

Previamente a la evaluación de estos ensayos, presentamos una tabla agrupando las características de la población incluida en cada uno.

Estudio	Allen	Frazier	Burkhoff	Schoffield
Intervención	Revascularización+tto médico continuado - tto médico continuado	Revascularización - tto médico continuado	Revascularización+tto médico continuado - tto médico continuado	Revascularización+tto médico continuado - tto médico continuado
Resultado principal ¹	Cambios en los síntomas de angina	Cambios en los síntomas de angina	Prueba de esfuerzo	Prueba de esfuerzo
Tamaño grupo RTML	132	91	92	94
Tamaño grupo control	143	101	90	94
Período de seguimiento	Doce meses	Doce meses	Doce meses	Doce meses
Defunciones grupo RTML	n.d. ²	13	5	10
Defunciones grupo control	n.d.	22	9	4
Abandonos grupo RTML	n.d.	4	9	6
Abandonos grupo control	n.d.	11	7	7
Cambios de grupo (cross-over)	32%	59.4%	0%	0%
Edad		61	64	61
Varones		20.8%	9%	88%
Angina III		69; 63	37;40	73;73
Angina IV		31;37	63;60	27;27

¹ Elegido para medir la eficacia de la técnica. Determinante en el diseño del estudio.

² No disponible

5.2 Evaluación de los Ensayos clínicos

ASIGNACIÓN DE PARTICIPANTES

	Schofield, 1999(20)	Burkhoff, 1999(21)	Allen, 1999(22)	Frazier, 1999(18)
Unidad de asignación	individual	individual	individual	individual
Proceso revisable del método de asignación	SÍ	NO CONSTA	NO CONSTA	NO CONSTA
Separación de generador y ejecutor de la asignación	SÍ	SI	NO CONSTA	SI
Encubrimiento	SÍ	SI	NO CONSTA	SI
Comparabilidad en la distribución de la población de los grupos	SÍ	SÍ	SI	SI
¿Especifican el método de asignación?	Sí, aleatorización simple	Sí, aleatorización en bloque, no detallada	Sí, aleatorización 1:1 en bloque de seis pacientes por centro	Sí, aleatorización 1:1, no suficientemente detallada

ENMASCARAMIENTO

	Schofield, 1999(20)	Burkhoff, 1999(21)	Allen, 1999(22)	Frazier, 1999(18)
Método de enmascaramiento	sin enmascaramiento	sin enmascaramiento	enmascaramiento parcial	sin enmascaramiento
¿Conocían los evaluadores la asignación de la intervención?	no consta	SÍ.	NO	SI

SEGUIMIENTO

	Schofield, 1999(20)	Burkhoff., 1999(21)	Allen, 1999(22)	Frazier, 1999(18)
Consta el número completo y flujo de pacientes por grupo de intervención	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Duración media del estudio.	1 AÑO	1 AÑO	1 AÑO	1 AÑO
¿Consta la fecha de comienzo y finalización de recogida de datos?	SI	NO CONSTA	SÍ	SÍ
¿Constan las causas de los abandonos?	SÍ	SÍ	NO	SÍ
¿Se permiten cambios del grupo de tratamiento?	NO	NO	SÍ	SÍ

APROXIMACIÓN AL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

	Schofield., 1999(20)	Burkhoff, 1999(21)	Allen, 1999(22)	Frazier, 1999(18)
Resultado (Outcome) principal definido a priori	BIEN DEFINIDO	BIEN DEFINIDO	BIEN DEFINIDO.	NO ESPECIFICADO
Principio de la intención de tratar para los análisis primarios	NO	NO	SÍ	SÍ
Justificación del cálculo de tamaño de la muestra	SÍ	SÍ	NO	NO

RESULTADOS

	Schofield, 1999(20)	Burkhoff., 1999(21)	Allen, 1999(22)	Frazier, 1999(18)
¿Técnicas analíticas apropiadas para medida del resultado principal?	SÍ	NO	DUDOSO	NO
Comparación de pérdidas y seguimientos	SÍ	NO	NO	NO
¿Constan los efectos adversos y se monitorizan por grupo de intervención?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

Puede comprobarse que los cuatro ensayos seleccionados para esta revisión se han publicado a lo largo de 1999, en parte tratando de superar los sesgos atribuidos a estudios anteriores. Un aspecto fundamental es la elección del resultado principal en cada uno de ellos, dada la controversia suscitada sobre cuál debe ser considerado de mayor validez para evaluar su eficacia. El uso de la clasificación del grado de angina CCS y las medidas de calidad de vida han sido criticadas por la elevada posibilidad de sesgos si no se realiza un adecuado enmascaramiento al observador y a los pacientes. La prueba de esfuerzo también presenta problemas en cuanto a la estandarización en este tipo de pacientes con un grado elevado de angina y a la significación clínica de diferentes grados de mejora.

Consideramos de interés señalar que en ningún estudio se ha intentado cegar a los pacientes respecto al tipo de intervención, por lo que existe un claro riesgo de sesgo de información, más acusado cuando se trata de medidas del grado de dolor. Este es un problema común en los ensayos sobre intervenciones quirúrgicas que no ha sido planteado adecuadamente en los estudios analizados y que, por tanto implican problemas de validez. En dos de ellos(20;21) se mide un resultado objetivable: la ergometría, y en los otros (22)-(18) el grado de angina, cuya medida está mucho más sujeta a la subjetividad. De hecho el Manual Cochrane(23) de revisiones sistemáticas recomienda excluir de la revisión aquellos ensayos que, cuando se evalúan medidas subjetivas como el dolor, no realizan el cegamiento de los pacientes. Aunque ninguno hace dicho cegamiento, se han agrupado los resultados de todos los ensayos para tener alguna estimación del efecto. Debe tenerse en cuenta que la reducción en dos niveles del grado de angina resulta sustancialmente inferior en el ensayo con mejores características metodológicas.

Por otro lado, podría existir también un importante sesgo de realización en aquellos estudios que permiten el paso del grupo de tratamiento médico al de revascularización. Algunos autores(24) consideran este paso como un incentivo que se ofrece a los pacientes en caso de fracaso de la terapia médica, introduciendo un claro sesgo al considerar a priori la RTML como terapia superior.

En general no existe cegamiento para la evaluación de la angina, ya que, aunque unos evaluadores realizan una valoración de la misma de forma ciega, los investigadores conocen la asignación, y los resultados presentados son los de estos. Aunque los autores reflejan un acuerdo importante entre ambos resultados, no se especifica en qué casos existió acuerdo en la mejora de la angina. Ello unido a que la angina es un síntoma subjetivo, y que la toracotomía posee un efecto placebo que no debe ser subestimado, incrementa sensiblemente la probabilidad de sesgo. Todos están de acuerdo en la mejoría de la angina a los doce meses del seguimiento, pero en las medidas de otros resultados objetivables hay discrepancias. Sólo uno ensayo resulta válido para la prueba de esfuerzo(20), el cual no observa diferencias entre los dos grupos comparados y uno de ellos (18) defiende la mejoría de la perfusión miocárdica.

