

Dispositivo reductor de flujo de seno coronario en el tratamiento de la angina refractaria

Lorena Rey Castiñeira

María del Carmen Maceira Rozas

Beatriz Casal Acción

Ewa Pawlowska Pawlowska

CT2023/01

CONSULTAS TÉCNICAS



XUNTA
DE GALICIA

Consellería de Sanidad, Servicio Gallego de Salud

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

AUTORÍA

Lorena Rey Castiñeira

Técnica Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t

María del Carmen Maceira Rozas

Técnica Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t

Beatriz Casal Acción

Documentalista Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t

Ewa Pawlowska Pawlowska

Técnica Economista Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t

DIRECCIÓN AVALIA-T

Maria José Faraldo Vallés

Jefa de Servicio Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t

Santiago de Compostela, 2023

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t

Depósito Legal: C 1215-2023

Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/17901>

Dispositivo reductor de flujo de seno coronario en el tratamiento de la angina refractaria

Lorena Rey Castiñeira

María del Carmen Maceira Rozas

Beatriz Casal Acción

Ewa Pawlowska Pawlowska



Para citar este documento:

Rey Castiñeira L, Maceira Rozas MC, Casal Acción B, Pawlowska Pawlowska E. Dispositivo reductor de flujo de seno coronario en el tratamiento de la angina refractaria. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2023. Informe N°.: CT2023/01
Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/17901>

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, agradece al **Dr. Oriol Rodríguez Leor**, cardiólogo intervencionista del Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, en representación de la Sociedad Española de Cardiología, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t**, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores y revisor han cubierto un formulario de declaración de intereses.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
LISTA DE TABLAS	11
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMEN.....	13
SUMMARY.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	21
1 INTRODUCCIÓN.....	23
1.1 La patología.....	23
1.1.1 <i>Carga de la enfermedad</i>	23
1.1.2 <i>Características de la enfermedad</i>	23
1.1.3 <i>Diagnóstico</i>	25
1.1.4 <i>Tratamiento</i>	25
1.2 Descripción de la tecnología: dispositivo reductor de flujo de seno coronario	27
1.2.1 <i>Componentes</i>	27
1.2.2 <i>Licencias y autorizaciones</i>	27
1.2.3 <i>Indicaciones de uso</i>	28
1.2.4 <i>Contraindicaciones</i>	28
1.2.5 <i>Procedimiento, infraestructura y personal</i>	29
2 ALCANCE Y OBJETIVO	31
2.1 Alcance	31
2.2 Objetivos	32
3 MÉTODOS.....	33
3.1 Búsqueda bibliográfica	33
3.2 Criterios de la selección de los estudios	33
3.3 Evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia.....	35
3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia	35
4 RESULTADOS.....	37
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	37
4.1.1 <i>Características de los informes de evaluación</i>	39
4.1.2 <i>Caraterísticas de los estudios primarios incluidos</i>	41
4.1.3 <i>Características de la guía de práctica clínica</i>	42
4.2 Resultados de efectividad	43
4.3 Resultados de seguridad.....	45
4.3.1 <i>Fallos técnicos/complicaciones periprocedimiento</i>	45
4.3.2 <i>Eventos adversos graves</i>	46

4.3.3	<i>Eventos adversos leves</i>	47
4.4	Resultados de los proyectos en marcha.....	50
5	CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN	53
5.1	Aspectos económicos.....	53
5.2	Aspectos organizativos.....	55
6	DISCUSIÓN	57
6.1	Discusión del método.....	57
6.1.1	<i>Discusión de la búsqueda y de los criterios de selección</i>	57
6.1.2	<i>Discusión de la validez de los estudios y limitaciones metodológicas</i>	58
6.2	Discusión de los resultados.....	60
6.2.1	<i>Eficacia/efectividad</i>	60
6.2.2	<i>Seguridad</i>	61
6.3	Consideraciones de implementación.....	63
6.3.1	<i>Discusión sobre los aspectos económicos</i>	63
6.3.2	<i>Discusión sobre los aspectos organizativos</i>	64
7	CONCLUSIONES	65
	CONTRIBUCIÓN	67
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
	ANEXOS	73
	ANEXO A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	73
	ANEXO B. VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS.....	80
	ANEXO C. PERFILES DE EVIDENCIA GRADE.....	84
	ANEXO D. TABLAS DE EVIDENCIA.....	87
	ANEXO E. ARTÍCULOS EXCLUÍDOS.....	101

LISTA DE ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.

AIHTA: Instituto Austriaco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, del inglés *Austrian Institute for Health Technology Assessment*.

AR: angina refractaria.

AVAC: años de vida ajustados por calidad.

BB: betabloqueantes.

BCC: bloqueantes de canales de calcio.

CABG: cirugía de bypass coronario, del inglés *coronary artery bypass grafting*.

CCS: Sociedad Cardiovascular Canadiense, del inglés *Canadian Cardiovascular Society*.

CPET: prueba de ejercicio cardiopulmonar, del inglés *cardiopulmonary exercise test*.

CSR: Reductor de seno coronario (Reducer™), del inglés *coronary sinus reducing*.

CV: cardiovascular.

EAC: enfermedad arterial coronaria.

EC: enfermedad coronaria.

ECA: ensayo controlado aleatorizado.

ECG: electrocardiograma.

EME: estimulación de la médula espinal.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESC: Sociedad Europea de Cardiología, del inglés *European Society of Cardiology*.

EU: Unión europea, del inglés *European Union*.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, del inglés *Food and Drug Administration*.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

GC: grupo control.

GI: grupo intervención.

GPC: guía de práctica clínica.

GRD: Grupos Relacionados por el Diagnóstico.

HA: hipertensión arterial.

HTA: *Health Technology Assessment.*

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

ICP: Intervención coronaria percutánea.

ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform.*

IHE: *Institute of Health Economics.*

IM: infarto de miocardio.

LBI-HTA: Instituto Ludwig Boltzmann para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias, del inglés *Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment.*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAD: Presión auricular derecha.

PIB: producto interior bruto.

RCEI: relación de coste-efectividad incremental.

REec: Registro Español de Estudios Clínicos.

RMC: resonancia magnética cardíaca.

RMI: resonancia magnética de imagen.

RMN: resonancia magnética nuclear.

RS: revisión sistemática.

SAQ: cuestionario de angina de Seattle, del inglés *Seattle Angina Questionnaire.*

SC: Seno coronario.

SCA: síndrome coronario agudo.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network.*

SOC: atención estándar, del inglés *standard of care.*

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único, del inglés *single-photon emission computed tomography.*

SU: servicio de urgencias.

VI: ventrículo izquierdo.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la angina de pecho por la Sociedad Canadiense de Cardiología	24
Tabla 2. Tipos de fenotipos angiográficos en pacientes con angina refractaria	24
Tabla 3. Pasos a seguir para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de angina	25
Tabla 4. Recomendaciones para las opciones de tratamiento para la angina refractaria	26
Tabla 5. Pregunta de investigación (PICOD)	31
Tabla 6. Bases de datos y recursos bibliográficos de literatura biomédica	33
Tabla 7. Criterio de selección de estudios	34
Tabla 8. Evidencia incluida en los informes de AIHTA 2020 y 2022	40
Tabla 9. Características basales de los pacientes	41
Tabla 10. Características generales de los estudios primarios incluidos	42
Tabla 11. Resultados de efectividad recogidos en el ECA a los 6 meses de seguimiento	43
Tabla 12. Perfiles de evidencia GRADE para variables de efectividad	44
Tabla 13. Eventos adversos leves recogidos en los estudios incluidos	48
Tabla 14. Perfiles de evidencia GRADE para variables de seguridad	49
Tabla 15. Estudios primarios en marcha	50
Tabla 16. Costos estimados para cada país	53
Tabla 17. Resultados del caso base	54
Tabla 18. Datos sobre el procedimiento en los estudios incluidos	55
Tabla 19. Tiempo de duración del procedimiento reportada en los estudios	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Solapamiento de estudios primarios en las revisiones sistemáticas	37
Figura 2: Diagrama de selección de revisiones, informes y guías	38
Figura 3. Diagrama de actualización de la selección de estudios	39

RESUMEN

Introducción: la angina refractaria (AR) se define por la presencia de una isquemia miocárdica establecida reversible, en presencia de enfermedad arterial obstructiva crónica, con síntomas de más de 3 meses de duración, que no puede controlarse mediante la intensificación del tratamiento con fármacos de segunda y tercera línea y/o colocación de bypass o stent. incluyendo la intervención coronaria percutánea (ICP) de la oclusión coronaria total.

El diagnóstico de la angina se basa en primer lugar en los datos clínicos del paciente, con síntomas característicos como sensación de falta de aire o malestar en el pecho; en segundo lugar, en los datos anatómicos con presencia de enfermedad arterial obstructiva y, en tercer lugar, los datos funcionales por la presencia de isquemia miocárdica.

El abordaje terapéutico es en primer lugar, el cambio en los estilos de vida, seguido de tratamiento farmacológico y revascularización percutánea (stents) y/o quirúrgica (bypass) en los casos que esté indicada. En la actualidad, el tratamiento médico y la revascularización percutánea y/o quirúrgica alivian los síntomas en el 80% de los pacientes con angina de pecho, pero existe un grupo variado de pacientes con síntomas persistentes. Para este grupo de pacientes se han explorado distintas alternativas terapéuticas como la contrapulsación externa mejorada, el dispositivo reductor para la constricción de seno coronario y la estimulación de la médula espinal.

Objetivo: evaluar la efectividad, seguridad y costes de la utilización del dispositivo reductor de flujo de seno coronario en el tratamiento de pacientes con angina refractaria, que no responden a terapia médica óptima, ni son susceptibles de revascularización coronaria percutánea ni quirúrgica.

Método: se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica hasta febrero de 2023, en bases de datos especializadas en informes de ETS, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica (Cochrane Library, International HTA database, Brisa, Epistemonikos, Tripdatabase, NICE y SIGN), bases de datos generales (Medline, EMBASE y Web of Science (WoS)) y proyectos de investigación en marcha (ClinicalTrials.gov, EU clinical trials registry, ICTRP y Reec). Se diseñó una estrategia de búsqueda específica utilizando términos Mesh y diferentes combinaciones de términos libres y se realizaron actualizaciones semanales de dichas búsquedas. Además, para completar el proceso también se realizó una búsqueda manual a partir de la revisión de la bibliografía citada en los estudios incluidos.

Dos revisoras de forma independiente leyeron y seleccionaron los artículos siguiendo unos criterios de selección previamente establecidos en el protocolo del estudio. Esta información se sintetizó en las tablas de evidencia. La síntesis de la evidencia se realizó de forma narrativa.

Resultados:

Evidencia disponible

La búsqueda bibliográfica recuperó 498 referencias entre informes de evaluación (ETS), revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica (GPC), de las cuales se seleccionaron dos documentos de evaluación realizados por la agencia *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)*, uno en 2020 y su actualización en 2022, que cumplían los criterios de selección y se procedió a su actualización. Ambos informes aportaron 10 estudios originales, de los cuales solo uno era un ensayo clínico aleatorizado y el resto series de casos sin grupo de comparación. Además, se localizó una GPC. Nuestra actualización contribuyó con otras tres series de casos.

Eficacia clínica

Para el análisis de la eficacia comparada del dispositivo Reducer™ solo pudo valorarse un ECA multicéntrico que se llevó a cabo en 11 centros de distintos países, generalmente europeos. El número total de pacientes fue de 104, con 52 pacientes en cada grupo, con un seguimiento a 6 meses y frente a un tratamiento simulado. Los resultados muestran una mejora estadísticamente significativa en la puntuación de la angina en al menos 2 clases (35% grupo intervención (GI) vs 15% grupo control (GC) con un $p=0.02$ y una mejora también significativa en la reducción de 1 clase (71% GI vs 42% GC), $p=0.003$. El estudio también presenta una mejoría en el cuestionario de calidad de vida de angina, SAQ (del inglés *Seattle Angina Questionnaire*), con valores de puntuación de 17.6 puntos en GI y 7.6 en GC, $p=0.048$.

Seguridad

Para el análisis de la seguridad además de los 104 pacientes del ECA, se han analizado 893 pacientes de los estudios de series de casos. En el caso del ECA, 32 pacientes de 50 que forman el GI han notificado al menos un evento adverso, frente a 37 de 54 pacientes del GC. El cómputo de las series de casos y el ECA muestra notificaciones muy heterogéneas tanto en los eventos referidos a los fallos técnicos como a las complicaciones periprocedimiento, donde los mayores valores se observan en los fallos de implantación y la migración del dispositivo. Por otra parte, los eventos graves notificados durante el seguimiento fueron la mortalidad con un total de 65 pacientes (7%), el infarto de miocardio en 43 pacientes (5%) y la progresión de la enfermedad arterial coronaria, notificada en 28 pacientes (3%).

Estudios en marcha

En las bases de datos de estudios en marcha se han identificado 9 estudios que cumplen criterios de inclusión, sin embargo, solo se han descrito 4 al estar los otros 5 ya explicados en los informes de base. De estos 4 estudios, dos de ellos están diseñados de forma aleatorizada con grupo control mediante procedimiento simulado y/o terapia médica óptima. Los otros dos estudios no presentan grupo comparador. El rango de pacientes que pretenden incluir está entre 21-144 pacientes. La finalización de los estudios está prevista para el 2023 en dos de ellos y los otros dos uno para 2024 y otro para 2025. Ninguno de los 4 estudios está patrocinado por la industria.

Costes

El coste-efectividad del dispositivo Reducer™ solo se ha evaluado en un estudio económico que compara datos retrospectivos sobre el uso de recursos sanitarios en un año de atención estándar frente a un año desde la implantación del dispositivo hasta el seguimiento. Los costes se evaluaron desde la perspectiva de los Sistemas Sanitarios de los centros participantes en el estudio y a cada evento se le asignó un coste en función de las tarifas nacionales asociadas al Grupo Relacionado por el Diagnóstico. Los costes fueron similares entre países, a excepción de la intervención coronaria percutánea que alcanza un coste notablemente inferior en los Países Bajos. El productor del dispositivo le ha asignado un coste de 7 mil euros que se suma al coste de la implantación del mismo.

Previamente al análisis de coste-efectividad, se llevó a cabo un análisis de coste-consecuencia donde se observó una reducción significativa de los eventos relacionados con la carga asistencial por paciente y año, lo que se traduce en una reducción de costes asociados a estos recursos. Para el análisis de coste-efectividad, se evaluó empleando los costes sobre los recursos de atención médica y los años de vida ajustados por calidad y se expresó como una relación de coste-efectividad incremental. Los resultados se han expresado para diferentes periodos desde la implantación de Reducer™: para el caso base (datos registrados) y a los 2 y 3 años mediante extrapolación basada en simulaciones.

Respecto a los aspectos organizativos, si bien los estudios describen el procedimiento de implantación, no detallan el número de sanitarios necesarios ni la categoría profesional. La casa comercial resalta que solo deben realizar el procedimiento aquellos profesionales que hayan recibido la formación adecuada. Solo cuatro estudios han informado sobre el tiempo de duración del procedimiento, que ha sido similar en todos ellos (entre 50.4 y 75 minutos). La duración de la hospitalización tampoco es un aspecto relevante que se recoja en los estudios, pero generalmente, los estudios que han aportado alguna información sobre este evento sitúan la duración de la hospitalización entre 1-2 días.

Conclusiones

- Hasta el momento, los resultados son insuficientes para establecer el perfil de efectividad y seguridad del dispositivo reductor de flujo de seno coronario en la indicación de tratamiento de pacientes con angina refractaria.
- La efectividad del dispositivo Reducer™ según el único ECA publicado a día de hoy, muestra que un 70% de los pacientes mejoran clínicamente en al menos una clase de angina. No obstante, el estudio incluye únicamente 50 pacientes en el grupo intervención que presentan angina de pecho de clase III-IV y cuyo seguimiento ha sido de 6 meses. El ECA muestra casi un 30% de pacientes que no responden a la implantación del dispositivo Reducer™.
- Los resultados para las variables de seguridad, se basan en estudios de calidad baja, por lo que se deben interpretar con cautela. La gran heterogeneidad de los pacientes con distintas clases de angina, el corto periodo de seguimiento y la falta de especificación de los efectos adversos genera incertidumbre sobre el perfil de seguridad del dispositivo. El único ECA publicado indica que cerca del 64% de los pacientes a los que se les ha implantado el dispositivo informan de al menos un evento adverso.
- Sería necesaria disponer de evidencia adicional sobre la efectividad y seguridad del dispositivo Reducer™ en el tratamiento de pacientes con angina clase III-IV refractaria. Es de señalar que la FDA solo permite el uso en investigación de este dispositivo en los EE.UU. debido a los resultados disponibles actualmente.
- En lo referente a aspectos económicos, solo hay un estudio que evalúa el coste-efectividad del dispositivo. Si bien parece resultar ser coste-efectivo, las numerosas limitaciones que envuelven al estudio hacen necesario interpretar los resultados con cautela, pues no se pueden extrapolar a la población general de interés y su fiabilidad es dudosa.
- Sería de interés la realización de estudios que compararan las tres posibles alternativas de tratamiento no farmacológicas para la angina refractaria: la contrapulsación externa, la estimulación espinal y los dispositivos de reducción de flujo de seno coronario.

SUMMARY

Introduction:

Refractory angina (RA) is defined by the presence of established reversible myocardial ischaemia, in the presence of chronic obstructive arterial disease, with symptoms lasting for more than 3 months, which cannot be controlled by treatment intensification with second- and third-line drugs and/or bypass grafting or stent placement, including percutaneous coronary intervention (PCI) for total coronary occlusion.

The diagnosis of angina is based, in the first place, on the patient's clinical data, with characteristic symptoms such as difficulty breathing or chest discomfort; in the second place, on anatomical data, with presence of obstructive arterial disease; and in the third place, on functional data, owing to the presence of myocardial ischaemia.

The therapeutic approach involves, firstly, lifestyle changes, followed by pharmacological treatment and percutaneous revascularisation (stents) and/or surgical revascularisation (bypass) when indicated. At present, medical treatment and percutaneous and/or surgical revascularisation alleviate the symptoms in 80% of patients with angina pectoris, but there is a varied group of patients with persistent symptoms. For this group of patients, different therapeutic alternatives have been explored, such as enhanced external counterpulsation, the reduction device for coronary sinus constriction, and spinal cord stimulation.

Aim:

To assess the efficacy, safety and costs of the use of the coronary sinus flow reduction device in the treatment of patients with refractory angina who do not respond to optimal medical therapy and are not candidates for percutaneous or surgical coronary revascularisation.

Methods:

A systematic literature review was conducted up to February 2023 in databases specialised in HTA reports, systematic reviews and clinical practice guidelines (the Cochrane Library, the international HTA database, BRISA, Epistemonikos, Trip Database, NICE and SIGN), general databases (Medline, Embase and the Web of Science [WoS]) and ongoing research projects (ClinicalTrials.gov, the EU Clinical Trials Register, ICTRP and REec). A specific search strategy was designed using MeSH terms and different combinations of free terms, and weekly updates of these searches were carried out. In addition, a manual search based on a review of the literature cited in the studies included was also conducted to complete the process.

Two reviewers read and selected the articles independently following screening criteria previously established in the study protocol. This information was synthesised in evidence tables. The evidence synthesis was carried out in a narrative fashion.

Results:

Available evidence

The literature search retrieved 498 references, including assessment (HTA) reports, systematic reviews and clinical practice guidelines (CPGs). Of these, two assessment documents were selected, which were produced by the Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA): one dated 2020 and its 2022 update, which met the screening criteria. They were subsequently updated. The two reports provided 10 original studies, of which only one was a randomised clinical trial, with the other ones being case series

without a comparator group. In addition, one CPG was located. Our update contributed another three case series.

Clinical efficacy

For the compared efficacy analysis of the Reducer™ device, only one multicenter RCT that was carried out in 11 sites in different countries, mainly in Europe, could be assessed. The total number of patients was 104, with 52 patients in each group, with 6-month follow-up, versus sham treatment. The results show a statistically significant improvement by at least 2 classes in the angina score (35% in the intervention group [IG] vs 15% in the control group [CG]), with $p = 0.02$, and an also significant improvement in the one-class reduction (71% in the IG vs 42% in the CG), with $p = 0.003$. The study also presents an improvement in the Seattle Angina Questionnaire (SAQ), with score values of 17.6 points in the IG and 7.6 in the CG, with $p = 0.048$.

Safety

For the safety analysis, in addition to the 104 patients of the RCT, a total of 893 patients from the studies in the case series were analysed. For the RCT, a total of 32 of 50 patients in the IG notified at least one adverse event, compared to 37 of 54 patients in the CG. The count of the case series and the RCT shows highly heterogeneous reports in terms of both events relating to technical failures and periprocedural complications, where the highest values are seen in implantation failures and device migration. In addition, the serious events reported during follow-up were mortality, with a total of 65 patients (7%), myocardial infarction in 43 patients (5%) and progression of coronary artery disease, reported in 28 patients (3%).

Ongoing studies

In the databases of ongoing studies, 9 studies that meet the inclusion criteria have been identified. However, only 4 have been described, as the other 5 are already explained in background reports. Of these 4 studies, a total of 2 are designed in a randomised fashion with a control group using a sham procedure and/or optimal medical therapy. The other 2 studies have no comparator group. The range of patients intended to be included is 21-144 patients. The end of the studies is planned for 2023 in the case of two of these studies; for the other two, one is expected to end in 2024 and one in 2025. None of the 4 studies is sponsored by the industry.

Costs

The cost-effectiveness of the Reducer™ device has been assessed only in an economic study comparing retrospective data on the use of health resources in a standard year of care versus one year from the implantation of the device to follow-up. The costs were assessed from the perspective of the health systems of the sites participating in the study, and each event was assigned a cost based on the national rates associated with the diagnosis-related group. The costs were similar among countries, except for percutaneous coronary intervention, the cost of which is substantially lower in the Netherlands. The manufacturer of the device has assigned it a cost of 7,000 euros, which are to be added to the cost of implanting the device.

Prior to the cost-effectiveness analysis, a cost-consequence analysis was carried out, which showed a significant reduction in events related to the burden of care per patient and year, which translates into a reduction of costs associated with these resources. For the cost-effectiveness analysis, an assessment was conducted using the costs related to medical care resources and quality-adjusted life years, and it was expressed as an incremental cost-effectiveness ratio. The results have been expressed for different periods from implantation

of the Reducer™ device: for the baseline case (registered data) and at 2 and 3 years by simulation-based extrapolation.

Regarding organisational aspects, although the studies do describe the implantation procedure, they do not detail the number of healthcare professionals required or their professional category. The company emphasises that the procedure should be performed only by professionals who have received appropriate training. Only four studies report the duration of the procedure, which was similar in all of them (between 50.4 and 75 minutes). The duration of hospitalisation is not a relevant aspect that is mentioned in the studies either, but generally, the studies that provide some information on this event indicate that the duration of hospitalisation is 1-2 days.

Conclusions:

- So far, the results are insufficient to establish the efficacy and safety profile of the coronary sinus flow reduction device in the treatment indication of patients with refractory angina.
- The efficacy of the Reducer™ device according to the only RCT published to date shows that 70% of patients improve clinically in at least one class of angina. However, the study includes only 50 patients in the intervention group, with class III-IV angina and 6-month follow-up. The RCT shows that nearly 30% of patients do not respond to the implantation of the Reducer™ device.
- The results for the safety variables are based on low-quality studies, so they should be interpreted with caution. The great heterogeneity of patients with different classes of angina, the short follow-up period and the non-specification of adverse effects generate uncertainty as to the safety profile of the device. The only RCT that has been published indicates that nearly 64% of patients who have had the device implanted report at least one adverse event.
- It would be necessary to have additional evidence on the efficacy and safety of the Reducer™ device in the treatment of patients with class III-IV refractory angina. It should be noted that the FDA only permits the investigational use of this device in the US in view of the results currently available.
- Regarding the economic aspects, there is only one study that assesses the cost-effectiveness of the device. While it seems to be cost-effective, the multiple limitations of the study make it necessary to interpret the results with caution, as they cannot be extrapolated to the general population of interest and their reliability is doubtful.
- It would be interesting to carry out studies comparing the three possible non-drug treatment alternatives for refractory angina: external counterpulsation, spinal cord stimulation and coronary sinus flow reduction devices.

JUSTIFICACIÓN

La angina refractaria se define como una condición clínica crónica que se caracteriza por la presencia de síntomas duraderos debido a una isquemia miocárdica reversible establecida en presencia de enfermedad arterial obstructiva crónica, con una situación clínica compleja y difícil de abordar, al considerarse prácticamente agotadas las opciones terapéuticas, tanto mediante tratamiento médico óptimo, como haber agotado las opciones de revascularización.

La angina refractaria es un problema que afecta a un número creciente de personas, y su prevalencia está en aumento como consecuencia del envejecimiento de la población y la detección temprana de la cardiopatía isquémica. Con el tratamiento actual estándar se registra una media de un ingreso hospitalario/año, con una estancia media de 3 días. Así como, una media de 2 visitas ambulatorias anuales y un 0.8 medio anual de angiografías coronarias. Los pacientes con angina refractaria presentan una tasa de mortalidad superior al 5%, según distintos estudios.

Esta consulta técnica se realiza a petición de la Subdirección de Planificación Sanitaria y Aseguramiento, para informar la decisión sobre la incorporación de la intervención con dispositivo reductor de flujo de seno coronario a la Cartera de Servicios del Sergas.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 La patología

La Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (en inglés *European Society of Cardiology (ESC)*) de 2019 para el diagnóstico y tratamiento de síndromes coronarios crónicos, define la angina refractaria (AR) como una condición clínica caracterizada por la presencia de síntomas de larga duración (≥ 3 meses) debido a una isquemia miocárdica reversible establecida en presencia de enfermedad arterial obstructiva crónica, que no puede controlarse mediante la intensificación del tratamiento médico con fármacos de segunda y tercera línea, la colocación de bypass o stent incluida la intervención coronaria percutánea (ICP) de la oclusión coronaria total (1).

1.1.1 Carga de la enfermedad

La prevalencia de pacientes con AR no se conoce con exactitud y la incidencia actual se estima entre 30 000 y 50 000 pacientes por año en Europa. En los próximos años se espera un notable aumento de los casos como consecuencia del envejecimiento de la población, el aumento de la esperanza de vida, las comorbilidades y la complejidad de la enfermedad coronaria (2, 3).

La angina refractaria no solo es común en pacientes que no son aptos para la revascularización percutánea y/o quirúrgica, sino que aparece también en un 20-40% de los pacientes que han tenido una revascularización exitosa (4). La calidad de vida de los pacientes portadores de esta enfermedad es mala, pues supone una limitación en sus actividades físicas diarias normales. El deterioro gradual de los síntomas físicos y psicológicos conduce a un elevado consumo de recursos sanitarios incluidas hospitalizaciones, exámenes diagnósticos y terapias, así como la pérdida de productividad suponiendo también un coste para la sociedad (1, 2, 5).

1.1.2 Características de la enfermedad

La enfermedad coronaria obstructiva crónica se manifiesta por la acumulación de placas de ateroma en las arterias epicárdicas. Entre sus múltiples manifestaciones clínicas, se encuentra la angina de pecho refractaria. Esta patología cursa con dolor torácico derivado de la disminución de sangre que llega al músculo cardíaco. Los síntomas asociados a esta isquemia incluyen presión incómoda, opresión o dolor en el centro del pecho que puede ir acompañado de molestias en otras partes del cuerpo como la mandíbula, el cuello, el hombro, el brazo o la espalda (1, 5).

Los factores de riesgo asociados a la enfermedad incluyen la presión arterial alta, niveles altos de colesterol en sangre, tabaquismo, diabetes, sobrepeso u obesidad, ausencia de actividad física, dieta poco saludable y estrés. Existen también otros agentes etiológicos no modificables como son la edad, el sexo, los antecedentes familiares y la raza (5).

En la clínica se utiliza la Clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (en inglés *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*) para determinar el umbral en el que aparecen los síntomas en relación con la actividad física (tabla 1) (1).