En el seguimiento de los pacientes, las pérdidas y abandonos que se producen disminuyen el tamaño global de cada estudio, rebajando su correspondiente potencia estadística. Solamente en un estudio(21) se aumentó el tamaño de la muestra inicialmente calculado para tratar de compensarlos. Así mismo, dichos abandonos repercuten sobre la validez del estudio, porque pueden alterar los beneficios de la aleatorización. Aunque esto último se puede contrarrestar aplicando el principio de intención de tratar de un modo estricto, ese no ha sido el enfoque que han aplicado los autores de los cuatro estudios incluidos en esta revisión.

5.3 Resultados

Los resultados se presentan tal como se describen en la publicación original sin que los autores del informe hayan introducido modificación alguna. En estos resultados no incluyen aquellos pacientes que abandonaron el estudio, al no haberse incluido el análisis por intención de tratar.

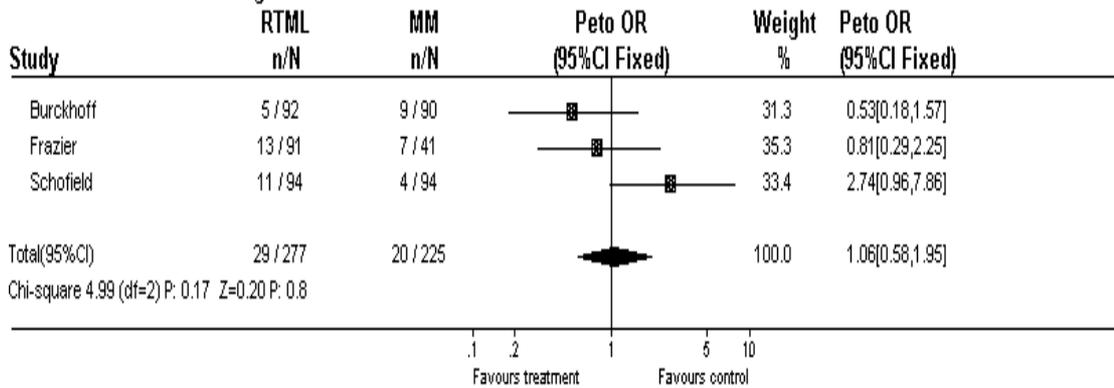
Mortalidad global

En el diagrama se presentan los resultados acerca de la mortalidad por todas las causas a los 12 meses, incluyendo tanto las muertes perioperatorias como las posteriores, para proporcionar una aproximación al posible efecto de la técnica sobre la supervivencia de estos pacientes. Se excluye el ensayo de Allen por falta de datos aportados en la publicación.

Globalmente no hay una ventaja significativa entre los pacientes que reciben RTML y los que reciben terapia medica, siendo la medida de riesgo global 1.06 (IC 95%:0.58-1.95). Se aprecia que existe heterogeneidad de los resultados entre los distintos estudios.

Comparison: 02 Mortalidad

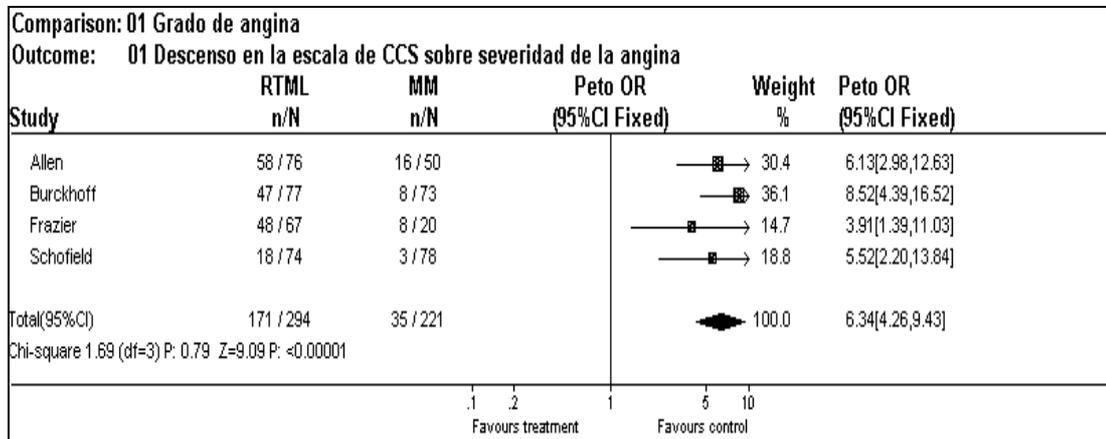
Outcome: 03 Mortalidad global



Modificación de la sintomatología anginosa

La mejoría es definida a priori como un descenso de dos niveles o más en la escala de la Canadian Cardiovascular Society (CCS). Todos los pacientes incluidos están en grado III ó IV. El metaanálisis sobre estos resultados, muestra un efecto beneficioso para aquellos pacientes que reciben la RTML en comparación con los pacientes que reciben terapia médica. En el gráfico siguiente se recogen los resultados de cada estudio y del metaanálisis.

En el gráfico podemos observar cómo el riesgo relativo de padecer angina grado III-IV es muy superior en el grupo con tratamiento médico al cabo de un año.



Modificación de la prueba de esfuerzo

No se ha realizado síntesis de esta variable, pero a continuación exponemos los expresados por los autores

- Schofield,1999(20); mide prueba de esfuerzo, como medida de resultado principal, según el protocolo modificado de Bruce en el que la intensidad del ejercicio es incrementada cada 3 minutos . La diferencia en el tiempo de ejercicio entre los dos grupos fue de 43 seg. (CI -5 a 91) a los 3 meses, 36 s (CI- 7 a 83) a los 6 meses y 40 s (CI- 15 a 94) a los 12 meses, no resultando en ningún caso significativa.

- Burkhoff, 1999(21);analiza este resultado como principal, y diseña el estudio para detectar una diferencia en el test de esfuerzo según protocolo modificado de Bruce, de 60 segundos de mediana, considerada por ellos clínicamente importante. Según esto obtienen una mejora en la duración del ejercicio en los pacientes revascularizados en todos los puntos de medición. Más del 50% de los del grupo MM tuvieron descenso en la tolerancia al ejercicio en todos los tiempos. Las técnicas estadísticas expuestas en este ensayo no permiten valorar adecuadamente la modificación producida en el resultado de la prueba de esfuerzo. Por ello los resultados de ambos ensayos no pueden ser comparados.

- Allen, 1999(22); observó mayor tolerancia al ejercicio en el grupo de revascularizados a los doce meses. Dado que la prueba de esfuerzo no fue uno de los objetivos del estudio y de que se incorporó su medida tras el reclutamiento de los primeros 160 pacientes, este estudio se descarta para la síntesis de evidencia.

Calidad de vida

La medida de la calidad de vida es considerada de gran interés en la medición de resultados(24) en la RTML y es utilizada en la mayoría de los estudios clínicos sobre efectos terapéuticos de procedimientos útiles para mejorar la angina.