Tabla 1. Clasificación de la angina de pecho por la Sociedad Canadiense de Cardiología

Grado	Descripción de la gravedad de la angina	
I	Angina solo con esfuerzo extenuante	Presencia de angina durante la actividad ordinaria (caminar o subir escaleras) extenuante, rápida o prolongada.
II	Angina con esfuerzo moderado	Limitación ligera de la actividad habitual cuando se realiza con rapidez, después de las comidas, con frío, viento o estrés emocional o a primera hora de la mañana, pero también al subir una cuesta o más de un piso de escaleras a paso normal y en condiciones normales.
III	Angina con esfuerzo leve	Limitación marcada de la actividad física. La angina aparece al andar 1 o 2 manzanas o al subir un piso de escaleras a paso normal y condiciones normales.
IV	Angina en reposo	La angina aparece sin necesidad de realizar ningún esfuerzo.

Fuente: Elaboración propia en base a Guía ESC 2019 (1).

Los pacientes con angina, a su vez, pueden presentar 4 fenotipos cuyas principales características se recogen en la tabla 2 (2).

Tabla 2. Tipos de fenotipos angiográficos en pacientes con angina refractaria

Fenotipo	Características
Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva (sospecha de síndrome cardíaco X)	<p>1. Angiografía que no muestra enfermedad obstructiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidencia de isquemia sin enfermedad obstructiva. Como consecuencia de disfunción microvascular, enfermedad metabólica, enfermedad miocárdica infiltrativa. <p>2. Después de la revascularización:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidencia de isquemia a pesar de revascularización completa con injertos permeables y sin reestenosis del stent. Probablemente como resultado de una disfunción microvascular.
Zona limitada de riesgo	<p>1. Zona de riesgo sin bypass coronario previo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estenosis epicárdica no apta para intervención percutánea coronaria, pero suficiente para causar angina, y sin características de alto riesgo en la estratificación no invasiva. Resultado de la oclusión de un único vaso (excluyendo la arteria descendente anterior), o de una enfermedad en pequeñas ramas secundarias o en segmentos distales. <p>2. Zona de riesgo tras un bypass coronario:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estenosis epicárdica significativa no apta para intervención coronaria percutánea, pero no lo suficientemente grave para justificar la repetición del bypass coronario. Resultado de una oclusión de injertos venosos o revascularización inicial incompleta.
Aterosclerosis coronaria difusa filiforme	Aterosclerosis infiltrativa difusa de tipo filiforme desde segmentos coronarios proximales a distales con vasos pequeños (<1 mm). Suele afectar a los tres territorios coronarios. Puede coexistir con una enfermedad focal con pocas posibilidades de revascularización eficaz (frecuente en pacientes diabéticos).
Enfermedad coronaria en fase terminal	Estado de insuficiencia coronaria que combina enfermedad proximal significativa con enfermedad difusa distal. Suele estar asociada a una marcada colateralidad en territorios viables. Normalmente se encuentra en pacientes con fallo al bypass coronario previo.

Fuente: Elaboración propia en base a Madeira 2021 (2).

1.1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la angina se basa en tres puntos: 1. datos clínicos del paciente, síntomas característicos como sensación de falta de aire o malestar en el pecho que se pueden exacerbar con la actividad física, al levantarse por la mañana o tras una comida copiosa, 2. datos anatómicos, presencia de enfermedad obstructiva y 3. datos funcionales: presencia de isquemia.

La guía ESC 2019 para el diagnóstico y manejo de los síndromes coronarios crónicos establece las pautas para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de angina, que se recogen en los siguientes pasos (tabla 3) (1, 5).

Tabla 3. Pasos a seguir para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de angina

1. Evaluar los signos y síntomas	La recopilación de la historia clínica es clave para guiar el diagnóstico. Debe incluir cualquier manifestación de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo.
2. Considerar las comorbilidades y la calidad de vida	Influye en las decisiones terapéuticas. Si el diagnóstico de EC no está claro, podría realizarse la imagen funcional no invasiva para detectar isquemia miocárdica antes de elegir el tratamiento.
3. Realizar pruebas diagnósticas básicas y evaluar la función del VI	Pruebas bioquímicas, ECG en reposo, ecocardiografía en reposo y radiografía de tórax en pacientes seleccionados.
4. Evaluar la probabilidad clínica de EC obstructiva	Considerar el ECG de esfuerzo para evaluar los síntomas, arritmias, la tolerancia al ejercicio, la respuesta de la presión arterial y el riesgo de eventos en pacientes seleccionados.
5. Pruebas diagnósticas específicas para establecer el diagnóstico de EC	Elección de la prueba según la probabilidad clínica, las características y preferencias del paciente, la disponibilidad y experiencia del centro (preferiblemente pruebas de imagen-angiografía invasiva).
6. Elegir el tratamiento adecuado según los síntomas y el riesgo de eventos	Estratificar el riesgo permite identificar a los pacientes con alto riesgo de eventos que se beneficiarán de la revascularización más allá de la mejora de los síntomas.

Abreviaturas: EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; SCA: síndrome coronario agudo; VI: ventrículo izquierdo.

Fuente: Elaboración propia con datos de Guía ESC 2019 (1), Stanak 2020 (5).

1.1.4 Tratamiento

Los objetivos del tratamiento deben individualizarse en cada caso, es necesario involucrar a los pacientes y familiares en las decisiones terapéuticas en base a las expectativas existentes. El siguiente paso a la confirmación del diagnóstico es iniciar el tratamiento adecuado para cada paciente, incluyendo modificaciones en el estilo de vida, tratamiento farmacológico y revascularización percutánea (*stents*) y/o quirúrgica (*bypass*) en los casos que esté indicada (1).

Las intervenciones en el estilo de vida van encaminadas a actuar sobre los factores de riesgo asociados a la patología. De esta forma, la Guía ESC 2019 establece las siguientes recomendaciones (1).

- **Tabaquismo:** emplear estrategias farmacológicas y conductuales para motivar a los pacientes a dejar de fumar, además de evitar el tabaquismo pasivo.

- Dieta saludable: alto contenido en vegetales, frutas y cereales integrales. Limitar el consumo de grasas saturadas (<10% de la ingesta total) y de alcohol (<100 g/semana o <15 g/día).
- Actividad física: 30-60 minutos de ejercicio físico moderado.
- Control de peso: obtener y mantener un peso saludable (IMC<25).

Respecto al manejo farmacológico, el objetivo consiste en reducir los síntomas de la propia angina, la isquemia inducida por el ejercicio y la prevención de eventos cardiovasculares. El paradigma del tratamiento de la angina se basa en restablecer el equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno. Sin embargo, en pacientes con AR, los síntomas resultan de la interacción entre múltiples mecanismos, por lo que el abordaje debe ser completo (2).

El alivio inmediato de los síntomas suele conseguirse con formulaciones de nitroglicerina de acción rápida. La terapia antiisquémica debe adecuarse a cada paciente según la tolerancia y las comorbilidades, las posibles interacciones farmacológicas con los fármacos coadministrados, las preferencias del paciente después de informarle de los posibles eventos adversos y la disponibilidad del fármaco. La farmacoterapia inicial consta de uno o dos fármacos antianginosos, más fármacos para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares (5):

- Tratamiento de primera línea: fármacos bloqueadores beta y/o bloqueadores de los canales de calcio. Si los síntomas anginosos no son controlados, se recomienda combinar un fármaco bloqueador de tipo beta con un bloqueador de los canales de calcio de tipo dihidropiridínico.
- Tratamiento de segunda línea: nitratos de acción prolongada y/o Ivabradina, Nicorandilo, Ranolazina o Trimetazidina.

El tratamiento farmacológico puede complementarse con la revascularización mediante intervención coronaria percutánea (ICP) o injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) con el fin de aliviar la angina de forma eficaz, reducir el uso de fármacos antiisquémicos y mejorar la capacidad física y la calidad de vida (1).

1.1.4.1 Tratamiento de la angina refractaria

En la actualidad, el tratamiento médico y la revascularización percutánea y/o quirúrgica alivian los síntomas en el 80% de los pacientes con angina de pecho, pero existe un grupo variado de pacientes con síntomas persistentes (2). Como consecuencia, se han explorado alternativas terapéuticas para la AR. La guía ESC 2019 (1) realiza una serie de recomendaciones en base al nivel de evidencia que podemos ver en la tabla siguiente (tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones para las opciones de tratamiento para la angina refractaria

Recomendación	Clase y nivel de evidencia
Se puede considerar la contrapulsación externa mejorada para el alivio de los síntomas en pacientes con angina refractaria resistente a las estrategias médicas óptimas y de revascularización.	IIb, B
Se puede considerar un dispositivo reductor para la constricción de seno coronario para mejorar los síntomas de la angina refractaria resistente a las estrategias médicas óptimas y de revascularización.	IIb, B
Se puede considerar la estimulación de la médula espinal para mejorar los síntomas y la calidad de vida de pacientes con angina refractaria resistente a las estrategias médicas óptimas y de revascularización.	IIb, B
No se recomienda la revascularización transmiocárdica en pacientes con angina refractaria resistente a las estrategias médicas óptimas y de revascularización	III, A

Fuente: Elaboración propia en base a la Guía ESC 2019 (1)

La contrapulsación externa mejorada es un tratamiento que incluye la colocación de brazaletes alrededor de las piernas del paciente, los cuales al inflarse ayudan a que la sangre vuelva al corazón y cuando se desinflan permiten que los vasos sanguíneos regresen a su estado normal. Se cree que este tratamiento puede aliviar algunos de los síntomas de la angina. El tratamiento consiste en sesiones diarias de una hora durante un período de hasta siete semanas, y se realiza en un ambiente bajo supervisión médica (6).

Por su parte, la neuromodulación se define como la modificación de una respuesta neurológica con la utilización de estímulos eléctricos o químicos. La estimulación de la médula espinal (EME) es una técnica mínimamente invasiva en la que se implantan electrodos en el espacio epidural para estimular los cordones posteriores de la médula espinal y bloquear de manera indirecta el estímulo doloroso (7).

El dispositivo reductor de flujo de seno coronario (SC) lo veremos a continuación, al ser el objetivo de nuestro informe.

1.2 Descripción de la tecnología: dispositivo reductor de flujo de seno coronario

El único dispositivo reductor del SC actualmente disponible y aprobado para uso clínico es el Neovasc Reducer™ (Neovasc Inc., Richmond, BC, Canadá). El dispositivo consiste en una malla de acero inoxidable premontada en un globo con forma de reloj de arena, que al inflarse se adapta a la conformación crónica del SC. Presenta dos extremidades asimétricas (la proximal más grande que la distal) y una porción central estrecha que, después de la endotelización (duración 4-6 semanas), crea un gradiente de presión entre la circulación venosa correspondiente al territorio de la arteria coronaria izquierda y la aurícula derecha. El balón está disponible en un solo tamaño y los diámetros expandidos finales del dispositivo (9 a 14 mm) dependen de la presión de llenado, lo que le permite adaptarse a la gama de anatomías encontradas en la mayoría de los pacientes. El dispositivo se implanta con un 10-20% de sobredimensionamiento en cada extremo con respecto al diámetro del SC, con el fin de anclar el dispositivo y desencadenar la lesión vascular que inducirá el nuevo crecimiento del tejido y la endotelización. Después de la implantación, el dispositivo permite el inflado de un balón convencional en su interior, con el objetivo de que su forma se adapte a la del SC, de forma que sea posible realizar otras intervenciones a través del SC si es necesario (2).

El reductor del SC crea un incremento en la presión del sistema venoso que ocasiona una redistribución de flujo desde la zona miocárdica subepicárdica a la subendocárdica, mejorando la perfusión de las zonas isquémicas y un consiguiente alivio de los síntomas anginosos (8).

1.2.1 Componentes

El sistema reductor se suministra en forma de kit e incluye los siguientes componentes (9):

- 1 Neovasc Reducer previamente montado sobre un catéter balón.
- 1 Catéter guía recto de calibre 9F (Cordis Vista Brite Tip de 55 cm, REF. 598-949p).
- 1 Válvula hemostática giratoria (MEDEX Inc., MX336LBP1).

1.2.2 Licencias y autorizaciones

El dispositivo recibió la autorización de la marca CE en 2011 para su uso en la UE con la indicación de tratamiento de angina de pecho refractaria mientras se realizaba el ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y con control simulado de COSIRA (10, 11).

En 2018, la FDA otorgó la Designación de Dispositivo Innovador al sistema Reducer™ (10, 12). En enero de 2020, la casa comercial Neovasc Inc. presentó a la FDA una solicitud de autorización previa a la comercialización. Esta fue denegada en octubre de 2020 debido a falta de pruebas suficientes, por lo que se están realizando más ensayos controlados aleatorizados

que permitan obtener dicha aprobación. Actualmente, el dispositivo cuenta con la aprobación de la FDA para su uso en investigación en los EE.UU. (10, 11).

1.2.3 Indicaciones de uso

El dispositivo está indicado en pacientes con angina de pecho refractaria y evidencia objetiva de isquemia de miocardio reversible que tienen opciones de tratamiento limitadas y, como consecuencia, se denominan "pacientes sin opciones". Estos pacientes no son aptos para una revascularización mediante cirugía de bypass (CABG) o mediante intervención coronaria percutánea (ICP) (13).

1.2.4 Contraindicaciones

El uso del reductor está contraindicado en pacientes con (13):

- Síndrome coronario agudo (SCA) reciente (durante los últimos 3 meses).
- ICP o CABG reciente (durante los últimos 6 meses).
- Angina inestable (angina de aparición reciente, angina *in crescendo* o angina en reposo con cambios en ECG durante los últimos 30 días).
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) descompensada u hospitalización debido a ICC durante los últimos 3 meses.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 30%.
- PAD media superior a 15 mmHg.
- Seno coronario con anatomía anómala o anormal (por ejemplo, tortuosidad, rama aberrante, vena cava superior izquierda persistente) confirmada en angiograma.
- Seno coronario con un diámetro en el sitio planificado para la implantación superior a 13 mm o inferior a 9.5 mm, según angiograma.
- Arritmias con riesgo para la vida o cualquier arritmia que pudiera requerir la colocación de un desfibrilador o marcapasos interno.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, indicada por un volumen espiratorio forzado en un segundo inferior al 55% del valor previsto.
- Cardiopatía valvular grave.
- Electrodo de marcapasos o desfibrilador en la aurícula derecha o en el SC.
- Sustitución o reconstrucción de la válvula tricúspide.
- Insuficiencia renal crónica (creatinina en suero >2 mg/dL), o hemodiálisis crónica.
- Paciente moribundo o con comorbilidades que limitan su esperanza de vida a menos de un año.
- Contraindicación de la medicación requerida que no puede controlarse de forma adecuada mediante premedicación.
- Alergia comprobada al acero inoxidable o al níquel.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) en pacientes a los que se ha implantado el reductor durante las últimas 8 semanas.

En cuanto a potenciales eventos adversos que pueden presentarse como consecuencia del procedimiento y el dispositivo, la casa comercial recoge complicaciones en el sitio de acceso, migración o embolización del dispositivo, disección, evento isquémico, daño al miocardio, perforación del SC o evento vascular, entre otros (13).

1.2.5 Procedimiento, infraestructura y personal

La guía ESC 2019 indica que los pacientes con angina refractaria deberían ser tratados en consultas especializadas por un equipo multidisciplinario con experiencia en la elección de la estrategia terapéutica más adecuada para el paciente individual, basado en el diagnóstico de los mecanismos del síndrome de dolor torácico (1).

La casa comercial del dispositivo Neovasc Reducer™ recomienda llevar a cabo la implantación del reductor en una sala de angiografía/fluoroscopia y seguir los procedimientos de intervención coronaria percutánea (ICP) estándar para la preparación del paciente y las precauciones estériles. Además, se debe realizar una angiografía del SC en plano oblicuo izquierdo de 30 grados para planificar y realizar la implantación del reductor. Los médicos colocan el dispositivo mediante un procedimiento mínimamente invasivo que suele realizarse bajo anestesia local. La mayor parte de los pacientes implantados son dados de alta a las 24 horas (14).

El procedimiento de implantación contempla la inserción de una vaina de 9F, generalmente en la vena yugular derecha. Antes de la implantación, se utiliza un catéter multipropósito 6F para medir la PAD. En caso de que esta sea inferior a 15 mmHg, el operador puede proceder a la intervención. El catéter multipropósito 6F se avanza hacia el SC y la inyección de contraste permite visualizar la anatomía del vaso. Tras comprobar que la anatomía es adecuada para la implantación del dispositivo, se coloca un catéter guía de 9F, generalmente con el apoyo del catéter multipropósito 6Fr, lo más distal posible en el SC. A continuación, se recupera el 6F y se avanza el dispositivo Neovasc Reducer™ hasta llegar al lugar elegido para la implantación. Finalmente, se retrae el catéter guía 9F, se expone el dispositivo y se infla con una presión que oscila entre 4 y 6 atmósferas según el tamaño del vaso. De esta forma se obtiene un correcto anclaje de los extremos del dispositivo a la pared del vaso. Una vez que se libera el dispositivo, se recupera lentamente el globo asegurándose que el stent permanezca en su lugar. Por último, se realiza un angiograma para verificar la posición del dispositivo y descartar la aparición de complicaciones. Después del implante, el diámetro del stent es igual a 3 mm a nivel del cuello y varía de 7 a 13 mm en los extremos proximal y distal dependiendo de la presión ejercida (3, 9, 15).

Tras la implantación del dispositivo, se recomienda un tratamiento antiagregante plaquetario de aspirina y clopidogrel durante 6 meses (10).

2 ALCANCE Y OBJETIVO

2.1 Alcance

El presente informe intenta responder a las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la seguridad y efectividad de la utilización del dispositivo reductor de flujo de seno coronario Reducer™ o cualquier otro dispositivo con similares características para el tratamiento de pacientes con angina por isquemia miocárdica reversible de origen coronario izquierdo, que no responden a terapia médica óptima, no susceptibles de revascularización coronaria percutánea ni quirúrgica? ¿Cuál es el coste de estos dispositivos?

Por tanto, el informe analizará la utilidad clínica y los aspectos económicos derivados del uso del dispositivo reductor de flujo de seno coronario Reducer™ o cualquier otro dispositivo con similares características. No se valorarán aspectos éticos, sociales y legales debido a que no se detectaron cuestiones relevantes al respecto. No se incluirán recomendaciones clínicas sobre la tecnología evaluada.

A continuación (tabla 5), se describe la pregunta de investigación en formato PICOD (*Patient-Intervention-Comparision-Outcomes-Design*):

Tabla 5. Pregunta de investigación (PICOD)

Descripción	Alcance
Población	Pacientes con angina por isquemia miocárdica reversible de origen coronario izquierdo, que no responden a terapia médica óptima, no susceptibles de revascularización coronaria percutánea ni quirúrgica.
Intervención	Dispositivo Reducer™; otros dispositivos de reducción de flujo de seno coronario.
Comparación	Terapia médica óptima o procedimiento simulado
Resultado	Efectividad: <ul style="list-style-type: none">• Intensidad de la angina de pecho según la clasificación de la CCS.• Funcionalidad (duración total del ejercicio).• Calidad de vida: cuestionario calidad de vida para angina de Seattle (SAQ) o EUROQoL.• Reducción en el número de ingresos hospitalarios.• Tasa de mortalidad.• Otros parámetros: duración de la intervención, satisfacción de los pacientes. Seguridad: <ul style="list-style-type: none">• Complicaciones intraoperatorias.• Eventos adversos graves y leves. Impacto económico: Coste unitario de la técnica, coste-efectividad, coste-utilidad u otros.
Diseño de estudios	Efectividad: Revisiones sistemáticas/metanálisis, ECAs, estudios observacionales (cohortes prospectivas) y estudios con grupos de comparación. Seguridad: Revisiones sistemáticas/metanálisis, ECAs, estudios observacionales (cohortes prospectivas), estudios con grupo de comparación y series de casos prospectivas o registros prospectivos. Evaluación económica: Estudios de coste-efectividad o coste-utilidad, estudios de impacto económico.

Abreviaturas: CCS: Sociedad Cardiovascular Canadiense, del inglés *Canadian Cardiovascular Society*; ECA: estudio controlado aleatorizado. **Fuente:** elaboración propia.

2.2 Objetivos

Objetivo principal:

Evaluar la efectividad y la seguridad de la utilización del dispositivo reductor de flujo de seno coronario en el tratamiento de pacientes con angina por isquemia miocárdica reversible de origen coronario izquierdo, que no responden a terapia médica óptima, no susceptibles de revascularización coronaria percutánea ni quirúrgica.

Objetivo secundario:

Conocer el coste-efectividad de estos dispositivos mediante revisión sistemática de estudios económicos.

3 MÉTODOS

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta a los objetivos de este informe se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica específica en diferentes bases de datos de literatura biomédica: bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas (RS) e informes de evaluación, metabuscadores y organismos elaboradores de Guías de Práctica Clínica (GPC), bases de datos generales y bases de datos de proyectos de investigación en marcha, como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Bases de datos y recursos bibliográficos de literatura biomédica

Tipos	Bases
Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas e informes de evaluación	<ul style="list-style-type: none">• Cochrane Library• International HTA database• Brisa• Epistemonikos
Bases de datos y repositorios de GPC	<ul style="list-style-type: none">• Tripdatabase• NICE• SIGN
Bases de datos generales	<ul style="list-style-type: none">• Medline (Pubmed)• Embase (Ovid)• Web of Science (WoS)
Bases de datos de proyectos de investigación en marcha	<ul style="list-style-type: none">• ClinicalTrials.gov• EU clinical trials registry• ICTRP• Reec

Abreviaturas: GPC: guía de práctica clínica; HTA: Health Technology Assessment; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; REec: Registro Español de Estudios Clínicos; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; EU: European.

Fuente: Elaboración propia.

En la estrategia de búsqueda se emplearon diferentes descriptores y términos libres como: *coronary artery disease*, *angina pectoris* y *nombres comerciales como reducir o neovasc*, entre otros. Las estrategias de búsqueda de cada base de datos están recogidas en el anexo A. Dichas búsquedas fueron actualizadas semanalmente, siendo la última actualización en marzo de 2023.

La búsqueda de revisiones sistemáticas e informes de evaluación no fue limitada por año de publicación, por el contrario, la búsqueda de estudios primarios sí fue limitada desde el año 2021 por encontrar una revisión sistemática de ese mismo año. La búsqueda de estudios en marcha tampoco precisó de límites temporales para tener en cuenta las distintas fechas de actualización de los estudios.

Para localizar literatura gris y otra información relevante, el proceso se completó con una búsqueda específica en metabuscadores o páginas web de sociedades y organizaciones científicas nacionales e internacionales, así como una búsqueda manual a partir de la revisión de la bibliografía citada en dichos estudios.

Para el tratamiento de los resultados, se utilizó un gestor de referencias bibliográficas, EndNote 20, con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

3.2 Criterios de la selección de los estudios

La selección de estudios fue realizada por pares de forma ciega e independiente, conforme a la pregunta de investigación en formato PICOD (*Patient, Intervention, Comparison, Outcomes and Design*) formulada en el protocolo y detallada en la tabla 7. En el primer nivel de cribado,

los resultados identificados en la búsqueda bibliográfica se seleccionaron según título y resumen para proceder a su lectura a texto completo. La selección final se realizó de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión (tabla 7) recogidos también previamente en el protocolo.

En función del diseño de los estudios seleccionados, se analizaron en primer lugar informes de evaluación, revisiones sistemáticas/metanálisis y guías de práctica clínica, procediendo a su actualización si se ajustaban a la pregunta PICOD definida.

Los posibles desacuerdos entre las autoras se resolvieron mediante discusión y consenso.

Tabla 7. Criterio de selección de estudios

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Población de estudio	Pacientes con angina isquémica miocárdica reversible de origen coronario izquierdo, que no responden a terapia médica óptima, no susceptibles de revascularización coronaria percutánea ni quirúrgica.	Características clínicas: síndrome coronario agudo reciente (en los últimos 3 meses), ICP o CABG reciente (durante los últimos 6 meses), ICP fallida reciente (durante los últimos 30 días), angina inestable (angina de aparición reciente, angina in crescendo o angina en reposo con cambios ECG) durante los últimos 30 días, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) descompensada u hospitalización debido a ICC (durante los últimos 3 meses). EPOC grave indicada por un volumen respiratorio forzado en un segundo inferior al 55% del valor predicho, enfermedad valvular severa, presencia de un electrodo de marcapasos en el seno coronario, reparación o reemplazo de la válvula tricúspide, insuficiencia renal crónica (creatinina en suero >2 mg/dL) y/o hemodiálisis crónico, moribundo o con comorbilidades que limiten la esperanza de vida a menos de 1 año, reacción severa conocida a la medicación, alergia al acero inoxidable o níquel, RMI planificada en el plazo de 8 semanas tras la implantación del dispositivo. Características angiográficas: fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 30%, presión auricular derecha media superior a 15 mmHg, seno coronario con anatomía anómala demostrada en angiograma, seno coronario con un diámetro en el sitio planificado para la implantación superior a 13 mm o inferior a 9.5 mm.
Tipo de intervención	Dispositivo implantable reductor de flujo coronario o dispositivos similares de iguales características.	Revascularización coronaria percutánea o quirúrgica.
Tipo de comparación	Estudios que utilicen como comparador el manejo habitual o procedimiento simulado.	
Medidas de resultado	Efectividad: Clase de Angina CSS (Canadian Cardiovascular Society), SAQ (Seattle Angina Questionnaire), test de la marcha (6MWT), prueba cardiopulmonar de ejercicio, prueba de esfuerzo.	Otras variables diferentes a las recogidas.

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
	Seguridad: Efectos adversos, efectos adversos relacionados con el dispositivo, mortalidad, IM, angina, angiografía repetida, ICP, hospitalizaciones.	
Diseño del estudio	Revisiones sistemáticas/metanálisis, ECAs, estudios observacionales (cohortes prospectivas), estudios con grupo de comparación, series de casos prospectivas y registros prospectivos. Estudios económicos	Casos únicos de estudio, revisiones narrativas y estudios retrospectivos.
Tipos de publicación	Artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.	Cartas al director, artículos de opinión, editoriales y resúmenes de congresos.
Idioma	Inglés y castellano.	Cualquier otro idioma.
Límite temporal	10 años	

Abreviaturas: CABG: coronary artery bypass grafting (cirugía de revascularización coronaria); ECA: ensayo controlado aleatorizado; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; RMI: resonancia magnética de imagen.

Fuente: elaboración propia.

3.3 Evaluación de la calidad y aplicabilidad de la evidencia

La evaluación del riesgo de sesgo se llevó a cabo siguiendo la recomendación de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollada dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS (Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud) (16). En ella se recomienda el uso de la escala AMSTAR-2 (*Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (17) para la valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas, la Herramienta de la colaboración Cochrane (RoB 2) (18) para la valoración de ECAs, la Herramienta Robins (19) para el análisis de los estudios observacionales, la escala de valoración de riesgo de sesgo canadiense para series de casos del *Institute of Health Economics* (IHE) (19) y para la calidad de los estudios económicos se utilizó la lista de verificación para la evaluación de la calidad de los análisis económicos de ETS de Osteba (20). En el anexo B se recogen las valoraciones de las escalas de sesgos empleadas en función del tipo de estudio incluido. Dicha evaluación del riesgo de sesgo fue realizada por dos autoras de forma ciega e independiente, resolviendo los posibles desacuerdos mediante discusión y consenso.

Respecto a la evaluación de la calidad de la evidencia para la seguridad y la efectividad, se siguió la metodología GRADE (*Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (21) (anexo C).

3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

La extracción de datos de los estudios incluidos se realizó en tablas específicas diseñadas para este informe (anexo D). En ellas se plasman las características generales de los estudios, así como de los pacientes incluidos, y las principales variables de resultado de interés para valorar la seguridad y efectividad de la técnica. La información fue extraída por una de las autoras y revisada por una segunda.

La síntesis de la evidencia se realiza de forma narrativa.