- Allen, 1999(22); utiliza la escala *Duke Activity Status Index* para medida de capacidad funcional, obteniendo mayor puntuación en la escala de calidad de vida en el grupo de RTML .
- Burkhoff, 1999(21) ; refiere un aumento constante en el índice de calidad de vida en el grupo de revascularizados, según el cuestionario de Seattle.
- Frazier, 1999 (18); según el cuestionario de SF-36 presentaron mayor mejora de la calidad de vida el grupo de revascularizados (38% frente a 6%)

Viabilidad y perfusión el miocardio:

- Schofield,1999(20) en ambos grupos el número de lugares con isquemia reversible descendió (sin diferencias significativas entre los grupos) y el número con irreversibles aumentó. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo no mejoró según el MUGA
- Allen, 1999(22); no hubo diferencias significativas en la medida de perfusión miocárdica entre los grupos según el test de estrés con talio- dipiridamol. No se observó correlación entre la angina y la exploración con talio.
- Burkhoff, 1999(21) ; la revascularización no influyó en la perfusión miocárdica. La fracción de eyección no presentó cambios significativos entre ambos grupos según el test de estrés con talio- dipiridamol
- Frazier, 1999 (18); observó que en el grupo de revascularización la isquemia reversible descendió significativamente más en todos los tiempos que en el grupo de tratamiento médico. El número de defectos fijos, no presentó diferencias.

Complicaciones y efectos adversos.

- Schofield,1999(20); el 68% de los pacientes tuvo al menos una complicación (33% complicaciones respiratorias, 15 % arritmias, 12 % insuficiencia ventricular izquierda con respuesta a incremento de diuréticos)
- Allen, 1999(22); 10% arritmias auriculares, 10% hipotensión, 12 % arritmias ventriculares, 6% IAM, 4% insuficiencia cardíaca congestiva, 3% insuficiencia respiratoria
- Burkhoff, 1999(21); incidencia de efectos adversos en el grupo de RTML (vs. MM): angina inestable 37 (69), fallo cardíaco o disfunción ventricular izquierda 25(10), IAM 14 (8), arritmias 11 (10), otras alteraciones cardiovasculares 11 (12), trastornos tromboembólicos 9 (3), insuficiencia respiratoria 3 (1) , neumonía 5 (1), celulitis 4 (0) y parálisis del nervio frénico 3 (0).
- Frazier, 1999(18); en los primeros 30 días tras la revascularización, el 7% tuvo IAM, el 11% ICC, el 8% arritmia ventricular y el 1% angina inestable (en total el 27% presentó alguna complicación)

Mortalidad perioperatoria

Cabe destacar que la mortalidad perioperatoria publicada en los ensayos ha descendido de forma importante respecto de estudios anteriores no aleatorizados (7-9), que referían incidencias de 9-12%.

Ensayo	RTML . Mortalidad perioperatoria.n (%)	N (excluidos pérdidas y abandonos)
Frazier, 1999	3 (3.5)	87
Burkhoff, 1999	1 (1.2)	83
Schofield,1999	5 (5.5)	90

6- ESTIMACIONES DE IMPACTO Y DE LA IMPLANTACIÓN DE LA TÉCNICA EN ESPAÑA.

6.1. Impacto organizativo

Los resultados organizativos expuestos por los autores, en los términos definidos en la metodología son:

- Schofield, 1999(20); media de estancia hospitalaria para el grupo de RTML fue de 10.5 (SD 5.2), 1.5 antes de la intervención y 1.5 en una UCI tras la revascularización. Hubo menos ingresos hospitalarios por angina inestable en el grupo RTML, pero no hubo diferencias significativas en la tasa media de ingresos entre ambos grupos. El uso de antagonistas del calcio descendió del 93% al 85% a los doce meses en el grupo RTML, y ascendió del 94% al 100% en los pacientes con tratamiento médico y el consumo de nitratos igualmente descendió (86- 69%) en el primer año en el grupo de revascularizados y ascendió (79- 82%) en el segundo grupo

- Allen, 1999(22), el período libre de reingresos por causa cardíaca fue significativamente mayor en RTML (54% vs. 31%, $p < 0.001$). La tasa de uso de antagonistas del calcio a los 12 meses fue menor en los pacientes revascularizados (46%, frente a 76% en el grupo MM). De forma similar los beta bloqueantes se redujeron o interrumpieron en el 39% de los revascularizados, frente al 17% en el grupo de tratamiento médico. No se observó diferencia significativa en el consumo de nitratos.

- Burkhoff, 1999 (21); el número de episodios de angina inestable que requirió hospitalización fue mayor en el grupo tratado médicamente. La frecuencia de uso de medicación cardioactiva era similar en ambos grupos y hubo pocos cambios durante el estudio

- Frazier, 1999 (18); ingreso hospitalario por causa cardíaca, 2% en el grupo RTML, 69% en el grupo MM

Parece haber un descenso en reingresos hospitalarios por angina inestable y reducción de la medicación antianginosa en los revascularizados.

Esta terapia quirúrgica se realiza en las unidades de cirugía cardiovascular y/o servicios de hemodinámica, sin circulación extracorpórea. Como posibles receptores posteriores de los pacientes figuran las unidades de cuidados intensivos y los servicios de cardiología para envío de pacientes y posterior recepción para seguimiento.

En un centro de Andalucía en el que se viene realizando esta técnica se han intervenido 12 pacientes en un periodo de algo más de un año, seleccionados mediante un protocolo bastante restrictivo. Teniendo en cuenta que a este centro se han referido pacientes de otros hospitales andaluces, podemos tener una aproximación al posible número de técnicas³

³ Olalla, E. Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario "Virgen de la Victoria" Experiencia en la Revascularización Transmiocárdica con Láser de CO₂

En España, conocemos la existencia de algunos equipos cardiovasculares que disponen de un equipo de RTML (sea láser CO₂ o láser Ho:YAG). La experiencia de estos grupos es relativamente escasa y desconocemos si su práctica se inscribe en el registro internacional TMR que hasta fechas muy recientes se desarrollaba desde el Papworth Hospital.

Conocemos la experiencia de los grupos españoles referidos a continuación. De los que no incluimos referencia tenemos información por medio de la agencia de evaluación de su comunidad autónoma, pero desconocemos resultados.

- Guindo J. et al., Servicio de Cardiología, Cirugía Cardíaca. Clínica Quirón. Barcelona. (26)
- García Corrales et al., Departamento de Medicina y Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.(27)
- Olalla E. et al., Hospital Virgen de la Victoria. Málaga
- Josa M, *Institut de Malalties Cardiovasculars de l'Hospital Clinic Provincial* de Barcelona
- Policlínica de Guipúzcoa, San Sebastián.
- Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

6.2 Impacto económico

Sería importante si se introdujera como terapia alternativa para todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión. Tendría un impacto más moderado si su introducción fuera muy selectiva y bajo protocolo de investigación. Los equipos de láser son costosos, especialmente el láser de CO₂, habiendo surgido como alternativa el láser Ho:YAG, que resulta más barato y puede aplicarse por vía percutánea. (28) A continuación exponemos los datos obtenidos de la valoración económica para el láser CO₂.

Coste total de la adquisición. Según la CCOHTA (1998), el aparato cuesta en Canadá 400.000 \$ (61.600.000 pesetas) y los fungibles por cada procedimiento 1.500 \$ (231.000 pesetas). PLC, la empresa vendedora acepta contratos por los cuales la instalación del aparato sería 25.000 \$ (3.850.000 pesetas) y un coste extra por cada procedimiento de 3.500 \$ (539.000 pesetas).

Según CEDIT (1998) el precio de mercado estaría en torno a los 4,2 millones de francos franceses (106.537.200 pesetas) y el coste extra por procedimiento sería de 7.500 francos franceses (190.245 pesetas). El contrato de mantenimiento sería del 6% del precio de mercado (252.000 FF, 6.392.232 pesetas). Habría también una opción de leasing, a 890.000 FF por año, 22.575.740 pesetas. La empresa facilita también posibles fórmulas más baratas en concepto de promoción de la investigación clínica en esta área.

En la tabla siguiente se muestran una estimación de los costes específicos de utilización del aparato de láser de CO₂ por cada intervención de revascularización, partiendo de la hipótesis de un centro que tuviera el aparato en leasing anual por 22.575.740 pesetas y unos costes por fungible específico por caso de 190.245 pesetas.

Nº anual de intervenciones	Coste total en tecnología láser por caso	Coste en equipo por caso	% equipo láser sobre total de la técnica láser
12	2.071.557	1.881.312	90,82
24	1.130.901	940.656	83,18
36	817.349	627.104	76,72
48	660.573	470.328	71,20
60	566.507	376.262	66,42
100	416.002	225.757	54,27

Se observa que el coste medio por paciente, solo de la utilización del láser, varía mucho según el nivel de utilización del aparato.

A esos costes de equipamiento y fungibles específicos habría que añadir otros costes:

- los de la operación quirúrgica, que dura en torno a las dos horas y no requiere circulación extracorpórea.
- los de la estancia hospitalaria, que está como media en torno a los 9 días.
- los de las pruebas de seguimiento y controles específicos de la RTML.
- estimación de posibles ahorros que puedan derivarse.

Podría ahorrarse dinero de darse una menor tasa de ingresos hospitalarios y un menor consumo de fármacos antianginosos en los sobrevivientes.

Según datos de COAN los costes medios de un ingreso hospitalario por angina de pecho en Hospitales del S.A.S. se situarían en torno a las 243.000 pesetas, y la estancia media de ese proceso estaría en torno a los 8 días.

6.3 Impacto ético, social y legal

Como técnica de investigación, hay que considerar los principios éticos y legales de investigación en humanos, así como la necesaria homologación de los equipos. El equipo láser CO₂ dispone de marca CE de acuerdo con el cumplimiento de algunos de los anexos de la directiva comunitaria sobre la comercialización de productos implantables. Es llamativo el desigual grado de rigor entre los EEUU donde solo está permitida la investigación y la CE a la hora de permitir la comercialización de ciertos productos sanitarios. (28)

En España, la ley del medicamento de 20 de diciembre de 1990, faculta al gobierno para determinar aquellos productos sanitarios que debían ser autorizados, homologados o certificados por el estado, dependiendo de su especial riesgo o trascendencia para la salud. El real decreto 414/1996 de 1 de marzo (BOE 24 de abril de 1996), que regula los productos sanitarios, desarrolla las leyes anteriormente citadas y traslada a la legislación española la Directiva comunitaria 93/42/CEE de 14 de junio de 1993 relativa a productos sanitarios. Según la Directiva los productos sanitarios deben cumplir unos requisi-

tos especiales dependiendo del grado de riesgo que supongan al aplicarse al enfermo, que se categorizan en cuatro clases, I, IIa, IIb y III. Cualquier láser de aplicación en revascularización se considera de clase III, por lo que es necesaria una autorización previa y explícita de su conformidad.

Hay que considerar, que el real decreto 63/1995 (BOE 10 de febrero de 1995) de ordenación de las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de salud 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, conservación o mejora de la esperanza de vida, autosuficiencia y eliminación o eliminación del dolor o sufrimiento.

Los controvertidos resultados en eficacia y elevada incidencia de mortalidad perioperatoria y de efectos adversos referidos en alguna series, frente a la ausencia de alternativas en algunos pacientes, plantea cuestiones éticas, tanto en la decisión global como en la elección de los pacientes concretos.

7- CONCLUSIONES

- De la revisión de la literatura realizada no se deduce que exista suficiente evidencia científica sobre la efectividad de la RTML en el conjunto de pacientes para los que se ha propuesto la técnica.
- No se produce mejoría en la mortalidad global entre los pacientes revascularizados y los que continuaron tratamiento médico a los 12 meses, según el metaanálisis realizado.
- En todos los estudios se publica mejora del grado de angina (descenso de al menos dos niveles de la CCS) a los 12 meses en los enfermos sometidos a terapia revascularizadora. La magnitud de este efecto es distinta entre estudios y debe valorarse teniendo en cuenta la probabilidad de sesgo introducida por la ausencia de enmascaramiento en los investigadores y en los pacientes.
- No hay suficiente evidencia para afirmar que existe mejora en la realización de la prueba de esfuerzo o ergometría. En el único estudio que valoró este resultado adecuadamente no se encontraron diferencias a los 12 meses.
- Los ensayos que miden calidad de vida, refieren una mejora de la misma a los 12 meses en los pacientes intervenidos, aunque pueden estar sujetos al mismo tipo de sesgos que en el caso de la valoración de la angina .
- No hay evidencias que indiquen la existencia de mejoras en la viabilidad o perfusión miocárdicas.
- La mortalidad periperatoria sigue siendo considerable (3-5 %), aunque se ha observado un descenso en los últimos estudios publicado respecto de las series anteriores. Las complicaciones más frecuentemente observadas tras la revascularización han sido arritmias, insuficiencia cardíaca e insuficiencia respiratoria.
- De las conclusiones anteriores puede deducirse que no existe suficiente evidencia de que la RTLM produzca más beneficios que riesgos en el conjunto de pacientes con angina refractaria. Existen indicios que abren nuevos campos de investigación, sobre que el efecto beneficioso podría ser mayor en pacientes con angina muy severa, sin otra alternativa de tratamiento, pero con función ventricular > 30 % y miocardio viable.

8. RECOMENDACIONES

- Su utilización en el Sistema Nacional de Salud debe reducirse a protocolos de investigación o de uso tutelado, circunscrita en todo caso a pocos centros con capacidad para garantizar estándares elevados de calidad y de cumplimiento de las condiciones de indicación y de registro y que su práctica pudiera inscribirse en un registro internacional.
- Dada la incertidumbre aún existente y la rápida evolución de las tecnologías en este campo, sería aconsejable someter este informe a revisión externa por expertos y repetir la evaluación en un plazo no muy dilatado.

9- REFERENCIAS

- (1) Pons JMV. La Revascularización Transmiocárdica con Láser. Servei Catala de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona: Agencia d'Avaluació de Tecnologia Médica, 1996.
- (2) Favarolo RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 1968; 5:334-339.
- (3) Frie RL. Randomized trials in coronary artery bypass surgery. *Progr Cardio Dis* 1987; 30:1-22.
- (4) Mirhoseini M, Cayton M, Shegilkar S. Transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1994; 1A:484.
- (5) Pauchard- Civadier MS. Revascularisation Transmyocardique par Laser. París.: CEDIT. Assistance Publique Hopitaux de Paris, 1998.
- (6) Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. CCOHTA. The Heart Laser™. Transmyocardial revascularization treatment of angina pectoris. Issues in emerging Health Technologies. Ottawa: CCOHTA, 1998.
- (7) 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 used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:645-653.
- (8) Nagele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rodiger W. Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 1998; 19:1525-1530.
- (9) Burns SM, Sharples LD, Tait S, Caine N, Wallwork J, Schofield PM. The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J* 1999; 20:31-37.
- (10) The Standards of Reporting Trials Group. A proposal for Structured Reporting of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 1994; 272:1926-1931.
- (11) Mirhoseini M, Fisher JC. Myocardial revascularization by laser: a clinical report. *Lasers Surg Med* 1983; 3:241-245.
- (12) Cooley DA. Limited access myocardial revascularization. A preliminary report. *Tex Heart Inst J* 1996; 23:81-84.
- (13) Figuera AD La revascularización transmiocárdica o la reptilización del miocardio: una nueva esperanza. *An R Acad Nac Med Madr* 1994; 111:711-718.
- (14) 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; 93:143-152.
- (15) Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW et al. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:791-797.