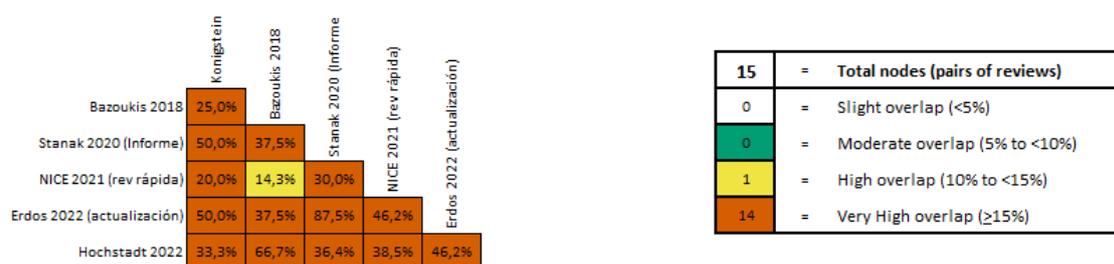
4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda inicial de revisiones sistemáticas e informes de evaluación arrojó 498 referencias, reduciéndose a 456 tras la eliminación de duplicados. Tras la lectura por título y resumen, se han seleccionado 13 para su lectura a texto completo. Por otra parte, la búsqueda en las distintas bases de datos de GPC arrojó un total de 204 referencias de las cuales solo se seleccionó un documento para su lectura a texto completo, que se clasificó como revisión rápida (22) y no como GPC. Sin embargo, se localizó de forma manual una GPC (1), elaborada por el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos, publicada en 2020 que fue incluida en nuestro informe.

De la lectura a texto completo de las 13 revisiones e informes más la revisión rápida localizada en guías, se analizaron 6, que cumplían con los criterios de inclusión, con la herramienta GROOVE (23) para ver el solapamiento de los estudios primarios, la figura 1 muestra la representación visual de este solapamiento, que fue muy alto entre todas las revisiones, y mostrando un mayor nivel (87.5%) entre dos informes de evaluación, el elaborado por Stanak et al del 2020 (5) y su actualización del 2022 realizada por Erdos et al (10).

Figura 1. Solapamiento de estudios primarios en las revisiones sistemáticas



Fuente: elaboración propia mediante la herramienta GROOVE (23).

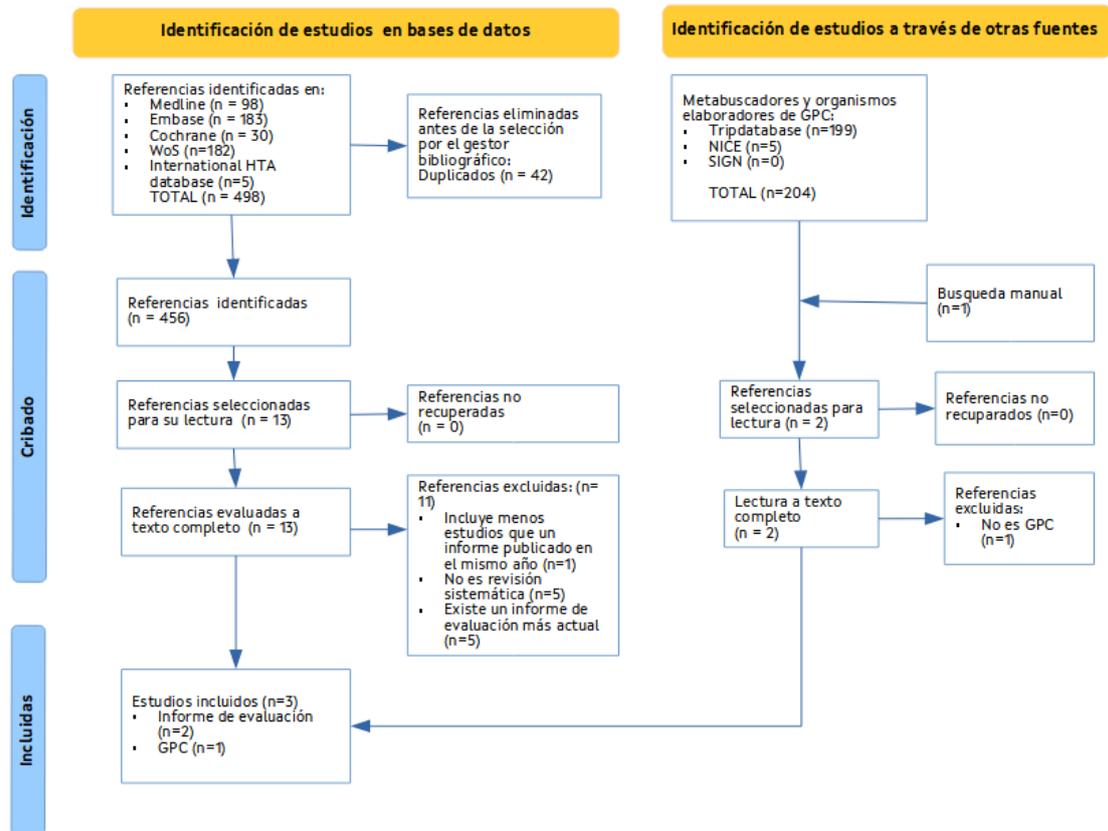
Estos informes de evaluación elaborados por el *Austrian Institute for Health Technology Assessment* (AIHTA) (5, 10), fueron elegidos como punto de partida para nuestro informe, puesto que su pregunta de investigación se ajustaba a la definida en nuestro protocolo.

Siguiendo la estrategia de búsqueda empleada en estos documentos y apartir del último año buscado (2021), se procedió a su actualización. Además, se añadieron filtros para la obtención de estudios económicos, dado que nuestros objetivos también incluían esta variable y se programaron actualizaciones semanales. Esta búsqueda aportó 60 referencias después de la eliminación de duplicados por el gestor bibliográfico (marzo 2023), de ellas se recuperaron 3 estudios que cumplen criterios de inclusión y que aportan evidencia en términos de seguridad y 1 estudio económico para valorar el impacto de la técnica. La lista de estudios excluidos con sus respectivas causas de exclusión figura en el anexo E.

Por otra parte, la consulta en las bases de datos de estudios de investigación en marcha localizó 81 referencias, de las cuales 9 cumplieron con los criterios de selección previamente establecidos y, de ellas, 5 ya habían sido incluidas en los informes de partida. Los 4 estudios en marcha restantes se resumen en el apartado 4.4.

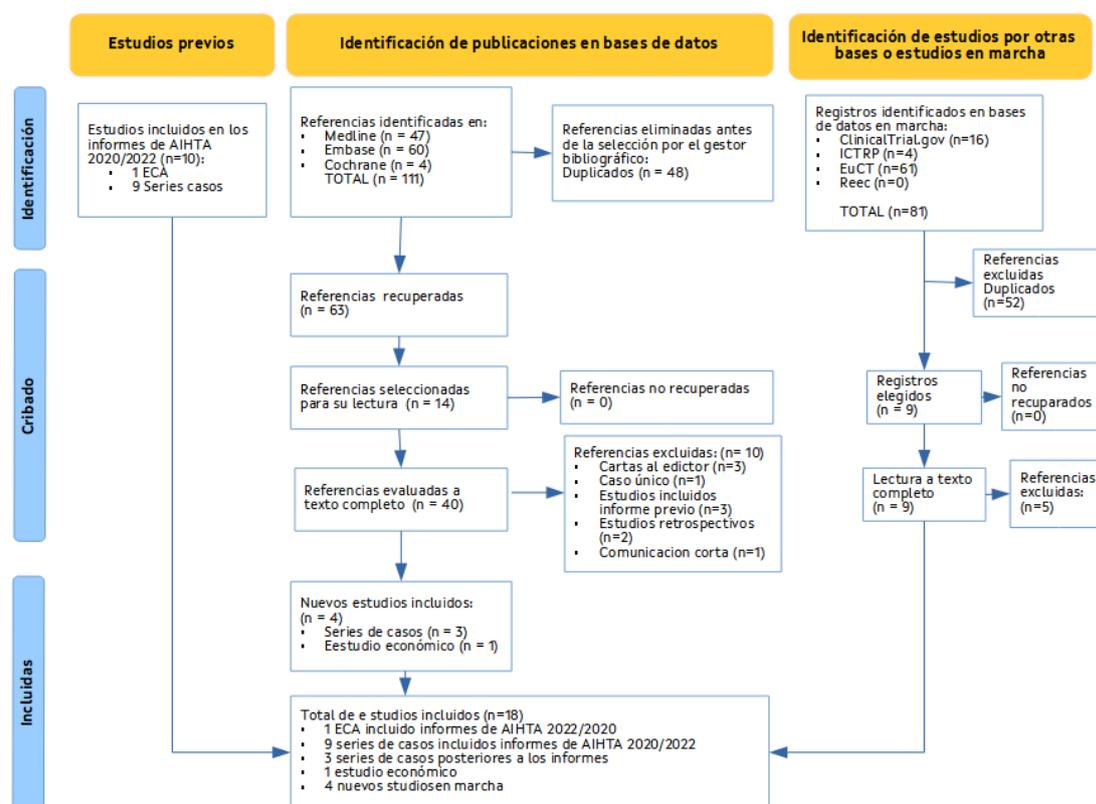
Los resultados de la búsqueda bibliográfica descrita anteriormente se reflejan en los siguientes diagramas de flujos (Figura 2 y 3), tanto la parte de revisiones, informes y guías, como la parte de la actualización y ensayos en marcha, respectivamente.

Figura 2: Diagrama de selección de revisiones, informes y guías



Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>.

Figura 3. Diagrama de actualización de la selección de estudios



Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>.

4.1.1 Características de los informes de evaluación

Para la elaboración de esta consulta técnica se ha tomado como punto de partida el informe de evaluación *Percutaneous transvascular implantation of a coronary sinus reducing stent* elaborado por AIHTA en 2022 (10). Como se comentó anteriormente, esta revisión actualiza un informe previo de 2020 llevado a cabo por la misma Agencia de Evaluación (denominada anteriormente LBI-HTA) (5). Ambos documentos evalúan la seguridad y efectividad de la implantación percutánea transvascular del reductor de seno coronario en comparación con el procedimiento simulado en pacientes con angina de pecho refractaria a pesar del tratamiento médico estándar (5, 10).

La calidad metodológica de estos informes de evaluación con metodología de revisión sistemática fue evaluada por pares de forma independiente y empleando la escala AMSTAR-2 (17). El resultado obtenido ha sido de calidad moderada en ambas revisiones (anexo B).

El primer informe del 2020 (5) incluía un ECA (24) que compara la implantación de Reducer™ con el procedimiento simulado con un tiempo de seguimiento de seis meses para evaluar la efectividad y 6 series de casos prospectivas (25-30) para la seguridad, con un total de 104 pacientes en el apartado de efectividad y 279 pacientes en el apartado de seguridad. La actualización posterior del año 2022 (10) incluía solo, a mayores, 3 series de casos (31-33) para la parte de seguridad con un total de 514 pacientes más.

Los dos informes arrojaron un total de 914 pacientes con rango entre (15-228) y los estudios presentaban un seguimiento medio de 13.9 ± 12 (rango 4 -40.56) meses. Las características de los estudios incluidos en estos informes se reflejan en la tabla 8.

Tabla 8. Evidencia incluida en los informes de AIHTA 2020 y 2022

Estudio	Nº pacientes y diagnóstico	Características	Seguimiento
Ensayo controlado aleatorizado			
<i>Verheye 2015</i> (24)	N=104 Angina refractaria crónica, clase III a IV de la CCS a pesar de la terapia médica antianginosa máxima tolerada durante al menos 30 días antes de la selección y que no se consideran candidatos a revascularización coronaria. Los pacientes deben tener evidencia de isquemia miocárdica reversible y una FEVI $\geq 25\%$	Multicéntrico, prospectivo, fase II Intervención ^a (n=52) Control ^b (n=52)	6 meses
Series de casos/ registros			
<i>Banai 2007</i> (25)	N=15 Angina refractaria, clase II-IV de la CCS a pesar del tratamiento médico óptimo, evidencia objetiva de isquemia miocárdica reversible y FEVI $\geq 30\%$.	Serie de casos Prospectivo Multicéntrico CSR	6 meses
<i>Konigstein 2014</i> (28)	N=23 Angina refractaria, clase II a IV de al CCS a pesar de la terapia médica óptima, evidencia objetiva de isquemia miocárdica reversible y FEVI $\geq 25\%$.	Serie de casos Prospectivo Multicéntrico CSR	6 meses
<i>Giannini 2018</i> (26)	N=141 Angina de pecho incapacitante crónica, clase II a IV de la CCS a pesar de la terapia médica máxima tolerada, y que no pueden someterse a más procedimientos de revascularización percutánea o quirúrgica	Registro Prospectivo Multicéntrico CSR	6 meses
<i>Konigstein 2018</i> (27)	N=48 Angina refractaria, clase III-IV de la CCS y FEVI $\geq 30\%$	Registro Prospectivo Un centro CSR	6 meses
<i>Ponticelli 2019</i> (29)	N=50 Angina refractaria, clase II a IV de la CCS a pesar de la terapia médica estándar con isquemia reversible, no candidatos para revascularización	Serie de casos Prospectivo Un centro CSR	24 meses
<i>Tzani 2020</i> (30)	N=19 Angina refractaria, clase II-IV de la CCS a pesar de la terapia médica estándar	Serie de casos Prospectivo Un centro CSR	4 meses
<i>D'Amico 2021</i> (31)	N=187 Angina refractaria incapacitante crónica, clase II-IV de la CCS a pesar del tratamiento médico máximo tolerado y considerados no susceptibles de revascularización percutánea o quirúrgica	Serie de casos Prospectivo Multicéntrico, CSR	18.4 meses
<i>Verheye 2021</i> (33)	N=228 Angina de pecho crónica, clase II-IV de la CCS con opción de revascularización limitada o nula, FEVI $\geq 30\%$	Serie de casos Pacientes prospectivos + retrospectivos Multicéntrico CSR -Brazo prospectivo: 180 -Brazo retrospectivo: 48	-Brazo prospectivo: 666 días (≈ 22 meses) -Brazo retrospectivo: NI
<i>Konigstein 2021</i> (32)	N=99 Angina de pecho crónica, clase II-IV de la CCS a pesar de la terapia médica estándar, no susceptibles de revascularización y con enfermedad de arteria coronaria	Serie de casos (datos de registro prospectivo) CSR	3.38 años

Abreviaturas: a: el grupo intervención recibió la implantación del CSR; b: se utiliza como control un procedimiento simulado; CSR: Reductor de seno coronario (Reducer™), del inglés *coronary sinus reducing*; FEVI: fracción eyección ventricular izquierda, CCS: Sociedad Cardiovascular Canadiense, del inglés *Canadian Cardiovascular Society*

Fuente: elaboración propia.

4.1.2 Características de los estudios primarios incluidos

La actualización de la evidencia dio como resultado la inclusión de 3 estudios primarios (34-36), uno de ellos procedente de las alertas semanales activadas en la búsqueda bibliográfica. Los estudios seleccionados para su inclusión son dos registros y una serie de casos en los que a todos los pacientes se les ha implantado el CSR, por lo que únicamente serán de utilidad como complemento a la evidencia en términos de seguridad. Presentan carácter prospectivo y bajo riesgo de sesgo, obteniendo puntuaciones ≥ 14 en la escala IHE (Anexo B).

En total se incluyeron 83 pacientes con una media de edad de 68.6 ± 2.9 años y mayoritariamente de sexo masculino (65/83, 78.3%). En 2 de los estudios (35, 36), esta población representa más del 70% de los pacientes incluidos, llegando al 90% en el estudio de Palmisano et al (34). Los estudios presentaron un pequeño tamaño muestral (entre 20-37 pacientes) y un corto periodo de seguimiento (4-6 meses) (34-36).

La mayor parte de los pacientes incluidos presentan características clínicas que suponen principales factores de riesgo para el desarrollo de la angina de pecho. La hipertensión arterial está presente en el 86.7% de los pacientes, mientras que la diabetes mellitus representa el 51.8% (34-36). El 91.6% de los pacientes presentan a su vez alteraciones en los niveles de lípidos en sangre y a la mayoría de los pacientes ya se le había practicado alguna intervención previa a la implantación del CSR, como es el caso de la CABG e ICP o ambas.

Respecto a las pérdidas en el seguimiento, de forma única el estudio de Zivelonghi et al (36) informó que para el resultado concreto de la calidad de vida, el cuestionario empleado estuvo disponible para 31 de los 37 pacientes. En la tabla 9 se recogen las principales características basales de los pacientes que forman la muestra a estudio.

Tabla 9. Características basales de los pacientes

	<i>Zivelonghi et al. 2021 (36)</i>	<i>Palmisano et al. 2021 (34)</i>	<i>Reis JF et al. 2023 (35)</i>	Totales N (%), M \pmDE
Pacientes y diagnóstico	N= 37 (6 pérdidas) ¹ Enfermedad arterial coronaria obstructiva con angina refractaria crónica, clase II a IV de la CCS a pesar de la terapia médica antianginosa máxima tolerada durante al menos 30 días antes de la selección	N=20 Angina refractaria al menos clase II de la CCS a pesar de la terapia médica antianginosa óptima con evidencia de enfermedad arterial coronaria no susceptible de revascularización	N=26 Angina refractaria, al menos clase II de la CCS a pesar de la terapia farmacológica máxima tolerada y no susceptible de revascularización	N=83 (27.7 \pm 8.6) Angina refractaria, clase \geq II de la CCS y terapia médica máxima
Edad (años) (m\pmDE)	68 \pm 9	66 (58-72.2)	71.8 \pm 7.2	68.6 \pm 2.9
Sexo (hombres), N(%)	27 (73%)	18 (90%)	20 (77%)	65 (78.3%)
HTA, N(%)	31 (84%)	17 (85%)	24 (92%)	72 (86.7%)
Diabetes mellitus, N(%)	23 (62%)	6 (30%)	14 (53.8%)	43 (51.8%)
Hipercolesterolemia, N(%)	34 (92%)	19 (95%) ³	23 (88%) ³	76 (91.6%)
Intervenciones previas:				
• CABG, N (%)	28 (76%)	18 (90%)	16 (61.5%)	62 (74.7%)
• ICP, N (%)	10 (27%)	14 (70%)	18 (69.2%)	42 (50.6%)
• Ambas, N (%)	-- ²	12 (60%)	12 (46.2%)	24 (28.9%)
Seguimiento (meses)	6	4	medio: 22.9 \pm 8.3 ⁴	

¹Para evaluar la calidad de vida, los cuestionarios empleados sólo estaban disponibles para 31 pacientes

²El estudio no informa del número de pacientes sometidos a ambas intervenciones

³Valor de dislipemia

⁴Todos los pacientes completaron el seguimiento de 6 meses

Abreviaturas: CABG: cirugía de bypass coronario, del inglés *coronary artery bypass grafting*; HA: hipertensión arterial; ICP: intervención coronaria percutánea.

Fuente: elaboración propia.

De forma general, la intervención fue la misma en todos los estudios: implantación del CSR (Reducer™, Neovasc Inc.). Los estudios se realizaron básicamente en centros europeos, a excepción del estudio de Zivelonghi et al (36) que incluía pacientes de Bélgica y de Israel. Dos de los estudios eran multicéntricos (35, 36). A los pacientes se les había implantado el CSR entre 2016 y 2019, a excepción del estudio de Zivelonghi et al (36) en el que no se informa sobre este dato. Del mismo modo, en este estudio no está claro que los pacientes sean consecutivos a pesar de que sí lo sean en el registro internacional del que han partido. En la tabla 10 se recogen a modo resumen las características generales aquí descritas.

Tabla 10. Características generales de los estudios primarios incluidos

Estudio	País de reclutamiento	Periodo	Diseño	Intervención
Zivelonghi et al. 2021 (36)	Bélgica, Israel (2 centros)	-	Registro internacional Prospectivo Multicéntrico	CSR
Palmisano et al. 2021 (34)	Italia 1 centro	2016 -2019	Pacientes consecutivos Prospectivo Unicéntrico	CSR
Reis JF et al. 2023 (35)	Portugal (2 centros)	2017 - 2019	Registro prospectivo Pacientes consecutivos Multicéntrico	CSR

Abreviaturas: CSR: Reductor de seno coronario (Reducer), del inglés *coronary sinus reducing*.

Fuente: elaboración propia.

4.1.3 Características de la guía de práctica clínica

La búsqueda preliminar de GPC dio como resultado la inclusión de la *Guía ESC 2019 para el diagnóstico y manejo de síndromes coronarios crónicos* (1) en la que se recoge el tratamiento de la AR y que, previamente, ya había sido referenciada en el informe de partida de AIHTA 2022 (10).

La calidad metodológica de la guía ha sido evaluada por pares y de forma independiente siguiendo el instrumento AGREE (37). Cada revisora ha puntuado en una escala de 1 (muy en desacuerdo) a 7 (muy de acuerdo), obteniendo una puntuación global de 75% que permite considerar de buena calidad esta guía y recomendar su uso con algunas modificaciones, ya que no se ha tenido en cuenta en ningún momento de su elaboración la opinión de pacientes o de sus representantes (el ítem de la participación presenta solo un valor de 50%). Por otra parte, el ítem de aplicabilidad solo alcanza un 29% y dentro del ítem de rigor en la elaboración, no se pudo localizar la búsqueda o los criterios de selección de estudios presentando un valor de 3 sobre 7.

La escala de valoración empleada y el desglose de puntuación por cada ítem se recoge en el anexo B.

En lo que respecta a la técnica de interés, la guía señala la constricción de seno coronario como una de las posibles opciones de tratamiento para pacientes con AR tras los resultados positivos de un pequeño estudio aleatorizado. La evidencia que recoge es el único ECA publicado hasta el momento (estudio COSIRA) (24) que incluye 104 pacientes divididos entre el grupo intervención (GI) (dispositivo reductor) y el grupo control (GC) (procedimiento simulado).

4.2 Resultados de efectividad

En la búsqueda no se identificó ningún nuevo estudio que cumpla con los criterios de inclusión establecidos para la evaluación de la efectividad de la implantación del CSR. Por ello, la base de la evidencia en términos de efectividad comprende únicamente el ECA de 2015 (24) incluido en la actualización de AIHTA 2022 (10) y que, previamente, ya había sido analizado en el informe de evaluación de 2020 (5) y es el utilizado en la recomendación de la Guía ESC 2019 (1).

El estudio recoge los resultados de las principales variables de efectividad definidas en el protocolo: intensidad de la angina de pecho según la clasificación de la CCS, duración total del ejercicio, satisfacción de los pacientes con el tratamiento mediante puntuación del SAQ, así como limitación física, estabilidad y frecuencia de la angina y la calidad de vida (24) (tabla 11).

Tabla 11. Resultados de efectividad recogidos en el ECA a los 6 meses de seguimiento

Variables de resultado	Grupo intervención ¹ (N=52)	Grupo control ² (N=52)	Valor p ³
Mejora de la clase de angina según la clasificación CCS en al menos 2 clases, N (%)	18 (35%)	8 (15%)	0.02
Mejora de la clase de angina según la clasificación CCS en al menos 1 clase, N (%)	37 (71%)	22 (42%)	0.003
Reducción media de la clase de angina según la clasificación CCS (inicio/6 meses). Diferencia,	3.2 / 2.1 (dif 1.1)	3.1 / 2.6 (dif 0.5)	0.001
Mejora en la duración total del ejercicio ⁴ , segundos (%)	59 (13%)	4 (1%)	0.073
Puntuación SAQ⁵ (inicio / seguimiento)⁶:			
• Limitaciones físicas	47.4 / 56.5 (dif 9.2)	45.4 / 52.8 (dif 7.4)	0.675
• Estabilidad angina	43.1 / 61.3 (dif 18.1)	39.1 / 47.4 (dif 8.3)	0.165
• Frecuencia angina	43.7 / 59.0 (dif 15.3)	46.7 / 57.7 (dif 11)	0.436
• Satisfacción con el tratamiento	79.7 / 82.6 (dif 2.9)	77.6 / 80.4 (dif 2.9)	0.981
• Calidad de vida	42.3 / 60.0 (dif 17.6)	46.9 / 54.5 (dif 7.6)	0.048

¹Implantación del dispositivo reductor de seno coronario

²Procedimiento simulado

³Diferencias estadísticamente significativas cuando valor $p < 0.05$

⁴Resultados procedentes de 42 pacientes del GI y 48 pacientes del GC

⁵Cuestionario compuesto por 19 ítems que mide 5 dominios de estado de salud relacionados con la enfermedad coronaria: limitación física, estabilidad de la angina, frecuencia de la angina, satisfacción con el tratamiento y calidad de vida. Las puntuaciones oscilan de 0 a 100, indicando las puntuaciones más altas la presencia de menos síntomas y mejor estado de salud (38)

⁶Resultados procedentes de 51 pacientes del GI y 48 pacientes del GC, excepto para el dominio de limitación física cuyos resultados del GC proceden de 47 pacientes.

Abreviaturas: N: número pacientes, dif: diferencia, CCS: Sociedad Cardiovascular Canadiense, del inglés Canadian Cardiovascular Society; SAQ: cuestionario de angina de Seattle, del inglés *Seattle Angina Questionnaire*.

Fuente: elaboración propia.

Como se puede observar en la anterior tabla de resultados, la implantación del CSR supuso una mejora significativa en la clase de angina según la clasificación CCS. Con un valor $p=0.02$, el 35% de los pacientes que recibieron la intervención mejoraron su angina en al menos 2 clases, respecto al 15% de los pacientes del GC. De igual forma, mayor cantidad de pacientes en el GI experimentaron la mejora de al menos 1 clase de angina en comparación con los del GC (71% frente al 42%, $p=0.003$). En general, la reducción media de la clase de angina desde el inicio hasta los 6 meses de seguimiento ha sido superior en el GI. Los pacientes portadores del CSR experimentaron una reducción media de 1.1 clases, mientras que el resultado informado por el GC ha sido de 0.5 clases ($p=0.001$).

La funcionalidad del tratamiento se evaluó mediante la mejora en la duración total del ejercicio. Los pacientes del GI mejoraron en 59 segundos, superando a los 4 segundos de mejora del GC, resultando no estadísticamente significativo.

De los dominios referentes al estado de salud a raíz de la puntuación del SAQ, solo resultó, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, la calidad de vida de los

pacientes. Se registró una mejora de 17.6 puntos en la puntuación de los pacientes con el CSR, superando a la mejora de 7.6 puntos recogida en el GC (p=0.048). No obstante, en la Tabla 12 se reflejan que, para todos los demás dominios, los pacientes han mejorado sus puntuaciones en el seguimiento respecto al inicio. Las diferencias entre las dos puntuaciones medidas en cada grupo son mayores en el GI, a excepción de la satisfacción con el tratamiento cuya diferencia de puntos ha sido la misma en ambos grupos de pacientes.

Cabe señalar que los resultados disponibles de efectividad no relacionados con la clase de angina no han sido recogidos de todos los pacientes que formaban el GI y el GC. Esto provoca un sesgo serio en la notificación que, sumado a la imprecisión de los resultados que supone un tamaño muestral pequeño, hacen que la calidad de la evidencia relativa a las variables de efectividad sea baja. Esta valoración se ve reforzada por el hecho de que no se ha podido evaluar la inconsistencia al no disponer de más ECAs que evalúen estas variables de efectividad. La calidad de la evidencia desglosada por cada variable se recoge en la siguiente tabla 12, así como en el anexo C.