- (16) Yano OJ, Bielefeld MR, Jeevanandam V, Treat MR, Marboe CC, Spotnitz HM et al. Prevention of acute regional ischemia with endocardial laser channels. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:46-53.
- (17) Come PC, Lee RT, Braunwald E. Métodos no invasores de exploración cardíaca. Radiología, ecocardiografía y técnicas de isótopos radiactivos. Harrison. Principios de Medicina Interna. XIII edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1994.
- (18) Frazier OH, March R, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1021-28.
- (19) March RJ. Transmyocardial laser revascularization with the CO2 laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11:12-18.
- (20) 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. *Lancet* 1999; 353:519-524.
- (21) Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC et al. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. ATLANTIC Investigators. Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison. *Lancet* 1999; :885-890.
- (22) Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999; 341:1029-1036.
- (23) Manual de la Colaboración Cochrane (versión española de "The Cochrane Collaboration Handbook"). (actualización en Septiembre 1997). 1999. Sabadell: Centro Cochrane Español; 1998.
- (24) Hillis LD. Transmyocardial Laser Revascularization (Editorial). *N Engl J Med* 1999; 341:1075-1076.
- (25) Marín León I, de Villar Conde E, Lacalle Remigio JR, Briones Pérez de la Blanca E. La medición de resultados. En: Smith Kline Beecham, editor. Evaluación de la calidad de la asistencia sanitaria. 1997: 103-118.
- (26) Guindo J, Montiel J, Ramírez I, Margarit L, Casas I, Martínez R et al. Revascularización transmiocárdica con láser. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 Suppl 3:93-98.
- (27) Garcia Corrales F, Garcia-Rubira JC, Font JI, Berjillos M, de la MM, Clavero J et al. Transmyocardial revascularization with holmium laser. *Cardiology* 1998; 90:187-194.
- (28) Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CIT). Ficha Técnica Nº 97.4: Procedimientos de revascularización coronaria: Revascularización transmiocárdica con láser. Madrid: CIT, 1998. Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS): Fichas Técnicas. (No publicado)

ANEXOS

ANEXO 1

Escala de dolor anginoso según la Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Grado I: La actividad física ordinaria no provoca angina (no hay síntomas anginosos al caminar o subir escaleras; la angina sólo aparece con el ejercicio que supone un gran esfuerzo o duradero, ya sea en el trabajo o en las actividades recreativas).

Grado II: Ligera limitación en las actividades ordinarias: la angina aparece al caminar o al subir escaleras rápidamente o después de las comidas, con frío o viento, bajo estrés emocional o sólo durante las primeras horas después de levantarse, caminar más de dos bloques o subir más de un tramo de escaleras ordinarias a paso normal y en condiciones normales.

Grado III: Limitación marcada de la actividad física ordinaria: la angina aparece al caminar uno o dos bloques o subir un tramo de escaleras ordinarias a paso normal y condiciones normales.

Grado IV: Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad sin incomodidad; los síntomas anginosos pueden estar presentes en reposo.

ANEXO 2

Estrategias de búsqueda.

MEDLINE

1. "Laser-Surgery"/ all subheadings
2. "Myocardial-Revascularization"/ all subheadings
3. ((Transmyocardial or myocardial) with laser with revascularisation) in TI
4. (#1 and #2) or #3

EMBASE

1. "Laser-Surgery"/ all subheadings
2. ((Transmyocardial or myocardial) with laser with revascularisation) in TI
3. "heart-muscle-revascularization"/ all subheadings
4. explode "laser"/ all subheadings
5. #2 or (#3 and (#1 or #4))

ANEXO 3

- Agarwal R, Ajit M, Kurian VM, Rajan S, Arumugam SB, Cherian KM. Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:432-436.
- Al Sheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD et al. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999; 100:135-140.
- Allen KB, Dowling RD, Heimansohn DA, Reitsma E, Didelot L, Shaar CJ. Transmyocardial revascularization utilizing a holmium:YAG laser. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14 Suppl 1:S100-S104.
- Bhargava B, Kornowski R, Kent KM, Leon MB. Current status of percutaneous transmyocardial revascularisation. *Indian Heart J*; 1998 50/SUPPL. 1:-137.
- Burkhoff D, Wesley MN, Resar JR, Lansing AM. Factors correlating with risk of mortality after transmyocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:55-61.
- Diegeler A, Schneider J, Lauer B, Mohr FW, Kluge R. Transmyocardial laser revascularization using the Holmium-YAG laser for treatment of end stage coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:392-397.
- Donatelli F, Triggiani M, D'Ancona G, Blasio A, Santoro F, Marchetto G et al. Transmyocardial laser revascularization in patients with peripheral coronary atherosclerosis. Indications and preliminary results. Rivascolarizzazione transmiocardica laser in pazienti con coronarosclososi periferica. Indicazioni e risultati preliminari. *G Ital Cardiol* 1997; 27:430-435.
- Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE, Clements F, Coleman RB, Ryan T. Improvement in inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography after transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:607-612.
- Dowling RD, Petracek MR, Selinger SL, Allen KB. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation* 1998; 98(19 Suppl):II73-II75.
- Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Radovancevic B, Cihan HB, March RJ, Mirhoseini M et al. Transmyocardial laser revascularization in allograft coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1138-1141.
- Frazier OH, Kadipasaoglu KA. Transmyocardial laser revascularization as a new therapeutic option for refractory coronary artery occlusive disease. *Eur Heart J*; 1998 19/10(1420).
- Funck RC, Rybinski L, Konig H, Welzel K, Holland A, Ketteler K et al. Patients' profiles in end stage coronary artery disease. Indications for treatment with transmyocardial laser revascularisation. *Herz* 1997; 22:190-197.
- Garcia CF, Garcia-Rubira JC, Font JI, Berjillos M, de la MM, Clavero J et al. Transmyocardial revascularization with holmium laser. *Cardiology* 1998; 90:187-194.
- Gassler N, Stubbe HM. Clinical data and histological features of transmyocardial revascularization with CO₂-laser. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:25-30.