Tabla 12. Perfiles de evidencia GRADE para variables de efectividad

Nº estudios Nº pacientes	Diseño	Riesgo de sesgo	Carácter directo	Inconsistencia	Imprecisión	Riesgo de notificación	Impacto	Importancia	Calidad de la evidencia
Efectividad									
Mejora clase angina de al menos dos clases									
1 (24) N=104 GI (N=52) GC (N=52)	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI: 18 (35%) GC: 8 (15%) p=0.02	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ⁴
Mejora clase angina de al menos una clase									
1 (24) N=104 GI (N=52) GC (N=52)	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI: 37 (71%) GC: 22 (42%) p=0.003	CRÍTICA	⊕⊕○○ BAJA ⁴
Reducción media de la clase de angina (inicio-6 meses)									
1 (24) N=104 GI (N=52) GC (N=52)	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI: 3.2 / 2.1 GC: 3.1 / 2.6 p=0.001	CRÍTICA	⊕⊕○○ BAJA ⁴
Mejora en la duración total del ejercicio									
1 (24) N=104 GI (N=42) GC (N=48)	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI: 59 seg (13%) GC: 4 seg (1%) p=0.073	CRÍTICA	⊕⊕○○ BAJA
Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio limitación física									
1 (24) N=104 GI (N=51) GC (N=47)	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI: 47.4/56.5 GC: 45.4/52.8 p=0.675	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA
Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio estabilidad angina									
1 (24) N=104 GI (N=51) GC (N=48)	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI: 43.1/61.3 GC: 39.1/47.4 p=0.165	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA
Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio frecuencia angina									
1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI: 43.7/59.0 GC: 46.7/57.7 p=0.436	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA
Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio satisfacción con el tratamiento									
1 (24) N=104 GI (N=51) GC (N=48)	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI: 79.7/82.6 GC: 77.6/80.4 p=0.981	CRÍTICA	⊕⊕○○ BAJA

Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio calidad de vida									
1 (24) N=104 GI (N=51) GC (N=48)	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI): 42.3/60.0 GC: 46.9/54.5 p=0.048	CRÍTICA	⊕⊕○○ BAJA

¹ El ECA presenta un tamaño muestral pequeño

² ECA está patrocinado por la industria, interviene en el protocolo y determina criterios de elección de pacientes

³ Los resultados no proceden de todos los pacientes que forman el GI (N=52) y el GC (N=52)

⁴ En el informe de 2022 puntúan estas variables como calidad de la evidencia moderada, pues no valoran el riesgo de notificación y puntúan la inconsistencia como "no serio", mientras que en esta consulta técnica no se ha valorado al no disponer de más ECAs que evalúen dichas variables para la comparación de los resultados

Abreviaturas: GC: grupo control (procedimiento simulado); GI: grupo intervención (Neovasc Reducer™), ECA: ensayo controlado aleatorizado.

Fuente: elaboración propia.

4.3 Resultados de seguridad

Para evaluar la seguridad del dispositivo Reducer™ se ha tenido en cuenta tanto los resultados del ECA de 2015 (24) como el resto de estudios sin grupo comparador incluidos en los informes de 2020-22 (5, 10) y los resultantes de esta actualización (34-36).

Como los eventos adversos no se han notificado de forma homogénea entre los estudios dificulta la agrupación y comparación de los resultados, por lo que se procede a desagregarlos por variables de fallos técnicos/complicaciones periprocedimiento, eventos adversos graves y eventos adversos leves.

De forma general, el único estudio con grupo de comparación (24) informaba de al menos un evento adverso en 32 de 50 pacientes (64%) que recibían el dispositivo y en 37 de 54 pacientes (69%) que no recibieron el dispositivo, no presentando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.68$).

4.3.1 Fallos técnicos/complicaciones periprocedimiento

Los fallos técnicos y las complicaciones periprocedimiento en mayor o menor medida se informaron en todos los estudios, excepto en el estudio de Banai et al. de 2007 (25). Las principales variables que se recogen son el fracaso en la implantación del dispositivo, la disección del SC, la embolización y/o migración del CSR, la perforación en el SC o cualquier evento CV periprocedimiento. Cabe resaltar que en las tablas de evidencia de los estudios del informe de AIHTA de 2022 (10) no se reflejaban estos resultados.

El fracaso en la implantación del dispositivo se recoge en el ECA (24), en 2 pacientes como consecuencia de una válvula venosa que imposibilitó el cruce con el dispositivo. Seis estudios recogen que la implantación del dispositivo Reducer™ no fue exitosa en algunos pacientes (26-28, 31, 33, 35). En estos estudios, el procedimiento de implantación fracasó en 2 pacientes (26-28, 31, 33), pero hay que considerar la posibilidad de que los fallos notificados en el estudio de Verheye et al de 2021 (33) fueran los ya notificados en el ECA (24) debido a que existe un solapamiento de pacientes. Solo el estudio incluido recientemente de Reis JF et al (35) notificaba un fracaso en un paciente, dando una media y DE de 1 ± 1 (rango 0-2). La principal razón por la que falla la implantación del CSR se debe a la anatomía inadecuada del SC que la convierte en desfavorable para dicho proceso.

Solo hubo un estudio que informó que la falla del dispositivo fue debida a una embolización del mismo y afectó a un paciente (31). A su vez, en esta serie de casos de 187 pacientes fue donde ocurrió con mayor frecuencia el evento de migración del dispositivo (4 casos, 2%) (31) en comparación con otros cuatro estudios que incluían menos pacientes (entre 26 y 141) en los que solo hubo un caso de esta complicación en el procedimiento (26, 27, 32, 35) y donde el porcentaje del evento estaba entre 1-2%. En 5 pacientes (26, 31) se resolvió exitosamente este suceso mediante la captura del dispositivo y la implantación de otro en una zona más distal.

En el estudio de Reis JF et al (35) el dispositivo había migrado a la vena cava superior tras la expansión completa del stent, requiriendo el paciente una recuperación quirúrgica con una recuperación satisfactoria y alta a las 24 horas.

La perforación del SC fue otra de las complicaciones, ocurrió en 3 pacientes de 2 serie de casos (31, 35). En la serie de casos de D'Amico et al (31) uno de los eventos tuvo lugar en el ventrículo derecho y se trató con inflado prolongado del balón. En el otro caso, la perforación fue autolimitada en el espacio pericárdico provocando un derrame pericárdico leve que finalmente no requirió tratamiento. El otro caso reportado sobre una población de 26 pacientes, derivó en un taponamiento cardíaco que necesitó pericardiocentesis. El paciente recibió el alta a las 48 horas (35).

Finalmente, un evento CV periprocedimiento se registró en 1 paciente del estudio de Verheye et al de 2021 (33). Ocurrió en menos de 3 semanas después de la implantación del dispositivo, por lo que se desconocía si estaba relacionado con el procedimiento del mismo o con el propio dispositivo.

El estudio que más fallos técnicos y/o complicaciones periprocedimiento registró ha sido la serie de casos de D'Amico et al (31) que investigaba la respuesta al CSR de 187 pacientes. Los demás, no observaron complicaciones durante el procedimiento de implantación o no informaron sobre ellas.

4.3.2 *Eventos adversos graves*

Los principales eventos adversos graves documentados en los estudios incluidos han sido la mortalidad, angina estable e inestable, IM, progresión de la EAC y ACV. No obstante, estas variables no han sido recogidas por todos los estudios ni se han informado de forma homogénea, limitando su comparación.

La serie de casos de Palmisano et al (34) incluido en nuestra actualización, no aporta resultados sobre eventos adversos graves, por su parte el estudio de Reis et al (35) a pesar de que no recoge datos por variables, especifica que, durante los 6 meses de seguimiento, ningún paciente sufrió algún evento CV relevante.

Para el análisis de la seguridad el ECA (24) incluyó en el grupo control los dos pacientes a los que no se le pudo implantar el dispositivo, quedando el tamaño muestral de los grupos: GC: 54 pacientes y GI: 50 pacientes.

Todos los estudios (24-33, 35, 36), a excepción de Palmisano et al (34), han informado acerca de los resultados de mortalidad. De forma general, la tasa de mortalidad reportada en el total de pacientes ha sido del 7%, con una media y DE de 5.4 ± 6.5 y un rango entre 0-15. Se han producido 65 muertes de las cuales 24 tenían origen CV. A mayores, se ha informado de 1 muerte en el grupo control del único ECA publicado (24). Los datos desglosados por cada estudio muestran una variación en la tasa de mortalidad del 0% al 15% y solo dos de las series de casos (28, 29) especifican las causas de muerte y el momento en que se produce. En el estudio de Königstein et al de 2014 (28), la única muerte registrada ocurrió en uno de los dos pacientes en los que el procedimiento de implantación del dispositivo no fue exitoso, falleciendo un año después, tras una hospitalización prolongada por IC. Por otro lado, en el estudio de Ponticelli et al de 2019 (29) fallecieron dos pacientes en los primeros 12 meses después de la implantación de Reducer™ como consecuencia de un ACV isquémico y de una neoplasia maligna, respectivamente. Las tres muertes restantes tuvieron lugar después del primer año por un fallo cardíaco extrahospitalario, una neoplasia pulmonar maligna y una infección nosocomial durante la hospitalización por IC.

El ECA (24) y dos de las series de casos (27, 28) informaron sobre eventos de angina estable entre sus pacientes. Mientras que en el ECA se dio un caso de angina estable (24), 4 de los casos indicados en el estudio de Königstein et al de 2014 (28) realmente no estaba claro si la

angina era de tipo estable o inestable. Finalmente, los otros casos de angina estable reportados proceden de 2 pacientes en la serie de casos de Königstein et al de 2018 (27) y de 5 pacientes en el grupo control del ECA (24). Por el contrario, se produjo angina inestable en dos estudios: 1 caso en el GI del ECA frente a 4 pacientes en el GC (24) y 1 paciente de 48 (2%) en el estudio de Königstein et al de 2018 (27).

En cuanto a IM, se registró la presencia de este evento en 46 pacientes procedentes 5 estudios (24, 29, 31-33) ,presentando una media y DE de 6.14 ± 6.8 y un rango de entre 0-16. En el ECA, un paciente del GI y 3 del GC sufrieron IM (24) junto con 42 casos de 554 pacientes (8%) incluidos en 4 series de casos (29, 31-33).

La progresión de la EAC se ha presentado en 2 de los estudios (29, 31), concretamente en 28 pacientes de los 227 que componen dichos estudios (7 ± 9.9 , rango 0-21). Del mismo modo, el evento adverso de ACV lo han sufrido 7 pacientes procedentes de solo dos series de casos diferentes a las mencionadas anteriormente (1.8 ± 2.1 , rango 0-4) (32, 33).

La información aquí recogida muestra que la nueva evidencia incluida en esta actualización no aporta más casos de eventos adversos graves a los ya recogidos en el informe de AIHTA de 2022 (10). Con esto, el rango total de eventos adversos graves que se producen entre los portadores del CSR varía del 1% al 10% en términos generales.

4.3.3 *Eventos adversos leves*

Los eventos adversos leves fueron las variables de seguridad que menos estudios han recogido entre sus resultados.

Seis de los estudios observacionales sin grupo comparador (26, 27, 29, 31-33) han desglosado sus resultados sobre eventos adversos leves en las variables hospitalización, angiografía coronaria y revascularización.

Si bien tres de los estudios (26, 32, 33) informaron sobre el número de hospitalizaciones durante el periodo de seguimiento, no todos recogen la causa y duración del evento. Dos de estos estudios (26, 32) recogen que 51 pacientes de un total de 238 fueron hospitalizados, lo que supone un 21.4%. Mientras que en uno de ellos (26) se hace referencia a que la causa de la hospitalización fue la angina recurrente en los 12 meses posteriores a la implantación de Reducer™, en el otro estudio (32) no se especifica el motivo. En la serie de casos de Verheye et al de 2021 (33), se disponía del registro de 113 pacientes sobre el número de visitas al servicio de urgencias debido a angina. Con esto, 15 pacientes acudieron al menos una vez durante el año posterior a la implantación del dispositivo. Realmente no se aclara si alguna de estas visitas derivó en ingreso hospitalario.

En cinco de los estudios ha sido necesario realizar una angiografía coronaria de repetición y/o una revascularización de novo (26, 27, 29, 31, 32). Sobre el número total de pacientes incluidos en estos estudios, la angiografía coronaria se llevó a cabo en el 22% de la población a estudio frente al 13% que necesitó ICP.

Teniendo en cuenta los pacientes incluidos en los estudios que informan sobre estos resultados, los eventos adversos leves se han producido en el 13%-22% de los pacientes (tabla 13).

Tabla 13. Eventos adversos leves recogidos en los estudios incluidos

Año del informe que incluye la evidencia	Estudio	Eventos adversos leves		
		Hospitalización	Angiografía coronaria	Revascularización (ICP)
2020 (5)	<i>Verheye 2015 (24)</i>			
	<i>Banai 2007 (25)</i>			
	<i>Konigstein 2014 (28)</i>			
	<i>Giannini 2018 (26)</i>	23/139 (17%)	26/139 (19%)	15/139 (11%)
	<i>Konigstein 2018 (27)</i>			3/48 (6%)
	<i>Ponticelli 2019 (29)</i>		13/50 (26%)	
	<i>Tzani 2020 (30)</i>			
2022 (actualizac. de 2020) (10)	<i>D'Amico 2021 (31)</i>		30/177 (17%)	23/177 (13%)
	<i>Verheye 2021 (33)</i>	15/113 ¹ (13%)		
	<i>Konigstein 2021 (32)</i>	28/99 (29%)	31/99 (31%)	21/99 (21%)
2023 (actualizac. de 2022)	<i>Zivelonghi 2021 (36)</i>			
	<i>Palmisano 2021 (34)</i>			
	<i>Reis JF 2023 (35)</i>			
Total		1) 66/351 (19%)	1) 100/465 (22%)	1) 62/463 (13%)

¹Se disponía de información documentada de 113 pacientes sobre el número de visitas al servicio de urgencias.

Abreviaturas: GC: grupo control (procedimiento simulado); GI: grupo intervención (Neovasc Reducer™); ICP: intervención coronaria percutánea.

Fuente: elaboración propia.

De forma general, los resultados de las variables de seguridad aquí recogidas presentan una calidad de la evidencia baja o muy baja (tabla 14). En este caso, se ha podido valorar el riesgo de inconsistencia en los resultados, a diferencia de las variables de efectividad, puesto que varios estudios informaban sobre las mismas variables de seguridad. De esta forma, se ha podido comprobar que para algunas variables (mortalidad, IM, progresión de la EAC) los resultados reportados presentaban valores muy dispersos entre los estudios, por lo que existe inconsistencia entre los resultados notificados. Se mantienen los riesgos serios de imprecisión (bajo número de pacientes reclutados) y notificación que ya habíamos comentado en los resultados de efectividad. Sobre el riesgo de notificación, no todos los estudios informan de variables importantes y además existe una sobreestimación de los resultados debido a la duplicación de pacientes entre dos estudios (24, 33). Para determinadas variables (fallos técnicos/complicaciones periprocedimiento, progresión de la EAC y ACV), el sesgo de carácter directo es serio porque los resultados solo proceden de series de casos y, por tanto, no existe comparador. Finalmente, y a diferencia de los resultados de efectividad, las variables de seguridad informadas presentan un riesgo de sesgo serio en cuanto a la selección de los participantes: el único ECA establecía la efectividad en pacientes con angina de clase III y IV, mientras que en las series de casos los pacientes también presentan angina de clase II. Los perfiles de evidencia de todas las variables recogidas para este informe (efectividad y seguridad) se pueden ver en el anexo C.

Tabla 14. Perfiles de evidencia GRADE para variables de seguridad

Nº estudios Nº pacientes	Diseño	Riesgo de sesgo	Carácter directo	Inconsistencia	Imprecisión	Riesgo de notificación	Impacto	Importancia	Calidad de la evidencia
Seguridad									
Fallos técnicos o complicaciones periprocedimiento									
Fracaso del implante									
11 (24-29, 31, 33-36) N=827	1 ECA 10 SC	Serio ¹	No serio	No serio	Serio ³	Serio ⁴	Fallos: 13 (1.6%)	CRÍTICA	⊕⊕OO BAJA
Perforación o disección del seno coronario									
7 (25, 28, 29, 31, 34-36) N=358	7 SC	Serio ¹	Serio ²	No serio	Serio ³	Serio ⁴	Perforación: 3 (0.8%) Disección: 1 (0.3%)	IMPORTANTE	⊕OOO MUY BAJA
Embolización o migración del dispositivo									
11 (25-32, 34-36) N=665	11 SC	Serio ¹	Serio ²	No serio	Serio ³	Serio ⁴	Embolización: 1 (0.2%) Migración: 8 (1.2%)	IMPORTANTE	⊕OOO MUY BAJA
Eventos cardiovasculares									
6 (25, 28, 29, 33, 34, 36) N=373	6 SC	Serio ¹	Serio ²	No serio	Serio ³	Serio ⁴	1 (0.3%)	IMPORTANTE	⊕OOO MUY BAJA
Eventos adversos graves									
Mortalidad									
12 (24-33, 35, 36) N=971	1 ECA 11 SC	Serio ¹	No serio	Serio ⁵	Serio ³	Serio ^{4,6}	ECA: GI ¹¹ : 0 vs GC ¹² : 1 SC: N=65/867 (7.5%)	CRÍTICA	⊕OOO MUY BAJA
Angina estable									
5 (24, 27, 28, 35, 36) N=232	1 ECA 4 SC	Serio ¹	No serio	No serio	Serio ³	Serio ^{4,6}	ECA: GI ¹¹ : 1 vs GC ¹² : 5 SC: N=6/128 (4.7%)	IMPORTANTE	⊕⊕OO BAJA
Angina inestable									
4 (24, 27, 35, 36) N=232	1 ECA 3 SC	Serio ¹	No serio	No serio	Serio ³	Serio ^{4,6}	ECA: GI ¹¹ : 1 vs GC ¹² : 4 SC: N=1/105 (1%)	IMPORTANTE	⊕⊕OO BAJA
Infarto miocárdio									
7 (24, 29, 31-33, 35, 36) N=731	1 ECA 6 SC	Serio ¹	No serio	Serio ⁵	Serio ³	Serio ^{4,6}	ECA: GI ¹¹ : 1 vs GC ¹² : 3 SC: N=42/627 (6.7%)	CRÍTICA	⊕OOO MUY BAJA
Progresión de la Enfermedad arterial coronaria									
4 (29, 31, 35, 36) N=300	4 SC	Serio ¹	Serio ²	Serio ⁵	Serio ³	Serio ⁴	28 (9.3%)	IMPORTANTE	⊕OOO MUY BAJA
Accidente Cerebrovascular									
4 (32, 33, 35, 36) N=390	4 SC	Serio ¹	Serio ²	No serio	Serio ³	Serio ⁴	7 (1.8%)	CRÍTICA	⊕OOO MUY BAJA

¹ Sesgo de selección de participantes, el único ECA establecía la efectividad en pacientes con angina clase tipo III y IV; sin embargo, las series de caso incluye pacientes con angina clase II

² No existe comparador son series de casos

³ Los estudios presentan en su mayoría un bajo número de pacientes, solo tres presentan más de 100 pacientes y solo otros tres tiene más de 50 pacientes

⁴ No todos los estudios informan de variables importantes

⁵ La tasa del evento presenta valores muy dispersos entre los estudios incluidos

⁶ Existe una sobre estimación debido a la duplicación de pacientes entre los estudios de Verheye et al 2015 y 2021

⁷ El número de pacientes del grupo de intervención fue de 50.

⁸ El número de pacientes del grupo control fue de 54.

Abreviaturas: GC: grupo control (procedimiento simulado); GI: grupo intervención (Neovasc Reducer™), ECA: ensayo controlado aleatorizado.

Fuente: elaboración propia.

4.4 Resultados de los proyectos en marcha

En las correspondientes bases de datos señaladas en el apartado de la metodología, se han identificado 9 estudios en marcha que evalúan el uso del CSR, de los cuales 5 son eliminados (anexo E) al estar ya incluidos en la actualización de AIHTA de 2022 (10). Cabe destacar que 2 de estos últimos estudios han experimentado variaciones en cuanto a su estado. El ECA con número de registro NCT04121845 (39) figura como completado finalmente con 25 pacientes, en lugar de los 40 que se estimaban en un principio. Sin embargo, no se han encontrado resultados publicados. Otra de las modificaciones está relacionada con el estudio observacional REDUCER-I (33), que a su vez forma parte del cuerpo de la nueva evidencia identificada en el informe de 2022 (10) con respecto al de 2020 (5). Este ensayo en marcha ha pospuesto un año su fecha de finalización primaria (de diciembre de 2022 a diciembre de 2023).

En cuanto a los 4 nuevos estudios en marcha incluidos, dos de ellos están diseñados de forma aleatorizada con grupo control: procedimiento simulado (40) o terapia médica óptima (41). El tamaño muestral estimado es bajo (54 y 144 pacientes respectivamente) y sus resultados primarios se esperan para los años 2024 (41) y 2025 (40). En el ECA con número de identificador NCT05492110, se estima que la fecha de inicio sea en marzo de este año 2023 y, por el momento, no ha comenzado a reclutar pacientes (40).

Los dos estudios restantes no presentan grupo comparador y los pacientes reclutados también son escasos (entre 21 y 30) (42, 43). Se espera disponer de los primeros resultados durante este año 2023, antes que los dos ECAs mencionados.

Ninguno de estos estudios se lleva a cabo en España ni están patrocinados por la casa comercial responsable del dispositivo. Sus principales características se resumen a continuación en la tabla 15.

Tabla 15. Estudios primarios en marcha

Nº de identificador País	Características
NCT05492110 (40) Reino Unido	<p>Título: <i>Coronary Sinus Reducer implantation in patients with ischaemia and non-obstructed coronary arteries and coronary microvascular dysfunction (REMEDY-PILOT).</i></p> <p>Tipo y diseño del estudio: estudio piloto aleatorizado, doble ciego, con control simulado, de dos brazos paralelos.</p> <p>Nº de pacientes: 54 (estimación).</p> <p>Intervención/comparación: CSR Neovasc Reducer™ / procedimiento simulado.</p> <p>Objetivo: demostrar la viabilidad y eficacia del CSR Neovasc Reducer™ para el tratamiento de pacientes con isquemia y arterias coronarias no obstruidas y disfunción microvascular coronaria y, mediante un subestudio, investigar las respuestas fisiológicas en la microcirculación coronaria responsable de los cambios en la perfusión miocárdica.</p> <p>Estado: aún no reclutando.</p> <p>Fecha de finalización primaria: 06-04-2025 (estimación).</p> <p>Patrocinador: Imperial College London.</p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05492110.</p>

Nº de identificador País	Características
NCT04606459 (41) Alemania	<p>Título: <i>Coronary Sinus Reducer for the treatment of refractory microvascular angina (COSIMA).</i></p> <p>Tipo y diseño del estudio: ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado y de grupos paralelos (dos brazos).</p> <p>Nº de pacientes: 144 (estimación).</p> <p>Intervención/comparación: reductor de seno coronario Neovasc Reducer™ / terapia médica óptima.</p> <p>Objetivo: evaluar la eficacia de una terapia con el CSR en comparación con la terapia médica óptima dirigida por las guías en pacientes con angina microvascular refractaria.</p> <p>Estado: en reclutamiento.</p> <p>Fecha de finalización primaria: 20-10-2024 (estimación).</p> <p>Patrocinador: Universidad Johannes Gutenberg de Maguncia.</p> <p>URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04606459.</p>
NCT04523168 (42) Estados Unidos	<p>Título: <i>Feasibility and efficacy of coronary sinus narrowing in patients with coronary microvascular dysfunction (REDUCER).</i></p> <p>Tipo y diseño del estudio: estudio de fase II, de un solo brazo, etiqueta abierta.</p> <p>Nº de pacientes: 30 (estimación).</p> <p>Intervención/comparación: CSR Neovasc Reducer™ / sin comparador.</p> <p>Objetivo: evaluar el papel del CSR Neovasc Reducer™ en la mejora de la función microvascular, los síntomas y la calidad de vida en pacientes sintomáticos con disfunción microvascular coronaria.</p> <p>Estado: en reclutamiento.</p> <p>Fecha de finalización primaria: 08-2023 (estimación).</p> <p>Patrocinador: Amir Lerman.</p> <p>URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523168.</p>
NCT05174572 (43) Italia	<p>Título: <i>IMR evaluation in patients with Coronary Sinus Reducer implantation (INROAD study).</i></p> <p>Tipo y diseño del estudio: estudio intervencionista, prospectivo, de un solo brazo, etiqueta abierta.</p> <p>Nº de pacientes: 21.</p> <p>Intervención/comparación: CSR Neovasc Reducer™ / sin comparador.</p> <p>Objetivo: evaluar el índice de resistencia microcirculatoria en pacientes con AR a los que se les implanta el CSR, en el momento de la implantación y a los 4 meses de seguimiento.</p> <p>Estado: activo, no reclutando.</p> <p>Fecha de finalización primaria: 31-03-2023 (estimación).</p> <p>Patrocinador: Consorcio Futuro en Ricerca.</p> <p>URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174572.</p>

Abreviaturas: CSR: reductor de seno coronario (Reducer™), del inglés *coronary sinus reducing*.

Fuente: elaboración propia.

5 CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN

5.1 Aspectos económicos

La actualización de la búsqueda no ha arrojado ningún resultado sobre nuevos estudios económicos hasta la fecha, más allá del estudio de coste-efectividad de Gallone et al (44) que ya había sido mencionado en el informe de AIHTA de 2020 (5) y que se ha recuperado para esta consulta técnica.

El estudio, de forma retrospectiva, recopila datos sobre el uso de recursos sanitarios en 215 pacientes con AR grave (clases II a IV de la clasificación CCS) a pesar de la terapia médica máxima tolerada y considerados no aptos para procedimientos de revascularización percutánea o quirúrgica adicionales, que han sido tratados con el CSR en ocho centros de Bélgica, Países Bajos e Italia entre septiembre de 2010 y diciembre de 2017. Para evaluar el coste-efectividad del dispositivo, se comparan esos datos en un año de atención estándar (SoC), es decir, desde la fecha de diagnóstico de AR hasta la implantación de Reducer™, respecto a un año desde la implantación del mismo hasta el seguimiento (periodo Reducer™). La valoración de la calidad se realizó a través de las fichas de lectura crítica (FLC) de Osteba (20), obteniendo una valoración global baja debido a que en el ítem sobre "realizar un ajuste temporal (actualización) de los costes y beneficios que se producen en el futuro", la respuesta es que no se realiza, al solo haber contemplado el de coste y no el de los beneficios, ni tampoco se ha aportado la tasa de descuento aplicada (ítem 3 del método, anexo B).

Las variables resultado como las admisiones en el servicio de urgencias, las hospitalizaciones y días de hospitalización, las angiografías coronarias, las ICP realizadas y las visitas ambulatorias provocadas por la angina, se cuantificaron para cada paciente y se informaron en la moneda Euro de 2017 (44).

Los costes fueron evaluados desde la perspectiva de un tercer pagador (cada uno de los Sistemas Sanitarios de los centros participantes en el estudio). A cada evento se le asignó un costo en función de las tarifas nacionales asociadas al Grupo Relacionado por el Diagnóstico (GRD), que se recogen en la siguiente tabla 16. Estos costes son similares entre los tres países, a excepción de la ICP en el que el coste que se le asigna en los Países Bajos es mucho menor. El productor de Reducer™ (Neovasc Inc., Richmond, BC, Canadá) le asignó al dispositivo un coste de 7 mil euros que se suma al coste de la implantación del mismo (44). A mayores, en la tabla 16 hemos añadido la columna a las tarifas que podrían corresponderse a Galicia en base al DECRETO 56/2014, de 30 de abril, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias (45).

Tabla 16. Costos estimados para cada país

Recursos sanitarios relacionados con la angina	Bélgica	Países Bajos	Italia	Galicia ¹
Dispositivo Reducer™ (€)	7000	7000	7000	7000
ICP (€)	5735,00	1157,46	6434,00	5897,90 ²
Hospitalización (€)			1 870,00	
Días de hospitalización (€)	560,00	602,68		528,95
Visitas ambulatorias (€)	152,69	55,81	88,06	175,09
Admisión SUE (€)	92,81	166,25	193,00	256,87
Angiografía (€)	1920,00	1185,57	2142,00	1147,57 ³
Total	15460,50	10167,77	15857,06	15006,38

¹ Precios de servicios sanitarios prestados a pacientes que no sean beneficiarios de la Seguridad Social, así como en aquellos casos en los que, siendo beneficiarios, exista un tercero obligado al pago que deba asumir el gasto sanitario (DOG N°96, 21/05/2014) (45)

² Cateterismo con valvuloplastia percutánea.

³ Angiografía digital terapéutica.

Abreviaturas: SUDE: servicio de urgencias/departamento de emergencias; ICP: intervención coronaria percutánea.

Fuente: Gallone et al. 2020 y DECRETO 56/2014 (44, 45).

Como paso previo al análisis de coste-efectividad se realizó un análisis de coste-consecuencia (ACC) donde se observó en pacientes implantados una reducción significativa de los eventos relacionados con la carga asistencial por paciente y año: las hospitalizaciones provocadas por la angina, las angiografías coronarias, las ICP y las visitas ambulatorias en comparación con el periodo preimplante, lo que se traduciría en una reducción significativa de los costes asociados a estos recursos desde las perspectivas del sistema sanitario de los tres países.

El coste-efectividad de la técnica fue evaluado empleando los gastos de recursos de atención médica relacionados con la angina (costes) y los años de vida ajustados por calidad (AVAC), que derivan de la calidad de vida evaluada mediante el SAQ o el instrumento de estado de salud EuroQOL (EQ-5D). A los estados de salud descritos se les asignó un valor de utilidad entre 0 (muerte) y 1 (salud perfecta) (44).

Los costes y las utilidades se compararon entre los grupos y el coste-efectividad del dispositivo se expresó como una relación de coste-efectividad incremental (RCEI), definida como la diferencia en los costes acumulados de los grupos de Reducer™ y SoC dividida por la diferencia en los AVAC acumulados de dichos grupos. Los resultados de coste-efectividad para el caso base se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Resultados del caso base

Año y país		Coste con Reducer™ (€)	Coste con SoC (€)	Δ Coste (€)	AVAC con Reducer™	AVAC con Soc	Δ AVAC	RCEI (€/AVAC)
Caso base (1 año de observación)	Bélgica	15 179	7540	7639	0.594	0.456	0.138	53 197
	Países Bajos	10 008	5185	4823				34 948
	Italia	15 702	6988	8714				63 146

Abreviaturas: AVAC: años de vida ajustados por calidad; RCEI: relación de coste-efectividad incremental; SoC: atención estándar, del inglés *standard of care*.

Fuente: Gallone et al 2020 (44)

Partiendo de los datos registrados durante 1 año de seguimiento, se observa que los AVAC y los costes asociados al Reducer™ son, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$), superiores en comparación con el grupo SoC en los tres países. Considerando el umbral de coste-efectividad establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de una RCEI (relación de coste-efectividad incremental, del inglés ICER *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) inferior a 3 veces el producto interior bruto (PIB) per cápita de cada país (estimaciones del PIB de 2016), el 99.9% en Bélgica, el 100% en Países Bajos y el 93.3% en Italia, se situaban por debajo de dicho umbral, refiriendo así que el dispositivo es coste-efectivo. El único país que definió un umbral específico de disposición a pagar ha sido la sociedad holandesa, estimándolo en 50 000 €/AVAC ganados. De esta forma, el 96% en los Países Bajos no superaban dicho límite, por lo que Reducer™ aumenta los AVAC y disminuye los costes en el 96% de los casos (44).

Los resultados se han expresado para diferentes periodos desde la implantación de Reducer™: para el caso base (datos registrados observados a 1 año) y a los 2 y 3 años mediante extrapolación basada en una simulación de Montecarlo. Se han considerado dos supuestos diferentes, asumiendo en ambos casos que la eficacia del CSR disminuye un 30%/año y 1)

desaparece después de 2 años desde su implantación y 2) desaparece después de 3 años desde su implantación (44).

El periodo del tiempo para el que se disponía de datos registrados (1 año) puede limitar la estimación del efecto del dispositivo en los AVACs y los costes a largo plazo, por lo que afectaría al análisis de coste-efectividad. Los datos modelizados a los 2 y 3 años mostraban que el Reducer™ producía un RCEI en el rango de 1977-20 796€/AVAC ganados sugiriendo un coste-efectividad 100% desde la perspectiva de los tres países europeos (44).

5.2 Aspectos organizativos

En este apartado analizamos los resultados que mostraron los estudios sobre los aspectos organizativos en los que se puede destacar el personal necesario, el tiempo de procedimiento, la duración de la hospitalización o la curva de aprendizaje.

Los estudios incluidos describen el procedimiento de implantación de Reducer™, pero no se especifica el número de sanitarios necesarios para ellos ni la categoría profesional. La casa comercial Neovasc Inc. resalta que solo los médicos que hayan recibido la formación adecuada deben realizar este procedimiento, por lo que la casa comercial brindará apoyo con técnicos externos (13).

La tabla 18 indica los estudios de los cuales se pudo obtener información sobre los aspectos de este apartado. Como podemos observar pocos estudios hacen referencia a estos aspectos del procedimiento y el ítem sobre la curva de aprendizaje y el personal necesario no fue recogido por ninguno de los estudios y ya no figuran en la tabla.

Tabla 18. Datos sobre el procedimiento en los estudios incluidos

Estudio	Tiempo de procedimiento	Tiempo de hospitalización
<i>Verheye 2015 (24)</i>	•	
<i>Banai 2007 (25)</i>		•
<i>Konigstein 2014 (28)</i>		
<i>Giannini 2018 (26)</i>	•	
<i>Konigstein 2018 (27)</i>		
<i>Ponticelli 2019 (29)</i>		
<i>Tzanis 2020 (30)</i>		
<i>D'Amico 2021 (31)</i>	•	
<i>Verheye 2021 (33)</i>		
<i>Konigstein 2021 (32)</i>		
<i>Zivelonghi et al. 2021 (36)</i>		
<i>Palmisano et al. 2021 (34)</i>	•	
<i>Reis JF et al. 2023 (35)</i>	•	•

Fuente: elaboración propia.

En relación con el tiempo de procedimiento, solo 4 estudios observacionales sin grupo comparador que reclutaron entre 20 y 187 pacientes, han informado medianas similares del tiempo de duración del procedimiento (tabla 19) (26, 31, 34, 35), con valores de entre 50.4 minutos y 75 minutos y una media y desviación estándar de 60.85 ± 10.3 . En el caso del ECA (24), solo se indica que el tiempo de procedimiento fue comparable en ambos grupos (GI y GC), sin especificar la duración concreta del mismo.

Tabla 19. Tiempo de duración del procedimiento reportada en los estudios

Estudios	Mediana de tiempo
Giannini et al 2018 (26)	50.4 ± 40.3 min
D'Amico et al 2021 (31)	75.0 ± 32.7 min
Palmisano et al 2021 (34)	60 (48 – 66.25) min
Reis JF et al 2023 (35)	58 (46 – 95) min

Fuente: elaboración propia.

La duración de la hospitalización tras la implantación del dispositivo tampoco es un aspecto relevante sobre el que se informe en los estudios. Destaca la serie de casos de Banai et al de 2007 (25) que, siendo la primera experiencia con Reducer™ en humanos, los 15 pacientes incluidos fueron dados de alta 1-2 días después del procedimiento. Si bien puede ocurrir que se prolongue la hospitalización como consecuencia de complicaciones periprocedimiento, Reis JF et al han reportado en su serie de casos que la migración del dispositivo requirió recuperación quirúrgica con alta hospitalaria a las 24 horas y, en el caso de una perforación del SC que necesitó pericardiocentesis, el paciente abandonó el hospital a las 48 horas (35).

6 DISCUSIÓN

6.1 Discusión del método

El presente informe se ha llevado a cabo siguiendo la metodología de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (16). El objetivo es evaluar la efectividad y la seguridad de la utilización del dispositivo reductor de flujo de seno coronario Reducer™ o cualquier otro dispositivo, si lo hubiese, con similares características para el tratamiento de pacientes con AR, así como el coste-efectividad de estos dispositivos.

6.1.1 Discusión de la búsqueda y de los criterios de selección

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron todos los términos libres y descriptores pertinentes, del mismo modo fueron interrogados todos los recursos disponibles como indican los manuales metodológicos, con el fin de no perder ningún estudio relevante (46, 47) Para la localización de determinado tipo de estudios, como las revisiones sistemáticas o los estudios económicos se utilizaron filtros validados por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* para asegurar la exhaustividad en la recuperación de esta tipología (48).

Por otro lado, al tratarse de una búsqueda tan enfocada a la pregunta PICOD se ha perdido la GPC incluida en los resultados (1), pues la guía aborda el diagnóstico y manejo de los síndromes coronarios crónicos y no exclusivamente la AR. Sin embargo, la guía pudo recuperarse en la búsqueda manual. Respecto a los estudios en marcha, se ha hecho la búsqueda sin límite temporal para no perder ningún ensayo de investigación que pudiese seguir en curso. Por todos estos motivos la estrategia de búsqueda no se considera una limitación al estudio.

De todas las referencias identificadas, se ha incluido un informe de evaluación realizado por LBI-AIHTA en 2020 (5) y su posterior actualización en 2022 (10) que se ha tomado como punto de partida, pues cumplían con los objetivos de nuestra investigación y presentaban una moderada calidad metodológica. Además, se han establecido actualizaciones semanales de la búsqueda con el fin de no perdernos ningún estudio hasta la fecha de publicación del presente informe.

Los criterios de inclusión se centraron en seleccionar los pacientes con AR que son considerados como "sin opción" tras haber recibido la correspondiente terapia médica óptima y uno o varios procesos de revascularización o no ser considerados beneficiarios para estas técnicas. No se considera que estos criterios hayan supuesto una limitación en la recuperación de artículos, pues ningún estudio referente a Reducer™ se ha excluido por estas causas.

Sobre el diseño de los estudios, se incluyeron aquellos que presentaban un grupo comparador para evaluar la efectividad y seguridad, o en su defecto, series de casos/registros prospectivos para la seguridad. Respecto al grupo comparador, sólo se ha incluido la comparación de la implementación de Reducer™ respecto a un procedimiento simulado o a la terapia médica óptima. Han sido excluidos casos únicos de estudio, cartas al editor, artículos de opinión y comunicaciones cortas por no aportar suficiente información para poder evaluar su calidad. Asimismo, se han excluido revisiones narrativas y estudios retrospectivos por la falta de sistematización en la recuperación de la información que disminuye la calidad de su evidencia, evitando así posibles sesgos a expensas de asumir el riesgo de la posibilidad de perder estudios con mayor tamaño muestral.

6.1.2 *Discusión de la validez de los estudios y limitaciones metodológicas*

Nuestra búsqueda no arrojó ningún ECA, tan solo 3 estudios primarios con escasos pacientes y ausencia de grupo comparador (34-36) junto con un estudio económico (44). Según la escala IHE, los tres nuevos estudios observacionales presentaron un nivel de calidad de la evidencia moderado con puntuaciones de 14-15 sobre 20 (34-36). Para valorar la calidad del estudio económico se emplearon las fichas de lectura crítica (FLC) de Osteba (20), obteniendo un resultado de baja calidad del estudio.

El carácter observacional de estos estudios (1, 34-36), así como todos los incluidos en el informe de 2022 (10) a excepción del ECA (24), presenta limitaciones inherentes a su diseño y metodología que no los hacen apropiados para confirmar las hipótesis que plantean. Este hecho junto con el escaso tamaño muestral y la heterogeneidad en el periodo de seguimiento, hace que la fuerza de las conclusiones y recomendaciones se vea limitada, teniendo que interpretar con cautela los resultados.

Las características basales de los pacientes fueron similares entre los estudios, mas cabe resaltar algunas diferencias entre la población diana y/o el diseño de los ensayos que podrían sesgar los resultados, por lo que hay que tenerlas en cuenta:

- Sesgo de selección de pacientes: en el estudio de Zivelonghi et al (36), la selección de pacientes parte de un registro internacional de dos centros (uno en Bélgica y otro en Israel). Aquellos pacientes portadores del CSR que fuesen derivados de diferentes hospitales se excluían del estudio, sin embargo, no se explica por qué solo seleccionaron dichos centros. Además, los pacientes eran consecutivos en el registro, desconociendo si lo seguían siendo durante el estudio prospectivo. Ciertamente es que las características entre los pacientes de los estudios son similares y presentan los factores de riesgo asociados al desarrollo de la patología, pero la prevalencia del sexo masculino, la edad entre 58-79 años y las diversas comorbilidades concomitantes, dificultan la extrapolación de los resultados a la población general. Cabe destacar también que, aunque esta serie de Zivelonghi et al (36) no se tuvo en cuenta en los resultados de efectividad, recoge mejoras en los síntomas a expensas de que los pacientes incluidos estaban bajo tratamiento médico estable antes y después de la implantación del CSR. Debido a que la población diana no solo presenta AR, habría que valorar qué grado de influencia tienen los demás factores sobre la respuesta al tratamiento con Reducer™. Los resultados debieran considerarse en el contexto de un conjunto de pacientes relativamente complejo (mayor edad, antecedentes comunes de patologías y múltiples procesos de revascularización). Respecto a los criterios de inclusión de los tres nuevos estudios incluidos, solo uno de ellos (36) incluyó pacientes con angina de clase IV según la clasificación de la CCS por lo que en esta población los síntomas anginosos ya aparecían incluso en reposo. En base a este matiz, los demás estudios podrían estar sobreestimando sus resultados. De forma general, el conjunto de estudios que componen el cuerpo de la evidencia incluyen pacientes con angina de clase II-IV, a excepción del único ECA con resultados publicados (24) que no evalúa pacientes con angina de clase II según la clasificación CCS.
- En cuanto al periodo de seguimiento, destacó la serie de casos de Palmisano et al (34) por ser el estudio que menos tiempo de seguimiento presentó (4 meses), igual que el estudio de Tzanis et al (30) ya incluido en el informe de 2022 (10). Los pacientes del resto de estudios completaron al menos 6 meses de seguimiento. De forma global la heterogeneidad en el periodo de seguimiento dificultaría la comparación entre resultados. Asimismo, sigue siendo un periodo de tiempo corto que imposibilita estimar los resultados del dispositivo a largo plazo. Sobre las pérdidas de seguimiento, únicamente el estudio de Zivelonghi et al (36) informó que todos los pacientes se presentaron en la visita de seguimiento programada a los 6 meses, sin embargo, los cuestionarios para evaluar la calidad de vida solo estaban disponibles para 31 de 37

pacientes. Aún así, no afectó en nuestros resultados ya que el estudio no se tuvo en cuenta para evaluar la efectividad al no disponer de grupo comparador.

- Por el diseño de estudio y tamaño muestral, los resultados de los tres nuevos ensayos (34-36) podrían estar sobreestimados al estudiar un pequeño número de pacientes (entre 20-37 pacientes). Sumado a esto y como ya se ha comentado anteriormente, son estudios observacionales no aleatorizados ni con grupo control por lo que no se puede asumir que parte de los resultados en los beneficios clínicos no estén asociados a un efecto placebo. Además, el análisis de datos no se ha realizado de forma ciega y, en el estudio de Reis JF et al (35) se indica que al ser un estudio de un solo brazo que evalúa criterios de valoración subjetivos, existe una propensión al sesgo por parte tanto de los investigadores como de los pacientes con respecto al informe y a la interpretación de los síntomas. Los pacientes incluidos son heterogéneos y se expresa la falta de un cuestionario de evaluación de la depresión, pues esta patología está comúnmente presente en este tipo de pacientes pudiendo afectar a la respuesta al tratamiento.
- Se consideró que podría existir cierto sesgo de publicación, pues no se han encontrado resultados publicados, preliminares ni definitivos, sobre un ECA (39) que figura en ClinicalTrials.gov como finalizado en junio de 2022. Dicho estudio tiene como objetivo evaluar si la implantación de Reducer™ mejora la capacidad de esfuerzo aeróbico en comparación con la terapia médica sola. El ECA, no patrocinado por la casa comercial del dispositivo, finalmente reclutó a 25 pacientes en lugar de los 40 que estaban previstos, pero se desconocen las dificultades encontradas en la realización de este estudio.
- Conflictos de interés: de los tres nuevos estudios incluidos en la evidencia, solo uno (35) declaró ausencia de conflictos de interés con la casa comercial y no haber recibido fondos para la realización del estudio. Aunque en la serie de casos de Palmisano et al (34) se especifica que la investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro, uno de los autores presenta conflictos de interés con Neovasc Inc. Generalmente, en todos los estudios recogidos en este informe entre uno y cuatro autores declaran tener conflictos de interés con la casa comercial de Reducer™. Concretamente, los estudios llevados a cabo por Verheye et al en 2015 (ECA) (24) y en 2021 (serie de casos actualmente en curso) (33) han sido financiados por Neovasc Inc. El estudio de Banai et al (25) no recoge los conflictos de interés, mas se conoce por otros estudios que su principal autor es director médico de Neovasc Inc.
- Finalmente, en la evidencia global del informe se observan estudios realizados en los mismos centros o por el mismo investigador principal y/o colaboradores, con fechas y poblaciones similares. Esto lleva a la sospecha de que pueda existir cierto solapamiento aumentando así el número de pacientes, lo cual produce un sesgo en el análisis general de los resultados. Otros estudios como el de Zivelonghi et al (36) no informan sobre la fecha en la que los pacientes recibieron el implante de Reducer™, sin embargo, los registros tomados pertenecen a hospitales que ya han participado en otros estudios anteriores a la publicación de este artículo.

6.2 Discusión de los resultados

6.2.1 Eficacia/efectividad

El reductor de flujo de seno coronario Reducer™, comercializado por Neovasc Inc., supone una alternativa terapéutica que ha surgido de la necesidad de suplir el desafío clínico al que se enfrentan los pacientes con angina de pecho refractaria a la terapia médica óptima y no susceptibles a procesos de revascularización. Aunque esta patología no conlleva un aumento de la mortalidad respecto a los pacientes que sufren EAC, su calidad de vida se ve notablemente disminuida, asociada a mayor número de hospitalizaciones y riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Por ello, no se busca tanto una reducción de la mortalidad sino un alivio de los síntomas anginosos que permita mejorar, a su vez, la vida diaria de estos pacientes.

Se ha procedido entonces a investigar diferentes opciones no farmacológicas para tratar a este grupo de pacientes considerados "sin opción". Entre ellas, la implantación de Reducer™ en el SC con el objetivo de aumentar la presión en esta localización y mejorar la perfusión del territorio de la arteria descendente. No obstante, esta nueva terapia no ha sido establecida como estándar en la comunidad de cardiólogos intervencionistas pudiendo deberse, en parte, al escepticismo sobre el mecanismo de acción del dispositivo en cuestión, su capacidad para mejorar la isquemia, los datos limitados y la falta de conocimiento derivada de la escasez de estudios publicados sobre su efectividad en comparación con un grupo control (34).

Como se ha podido comprobar en los resultados plasmados en este informe y como así recoge la Guía ESC 2019 (1), la experiencia acumulada es escasa tanto en el número de pacientes como en la duración del seguimiento lo que lleva a una recomendación de uso basado en un nivel de calidad de la evidencia bajo (nivel B). La guía pues, basa su recomendación sobre la técnica en el único ECA publicado hasta el momento (24), no encontrando en nuestra búsqueda actualizada a partir del informe de 2022 (10) ningún nuevo estudio que compare el dispositivo Reducer™ con un procedimiento simulado o la terapia médica óptima.

La principal evidencia sobre la efectividad, en ausencia de nuevos estudios comparativos, permanece sin cambios respecto a los informes de evaluación de 2020 (5) y 2022 (10). La evaluación de 104 pacientes (52 en GI y 52 en GC) a los 6 meses de seguimiento ha mostrado una diferencia estadísticamente significativa en la reducción media de la clase de angina según la clasificación de la CCS desde el inicio hasta el periodo de seguimiento establecido. Los pacientes a los que se les ha implantado Reducer™ han mejorado significativamente su angina en 1 y/o 2 clases en comparación con los pacientes que no han recibido la implantación. A mayores, los pacientes con el CSR han expresado una mejora de la calidad de vida en la puntuación del SAQ con una ligera diferencia estadísticamente significativa ($p=0.048$) respecto a los pacientes del GC. Otras variables de resultado como la satisfacción con el tratamiento o la mejora en la duración total del ejercicio no alcanzaron significación estadística.

Los resultados recogidos en este primer y único ECA publicado hasta la fecha, sugieren una serie de cuestiones no resueltas. En primer lugar, existe aproximadamente un 30% de pacientes que han recibido el implante de Reducer™ y no han mejorado su angina ni en al menos una clase según la clasificación CCS. En segundo lugar, el reclutamiento de pacientes ha sido más selectivo que respecto a otros estudios, puesto que no se incluyó ningún paciente con angina de clase II. El proceso de aleatorización y de recopilación de datos pudiese dar lugar a dudas, pues recordemos que el estudio ha sido patrocinado por la casa comercial Neovasc Inc. y, aunque no se reflejan conflictos de interés en el artículo, el principal autor es supervisor de la casa comercial tal como se indica en otros estudios. Lo que sí se deja claro es que el patrocinador ha colaborado en el protocolo del ensayo con sus aportaciones y que ha contratado una organización de investigación para recopilar, gestionar y analizar los datos. Pese a esto, los autores tuvieron acceso a los datos y asumen toda la responsabilidad.

Finalmente, también existe inconsistencia en los resultados de parámetros más objetivos, como la mejora en la duración total del ejercicio, y las puntuaciones sobre la clase de angina y la satisfacción con el tratamiento. Los valores obtenidos de las variables no se pueden comparar entre sí de forma general, pues los resultados proceden de diferente número de pacientes, sin explicar por qué no se han obtenido de todos los pacientes por igual. El resultado de la mejora en la puntuación referente a la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento procede de 51 pacientes del GI y 48 del GC. A pesar de que mejoró significativamente la puntuación en la calidad de vida, no hubo mejoras en la satisfacción con el tratamiento. En cuanto a la mejora en la duración total del ejercicio, solo se obtuvieron resultados de 42 pacientes en el GI y 48 en el GC. Si bien la mejora fue muy superior en el GI (52 segundos vs 4 segundos en GC), el valor p ($p=0.07$) no resultó ser estadísticamente significativo (24).

Otro aspecto relevante sobre la efectividad de la técnica es que se desconoce la vida media del dispositivo, lo que sería imprescindible para poder evaluar su efectividad clínica a largo plazo.

En octubre de 2020 se presentó una solicitud de aprobación por parte de la casa comercial a la FDA que fue rechazada debido a evidencia insuficiente. Hoy en día solo se puede utilizar en investigación, por ello, la empresa está realizando un ECA aprobado por la FDA (49) para asegurar una aprobación en fechas futuras (previsión 2024) (10).

6.2.2 Seguridad

La seguridad del dispositivo Reducer™ ha sido estudiada en un ECA (24) y numerosos estudios prospectivos sin grupo comparador (24-36) que enriquecen ligeramente la base de la evidencia. De forma general se han notificado fallos técnicos y/o complicaciones periprocedimiento, eventos adversos graves y eventos adversos leves, pero no todos los estudios informan acerca de estos eventos de la misma forma. Esto provoca heterogeneidad en los resultados y dificulta la interpretación de los mismos a nivel global.

A grandes rasgos, la implantación del CSR no es exitosa en todos los pacientes siendo la anatomía inadecuada del SC la causa principal del fallo en la implantación (24, 27, 28, 31, 35), a excepción del ECA (24), donde las dos fallas en la implantación reportadas han sido consecuencia de una válvula venosa que imposibilitó el cruce con el dispositivo. En este caso, la anatomía del SC no supuso un problema ya que solo se han elegido para la aleatorización aquellos pacientes con una anatomía del SC coronaria (24). La siguiente complicación relacionada con el procedimiento presentada con mayor frecuencia ha sido la migración del dispositivo (26, 27, 31, 32, 35). En la mayoría de los casos, este suceso se resolvió de forma exitosa mediante la captura del CSR y su implantación en una zona más distal (26, 31). Otra complicación que puede ocurrir durante la implantación es la perforación del SC que, según los estudios que la reportaron, pudo no requerir tratamiento (31) o, en su defecto, tratarse con inflado prolongado del balón (31) o pericardiocentesis cuando derivó en taponamiento cardíaco (35). Se registró un evento CV periprocedimiento en menos de 3 semanas después de la implantación del CSR, por lo que no estaba clara su relación con el procedimiento o con el propio dispositivo (33). Las complicaciones durante el procedimiento de implantación han ocurrido, por tanto, en un rango de pacientes de 0.3% a 1.2% atendiendo a los estudios que reportaron estos resultados. Siendo similar el procedimiento de implantación entre los estudios, la serie de casos que más complicaciones periprocedimiento experimentó (10/187 pacientes, 5%), (31) es uno de los tres estudios con más de 100 pacientes; sin embargo, ha sido una serie pequeña de 26 pacientes (35) y la última publicada (año 2023) la que presenta un mayor porcentaje de eventos o complicaciones periprocedimiento (12%). Por otro lado, la serie de casos más pequeña (15 pacientes) no ha sufrido eventos adversos relacionados con el dispositivo y/o procedimiento (25).

Respecto a los eventos adversos graves asociados a Reducer™, se han notificado casos de muerte en 7 estudios (26-29, 31-33), representando una tasa de mortalidad del 7%. En el ECA, los pacientes sin Reducer™ han experimentado más efectos adversos graves (entre el 2% y el 9%) en comparación con los pacientes del GC (entre el 0% y el 2%). El IM ha supuesto un 5% de los eventos adversos graves de todos los estudios y, la progresión de la EAC, un 3%. Otros resultados reportados han sido angina estable (1%), angina inestable (0.6%) y ACV (0.7%). En términos generales, de todos los estudios incluidos los eventos adversos graves se producen en un rango de 0.6%-7%. De igual forma que lo comentado anteriormente, el estudio que más complicaciones periprocedimiento han sufrido sus pacientes también ha sido el que notificó mayor número de pacientes con eventos adversos graves (49 de 177 pacientes, 28%) (31). En este apartado de seguridad, la nueva evidencia recopilada de la actualización del informe de 2022 (10) no ha arrojado nuevos datos que pudiesen complementar la información recogida, pues un estudio (34) no recoge ningún dato sobre las variables indicadas y en los otros dos (35, 36) se indica que no se han producido eventos adversos CV durante el seguimiento.

Por último, han sido menos los estudios que informan sobre eventos adversos leves (hospitalización, angiografía coronaria, ICP) (26, 27, 29, 31-33) y, nuevamente, los tres estudios que componen la nueva evidencia de este informe no aportan resultados sobre estas variables. En lo que a hospitalización se refiere, ha supuesto un 19% (26, 32, 33) según los estudios que informaron de este resultado. No obstante, dentro de este resultado se recogen 15 pacientes (33) que acudieron al menos una vez al servicio de urgencias debido a angina, pero se desconoce si estas derivaron en hospitalización. 100 de 465 pacientes (22%) a los que se les ha implantado Reducer™, han necesitado realizar una angiografía coronaria de repetición (26, 29, 31, 32) y/o revascularización de novo en 62 de 463 pacientes (13%) (26, 27, 31, 32). En base a todos los pacientes reclutados en los estudios que informan sobre estos resultados, los eventos adversos leves se observaron en el 13%-22% de los pacientes.

Con todo, eventos adversos graves, leves y complicaciones periprocedimiento se han observado en el 0.3% - 10% de los pacientes con Reducer™. Hay que tener en cuenta que no todos los estudios han informado resultados de seguridad o han notificado que no han ocurrido, lo cual dificulta la extrapolación de datos para conclusiones generales y aplicabilidad a la población general.

Viendo el amplio rango de pacientes que sufren estos eventos adversos, que el resultado sea 0 o no se informe sobre el mismo no permite interpretar con total certeza que estos eventos no se hayan producido. Estas ideas se alinean con las recomendaciones que establece una revisión rápida de la NICE en 2021 (22) en base a la evidencia sobre la seguridad de la implantación del CSR, donde se reconoce que existen complicaciones y que el procedimiento sólo debe realizarse con disposiciones especiales de gobierno clínico, consentimiento y auditoría o investigación. Asimismo, la selección de pacientes debe llevarla a cabo un equipo multidisciplinar, y el procedimiento debe ser realizado por cardiólogos intervencionistas con formación específica en la técnica (22). En este sentido, sería útil conocer qué circunstancias han provocado que el estudio de D'Amico et al (31) sea el que más eventos adversos y periprocedimiento han experimentado sus pacientes.

Sería de gran provecho que los estudios recogiesen toda la información relevante sobre cada variable de resultado. Por ejemplo, se desconoce si los pacientes que sufren complicaciones periprocedimiento son los mismos que luego sufren eventos adversos graves y/o leves. Del mismo modo, en los resultados de seguridad no se indican qué tipo de paciente los sufre según su clase de angina, conllevando al desconocimiento de si pacientes con AR más grave sufrirán más eventos adversos o no. Igualmente, no todos los estudios informan las causas de muerte, en qué circunstancias se produce y en qué momento del periodo de seguimiento. Lo mismo ocurre con la variable hospitalización, en la que conocer el motivo de la misma, su duración y el momento en que se produce sería de gran utilidad para establecer lazos y llegar a conclusiones sólidas sobre la seguridad del dispositivo en cuestión. Si recordamos que el ECA (24) presentaba los criterios de inclusión más restrictivos en cuanto a la clase de angina, se le

suma que solo han aleatorizado a los pacientes con anatomía adecuada del SC, por lo que la siguiente cuestión sería aclarar cuál es la anatomía del SC que mejor se adapta a la implantación de Reducer™ con el fin de aumentar la efectividad y seguridad del mismo. La falta de información clara puede llevar a confusiones en la interpretación de los resultados de los estudios. Ejemplo de ello es el estudio, todavía en curso, de Verheye et al (33) que informa de 2 fracasos en la implantación del CSR, sin embargo, este estudio también incluía pacientes del ECA (24) donde ya se recogían estos dos eventos. Por ello, se ha entendido que los pacientes que sufren dicho evento son los mismos en los dos estudios y se ha eliminado el número de pacientes repetidos (48 pacientes) de los totales con el fin de evitar resultados sobreestimados.