- Gassler,N.; Wintzer,H.O.; Stubbe,H.M.; Wullbrand,A.; Helmchen,U. (1997) Transmyocardial laser revascularization. Histological features in human nonresponder myocardium *Circulation* 95 : 371- 375
- Grocott,H.P.; Amory,D.W.; Lowry,E.; Newman,M.F.; Lowe,J.E.; Clements,F.M.(1997) Cerebral embolization during transmyocardial laser revascularization. *J Thorac.Cardiovasc.Surg* 114 :856- 858
- Guindo J, Montiel J, Ramirez I, Margarit L, Casas I, Martinez R et al. Transmyocardial revascularization with laser
Revascularización transmiocárdica con láser. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 Suppl 3:93-98.
- Horvath KA. Clinical studies of TMR with the CO2 laser. *J Clin Laser Med Surg* 1997; 15:281-285.
- Hughes GC, Abdel aS, Biswas SS, Landolfo KP, Lowe JE. Transmyocardial laser revascularization: experimental and clinical results. *Can J Cardiol* 1999; 15:797-806.
- Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, Coleman RB, Donovan CL. Diagnosis, incidence, and clinical significance of early postoperative ischemia after transmyocardial laser revascularization. *Am Heart J* 1999; 137:1163-1168.
- Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, Coleman RB, Donovan CL. Perioperative morbidity and mortality after transmyocardial laser revascularization: incidence and risk factors for adverse events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1021-1026.
- Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller CC, III, Sapire KJ, Burkhoff D et al. Holmium:YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1596-1601.
- Krabatsch T, Schaper F, Tambeur L, Leder C, Thalmann U, Hetzer R. Histomorphology after transmyocardial laser revascularization
Histomorphologie nach transmyokardialer Laserrevaskularisation. *Herz* 1997; 24:205-210.
- Krabatsch T, Tambeur L, Lieback E, Shaper F, Hetzer R. Transmyocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 4:64-71.
- Krabatsch T, Tambeur L, Lieback E, Hetzer R. Secondary transmyocardial laser revascularization in the treatment of end-stage coronary artery disease. *J Card Surg* 1998; 13:93-97.
- Kruse T, Hoffken H, Moosdorf R, Bethge C, Maisch B. [Transmyocardial laser revascularization and rehabilitation]
Transmyokardiale Laserrevaskularisation und Rehabilitation. *Herz* 1997; 22:211-216.
- Li Z, Ren LJ, Wang B, Xu WT, Li GY. Transmyocardial laser revascularization as sole therapy in coronary disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*; 1998 7/1(23-26):-26.
- Lutter G, Saurbier B, Nitzsche E, Kletzin F, Martin J, Schlensak C et al. Transmyocardial laser revascularization (TMLR) in patients with unstable angina and low ejection fraction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:21-26.
- Lutter G, Frey M, Saurbier B, Nitzsche E, Hoegerle S, Brunner M et al. [Treatment strategies in therapy refractory angina pectoris: transmyocardial laser revasculariza-

tion]

Behandlungsstrategien bei therapierefraktärer Angina pectoris: Transmyokardiale Laserrevaskularisation. *Z Kardiol* 1998; 87 Suppl 2:199-202.

- Lynn-McHale,D.J.; Hambach,C.; Carter,T.; Carbone,K (1998). Transmyocardial revascularization. *J Cardiovasc Nurs* 12 : 17-28
- Manjunath BV, Mullasari SA, Jaiswal PK, Faizal A, Agarwal R, Cherian KM et al. Intermediate-term follow-up after transmyocardial laser revascularisation. *Indian Heart J* 1999; 51:55-58.
- Mehan C, Hayden A. Transmyocardial revascularization: a case study. *Crit Care Nurs Q* 1998; 20:60-63.
- Memon F, Moinuddin M, Qureshi S, Nassar B, Jabbad H, Raffa H. Early experience with transmyocardial laser revascularization. *JPMA J Pak Med Assoc* 1998; 48:329-331.
- Milano A, De Carlo M, Pratali S, Barzaghi C, Nardi C, Paterni G et al. [Transmyocardial revascularization with a holmium laser: preliminary results] Rivascolarizzazione transmiocardica con laser ad olmio: risultati preliminari. *G Ital Cardiol* 1997; 27:1011-1018.
- Milano A, Pratali S, Tartarini G, Mariotti R, De Carlo M, Paterni G et al. Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:700-704.
- Milano A, Pratali S, De Carlo M, Pietrabissa A, Bortolotti U. Transmyocardial holmium laser revascularization: feasibility of a thoracoscopic approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14 Suppl 1:S105-S110.
- Mishra Y, Mehta Y, Kohli VM, Kohli V, Mairal M, Mishra A et al. Coronary artery bypass surgery without cardiopulmonary bypass: short- and mid-term results. *Indian Heart J* 1997; 49:511-517.
- Moosdorf,R.; Rybinski,L.; Hoffken,H.; Funck,R.C.; Maisch,B. (1997) [Transmyocardial laser revascularization in stable and unstable angina pectoris] Transmyokardiale Laserrevaskularisation bei stabiler und instabiler Angina pectoris. *Herz* 22:198- 204
- Morgan I, Campanella C. Transmyocardial laser revascularisation in Edinburgh. *Br J Theatre Nurs* 1998; 7:4-9.
- Morse D, Campbell R, Riddle M. Transmyocardial revascularization: a case study. *Am J Crit Care* 1998; 7(6):426-428.
- Nagele H, Kalmar P, Lubeck M, Marcsek P, Nienaber CA, Rodiger W et al. Transmyocardial laser revascularization--a treatment option for coronary heart disease? Transmyokardiale Laserrevaskularisation--Behandlungsoption der koronaren Herzkrankung? *Z Kardiol* 1997; 86:171-178.
- Oesterle SN, Reifart NJ, Meier B, Lauer B, Schuler GC. Initial results of laser-based percutaneous myocardial revascularization for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82:659-62,A6.
- Okada M, Nakamura M. Experimental and clinical studies on transmyocardial laser revascularization (TMLR). *J Clin Laser Med Surg* 1998; 16:197-201.

- Okada M. Transmyocardial laser revascularization (TMLR): a long way to the first successful clinical application in the world. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 4:119-124.
- Patel VS, Radovancevic B, Springer W, Frazier OH, Massin E, Benrey J et al. Revascularization procedures in patients with transplant coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:895-901.
- Rudzinski P, Kostkiewicz M, Sadowski J, Myrdko T, Biernat M, Garlicki M et al. Transmyocardial Laser Revascularization in patients with end-stage coronary artery disease. Short-term results. *Laserowa rewaskularyzacja miesnia serca u chorych z krancowa postacia choroby niedokrwiennej serca. wyniki wczesne. Kardiol Pol* 1999; 50/5(402-415):-415.
- Sliwinski M, Biederman A, Ruzyllo W, Juraszynski Z, Chojnowska L, Hendzel P et al. Transmyocardial laser revascularization (TMLR). Results from a single clinical centre *ILserowa rewaskularyzacja miesnia sercowego (TMLR). Doswiadczenia wlasne. Kardiol Pol*; 1999 50/5(389-401):-401.
- Trehan N, Mishra M, Kohli VM, Mishra A, Jangid DR, Bapna R. Transmyocardial laser revascularisation as an adjunct to CABG. *Indian Heart J* 1996; 48:381-388.
- Trehan N, Mishra M, Bapna R, Mishra A, Maheshwari P, Karlekar A. Transmyocardial laser revascularisation combined with coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:276-284.
- Triggiani M, Marchetto G, Alfieri O. Refractory angina despite patent coronary artery bypass grafts: treatment with transmyocardial laser revascularization and scintigraphic evidence of improved myocardial perfusion. *G Ital Cardiol* 1999; 29:72-75.
- Vincent JG, Bardos P, Kruse J, Maass D. End stage coronary disease treated with the transmyocardial CO2 laser revascularization: a chance for the 'inoperable' patient. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:888-894.
- Weber C, Maas R, Steiner P, Beese M, Hvalic M, Stubbe M et al. Transmyokardiale Laserrevaskularisation--erste Erfahrungen der Bildgebung in der MRT. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998; 169:260-266.