En cuanto al desarrollo de eventos adversos, no se dispone de resultados a largo plazo por lo que los cortos periodos de seguimiento establecidos pueden conllevar a que se pierda información de nuevos eventos adversos y/o que los mismos aumenten su incidencia. Así pues, la NICE (22) y la Guía ESC 2019 (1) incitan a seguir investigando sobre la implantación de dispositivos reductores del SC, diseñando ECAs de mayor tamaño, aportando detalles sobre la inclusión de los pacientes y recogiendo los resultados a largo plazo (1, 22). Partiendo del hecho de que existen otras técnicas recogidas en la Guía ESC 2019 (1) para el tratamiento de la AR y que la guía establece al mismo nivel que Reducer™, son necesarios estudios comparadores entre estas técnicas que ayuden a la toma de decisiones de la elección de una sobre otra.

Hasta el momento, los únicos resultados de seguridad a largo plazo proceden de un registro multicéntrico retrospectivo que, a su vez, es el estudio que más pacientes ha reclutado. Los datos proceden de pacientes con AR de clase II-IV procedentes de 20 centros de Europa, Reino Unido e Israel. El procedimiento de implantación ha sido exitoso en 641 de 663 pacientes y la tasa de complicaciones periprocedimiento se situó en torno al 5.7%, no registrándose ningún caso de IM o muerte periprocedimiento. Con un seguimiento de 502 días disponible para 625 pacientes, la mortalidad fue del 10% y los eventos adversos cardiovasculares graves del 15%: la mortalidad por todas las causas se dio en 54 de 91 pacientes, SCA en 31 de 91 pacientes e ictus en 6 de 91 pacientes. A pesar de ser el registro internacional más grande del mundo real de pacientes con angina refractaria implantados con CSR, el estudio presenta las limitaciones inherentes a la propia naturaleza del registro, sumado a conflictos de interés con la industria por parte de algunos autores. Una vez más, sus propias perspectivas futuras indican que se necesita más investigación para poder definir con claridad el perfil de pacientes que obtendrían el máximo beneficio clínico de este tratamiento (50).

6.3 Consideraciones de implementación

6.3.1 *Discusión sobre los aspectos económicos*

Como se comentó ya en el texto, la valoración de la calidad del único estudio económico (44) fue baja debido a que, entre otras cosas, no se realiza un ajuste temporal (actualización) de los costes y beneficios que se producen en el futuro, no aportando la tasa de descuento aplicada. Además, el análisis de sensibilidad se realiza solo desde el punto de vista probabilístico y no determinístico. Este bajo nivel en la calidad del estudio hace que sus conclusiones deben ponerse en cuarentena hasta la publicación de estudios de mayor calidad.

El horizonte temporal del análisis del caso base se limita a 1 año desde la implantación debido a la falta de datos disponibles más allá de este momento y no garantiza la inclusión de los principales efectos económicos y sanitarios del dispositivo. El estudio, al no tener datos a largo plazo, explora dos suposiciones diferentes y se recurre a datos modelizados para extender el horizonte temporal de 2 a 3 años, suponiendo la desaparición de efecto dispositivo Reducer™, después del segundo o tercer año desde la intervención y aplicando una reducción de efectividad del implante del 30% que no se explica en el texto de donde procede.

Los mismos autores señalan como limitación del estudio, el no considerar los costes de los medicamentos, aunque determinan que como disminuye el número podría considerarse que reducirían el coste. En realidad, no existen datos ya que no se sabe si podrían aumentar el número de visitas a urgencias, ingresos o tiempo de vida del dispositivo al no haber estudios a largo plazo. Al haber recopilado los datos de manera retrospectiva, se indica, además, que no se dispuso de la información completa del tipo de procedimiento del implante (urgente/programado), imputándole a todos los procedimientos el coste asociado a la intervención programada, lo que podría llevar a la subestimación del coste total. En particular, el coste que se le asigna a la ICP en los Países Bajos es mucho menor al compararlo con los demás países participantes en el estudio. Este resultado podría estar subestimado, pues en otro estudio que evalúa el coste-efectividad de la ICP frente a la cirugía de derivación desde una perspectiva holandesa (51), le asignan a la ICP un coste medio de 7930€±4404. Si tenemos en cuenta este coste, que se aproximaría más al indicado por los otros países, el dispositivo no saldría coste-efectivo según el umbral específico establecido por la sociedad holandesa. Otra de las limitaciones importantes del estudio es el uso de la misma cohorte de pacientes en los dos grupos de comparación sin poder ver el seguimiento en el GC al pasar todos al GI una vez instalado el dispositivo.

Referente a la población de estudio, a pesar de que la recomendación de la Guía ESC 2019 (1) sobre el uso de la técnica no establece una población específica en cuanto a la clase de angina según la clasificación de las CCS, su evidencia se basa en el ECA (24) que sólo incluye pacientes con AR más grave (clases III y IV). Por tanto, este estudio de coste-efectividad (44) no evalúa los posibles beneficios clínicos en la población para la que se diseñó el ECA. Se percibe, entonces, la necesidad de definir claramente la población a estudio para que los ensayos que se realicen vayan encaminados en la misma dirección, así como sus resultados y, colateralmente, poder valorar el verdadero coste-efectividad del dispositivo.

6.3.2 Discusión sobre los aspectos organizativos

Dentro de los aspectos organizativos podemos pensar que no existen diferencias frente a cualquier otro procedimiento intervencionista donde se coloque un stent. Sin embargo, la escasez de conocimientos sobre su mecanismo de acción y la experiencia de que un 30% de pacientes son no respondedores al dispositivo hace pensar que puede necesitarse una curva de aprendizaje diferente a la colocación de otros dispositivos. Complicaciones o fallos en el procedimiento descritos en los estudios como embolización del dispositivo (31), la migración del dispositivo (26, 27, 31, 32, 35), la disección o perforación del seno coronario (31, 35) o el fallo de implantación (24, 26-28, 31-33, 35) que se produce en el 50% de los estudios analizados corroboran la idea de la necesidad de estudios mejor diseñados y estudios sobre el mecanismo de acción del dispositivo.

En la bibliografía de búsqueda manual se recuperó un estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo y con pacientes consecutivos que se realizó en España en 2022. Los datos no se han incluido en nuestro análisis por su carácter retrospectivo y el tipo de publicación, carta al editor. El estudio incluye un total de 48 pacientes de 13 centros a nivel nacional. Las complicaciones recogidas son similares a las declaradas en nuestros estudios como la disección menor del seno coronario o la migración del dispositivo (52).

A nivel europeo el único país que hasta la fecha tiene autorizado el dispositivo dentro de su sistema sanitario es Alemania. El NICE en su revisión rápida del 2021 (22) recomendaba su uso solo en investigación debido a la falta de estudios de calidad.

7 CONCLUSIONES

- Hasta el momento, los resultados son insuficientes para establecer el perfil de efectividad y seguridad del dispositivo reductor de flujo de seno coronario en la indicación de tratamiento de pacientes con angina refractaria.
- La efectividad del dispositivo Reducer™ según el único ECA publicado a día de hoy, muestra que un 70% de los pacientes mejoran clínicamente en al menos una clase de angina. No obstante, el estudio incluye únicamente 50 pacientes en el grupo intervención que presentan angina de pecho de clase III-IV y cuyo seguimiento ha sido de 6 meses. El ECA muestra casi un 30% de pacientes que no responden a la implantación del dispositivo Reducer™.
- Los resultados para las variables de seguridad, se basan en estudios de calidad baja, por lo que se deben interpretar con cautela. La gran heterogeneidad de los pacientes con distintas clases de angina, el corto periodo de seguimiento y la falta de especificación de los efectos adversos genera incertidumbre sobre el perfil de seguridad del dispositivo. El único ECA publicado indica que cerca del 64% de los pacientes a los que se les ha implantado el dispositivo informan de al menos un efecto adverso.
- Sería necesaria disponer de evidencia adicional sobre la efectividad y seguridad del dispositivo Reducer™ en el tratamiento de pacientes con angina clase III-IV refractaria. Es de señalar que la FDA solo permite el uso en investigación de este dispositivo en los EE.UU. debido a los resultados disponibles actualmente.
- En lo referente a aspectos económicos, solo hay un estudio que evalúa el coste-efectividad del dispositivo. Si bien parece resultar ser coste-efectivo, las numerosas limitaciones que envuelven al estudio hacen necesario interpretar los resultados con cautela, pues no se pueden extrapolar a la población general de interés y su fiabilidad es dudosa.
- Sería de interés la realización de estudios que compararan las tres posibles alternativas de tratamiento no farmacológicas para la angina refractaria: la contrapulsación externa, la estimulación espinal y los dispositivos de reducción de flujo del seno coronario.

CONTRIBUCIÓN

AUTORÍA

Lorena Rey Castiñeira. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Diseño del protocolo, selección de estudios, redacción y aceptación del documento.

María del Carmen Maceira Rozas. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Diseño del protocolo, selección de estudios, redacción y aceptación del documento.

Beatriz Casal Acción. Documentalista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Revisión del protocolo, diseño y ejecución de la estrategia de búsqueda, redacción y aceptación del documento.

Ewa Pawlowska Pawlowska. Técnica economista. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Revisión de estudios económicos, redacción y aceptación de la parte económica del informe.

REVISIÓN INTERNA

Maria José Faraldo Vallés. Jefa de Servicio Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

REVISIÓN EXTERNA

Oriol Rodríguez Leor. Cardiólogo intervencionista del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. A propuesta de la Sociedad Española de Cardiología

AGRADECIMIENTOS

A la Sociedad Española de Cardiología por su colaboración desinteresada.

SECRETARÍA (orden alfabético)

Noemí Raña Villar. Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Cristina Rey Varela. Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

El revisor externo declara recibir remuneración por parte de la distribuidora del dispositivo Reducer™ en España (World Medica SL) para la formación y proctorización de la implantación del dispositivo en diferentes centros. Asimismo, ha colaborado en el diseño, realización o publicación de estudios sobre el dispositivo en cuestión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos. *Revista española de cardiología*. 2020;73(6):495.e1-.e61.
2. Madeira S, Brizido C, Raposo L, Brito J, Vale N, Leal S, et al. Non-pharmacological treatment of refractory angina: The coronary sinus reducer, the new kid on the block. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2021;40(5):371-82. PubMed PMID: 34187640.
3. Vescovo GM, Zivelonghi C, Bellamoli M, Vermeersch P, Verheye S, Agostoni P. Coronary Sinus Reducer for the Treatment of Chronic Refractory Angina: Will This Challenge the Treatment of Coronary Chronic Total Occlusions? *Current Cardiology Reports*. 2021;23(4):31. PubMed PMID: 33655425.
4. Hochstadt A, Itach T, Merdler I, Ghantous E, Ziv-Baran T, Leshno M, et al. Effectiveness of Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina: A Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2022;38(3):376-83. PubMed PMID: 34968714.
5. Stanak M, Rothschedl E. Percutaneous Transvascular Implantation of a Coronary Sinus Reducing Stent. Austria: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2020. [consultado. Disponible en: http://eprints.aihta.at/1256/1/DSD_121.pdf.
6. Amin F, Al Hajeri A, Civelek B, Fedorowicz Z, Manzer BM. Enhanced external counterpulsation for chronic angina pectoris. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;2010(2):Cd007219. PubMed PMID: 20166092.
7. Rojas Borda A, ALdana Bitar J, Acevedo González J. Estimulación medular en el tratamiento de la angina refractaria. *Univ Méd Bogotá (Colombia)*, . 2014;55 (3):311-27.
8. Ido A, Hasebe N, Matsushashi H, Kikuchi K. Coronary sinus occlusion enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 2001;280(3):H1361-7. PubMed PMID: 11179085.
9. Giannini F, Aurelio A, Jabbour RJ, Ferri L, Colombo A, Latib A. The coronary sinus reducer: clinical evidence and technical aspects. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2017;15(1):47-58.
10. Erdos J. Percutaneous transvascular implantation of a coronary sinus reducing stent. Update 2022. Austria: Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA); 2022. [consultado. Disponible en: https://eprints.aihta.at/1389/1/DSD_121_Update2022.pdf.
11. Neovasc Inc. A leader in cardiovascular innovation [Internet]. [consultado 20 mar 2023]. Disponible en: <https://neovasc.com/>.
12. Medranda GA, Torguson R, Waksman R. Overview of the virtual 2020 FDA's circulatory system devices advisory panel on Neovasc reducer system. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;98(6):1152-8. PubMed PMID: 33893757.
13. Neovasc Inc. Important safety information [Internet]. [consultado 20 mar 2023]. Disponible en: <https://neovasc.com/isi/>.

14. Neovasc Inc. Neovasc Reducer™ [Internet]. [consultado 20 mar 2023]. Disponible en: https://neovasc.com/patients-north-america/#patient_reducer.
15. Königstein M, Giannini F, Banai S. The Reducer device in patients with angina pectoris: mechanisms, indications, and perspectives. *Eur Heart J*. 2018;39(11):925-33.
16. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS; 2016. [consultado 27 feb 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. PubMed PMID: 28935701.
18. Cochrane Scientific Committee. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool London: Cochrane; 2020 [consultado 27 feb 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>.
19. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. PubMed PMID: 27733354.
20. FLC 3.0. Fichas de Lectura Crítica [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osteba [consultado mar 2023]. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/>.
21. The GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) [Internet]. 2021 [consultado 27 feb 2023]. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Coronary sinus narrowing device implantation for refractory angina. London: NICE; 2021. Informe N.º.: IPG712. [consultado. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg712>.
23. Pérez-Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala SI, Niño de Guzmán E, Urrútia G, Bonfill X, et al. Graphical Representation of Overlap for OVERviews: GROOVE tool. *Res Synth Methods*. 2022;13(3):381-8.
24. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med*. 2015;372(6):519-27. PubMed PMID: 25651246.
25. Banai S, Ben Muvhar S, Parikh KH, Medina A, Sievert H, Seth A, et al. Coronary sinus reducer stent for the treatment of chronic refractory angina pectoris: a prospective, open-label, multicenter, safety feasibility first-in-man study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1783-9.
26. Giannini F, Baldetti L, Königstein M, Rosseel L, Ruparelia N, Gallone G, et al. Safety and efficacy of the reducer: A multi-center clinical registry - REDUCE study. *Int J Cardiol*. 2018;269:40-4.
27. Königstein M, Bazan S, Revivo M, Banai S. Coronary Sinus Reducer implantation improves symptoms, ischaemia and physical capacity in patients with refractory angina unsuitable for myocardial revascularisation: a single-centre experience. *EuroIntervention*. 2018;14(4):e452-e8.

28. Königstein M, Meyten N, Verheye S, Schwartz M, Banai S. Transcatheter treatment for refractory angina with the Coronary Sinus Reducer. *EuroIntervention*. 2014;9(10):1158-64.
29. Ponticelli F, Tzani G, Gallone G, Baldetti L, Mangieri A, Colombo A, et al. Safety and efficacy of Coronary Sinus Reducer implantation at 2-year follow-up. *Int J Cardiol*. 2019;292:87-90.
30. Tzani G, Palmisano A, Gallone G, Ponticelli F, Baldetti L, Esposito A, et al. The impact of the coronary sinus reducer upon left ventricular function in patients with refractory angina pectoris. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(6):1104-8.
31. D'Amico G, Giannini F, Massussi M, Tebaldi M, Cafaro A, Ielasi A, et al. Usefulness of Coronary Sinus Reducer Implantation for the Treatment of Chronic Refractory Angina Pectoris. *American Journal of Cardiology*. 2021;139:22-7. PubMed PMID: 32998007.
32. Königstein M, Ponticelli F, Zivelonghi C, Merdler I, Revivo M, Verheye S, et al. Long-term outcomes of patients undergoing coronary sinus reducer implantation - A multicenter study. *Clinical Cardiology*. 2021;44(3):424-8. PubMed PMID: 33605473.
33. Verheye S, Agostoni P, Giannini F, Hill JM, Jensen C, Lindsay S, et al. Coronary sinus narrowing for the treatment of refractory angina: a multicentre prospective open-label clinical study (the REDUCER-I study). *EuroIntervention*. 2021;17(7):561-8.
34. Palmisano A, Giannini F, Rancoita P, Gallone G, Benedetti G, Baldetti L, et al. Feature tracking and mapping analysis of myocardial response to improved perfusion reserve in patients with refractory angina treated by coronary sinus Reducer implantation: a CMR study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(1):291-303. PubMed PMID: 32860122.
35. Reis JF, Brízido C, Madeira S, Ramos R, Almeida M, Cacela D. Coronary sinus Reducer device for the treatment of refractory angina: A multicenter initial experience. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2023. PubMed PMID: 36828185.
36. Zivelonghi C, Königstein M, Azzano A, Agostoni P, Topilski Y, Banai S, et al. Effects of coronary sinus Reducer implantation on oxygen kinetics in patients with refractory angina. *EuroIntervention*. 2021;16(18):e1511-e7.
37. Consorcio AGREE. Instrumento Agree II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica [Internet]. Agree Research Trust 2009 [consultado 07 mar 2023]. Disponible en: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf.
38. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(2):333-41. PubMed PMID: 7829785.
39. CoRONary SinuS Reducer implantatiOn for ischemiA reDuction [Internet]. US National Library of Medicine. 2019. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121845>.
40. Coronary Sinus Reducer Implantation in Patients With Ischaemia and Non-obstructed Coronary Arteries and Coronary Microvascular Dysfunction [Internet]. US National Library of Medicine. 2022. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05492110>.

41. COSIMA: COronary Sinus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina (COSIMA) [Internet]. US Library of Medicine. 2021. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04606459>.
42. Feasibility and Efficacy of Coronary Sinus Narrowing in Patients With Coronary Microvascular Dysfunction (Reducer) [Internet]. US National Library of Medicine. 2021. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523168>.
43. IMR Evaluation in Patients With Coronary Sinus Reducer Implantation (INROAD Study) [Internet]. US National Library of Medicine. 2021. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174572>.
44. Gallone G, Armeni P, Verheye S, Agostoni P, Timmers L, Campo G, et al. Cost-effectiveness of the coronary sinus Reducer and its impact on the healthcare burden of refractory angina patients. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(1):32-40. PubMed PMID: 31124556.
45. DECRETO 56/2014, de 30 de abril, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias. *Diario Oficial de Galicia*, nº 96, (21 de mayo de 2014).
46. Hausner E, Waffenschmidt S, Hafstad E, Harboe I, Isabel-Gómez R. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019.
47. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. Searching for and selecting studies. 2021 [citado 04 nov 2021]. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Cochrane, [consultado 04 nov 2021]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>.
48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [Sede web]. SIGN; 2020 [consultado 31 may 2021]. Search filters; aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>.
49. Efficacy of the COronary Sinus Reducer in Patients With Refractory Angina II (COSIRA II) [Internet]. US National Library of Medicine. 2022. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05102019>.
50. Ponticelli F, Khokhar AA, Leenders G, Konigstein M, Zivelonghi C, Agostoni P, et al. Safety and efficacy of coronary sinus narrowing in chronic refractory angina: Insights from the RESOURCE study. *International Journal of Cardiology*. 2021;337:29-37. PubMed PMID: 34029618.
51. Osnabrugge RL, Magnuson EA, Serruys PW, Campos CM, Wang K, van Klaveren D, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention versus bypass surgery from a Dutch perspective. *Heart*. 2015;101(24):1980-8. PubMed PMID: 26552756.
52. Rodríguez-Leor O, Jiménez Valero S, Gómez-Lara J, Escaned J, Avanzas P, Fernández S. Initial experience with the coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022. PubMed PMID: 36539186.

ANEXOS

ANEXO A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Búsqueda de revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

International HTA database. Noviembre 2022.

ID	Términos	N.º de ítems
#1	((corona* and arter* and disease*)) OR (angina* or Steno-cardia* or Stenocardia* or "angor pectoris") AND (coronar* and sinus AND (reduc* or narrow* or stent* or Prosth* or implant* or Endoprosthe*))	2
#2	((corona* and arter* and disease*)) OR (angina* or Steno-cardia* or Stenocardia* or "angor pectoris") AND (reducer OR neovasc)	2
#3	#1 OR #2	3

Cochrane Library (Wiley). Noviembre 2022

ID	Búsqueda	N.º de ítems
#1	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees	4687
#2	(angina OR Stenocardias OR Stenocardia OR Steno-cardia* OR "angor pectoris"):ti,ab,kw	14768
#3	MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees	7292
#4	#1 OR #2 #3	5188
#5	MeSH descriptor: [Coronary Sinus] explode all trees	32
#6	(sinus):ti,ab,kw	10178
#7	#5 OR #6	10178
#8	MeSH descriptor: [Prostheses and Implants] this term only	638
#9	(Prosth* OR implant* OR Endoprosthe* OR stent*):ti,ab,kw	62741
#10	(reduce* OR narrow*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	301661
#11	#8 OR #9 OR #10	352924
#12	(reducer OR neovasc):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	347867
#13	#4 AND #7 AND #11	35
#14	#4 AND #12	1496
#15	#13 OR #14 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to present, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	13

Brisa (ETESA). Noviembre 2022

ID	Términos	N.º de ítems
1	angina reductor seno coronario	0
2	angina de pecho	1
3	seno coronario	0
4	enfermedad coronaria	5

Epistemonikos. Noviembre 2022.

	Términos	N.º de ítems
1	(title:(title:(angina OR Stenocardias OR Stenocardia OR Steno-cardia* OR "angor pectoris" OR (coronar* AND artery)) OR abstract:(angina OR Stenocardias OR Stenocardia OR Steno-cardia* OR "angor pectoris" OR (coronar* AND artery))) AND (title:(Coronar* Sinus) AND (reduc* OR narrow* OR stent* OR Prosthe* OR implant* OR Endoprosthe*)) OR abstract:(Coronar* Sinus) AND (reduc* OR narrow* OR stent* OR Prosthe* OR implant* OR Endoprosthe*))) OR abstract:(title:(angina OR Stenocardias OR Stenocardia OR Steno-cardia* OR "angor pectoris" OR (coronar* AND artery)) OR abstract:(angina OR Stenocardias OR Stenocardia OR Steno-cardia* OR "angor pectoris" OR (coronar* AND artery))) AND (title:(Coronar* Sinus) AND (reduc* OR narrow* OR stent* OR Prosthe* OR implant* OR Endoprosthe*)) OR abstract:(Coronar* Sinus) AND (reduc* OR narrow* OR stent* OR Prosthe* OR implant* OR Endoprosthe*)))	17
2	(title:(angina OR Stenocardias OR Stenocardia OR Steno-cardia* OR "angor pectoris" OR (coronar* AND artery)) OR abstract:(angina OR Stenocardias OR Stenocardia OR Steno-cardia* OR "angor pectoris" OR (coronar* AND artery))) AND (title:(reducer OR neovasc) OR abstract:(reducer OR neovasc))	3

Trip Medicine Database. Noviembre 2022

ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	(angina pectoris) (sinus narrow*) Systematic reviews	6
2	(angina pectoris) (sinus reducer)	119
3	neovasc	19

Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Browsing a través de su índice.

Medline (Ovid). Diciembre 2022

ID	Búsqueda	N.º de ítems
1	exp Coronary Artery Disease/	73535
2	(corona* and arter*).ab,kf,ti.	264714
3	exp Angina Pectoris/	44497
4	(angina* or Steno-cardia* or Stenocardia* or "angor pectoris").mp.	75309
5	1 or 2 or 3 or 4	334765
6	Coronary Sinus/	1866
7	(coronar* and sinus).mp.	17712
8	(reduc* or narrow* or stent* or Prosthe* or implant* or Endoprosthe*).ti,ab.	4651996
9	(reducer or neovasc).ab,ti.	1146
10	6 or 7	17712
11	8 and 10	4719
12	9 and 10	98
13	5 and 9	100
14	11 or 12 or 13	4724
15	5 and 14	2583
16	Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/	427102

ID	Búsqueda	N.º de ítems
17	(cochrane or embase or (psychlit or psyclit) or (psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or "science citation index" or bids or cancerlit).ab.	227530
18	(reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals).mp. or manual search\$.ab.	76809
19	selection criteria.mp. or data extraction.ab.	63467
20	Review/	3088987
21	19 and 20	33681
22	Comment/ or Letter/ or Editorial/	2117856
23	Animals/	7209429
24	Humans/	20944497
25	23 and 24	2167765
26	23 not 25	5041664
27	22 or 26	7085539
28	16 or 17 or 18 or 19 or 21	546408
29	28 not 27	519306
30	15 and 29	28
31	limit 30 to ("systematic review" or technical report)	11
32	30 or 31	28
33	limit 32 to (yr="2012 -Current" and (english or spanish))	20

Embase (Ovid). Diciembre 2022.

ID	Búsqueda	N.º de ítems
1	exp Coronary Artery Disease/	73535
2	(corona* and arter*).ab,kf,ti.	264714
3	exp Angina Pectoris/	44497
4	(angina* or Steno-cardia* or Stenocardia* or "angor pectoris").mp.	75309
5	1 or 2 or 3 or 4	334765
6	Coronary Sinus/	1866
7	(coronar* and sinus).mp.	17712
8	(reduc* or narrow* or stent* or Prosth* or implant* or Endoprosthe*).ti,ab.	4651996
9	(reducer or neovasc).ab,ti.	1146
10	6 or 7	17712
11	8 and 10	4719
12	9 and 10	98
13	5 and 9	100
14	11 or 12 or 13	4724
15	5 and 14	2583
16	Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/	427102
17	(cochrane or embase or (psychlit or psyclit) or (psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or "science citation index" or bids or cancerlit).ab.	227530
18	(reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals).mp. or manual search\$.ab.	76809
19	selection criteria.mp. or data extraction.ab.	63467

ID	Búsqueda	N.º de ítems
20	Review/	3088987
21	19 and 20	33681
22	Comment/ or Letter/ or Editorial/	2117856
23	Animals/	7209429
24	Humans/	20944497
25	23 and 24	2167765
26	23 not 25	5041664
27	22 or 26	7085539
28	16 or 17 or 18 or 19 or 21	546408
29	28 not 27	519306
30	15 and 29	28
31	limit 30 to ("systematic review" or technical report)	11
32	30 or 31	28
33	limit 32 to (yr="2012 -Current" and (english or spanish))	20
34	or/29-33	62378
35	data extraction.ab.	36734
36	selection criteria.ab.	43168
37	35 or 36	77339
38	review.pt.	2991355
39	37 and 38	36158
40	letter.pt.	1250749
41	editorial.pt.	746588
42	animal/	1596438
43	human/	24310813
44	42 not (42 and 43)	1170193
45	or/40-41,44	3149284
46	19 or 28 or 34 or 39	662540
47	46 not 45	646376
48	15 and 47	90
49	limit 48 to (embase and (meta analysis or "systematic review"))	44
50	48 or 49	90
51	limit 50 to ((english or spanish) and yr="2012 -Current")	76

Web of Science Core Collection (Clarivate). Diciembre 2022

ID	Búsqueda	N.º de ítems
#1	TS=(angina OR Stenocardias OR Stenocardia OR Steno-cardia* OR "angor pectoris") OR TI=(angina OR Stenocardias OR Stenocardia OR Steno-cardia* OR "angor pectoris")	60,083
#2	TS=(Coronar* Arter*) OR TI=(Coronar* Arter*)	306,847
#3	#1 OR #2	340,928
#4	(TS=(Coronar* Sinus) OR TI=(Coronar* Sinus))	14,189
#5	(TS=(reduc* or narrow* or stent* or Prosthe* or implant* or Endoprosthe*)) OR TI=(reduc* or narrow* or stent* or Prosthe* or implant* or Endoprosthe*)	8,342,787
#6	#3 AND #4 AND #5	2,306

ID	Búsqueda	N.º de ítems
#7	TS=(reducer OR neovasc)	8,514
#8	#3 AND #7	117
#9	#8 OR #6 Review Article (Document Types) and 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 or 2012 (Publication Years) and English (Languages)	2,316
#10	(#9) AND #3 and Articles or Review Articles (Document Types) and Proceedings Papers (Exclude – Document Types) and Articles (Document Types)	107

Estrategias de búsqueda de estudios primarios y económicos.

CENTRAL. Cochrane Library (Wiley). Febrero 2023.

ID	Búsqueda	N.º de ítems
#1	MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees	7304
#2	(Corona* Arter*) (Word variations have been searched)	40729
#3	(CAD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5807
#4	#1 OR #2 OR #3	42512
#5	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees	4689
#6	(Angina*) (Word variations have been searched)	15380
#7	(angor pectoris) (Word variations have been searched)	60
#8	(stenocardia*) (Word variations have been searched)	73
#9	(steno-cardia*) (Word variations have been searched)	1
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	15395
#11	#4 OR #10	51851
#12	MeSH descriptor: [Coronary Sinus] explode all trees	32
#13	(Sinus) (Word variations have been searched)	13287
#14	#12 OR #13	10589
#15	#11 AND #14	1141
#16	(corona* sinus NEAR (reduc* or narrow*)) (Word variations have been searched)	63
#17	(reducer*) (Word variations have been searched)	173
#18	(neovasc) (Word variations have been searched)	30
#19	#16 OR #17 OR #18	244
#20	#15 AND #19 with Publication Year from 2021 to 2023, in Trials	4

Embase y Medline (Ovid). Febrero 2023.

ID	Búsqueda	N.º de ítems
1	exp Coronary Artery Disease/	459074
2	Corona* Arter*.mp.	836992
3	corona* arter*.ti,ab,kw.	582913
4	CAD.ti,ab.	131772
5	1 or 2 or 3 or 4	933428
6	exp Angina Pectoris/	151939

ID	Búsqueda	N.º de ítems
7	Angina*.mp.	198598
8	angina*.ti,ab,kw.	142286
9	angor pectoris.mp.	135
10	angor pectoris.ti,ab,kw.	112
11	stenocardia*.mp.	1680
12	stenocardia*.ti,ab,kw.	1670
13	steno cardia*.ti,ab,kw.	2
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	205280
15	5 or 14	1037069
16	exp Coronary Sinus/	14929
17	Sinus.mp.	402243
18	sinus.ti,ab,kw.	298412
19	16 or 17 or 18	402243
20	15 and 19	31830
21	(corona* sinus adj5 (reduc* or narrow*)).mp.	615
22	(corona* and (sinus adj4 (reduc* or narrow*))).ti,ab,kw.	737
23	reducer*.mp.	6008
24	reducer*.ab,kw,ti.	5384
25	neovasc*.ab,kf,kw,ti.	96311
26	neovasc.mp.	156
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	102931
28	20 and 27	648
29	limit 28 to yr="2021 -Current"	126
30	Socioeconomics/ or Cost benefit analysis/ or Cost effectiveness analysis/ or Cost of illness/ or Cost control/ or Economic aspect/ or Financial management/ or Health care cost/ or Health care financing/ or Health economics/ or Hospital cost/ or (fiscal or financial or finance or funding).tw. or Cost minimization analysis/ or (cost adj estimate\$).mp. or (cost adj variable\$).mp. or (unit adj cost\$).mp.	1506616
31	Economics/ or "costs and cost analysis"/ or Cost allocation/ or Cost-benefit analysis/ or Cost control/ or Cost savings/ or Cost of illness/ or Cost sharing/ or "deductibles and coinsurance"/ or Medical savings accounts/ or Health care costs/ or Direct service costs/ or Drug costs/ or Employer health costs/ or Hospital costs/ or Health expenditures/ or Capital expenditures/ or Value of life/ or exp economics, hospital/ or exp economics, medical/ or Economics, nursing/ or Economics, pharmaceutical/ or exp "fees and charges"/ or exp budgets/	1657976
32	(low adj cost).mp.	176410
33	(high adj cost).mp.	44536
34	(health?care adj cost\$).mp.	44360
35	(fiscal or funding or financial or finance).tw.	471932
36	(cost adj estimate\$).mp.	6846
37	(cost adj variable).mp.	124
38	(unit adj cost\$).mp.	8536
39	(economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.	895893
40	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	2825224
41	30 or 40	2932055

ID	Búsqueda	N.º de ítems
42	limit 41 to yr="2020 - 2023"	589289
43	28 and 42	10
44	29 or 43	129

ClinicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine). Febrero 2023.

ID	Búsqueda	N.º de ítems
#1	AREA[InterventionSearch] coronary sinus reducer	10
#2	AREA[InterventionSearch] coronary sinus narrow	7
#3	neovasc AND AREA[ConditionSearch] Coronary Artery Disease	7
#4	reducer AND AREA[ConditionSearch] Coronary Artery Disease	9
#5	neovasc AND AREA[ConditionSearch] Angina Pectoris	7
#6	reducer AND AREA[ConditionSearch] Angina Pectoris	9
#7	Eliminados duplicados	16

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (OMS). Febrero 2023.

ID	Búsqueda	N.º de ítems
#1	[intervention]coronary sinus reducer	4
#2	[intervention]coronary sinus narrower	0
#3	[intervention]neovasc	1
#4	[intervention]reducer AND [condition] Coronary Artery Disease	0
#5	[intervention]narrower AND [condition] Coronary Artery Disease	0
#6	Eliminados duplicados	4

European Union Clinical Trials Register. Febrero 2023.

ID	Búsqueda	N.º de ítems
1	angina pectoris coronary sinus	9
2	coronary sinus reducer	0
3	coronary sinus narrower	0
4	neovasc angina	0
5	reducer Coronary Artery Disease	0
6	narrower Coronary Artery Disease	0
7	narrow Coronary Artery Disease	3

Registro Español de Estudios Clínicos (REec). Febrero 2023.

ID	Búsqueda	N.º de ítems
1	angina reductor seno coronario	0
2	angina neovasc	0
3	reducer angina	0
4	reducer seno coronario	0
5	neovasc seno coronario	0

ANEXO B. VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS

INSTRUMENTO AGREE II (Guías de Práctica Clínica)		ESC 2019 (1)
Dominio 1: Alcance y objetivo	1. El objetivo general de la guía está específicamente descrito.	12
	2. El aspecto de salud cubierto por la guía está específicamente descrito.	13
	3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	13
	Puntuación estándar dominio (%)	38 (88.9)
Dominio 2: Participación de los implicados	4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	13
	5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	2
	6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	9
	Puntuación estándar dominio (%)	24 (50.0)
Dominio 3: Rigor en la elaboración	7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	6
	8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7
	9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	13
	10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	8
	11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	13
	12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	13
	13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	12
	14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	10
Puntuación estándar dominio (%)	82 (68.8)	
Dominio 4: Claridad de la presentación	15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	13
	16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	13
	17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	14
	Puntuación estándar dominio (%)	40 (94.4)
Dominio 5: Aplicabilidad	18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	3
	19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	13
	20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	2
	21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	4
	Puntuación estándar dominio (%)	22 (29.2)
Dominio 6: Independencia editorial	22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	13
	23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	14
	Puntuación estándar dominio (%)	27 (95.8)
Evaluación global		75%
Recomendación de uso (si/no)		Sí

EscaLa AMSTAR-2 (Revisiones Sistemáticas)	Informe AIHTA 2022 (10)	Informe AIHTA 2020 (5)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí parcial	Sí parcial
3. ¿Los autores de la revisión explican su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda exhaustiva?	Sí Parcial	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	No
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí	Sí parcial
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí Parcial	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Sí
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	No metanálisis	No metanálisis
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis y otra síntesis de evidencia?	No metanálisis	No metanálisis
1ª. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	No
15. Si se realizó una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación y discutieron su probable impacto en los resultados de la investigación?	No metanálisis	No metanálisis
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí
Valoración global de la calidad	Moderada	Moderada

Escala IHE (Institute of Health Economics) de valoración de la evidencia de series de casos				
Estudio		Zivelonghi 2021 (36)	Palmisano 2021 (34)	Reis JF 2023 (35)
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	si	si	si
Población a estudio	2. ¿Se describen las características de los participantes?	si	si	si
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	si	no	si
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	si	si	si
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	si	si	si
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	no	no	no
	Intervención y co-intervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	si	si
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?		si	si	no
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	si	si	si
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	si	si	si
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	si	si	si
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	si	si	si
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	si	si	si
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	si	no	si
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	no	si	no
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	no	no	si
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	si	si	si
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	si	si/ no	si
Número total de respuestas "si" (+= si, -=no)		15	14	15

Valoración de la calidad de estudios económicos de las fichas de lectura crítica (FLC) Osteba		Gallone et al (44)
Descripción del estudio	Especifica el tipo de evaluación económica realizada	Si
	Describe los objetivos del estudio	Si
	Describe la localización y fecha de realización del estudio	Si
Pregunta de investigación	¿Se describe adecuadamente la población objeto de estudio?	Si
	¿Se describe adecuadamente la intervención objeto de estudio?	Si
	¿Se describe/n adecuadamente el/el comparador/es evaluado/s?	Parcialmente
	¿Se identificaron adecuadamente los beneficios relevantes de cada alternativa?	Si
	¿Se identificaron adecuadamente los costes relevantes de cada alternativa?	Parcialmente
	¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	Si
Método	¿Se indica la perspectiva del análisis?	Si
	¿Se especifica y justifica el horizonte temporal del estudio?	Si
	En caso de ser necesario: ¿se realizó un ajuste temporal (actualización) de los costes y beneficios que se producen en el futuro? Anota la tasa de descuento.	No
	Si corresponde: ¿se utilizó un modelo para estimar los costes y beneficios?	Parcialmente
	¿Se realizó y justificó un análisis de sensibilidad?	Parcialmente
	¿El método empleado es adecuado?	Parcialmente
Resultados	¿Se presentan adecuadamente los parámetros del estudio?	Si
	¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental de costes y beneficios?	Si
	¿Se presentan los resultados del análisis de sensibilidad?	Parcialmente
	¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	Parcialmente
Conclusiones	¿Las conclusiones están justificadas?	Parcialmente
Conflicto de interés	¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	Si
Validez externa	¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	Parcialmente
RESÚMEN EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO		
Pregunta de investigación		
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?		Si
Método		
¿El método empleado es adecuado?		No
Resultados		
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?		Parcialmente
Conclusiones		
¿Las conclusiones están justificadas?		Parcialmente
Conflicto de interés		
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?		Si
Validez externa		
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?		Parcialmente
EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO		Baja

ANEXO C. PERFILES DE EVIDENCIA GRADE

Nº estudios Nº pacientes	Diseño	Riesgo de sesgo	Carácter directo	Inconsistencia	Imprecisión	Riesgo de notificación	Impacto	Importancia	Calidad de la evidencia
Efectividad									
Mejora clase angina de al menos dos clases									
1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI (N=52): 18 (35%) GC (N=52): 8 (15%) p=0.02	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ⁴
Mejora clase angina de al menos una clase									
1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI (N=52): 37 (71%) GC (N=52): 22 (42%) p=0.003	CRÍTICA	⊕⊕○○ BAJA ⁴
Reducción media de la clase de angina (inicio-6 meses)									
1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI (N=52): 3.2 / 2.1 GC (N=52): 3.1 / 2.6 p=0.001	CRÍTICA	⊕⊕○○ BAJA ⁴
Mejora en la duración total del ejercicio									
1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI (N=42): 59 seg (13%) GC (N=48): 4 seg (1%) p=0.073	CRÍTICA	⊕⊕○○ BAJA
Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio limitación física									
1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI (N=51): 47.4/56.5 GC (N=47): 45.4/52.8 p=0.675	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA
Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio estabilidad angina									
1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI (N=51): 43.1/61.3 GC (N=48): 39.1/47.4 p=0.165	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA
Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio frecuencia angina									
1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI (N=51): 43.7/59.0 GC (N=48): 46.7/57.7 p=0.436	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA
Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio satisfacción con el tratamiento									

1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI (N=51): 79.7/82.6 GC (N=48): 77.6/80.4	p=0.981	CRÍTICA	⊕⊕OO BAJA
Puntuación de SAQ (inicio/seguimiento) – dominio calidad de vida										
1 (24) N=104	ECA	No serio	No serio	--	Serio ¹	Serio ^{2,3}	GI (N=51): 42.3/60.0 GC (N=48): 46.9/54.5	p=0.048	CRÍTICA	⊕⊕OO BAJA
Seguridad										
Fallos técnicos o complicaciones periprocedimiento										
Fracaso del implante										
11 (24-29, 31, 33-36) N=827	1 ECA 10 SC	Serio ⁵	No serio	No serio	Serio ⁷	Serio ⁸	Fallos: 13 (1.6%)		CRÍTICA	⊕⊕OO BAJA
Perforación o disección del seno coronario										
7 (25, 28, 29, 31, 34-36) N=358	7 SC	Serio ⁵	Serio ⁶	No serio	Serio ⁷	Serio ⁸	Perforación: 3 (0.8%) Disección: 1 (0.3%)		IMPORTANTE	⊕OOO MUY BAJA
Embolización o migración del dispositivo										
11 (25-32, 34-36) N=665	11 SC	Serio ⁵	Serio ⁶	No serio	Serio ⁷	Serio ⁸	Embolización: 1 (0.2%) Migración: 8 (1.2%)		IMPORTANTE	⊕OOO MUY BAJA
Eventos cardiovasculares										
6 (25, 28, 29, 33, 34, 36) N=373	6 SC	Serio ⁵	Serio ⁶	No serio	Serio ⁷	Serio ⁸	1 (0.3%)		IMPORTANTE	⊕OOO MUY BAJA
Eventos adversos graves										
Mortalidad										
12 (24-33, 35, 36) N=971	1 ECA 11 SC	Serio ⁵	No serio	Serio ⁹	Serio ⁷	Serio ^{8,10}	ECA: GI (N=50): 0 vs GC (N=54): 1 SC: N=65/867 (7.5%)		CRÍTICA	⊕OOO MUY BAJA
Angina estable										
5 (24, 27, 28, 35, 36) N=232	1 ECA 4 SC	Serio ⁵	No serio	No serio	Serio ⁷	Serio ^{8,10}	ECA: GI (N=50): 1 vs GC (N=54): 5 SC: N=6/128 (4.7%)		IMPORTANTE	⊕⊕OO BAJA

Angina inestable									
4 (24, 27, 35, 36) N=232	1 ECA 3 SC	Serio ⁵	No serio	No serio	Serio ⁷	Serio ^{8,10}	ECA: GI (N=50): 1 vs GC (N=54): 4 SC: N=1/105 (1%)	IMPORTANTE	⊕⊕OO BAJA
Infarto miocardio									
7 (24, 29, 31-33, 35, 36) N=731	1 ECA 6 SC	Serio ⁵	No serio	Serio ⁹	Serio ⁷	Serio ^{8,10}	ECA: GI (N=50): 1 vs GC (N=54): 3 SC: N=42/627 (6.7%)	CRÍTICA	⊕OOO MUY BAJA
Progresión de la Enfermedad arterial coronaria									
4 (29, 31, 35, 36) N=300	4 SC	Serio ⁵	Serio ⁶	Serio ⁹	Serio ⁷	Serio ⁸	28 (9.3%)	IMPORTANTE	⊕OOO MUY BAJA
Accidente Cerebrovascular									
4 (32, 33, 35, 36) N=390	4 SC	Serio ⁵	Serio ⁶	No serio	Serio ⁷	Serio ⁸	7 (1.8%)	CRITICA	⊕OOO MUY BAJA

¹ El ECA presenta un tamaño muestral pequeño

² ECA está patrocinado por la industria, interviene en el protocolo y determina criterios de elección de pacientes

³ Los resultados no proceden de todos los pacientes que forman el GI (N=52) y el GC (N=52)

⁴ En el informe de 2022 puntúan estas variables como calidad de la evidencia moderada, pues no valoran el riesgo de notificación y puntúan la inconsistencia como "no serio", mientras que en esta consulta técnica no se ha valorado al no disponer de más ECAs que evalúen dichas variables para la comparación de los resultados

⁵ Sesgo de selección de participantes, el único ECA establecía la efectividad en pacientes con angina clase tipo III y IV; sin embargo, las series de caso incluye pacientes con angina clase II

⁶ No existe comparador son series de casos

⁷ Los estudios presentan en su mayoría un bajo número de pacientes, solo tres presentan más de 100 pacientes y solo otros tres tiene más de 50 pacientes

⁸ No todos los estudios informan de variables importantes

⁹ La tasa del evento presenta valores muy dispersos entre los estudios incluidos

¹⁰ Existe una sobre estimación debido a la duplicación de pacientes entre los estudios de Verheye et al 2015 y 2021

Abreviaturas: GC: grupo control (procedimiento simulado); GI: grupo intervención (Neovasc Reducer™), SC: serie de casos, ECA: ensayo controlado aleatorizado.

ANEXO D. TABLAS DE EVIDENCIA

Tabla de Revisión sistemática

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Erds J. 2022 (10)	<p>Diseño: Actualización Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS),</p> <p>Objetivos: Evaluar si la implantación del CSR en pacientes con AR a pesar de la terapia médica estándar es más efectiva y segura en comparación con la intervención simulada</p> <p>Localización y periodo de realización: Dic 2021, Actualización desde nov 2019 Informe base sin límite temporal</p>	<p>Población: Pacientes adultos (≥ 18 años) con enfermedad en arterias coronarias que han recibido tratamiento previo intenso, presentan isquemia reversible y angina de pecho refractaria y no son candidatos para revascularización</p> <p>Intervención Dispositivo/stent reductor de seno cornario</p> <p>Comparación Procedimiento simulado</p> <p>Resultados analizados <u>Eficacia:</u> Clase de angina según clasificación CCS Calidad de vida (SAQ)</p>	<p>Tipo estudios incluidos: Efectividad ECA y EC prospectivo no aleatorizado</p> <p>Seguridad ECA, EC prospectivo no aleatorizado y serie casos prospectivas</p> <p>Método evaluación de calidad Riesgo de sesgo mediante RoB</p> <p>Modelo de análisis Las referencias identificadas fueron seleccionadas por un investigador Síntesis mediante GRADE</p>	<p>Características estudios incluidos La búsqueda permitió incluir 3 nuevos estudios observacionales prospectivos de un solo brazo, publicados en 2021 que, sumados a la evidencia recogida en el informe de 2020, componen un total de 10 estudios: -1 ECA, n=104, 52 en cada grupo. Estudio COSIRA -9 estudios observacionales prospectivos de un solo brazo¹. N=810 pacientes Edad media: entre 65-71.4 años El total de estudios que componen la evidencia se publicaron entre 2007 y 2021 Seguimiento: entre 4 meses-3.38 años Respecto a los estudios en marcha, se incluyeron 2 nuevos ECA que se suman a los 3 estudios en marcha ya identificados en el informe de 2020: 1 ECA y 2 estudios observacionales sin comparador.</p> <p>Resultados Efectividad:</p>	<p>Conclusiones La evidencia actual sugiere que la implantación de CSR es potencialmente más efectiva para pacientes con AR que no tienen otra alternativa terapéutica, en comparación con el procedimiento simulado. No obstante, la falta de validez interna del ECA incluido limita estos resultados. Del mismo modo, la variación entre los efectos adversos detectados continúa siendo un punto de preocupación por lo que no se recomienda la inclusión de esta técnica en el catálogo de beneficios.</p>	MODERADA (AMSTAR-2)

	<p>Bases: Medline Embase Cochrane CRD (DAREA, HNS-EES, HTA) Ensayos clínicos en marcha (ClinicalTrials.gov, WHO-ICTRP, EU Clinical Trials)</p>	<p>Satisfacción con el tratamiento (SAQ) Funcionalidad: duración total del ejercicio (resultado secundario) <u>Seguridad</u> Efectos adversos graves y leves Complicaciones intraoperatorias / fallos del dispositivo o en el procedimiento</p>		<p>Resultados en base al ECA ya identificado en el informe de 2020. Seguimiento de 6 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mejora en la clase de angina según la clasificación CCS a los 6 meses de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> • <u>-En al menos 2 clases:</u> 35% de los pacientes del GI vs. 15% de los pacientes del GC (p=0.02) • <u>-En 1 clase:</u> 71% de los pacientes del GI vs. 42% de los pacientes del GC (p=0.003) • <u>-Reducción media en la clase de angina desde el inicio hasta los 6 meses:</u> 1.1 clases en el GI vs. 0.5 clases en el GC (p=0.001) ➤ Calidad de vida – mejora en la puntuación del SAQ: pacientes del GI mejoraron su puntuación en 17.6 puntos vs. 7.6 puntos en el GC (p=0.048) ➤ Satisfacción con el tratamiento mediante puntuación del SAQ: mejora media de 2.9 puntos en ambos grupos (p=0.981) ➤ Funcionalidad: mejora de la duración total del ejercicio en 59 seg (13%) en el GI vs. 4 seg (1%) en el GC (p=0.07) <p>Seguridad: Resultados de los 10 estudios incluidos:</p>	<p>Comentarios Limitaciones -Solo un ECA del 2015 incluido en el informe anterior -Exclusión de estudios retrospectivos, pudiendo perder mayor tamaño muestral -La selección de estudios y extracción de datos en esta actualización no fue realizada por pares Limitación por idioma inglés y alemán</p> <p>Fortalezas</p> <p>Conflicto interés Los autores de este informe declaran no tener conflictos de interés</p> <p>Financiación No financiado</p>	
--	--	---	--	--	--	--

				<p>➤ Efectos adversos graves (angina estable, angina inestable, dolor torácico atípico, muerte, IM, progresión de EAC, ACV): en el ECA se reportaron 10 (19%) efectos adversos graves en el GI vs. 24 (46%) en GC. En los estudios observacionales se informaron efectos adversos graves con una variación del 0% al 30%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muertes: 7 estudios • IM: 4 estudios • Angina estable: 2 estudios • Angina inestable: 1 estudio • Progresión de la EAC: 2 estudios • ACV: 2 estudios. <p>➤ Efectos adversos leves (hospitalización, angiografía, revascularización y migración del dispositivo): en el ECA se reportaron en 32 pacientes (64%) en el GI vs. 37 pacientes (69%) en el GC. En 2 estudios observacionales no se informó de los efectos adversos leves. El resto, indicaron que ocurrieron en el 0-45% de los pacientes.</p> <p>➤ Complicaciones intraoperatorias/ fallos del dispositivo o en el procedimiento (fracaso en la implantación, perforación del SC): informadas en 4 estudios observacionales²</p>	
--	--	--	--	---	--

Tablas de estudios primarios

Autor, año, nombre del estudio	Zivelonghi et al 2021 (36)	Palmisano et al 2021 (34)	Reis JF et al 2023 (35)
Características del estudio			
Diseño del estudio	Registro internacional Pacientes consecutivos prospectivo Multicéntrico (2 centros)	Serie de casos Pacientes consecutivos Prospectivo 1 centro	Registro prospectivo, un solo brazo, no ciego Pacientes consecutivos Multicéntrico (2 centros)
Países de reclutamiento	Bélgica e Israel	Italia	Portugal
Intervención	CSR (Reducer™, Neovasc Inc.)	CSR (Reducer™, Neovasc Inc.)	CSR (Reducer™, Neovasc Inc)
Duración del estudio (fechas de inicio y finalización)		Oct 2016 – Jun 2019	May 2017 – Jul 2019
Objetivos	Investigar mejoras objetivas en la tolerancia al esfuerzo y en los parámetros de cinética de oxígeno evaluados mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con AR sometidos a implantación del CSR	Investigar la remodelación funcional y estructural del miocardio en respuesta a la implantación de SC Reducer, utilizando el análisis de seguimiento de características y técnicas de mapeo, combinado con la evaluación de la reserva de perfusión miocárdica	Evaluar la seguridad y eficacia del CSR en un entorno real
Criterios de inclusión	Pacientes ≥18 años con EAC obstructiva y AR clase II a IV de la CCS a pesar de terapia médica antianginosa máxima tolerada durante al menos 30 días antes.	Pacientes con AR de al menos clase II de la CCS a pesar de la terapia médica antianginosa óptima, con evidencia de EAC no susceptible de revascularización debido a inadecuada anatomía coronaria, enfermedad difusa o imposibilidad de anastomosis.	Angina de al menos clase II según la clasificación CCS a pesar de la terapia farmacológica máxima tolerada y no susceptible de revascularización, isquemia observada por SPECT o RMN atribuible a la arteria coronaria izquierda independientemente de la presencia de la EAC epicárdica obstructiva.
Criterios de exclusión	Pacientes derivados de diferentes hospitales, imposibilidad de realizar CPET y/o presencia de marcapasos.	SCA <3 meses, revascularización coronaria <6 meses, PAD media >15 mmHg, contraindicación para administración de dipiridamol y RMC, portadores de dispositivos cardíacos.	Isquemia relacionada exclusivamente con arteria coronaria derecha, FEVI <35%, síntomas predominantemente de insuficiencia cardíaca, presencia de dispositivo de resincronización cardíaca, SCA reciente (<3 meses), revascularización reciente (<6 meses), cardiopatía derecha, valvulopatía cardíaca grave, PAD media >15 mmHg o cualquier otro estado clínico que

			imposibilite terapia antitrombótica u obtener beneficio clínico.
Características del paciente			
Número de pacientes	94 pacientes registrados de ellos 37 pacientes con AR fueron elegidos para el estudio	20 pacientes con AR e isquemia miocárdica con afectación de al menos un segmento miocárdico al inicio que fue considerado elegible para la implantación de Reducer	26 pacientes con AR
Edad en años, Media ± DE Media (rango)	68±9	66 (58-72.25)	71.8 ± 7.2
Sexo (mujer/hombre) N (%)	10 (27%) ¹ mujeres 27 (73%) ¹ hombres	2 (10%) mujeres 18 (90%) hombres	6 mujeres (23%) 20 hombres (77%)
HTA , n (%)	31 (84%) ¹	17 (85%)	24 (92.3%)
Diabetes mellitus , n (%)	23 (62%) ¹	6 (30%)	14 (53.8%)
Hipercolesterolemia , n (%)	34 (92%) ¹	Dislipidemia: 19 (95%)	Dislipidemia: 23 (88.4%) ¹
Tabaquismo actual o previo, n (%)	20 (54%) ¹	12 (60%)	14 (53.8%)
EAC familiar , n (%)		11 (55%)	2 (7.7%)
IM previo , n (%)	20 (54%) ¹	11 (55%)	16 (61.5%)
ICP previo , n (%)	10 (27%) ¹	14 (70%)	18 (69.2%)
CABG previo , n (%)	28 (76%) ¹	18 (90%)	16 (61.5%)
CABG e ICP previos , n (%)		12 (60%)	12 (46.2%)
Ictus previo	4 (11%)		6 (23.1%)
FEVI media	55 ± 11	57% (53.75 – 62.75%)	55% (44-66%)
Clase de angina según la clasificación CCS	<ul style="list-style-type: none"> • II: 1 (2.7%)¹ • III: 27 (73%) • IV: 9 (24%) 	<ul style="list-style-type: none"> • II: 4 (20%) • III: 16 (80%) • IV: 0 (0%) 	<ul style="list-style-type: none"> • II: 18 (69%) • III: 8 (31%)
Pacientes con tratamiento antianginoso , n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • BB: 24 (65%) • BCC: 17 (46%) • Nitratos: 26 (70%) • Ivabradina: 4 (11%) 		Nº de fármacos antianginosos: <ul style="list-style-type: none"> • BB: 23 (88.4%) • BCC: 18 (69.2%) • Nitratos de acción larga: 17 (65.4%) • Ranolazina: 12 (46.2%) • Ivabradina: 5 (19.2%) • Nicorandil: 6 (23.1%)