ANEXO 4.

REVISIONES SISTEMÁTICAS. INFORMES EN MARCHA. INAHTA.

- Evaluation of transmyocardial revascularisation with laser. L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante (ANAES).
- Treatment by transmyocardial laser revascularization. Systematic review The Norwegian Center for Health Technology Assessment (SMM) .
- Transmyocardial laser revascularization - short review Bern: Medical Technology Section Swiss Federal Office of Social Security (SFOSS) .
- Transmyocardial laser revascularisation Medicare Services Advisory Authority (MSAC) Canberra: Medicare Services Advisory Committee 1999 MSAC application 1004: Final Assessment Report pp.22 Medicare Services Advisory Committee (MSAC).
- Sculpher M J, Petticrew M, Kelland J L, Elliott R A, Holdright D R, Buxton M J Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions. Health Technology Assessment 1998; 2:176 National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA)

ANEXO 5

TABLAS

ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Schofield et al.(22),1999	<p>Aleatorización simple. No entrecruzamiento Outcome inicial: duración del test de esfuerzo a los 12 meses según protocolo modificado de Bruce Análisis estadístico por tratamiento recibido Cálculo de muestra para un poder estadístico de $\alpha=5\%$. En el análisis de sensibilidad se incluyen fallecidos y pérdidas. De los 182, 179 y 173 sobrevivientes a los 3, 6 y 12 meses: - el 97 %, 97% y 90 % de los tratados con láser atendieron a los controles en esas fechas - el 94%, 92% y 92 % de los del grupo de tratamiento médico solo atendieron a los controles en esas fechas</p>	<p>188 pacientes con angina refractaria no susceptible de revascularización por by-pass o angioplastia, en pacientes con isquemia reversible. Pacientes del Hospital Papworth de Cambridge, Reino Unido. Excluidos si: - incapaces de realizar test de esfuerzo - fracción de eyección ventricular menor del 30% - precisan medicación intravenosa para controlar la angina - expectativa de vida menor de 12 meses (enfermos de cáncer u otros). - candidatos a revascularización tradicional. <u>Alternativas comparadas</u> RTML con Láser de CO₂ (PLC Medical Systems, 1000 W, mediana de canales: 30) frente a tratamiento médico.</p>	<p>Mortalidad perioperatoria: 5% Supervivencia a 12 meses: - RTML: 89 % (CI 95% 83-96) - Tratamiento médico solo: 96% (CI 95% 92-100) Tiempo de ejercicio: 43, 36 y 40 segundos a los 3, 6 y 12 meses a favor de RTML pero no significativo estadísticamente. Distancia recorrida en 12 minutos: RTML mejores resultados, estadísticamente significativos a los 3 y 6 meses pero no a los 12 Angina según CCS: Una reducción de dos niveles fue conseguida en 34 %, 22 % y 25 % de pacientes tratados con RTML a 3,6,y 12 meses y en el 3%, 4% y 4% en pacientes con tratamiento médico solo Dolor torácico percibido por pacientes: La diferencia era de -1,4 , -0,8 y -0,9 a favor de la RTML a los 3, 6 y 12 meses Readmisiones hospitalarias: Menos por causa de la angina en tratados con RTML en 12 meses: 0,5 por año/paciente (0,3 – 0,6) frente a 0,8 (0,6 – 0,9); pero no diferencia en tasa global de ingresos (1,3 frente a 1,1). Uso de fármacos: Antagonistas del Calcio varió del 93 % al 85% a los 12 meses en pacientes tratados con RTML, y del 94 % al 100 % en pacientes con solo tratamiento médico. El uso de nitratos pasó en 12 meses de 86 % al 69 % en RTML y de 79 % a 82 % en pacientes con solo tratamiento médico. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo varió en 12 meses de 48 % a 46 en RTML y de 49 5 a 48 % en tto médico</p>	<p>La adopción de la RTML no puede ser recomendada</p>

ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Burkhoff et al., 1999(23)	<p>Aleatorización simple ciego. Randomización en bloque. No permitido el entrecruzamiento La evaluación de seguimiento de la angina a los 3, 6 y 12 meses se hizo por investigadores no cegados y los 12 se evaluó con protocolo por personal cegado. Se realizó ecocardiografía a los 3 meses. Criterios de inclusión:- CCS grado III ó IV, Fracción de eyección ≥ 30, defecto de perfusión reversible según el test de dipiridamol, angina refractaria, dos test de tolerancia al esfuerzo consecutivos con duración 15% del total. Angina típica al menos en un test, al menos una región del miocardio protegido (sin lesión en más del 50% del lecho vascular) Outcome principal: cambios en la duración del ejercicio según protocolo de Bruce. Poder estadístico 80%; α: 5%. Se excluyeron del análisis las muertes y abandonos.</p>	<p>182 pacientes fueron aleatorizados, tras muertes y abandonos se siguieron 152, 78 en el grupo RTM y 74 en el MM. Completaron el test de tolerancia al ejercicio, 141 (74 en RTM y 67 en MM) Excluidos si presentaban, ausencia de isquemia con el test de dipiridamol, decisión propia, elección de otras técnicas de revascularización, insuficiente región de miocardio protegido, ausencia de angina en el test de esfuerzo ó fracción de eyección < 30. Alternativas comparadas: Revascularización transmiocárdica con láser de holmium: YAG (CardioGenesis Corp) más medicación frente a medicación sola (MM)</p>	<p>Mortalidad durante el estudio: 5% en grupo RTM, 10% en grupo MM. Solo un caso dentro del primer mes tras la intervención. Morbilidad: el número de episodios de angina que requirieron hospitalización fue mayor en MM, mientras que la incidencia de fallo cardíaco o disfunción de VI fue superior en RTM. El ECG postoperatorio no mostró cambios. Elevación de la CPK-MB en las 24 h tras la intervención. Mejora en la duración de la prueba de esfuerzo en el grupo RTM en todos los tiempos, con una diferencia mediana en los dos grupos de 111 seg. El 26 % del RTM presentó angina en la prueba final, frente al 58% del grupo MM. Se produjo un descenso en la clase de angina según la CCS de dos o más clases a los 12 meses en el 61% del RTM, frente al 11% del grupo MM. Se observó más mejoría en las anginas más severas. La calidad de vida según el cuestionario Seattle mejoró significativamente más en el grupo RTM. No hubo cambios en las medidas de perfusión cardíaca medida por el test de Talio en ambos grupos, ni en la fracción de eyección ventricular</p>	<p>El alivio de la angina y la mejoría de la calidad de vida fueron significativos</p>

ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Allen et al.,1999(24)</p>	<p>Aleatorización en bloque de 6 pacientes por centro. Permitido el entrecruzamiento (32%)</p> <p>Variables principales a medir: cambios en la angina (mejora definida como el descenso de dos o más grados en la clasificación de CCS), y calidad de vida según protocolo (Duke Activity Status Index), ambos evaluados de forma ciega a los 12 meses; fracaso del tratamiento y cambios en la perfusión miocárdica. La angina se evaluó a los 3 meses a 213 de 221 (supervivientes, no crossover) (96%), 172 de 183 (94%) a los 6 y 126 de 136 (93%) a los 12. El fracaso del tratamiento se definió como, muerte, IAM, dos ingresos hospitalarios por causa cardíaca en tres meses, o tres en doce meses o imposibilidad para abandonar la terapia intravenosa. La perfusión cardíaca, según el test de estrés de dipiridamol-talio se evaluó de forma ciega en un laboratorio independiente, al inicio, 3,6, y 12 meses en los primeros 160 pacientes. Variables secundarias, au-</p>	<p>Entre marzo 1996 y julio 1998, 275 pacientes con angina refractaria no candidatos a otras técnicas de revascularización, se randomizaron a dos grupos, 132 a tratamiento con revascularización transmiocárdica con láser (RTM), 97 sólo con tratamiento médico (MM), de los que 46 (32%) cambiaron al primer grupo (grupo CO)</p> <p>Criterios de inclusión: angina refractaria clase IV no candidata a bypass o angioplastia, isquemia reversible (miocardio perfundido por tomografía en 2/3 distales del ventrículo) y FE > 25%. Criterios de exclusión: contraindicación de anestesia general, EPOC severa, necesidad de medicación antianginosa intravenosa continua, incapacidad para realizar el test de stress con dipiridamol- talio, IAM no Q en las dos semanas previas, o IAM con Q en las tres semanas anteriores, necesidad de terapia anticoagulante a largo plazo, trombos murales en ventrículo, arritmia severa o fallo cardíaco descompensado.</p> <p>Alternativas comparadas</p>	<p>Mejora de la angina: a los 12 meses: 76% grupo RTML. 32% grupo MM (p<0.001) Grupo CO ≈ RTML. La evaluación ciega fue similar a la de los investigadores.</p> <p>Ausencia de fracaso del tratamiento: A los 12 meses: 73% RTML 47% MM (p<0.001)</p> <p>En la perfusión miocárdica no hubo diferencias significativas. No se observó correlación entre la mejora en la angina y la exploración con talio.</p> <p>Mortalidad perioperatoria (en el hospital o en los 30 primeros días): 5% grupo RTML, 9% en grupo CO. La mortalidad observada en el grupo MM en los 30 1^{os} días del estudio fue del 2%. Las tasas de mortalidad a los 30 días en los tres grupos no presentaron diferencias significativas. El análisis por intención de tratar de la supervivencia (Kaplan- Meier) no mostró diferencias entre RTML y MM. El periodo libre de reingresos por causa cardíaca fue significativamente mayor en RTML (54% vs. 31%, p<0.001) Periodo libre de IAM, sin diferencias significativas. Tasa de uso de medicación cardioactiva a los 12 meses, inferior en RTML.</p>	<p>La revascularización transmiocárdica con láser es un tratamiento alternativo para los pacientes con angina refractaria no candidatos a la revascularización tradicional</p>

ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Allen et al.,1999 (CONTINUACIÓN)	sencia de reingreso, periodo libre de crisis cardíaca, uso de medicación cardíaca (analizado de forma ciega a los 12 meses a los 160 1ºspacientes), realización del test de esfuerzo (introducido después de los 160 primeros pacientes). El análisis estadístico se realiza teniendo en cuenta el entrecruzamiento, y utiliza el análisis por intención de tratar para resultados medidos antes este, fracaso del tratamiento, período libre de crisis cardíacas y reingreso por causa cardíaca), así como para la supervivencia a los 12 meses.	terapia médica más RTML con láser de holmio (20 W, Eclipse Surgical Technologies). 39±11 canales de media por paciente, frente a terapia médica sola.		

ARTÍCULO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Frazier et al.,1999 (20)	<p>Aleatorización en ratio 1:1. Entrecruzamiento permitido. A los que requerían medicación antianginosa i.v. durante 48 horas en una UCI. Outcome: mejoría de la angina, definida como un descenso en dos clases de la CCS, evaluada al inicio, 3, 6 y 12 meses por los investigadores y por un evaluador ciego; medicación cardioactiva, y calidad de vida, al principio, 3, 6 y 12 meses por dos cuestionarios, SF-36 y de Seattle.</p> <p>Se realizó análisis de tratamiento para los que no realizaron el <i>entrecruzamiento</i>, y análisis por intención de tratar, donde se incluía a estos. La perfusión miocárdica se midió por ST de forma ciega</p>	<p>Entre Julio de 1995 y Septiembre de 1997, participaron 12 centros, donde 192 pacientes se aleatorizaron en dos grupos, 91 a RTML y 101 a tratamiento médico (MM). De estos el 60% realizaron el entrecruzamiento, los cuales fueron seguidos durante un año más.</p> <p>Criterios de inclusión: angina refractaria, tipo III o IV en la escala CCS, isquemia reversible en la pared libre del ventrículo izquierdo, no candidatos a otras técnicas de revascularización y FE > 20%.</p> <p>Alternativas comparadas: RTML con láser de CO2 sobre V.I., un canal por cm² (36±13 canales) confirmado por ecografía transesofágica frente a terapia medicamentosa sola, sin especificar.</p>	<p>Mejoría en la angina: 3 meses: 67% RTML, 20% MM (incluido entrecruzamiento), 6% MM (p< 0.001), 6 meses: 67% RTML, 27% MM (incluido entrecruzamiento), 6% MM (p< 0.001), 12 meses: 72% RTML, 43% MM (incluido entrecruzamiento), 13% MM (p< 0.001). Hubo acuerdo del 80% entre las dos evaluaciones.</p> <p>Calidad de vida medida por el SF-36: Grupo RTML, 38 % refería mejoría frente al 6% grupo MM a los tres meses (p< 0.001). También significativos estadísticamente a los 6 y 12 meses. SPECT_escáner: mejora significativa en la perfusión de ventrículo izquierdo en el grupo de láser mostrada por una reducción del número de defectos reversibles a los 3,6 y 12 meses ¿p?. La perfusión miocárdica empeoró a 3, 6 y 12 meses en pacientes solo en tratamiento médico. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en lo referido al número de defectos fijos. Morbilidad a 12 meses: Ingreso hospitalario por causa cardíaca: 2% grupo RTML, 69% MM (p<0,001). Libres de angina inestable 86 % grupo láser y 25 % en el otro grupo (p<0,001) Tiempo global libre de muerte, infarto o angina tipo IV o inestable fue de 66 % en pacientes del grupo láser y del 11 % en los del otro grupo. Complicaciones en el primer mes tras láser en el grupo entrecruzamiento: 18%.. Mortalidad perioperatoria: grupo RTML, 3%, 11% murieron por causa cardíaca durante el seguimiento. Predictores de mortalidad perioperatoria, tiempo entre la aparición de angina inestable y cirugía (relación inversa) y baja fracción de eyección. Supervivencia a los 12 meses: 85 % en grupo láser y 79 % en el otro, diferencia no significativa.</p>	<p>La revascularización transmiocárdica alivió la angina y mejoró la perfusión cardíaca en pacientes con angina severa, refractaria a tratamiento médico u otros tratamientos revascularizadores.</p>