Tiempo de seguimiento en meses (rango), media ± DE	6 meses	4 meses	Al mes por teléfono A los 3 y 6 meses presencial Seguimiento medio de 22.9 ± 8.3 meses (todos los pacientes completaron seguimiento de 6 meses)
Pérdida de seguimiento, n (%)	0% calidad de vida solo 31 pac	0%	0%
Resultados			
Procedimiento			
Implantación del CSR	Exitosa en todos los pacientes	Exitosa en todos los pacientes	
Post implantación del CSR	Se mantuvo doble antiagregación plaquetaria durante 6 meses tras el implante		Se recomendó la terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel durante al menos un mes e idealmente durante 6 meses. En caso de prescripción de terapia anticoagulante oral, el fármaco elegido fue clopidogrel adicional durante un mes.
Efectividad⁴			
Mejora de la clase de angina CCS en al menos 2 clases , N%	<u>Antes tratamiento:</u> Fase I o II: 3% (1 pac) Fase III o IV: 97% (36 pac)	7 (35 %)	10 (42%)
Mejora de la clase de angina CCS en al menos 1 clase, N%	<u>Después tratamiento:</u> Fase I o II: 81% (30 pac) Fase III o IV: 19% (7 pac)	10 (50 %)	10 (33%) Nota: los autores hablan de 18 pac y 75% pero incluyen tb los que mejoran 2 clases
Reducción media de la clase CCS (inicio-6 meses)	Mejoría media 1.6±0.8	CCS (3 [IQR 3-3] frente a 1 [IQR 1-2]; p = 0,0002)	Resultados de 24 pacientes implantados Antes: 2.7 6 meses: 1.4 p>0.001
Mejora en la puntuación de SAQ	<u>Antes tratamiento:</u> <u>Después tratamiento:</u>		SAQ-7 antes: 46.6 SAQ-7 6 meses: 63.2 p>0.001
Satisfacción con el tratamiento SAQ	<u>Antes tratamiento:</u> 54,65±26,08 <u>Después tratamiento:</u> 79,74±21,21 (p<0.01)	(44[(RIC 38-61] vs 70[IQR 52-71] puntos; p = 0,0022)	

Mejora en la duración total del ejercicio	<u>Antes tratamiento:</u> 309±84 <u>Después tratamiento:</u> 335±101 (p=0.26)	305 [IQR 240-386] vs 415 [IQR 322-495] metros, p = 0,0372	SAQ-7 limitación física, antes: 50.3 SAQ-7 limitación física, 6 meses: 70.6 P=0.001
Seguridad			
Complicaciones intraoperatorias	El procedimiento de implantación se llevó a cabo sin complicaciones en todos los pacientes.	No se observaron casos de muerte, taponamiento cardíaco, complicación del sitio de acceso, perforación del seno coronario o embolización del dispositivo	-Éxito de la implantación en el sitio de acceso sin complicaciones: <u>resultado primario.</u> <ul style="list-style-type: none"> • 2 intentos fallidos, uno debido a una falla al canular el SC y otro por migración del dispositivo. • 1 complicación aislada relacionada con el procedimiento. - <u>Resultados secundarios:</u> complicaciones periprocedimiento y a los 6 meses relacionadas con el procedimiento o el dispositivo. Hubo 2 complicaciones que se resolvieron de inmediato: <ul style="list-style-type: none"> • migración del dispositivo a la vena cava superior después de la expansión completa del stent, que requirió recuperación quirúrgica. Alta a las 24 h • una perforación relacionada con alambre de una rama distal del SC con taponamiento cardíaco que requirió pericardiocentesis. Alta a las 48h.
Efectos adversos graves	No se informaron eventos cardiovasculares adversos durante el seguimiento	No da resultados	Durante los 6 meses posteriores al procedimiento, ninguno de los pacientes sufrió algún evento cardiovascular importante
Angina estable			
Angina inestable			
Dolor torácico atípico			
IM, n (%)			
Progresión EAC			

Efectos adversos leves	No da datos	No da datos	
Hospitalización			
Angiografía repetida			
Revascularización			
Migración del dispositivo			
Mortalidad			
Costes			
Limitaciones del estudio			
Limitaciones	-No es un ECA con grupo control -Tamaño muestral pequeño -Parte de los autores presentan conflicto de interés -No cegamiento de los datos para el análisis	-No ECA con grupo control -Tamaño muestral pequeño -Seguimiento pequeño -Un autor con conflicto de interés	-Pacientes heterogéneos -Estudio abierto de un solo brazo que evalúa criterios de valoración subjetivos -Propenso a sesgo de investigadores y pacientes -Pequeño tamaño muestral -No se empleó un cuestionario de evaluación de la depresión y esa comorbilidad puede afectar a la respuesta al tratamiento
Conflictos	Tres de los autores presentan conflictos de interés con la casa comercial. El resto de los autores declaran ausencia de conflictos	Un autor es consultor de Neovasc Inc. El resto de autores declaran ausencia de conflictos	Los autores declaran no tener conflicto de interés
Financiación	Dos autores informan de honorarios personales de Neovasc Inc.	No recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro	No se declaran fondos
Riesgo de sesgos	escala IHE NE 15	escala IHE NE 14	escala IHE NE 15

Conclusiones			
	La implantación del CSR en pacientes con AR se asoció con una mejora objetiva en la capacidad de ejercicio y la cinética de oxígeno en pruebas de ejercicio cardiopulmonar, lo que sugiere una posible reducción de la isquemia miocárdica. Se necesitan ensayos específicos, con tamaño de muestra más grande y grupo control para confirmar estas hipótesis.	La implantación del CSR se asoció con una mejor contractilidad longitudinal y circunferencial del ventrículo izquierdo, sin un impacto perjudicial en la remodelación intersticial y en la rigidez miocárdica/ función diastólica asociada. Se necesitan más estudios para confirmar estos resultados en una muestra más grande y con un seguimiento más prolongado.	En esta experiencia inicial multicéntrica del mundo real de pacientes seleccionados con formas graves de AR, no susceptibles de vascularización, resistentes a la terapia médica y evaluados por equipos multidisciplinares experimentados, la implantación del dispositivo Reducer fue útil para reducir la angina y mejorar la calidad de vida con una seguridad aceptable. Por lo tanto, la implantación de Reducer debe reservarse para este tipo de pacientes muy específicos
Comentarios			
	Los pacientes incluidos tomaban tratamiento antianginoso en sus máximas dosis toleradas durante al menos 30 días antes de la selección. El mismo tratamiento se mantuvo durante el seguimiento para evitar posibles sesgos de confusión en los resultados		Todos los pacientes fueron tratados con estatinas y al menos un fármaco antiplaquetario. Respecto al seguimiento, todos los pacientes tuvieron al menos una consulta antes del procedimiento de implantación con optimización de la terapia farmacológica y reevaluación clínica el día del procedimiento. Las siguientes consultas posprocedimiento al mes (telefónica) y a los tres y seis meses (presencial)

Abreviaturas: AR: angina refractaria; BB: betabloqueantes; BCC: bloqueantes de canales de calcio; CABG: cirugía de bypass coronario; CCS: Sociedad Canadiense de Cardiología, del inglés *Canadian Cardiovascular Society*; CPET: prueba de ejercicio cardiopulmonar, del inglés *cardiopulmonary exercise test*; CSR: reductor de seno coronario, del inglés *coronary sinus reducing*; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; ICP: intervención coronaria percutánea; IHE: Institute of Health Economics; IM: infarto de miocardio; PAD: presión auricular derecha; RMC: resonancia magnética cardíaca; RMN: resonancia magnética nuclear; SAQ: cuestionario de angina de Seattle, del inglés *Seattle Angina Questionnaire*; SC: seno coronario; SCA: síndrome coronario agudo; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único, del inglés *single-photon emission computed tomography*.

¹Porcentajes corregidos al considerar que no se han calculado correctamente

Tabla de estudios económicos

Autor (año)/ Tipo de estudio/Objetivo	Características del estudio	Características del modelo económico	Resultados																																						
<p>Gallone 2020 (44)</p> <p>Análisis de coste-consecuencia (ACC), análisis de coste-utilidad.</p> <p>Pais: Bélgica, Italia, Países Bajos</p> <p>Objetivo: Evaluar el posible coste-efectividad del dispositivo Reducer™ y su impacto en el uso de recursos sanitarios.</p>	<p>Dispositivo: CSR (Reducer™, Neovasc Inc)</p> <p>Comparador: Práctica clínica habitual; no intervención</p> <p>Población: Pacientes con AR clase II a IV de la CCS a pesar de terapia médica máxima tolerada y considerados no aptos para procedimientos de revascularización percutánea o quirúrgica.</p> <p>Financiación: No reportado</p> <p>Conflicto de interés: Tres de los veinte autores del estudio son consultores de Neovasc Inc. Todos los demás autores declararon no tener ningún conflicto de intereses.</p>	<p>Diseño:</p> <p>Para el análisis de coste-consecuencia se realiza un estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional y con N= 215 pacientes consecutivos a los que se implantó el Reducer™ para el tratamiento de la AR en ocho centros médicos de Bélgica, Países Países Bajos e Italia entre septiembre de 2010 y diciembre de 2017.</p> <p>Para el coste efectividad: Se aplicó un análisis de árbol de decisión para modelizar los acontecimientos (probabilidades), costes y AVAC en los primeros 12 meses, para los que se disponía de datos registrados. A continuación, se realizó una extrapolación basada en un modelo de Markov, conceptualizando el curso de la enfermedad en términos de estados de salud mutuamente excluyentes (vivo/muerto) y las posibles transiciones entre ellos, para obtener datos a los 24 y 36 meses. Se establecieron 3 estados de salud: infección, dislocación y complicaciones no severas. Además, cada estado puede transicionar a otros dos, revisión y no revisión, y los pacientes en revisión puede pasar a no revisión o re-revisión. Cada ciclo del modelo dura un año.</p>	<p>A continuación, se presentan los resultados del ACC:</p>																																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1290 411 1503 499">Datos agregados por angina/pac/año</th> <th data-bbox="1503 411 1675 499">Antes</th> <th data-bbox="1675 411 1830 499">Después</th> <th data-bbox="1830 411 1939 499">p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1290 499 1503 531">Hospitalización</td> <td data-bbox="1503 499 1675 531">1 (0-2)</td> <td data-bbox="1675 499 1830 531">0 (0-0.5)</td> <td data-bbox="1830 499 1939 531"><0.001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 531 1503 587">Admisión en urgencias</td> <td data-bbox="1503 531 1675 587">0</td> <td data-bbox="1675 531 1830 587">0</td> <td data-bbox="1830 531 1939 587">NS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 587 1503 643">Angiografías coronarias</td> <td data-bbox="1503 587 1675 643">0.8(0.-1.5)</td> <td data-bbox="1675 587 1830 643">0</td> <td data-bbox="1830 587 1939 643"><0.001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 643 1503 675">ICP</td> <td data-bbox="1503 643 1675 675">0(0-0.4)</td> <td data-bbox="1675 643 1830 675">0</td> <td data-bbox="1830 643 1939 675">=0.029</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 675 1503 767">Visita ambulatoria</td> <td data-bbox="1503 675 1675 767">2.1(1.1-3.3)</td> <td data-bbox="1675 675 1830 767">1.3(0.4-2.3)</td> <td data-bbox="1830 675 1939 767"><0.001</td> </tr> </tbody> </table>				Datos agregados por angina/pac/año	Antes	Después	p	Hospitalización	1 (0-2)	0 (0-0.5)	<0.001	Admisión en urgencias	0	0	NS	Angiografías coronarias	0.8(0.-1.5)	0	<0.001	ICP	0(0-0.4)	0	=0.029	Visita ambulatoria	2.1(1.1-3.3)	1.3(0.4-2.3)	<0.001												
Datos agregados por angina/pac/año	Antes	Después	p																																						
Hospitalización	1 (0-2)	0 (0-0.5)	<0.001																																						
Admisión en urgencias	0	0	NS																																						
Angiografías coronarias	0.8(0.-1.5)	0	<0.001																																						
ICP	0(0-0.4)	0	=0.029																																						
Visita ambulatoria	2.1(1.1-3.3)	1.3(0.4-2.3)	<0.001																																						
		<p>COSTES: pac/año (€)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1290 767 1503 799"></th> <th data-bbox="1503 767 1675 799">Antes</th> <th data-bbox="1675 767 1830 799">Después</th> <th data-bbox="1830 767 1939 799">p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1290 799 1503 855">Belgica</td> <td data-bbox="1503 799 1675 855">4143 (1970-9347)</td> <td data-bbox="1675 799 1830 855">312 (97-3209)</td> <td data-bbox="1830 799 1939 855"><0.001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 855 1503 911">Holanda</td> <td data-bbox="1503 855 1675 911">3079 (1441-6990)</td> <td data-bbox="1675 855 1830 911">121 (37-2342)</td> <td data-bbox="1830 855 1939 911"><0.001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 911 1503 978">Italia</td> <td data-bbox="1503 911 1675 978">4175 (2009-3210)</td> <td data-bbox="1675 911 1830 978">194 (58-2786)</td> <td data-bbox="1830 911 1939 978"><0.001</td> </tr> </tbody> </table>					Antes	Después	p	Belgica	4143 (1970-9347)	312 (97-3209)	<0.001	Holanda	3079 (1441-6990)	121 (37-2342)	<0.001	Italia	4175 (2009-3210)	194 (58-2786)	<0.001																				
	Antes	Después	p																																						
Belgica	4143 (1970-9347)	312 (97-3209)	<0.001																																						
Holanda	3079 (1441-6990)	121 (37-2342)	<0.001																																						
Italia	4175 (2009-3210)	194 (58-2786)	<0.001																																						
		<p>En la siguiente tabla se despliegan los resultados del análisis de coste efectividad:</p>																																							
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1290 1050 1429 1106"></th> <th data-bbox="1429 1050 1597 1106">Δ coste (€)</th> <th data-bbox="1597 1050 1765 1106">Δ AVAC</th> <th data-bbox="1765 1050 1939 1106">ICER (€/AVAC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="1290 1106 1939 1137">Caso base 1 año observación</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 1137 1429 1169">Bélgica</td> <td data-bbox="1429 1137 1597 1169">7639</td> <td data-bbox="1597 1137 1765 1169">0.138</td> <td data-bbox="1765 1137 1939 1169">53 197</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 1169 1429 1201">Holanda</td> <td data-bbox="1429 1169 1597 1201">4823</td> <td data-bbox="1597 1169 1765 1201"></td> <td data-bbox="1765 1169 1939 1201">34 948</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 1201 1429 1233">Italia</td> <td data-bbox="1429 1201 1597 1233">8714</td> <td data-bbox="1597 1201 1765 1233"></td> <td data-bbox="1765 1201 1939 1233">63 146</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="1290 1233 1939 1265">Escenario (1) horizonte temporal 2 años</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 1265 1429 1297">Bélgica</td> <td data-bbox="1429 1265 1597 1297">3497</td> <td data-bbox="1597 1265 1765 1297">0.235</td> <td data-bbox="1765 1265 1939 1297">14 905</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 1297 1429 1329">Holanda</td> <td data-bbox="1429 1297 1597 1329">2386</td> <td data-bbox="1597 1297 1765 1329"></td> <td data-bbox="1765 1297 1939 1329">10 169</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1290 1329 1429 1350">Italia</td> <td data-bbox="1429 1329 1597 1350">4879</td> <td data-bbox="1597 1329 1765 1350"></td> <td data-bbox="1765 1329 1939 1350">20 796</td> </tr> </tbody> </table>					Δ coste (€)	Δ AVAC	ICER (€/AVAC)	Caso base 1 año observación				Bélgica	7639	0.138	53 197	Holanda	4823		34 948	Italia	8714		63 146	Escenario (1) horizonte temporal 2 años				Bélgica	3497	0.235	14 905	Holanda	2386		10 169	Italia	4879		20 796
	Δ coste (€)	Δ AVAC	ICER (€/AVAC)																																						
Caso base 1 año observación																																									
Bélgica	7639	0.138	53 197																																						
Holanda	4823		34 948																																						
Italia	8714		63 146																																						
Escenario (1) horizonte temporal 2 años																																									
Bélgica	3497	0.235	14 905																																						
Holanda	2386		10 169																																						
Italia	4879		20 796																																						

Autor (año)/ Tipo de estudio/Objetivo	Características del estudio	Características del modelo económico	Resultados																		
		<p>Se determinó que una estrategia de tratamiento era coste-efectiva si la RCEI era menor que el umbral de disposición a pagar recomendado por la OMS, equivalente a tres veces el PIB per cápita para cada país y, en el caso de Países Bajos se consideró adicionalmente un umbral específico de 50 000 € por AVAC.</p> <p>Perspectiva: Sistemas Nacionales de Salud de cada país</p> <p>Horizonte temporal: ACC: 1 año. ACU: 1 año, 2 años y 3 años.</p> <p>Tasa de descuento: 3% anual en costes</p> <p>Datos empleados en el modelo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datos clínicos: Las probabilidades de transición entre estados de salud (vivo/muerto) son las estimaciones de Kaplan-Meier derivadas de los datos observados del estudio (grupo Reducer) y registro de pacientes con angina refractaria (grupo SoC). La tasa de implantes Reducer fallidos se tuvo en cuenta y se incluyó en el análisis por intención de tratar. - Utilidades: El estado de salud relacionado con la angina se evaluó directamente de los pacientes antes del implante del Reducer y en el último seguimiento clínico presencial. Cuando se dispuso de ellos, también se recogieron datos sobre el estado de salud a los 6 meses y al año. En cada evaluación se 	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="1294 320 1939 347">Escenario (2) horizonte temporal 3 años</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1294 347 1429 375">Bélgica</td> <td data-bbox="1429 347 1599 375">679</td> <td data-bbox="1599 347 1769 375">0.344</td> <td data-bbox="1769 347 1939 375">1977</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1294 375 1429 402">Holanda</td> <td data-bbox="1429 375 1599 402">1020</td> <td data-bbox="1599 375 1769 402"></td> <td data-bbox="1769 375 1939 402">2968</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1294 402 1429 429">Italia</td> <td data-bbox="1429 402 1599 429">2273</td> <td data-bbox="1599 402 1769 429"></td> <td data-bbox="1769 402 1939 429">6614</td> </tr> </tbody> </table>			Escenario (2) horizonte temporal 3 años				Bélgica	679	0.344	1977	Holanda	1020		2968	Italia	2273		6614
Escenario (2) horizonte temporal 3 años																					
Bélgica	679	0.344	1977																		
Holanda	1020		2968																		
Italia	2273		6614																		
			<p>Análisis de sensibilidad:</p> <p>Para el caso base, las simulaciones asociadas bajo los umbrales de coste-efectividad de la OMS fueron del 99.9% (Bélgica), 100.0% (Países Bajos) y 93.3% (Italia), y bajo el umbral de coste-efectividad de 50 000 €/AVAC ganados fueron del 40.0%, 96.0% y 16.0%, respectivamente. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico sugieren que bajo ambos supuestos considerados (1) y (2) y para los umbrales de disposición a pagar seleccionados, el tratamiento con el dispositivo Reducer comparado con el tratamiento habitual es coste-efectivo en 100% de los casos.</p> <p>Conclusiones:</p> <p>En pacientes con angina grave refractaria al tratamiento médico óptimo y no susceptibles de nueva revascularización, el dispositivo Reducer reduce el uso de recursos sanitarios y los costes asociados. En un plazo limitado de 1 año, Reducer es coste-efectivo en los países y umbrales de coste-efectividad considerados y bajo ambos supuestos de una duración del efecto Reducer de 2 y 3 años desde el implante con una disminución de la eficacia del 30% anual.</p>																		

Autor (año)/ Tipo de estudio/Objetivo	Características del estudio	Características del modelo económico	Resultados
		<p>utilizó el Cuestionario de Angina de Seattle (SAQ) o el instrumento EuroQOL sobre el estado de salud (EQ-5D), según la práctica de cada centro.</p> <p>- Costes y uso de recursos: El uso de recursos sanitarios asociado a la implantación del Reducer y al periodo de observación, desde el diagnóstico de AR hasta el último seguimiento, se recopiló de forma retrospectiva para todos los pacientes mediante historias clínicas electrónicas, entrevistas telefónicas y seguimiento clínico presencial.</p> <p>Los costes se evaluaron adoptando una perspectiva de terceros pagadores, desde el punto de vista de cada uno de los sistemas sanitarios de los centros participantes en el estudio (Bélgica, Países Bajos e Italia). A cada evento se le asignó un coste basado en las tarifas nacionales asociadas al Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) específico.</p> <p>Al dispositivo Reducer se le asignó un coste de 7000 euros, basado en la indicación del fabricante. El coste del implante se ha estimado como el coste del GRD para un procedimiento de ICP electiva, como en la práctica actual.</p> <p>Análisis estadístico: Las variables categóricas se presentan como frecuencias. Las variables continuas se describen como media y desviaciones estándar o como mediana y rangos</p>	

Autor (año)/ Tipo de estudio/Objetivo	Características del estudio	Características del modelo económico	Resultados
		<p>intercuartílicos, según proceda. La normalidad se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las mediciones basales y de seguimiento se compararon mediante pruebas t y las pruebas de Wilcoxon Rank Sum o Signed Rank de dos caras, según procediera.</p> <p>Análisis de sensibilidad: Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de Monte-Carlo (5000 escenarios), asumiendo una distribución uniforme para la supervivencia, una distribución lognormal para las ponderaciones de utilidad y una distribución gamma para los costes. Los rangos, intervalos de confianza y errores estándar se obtuvieron de la base de datos del estudio. A parte del caso base se han explorado dos diferentes supuestos: (1) La eficacia de Reducer en el caso base disminuye a un ritmo del 30%/año y no hay efecto más allá de los 2 años desde el implante; (2) La eficacia de Reducer en el caso base disminuye a un ritmo del 30%/año y no hay efecto más allá de los 3 años desde el implante.</p>	

ANEXO E. ARTÍCULOS EXCLUÍDOS

CITA	CAUSA EXCLUSIÓN
Revisiones sistemáticas/metanálisis	
Hochstadt A, Itach T, Merdler I, Ghantous E, Ziv-Baran T, Leshno M, et al. Effectiveness of Coronary Sinus Reducer for Treatment of Refractory Angina: A Meta-analysis. Canadian Journal of Cardiology. 2022;38(3):376-83. PubMed PMID: 34968714	Metanálisis que incluye menos estudios que el informe de AIHTA 2022, siendo algunos de ellos retrospectivos
Savarimuthu S, Philip B, Harky A. Coronary Sinus Reducer: A Solution for Patients With Refractory Angina. Current Problems in Cardiology. 2022;47(11):101085. PubMed PMID: 34936909	No es una revisión sistemática
Madeira S, Brizido C, Raposo L, Brito J, Vale N, Leal S, et al. Non-pharmacological treatment of refractory angina: The coronary sinus reducer, the new kid on the block. Revista Portuguesa De Cardiologia. 2021;40(5):371-82. PubMed PMID: 34187640.	No es una revisión sistemática
Vescovo GM, Zivelonghi C, Bellamoli M, Vermeersch P, Verheye S, Agostoni P. Coronary Sinus Reducer for the Treatment of Chronic Refractory Angina: Will This Challenge the Treatment of Coronary Chronic Total Occlusions? Current Cardiology Reports. 2021;23(4):31. PubMed PMID: 33655425	No es una revisión sistemática
Pajjuru VSK, Jackson I, Thandra A, Apala DR, Alla VM, Andukuri VG, et al. Clinical outcomes associated with coronary sinus reducer implantation in patients with refractory angina- An updated systematic review. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2020;95(Supplement 2):S40-S1. PubMed PMID: 632520507	No es una revisión sistemática
Zivelonghi C, Verheye S. The Coronary Sinus Reducer Clinical Evidence and New Perspectives On An Emerging Tool in the Treatment of Refractory Angina. Heart International. 2020;14(1):29-33	No es una revisión sistemática

CITA	CAUSA EXCLUSIÓN
Bazoukis G, Brilakis ES, Tse G, Letsas KP, Kitsoulis P, Liu T, et al. The efficacy of coronary sinus reducer in patients with refractory angina-A systematic review of the literature. Journal of Interventional Cardiology. 2018;31(6):775-9. PubMed PMID: 30191622	Incluye menos estudios que el informe de AIHTA 2022 (más actual), siendo algunos de ellos retrospectivos
Konigstein M, Giannini F, Banai S. The Reducer device in patients with angina pectoris: mechanisms, indications, and perspectives. European Heart Journal. 2018;39(11):925-33	Existe un informe de evaluación más actual sobre el dispositivo Reducer™
Giannini F, Aurelio A, Jabbour RJ, Ferri L, Colombo A, Latib A. The coronary sinus reducer: clinical evidence and technical aspects. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2017;15(1):47-58	Existe un informe de evaluación más actual sobre el dispositivo Reducer™
Konigstein M, Verheye S, Jolicoeur EM, Banai S. Narrowing of the Coronary Sinus A Device-Based Therapy for Persistent Angina Pectoris. Cardiology in Review. 2016;24(5):238-43	Existe un informe de evaluación más actual sobre el dispositivo Reducer™
Lelasi A, Todaro MC, Grigis G, Tsepili M. Coronary Sinus Reducer system (TM): A new therapeutic option in refractory angina patients unsuitable for revascularization. International Journal of Cardiology. 2016;209:122-30.	Existe un informe de evaluación más actual sobre el dispositivo Reducer™
Guías de práctica clínica	
National Institute for Health and Care Excellence. Coronary sinus narrowing device implantation for refractory angina. London: NICE, 2021. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg712	No es una guía de práctica clínica sino una revisión rápida de la literatura
Estudios primarios	
Wojciech Z, Kuliczkowski W, Reczuch K. Coronary sinus reducer implantation in patients with refractory angina: first experience in Poland. Kardiologia Polska. 2021;79(4):471-2. PubMed PMID: 33687874	Carta al editor
Wanczura PM, Stecko W, Curzytek A, Wojakowski W. Coronary sinus reductor - A novel approach in "no-option" patients. Postepy w Kardiologii Interwencyjnej. 2021;17(2):242-3. PubMed PMID: 2013552120	Caso único de estudio

CITA	CAUSA EXCLUSIÓN
Verheye S, Agostoni P, Giannini F, Hill JM, Jensen C, Lindsay S, et al. Coronary sinus narrowing for the treatment of refractory angina: a multicentre prospective open-label clinical study (the REDUCER-I study). Eurointervention. 2021;17(7):561-8. PubMed PMID: 33319762	Estudio incluido en informe AIHTA 2022
Tzani G, Khokhar AA, Ponticelli F, Gallone G, Palmisano A, Esposito A, et al. Coronary sinus size and ischemia improvement after reducer implantation; "one size to fit them all?". Catheter Cardiovasc Interv .. 2021;98(3): E365-E9. PubMed PMID: 33851771	Serie de casos retrospectiva que sólo informa resultados de efectividad
Silvis MJM, Dekker M, Zivelonghi C, Agostoni P, Stella PR, Doevendans PA, et al. The Coronary Sinus Reducer; 5-year Dutch experience. Netherlands Heart Journal. 2021;29(4):215-23. PubMed PMID: 33284421	Estudio con carácter retrospectivo
Konigstein M, Ponticelli F, Zivelonghi C, Merdler I, Revivo M, Verheye S, et al. Long-term outcomes of patients undergoing coronary sinus reducer implantation - A multicenter study. Clinical Cardiology. 2021;44(3):424-8. PubMed PMID: 33605473	Estudio incluido en informe AIHTA 2022
Damman P, Piek JJ. The Coronary Sinus Reducer for refractory angina. Netherlands Heart Journal. 2021;29(4):177-8. PubMed PMID: 2010705315	Editorial
D'Amico G, Giannini F, Massussi M, Tebaldi M, Cafaro A, Ielasi A, et al. Usefulness of Coronary Sinus Reducer Implantation for the Treatment of Chronic Refractory Angina Pectoris. American Journal of Cardiology. 2021; 139:22-7. PubMed PMID: 32998007	Estudio incluido en informe AIHTA 2022
da Silveira JB. Percutaneous treatment for refractory angina with the coronary sinus Reducer: A multicenter initial experience. Rev Port Cardiol. 2023. PubMed PMID: 36828181	Comentario editorial
S Wo, Rola P, Jastrz..bski A, Woitek F, Barycki M, Furtan, et al. Coronary Sinus Reducer implantation in refractory angina. Short-term outcome of Lower Silesia Sinus Reducer Registry	Comunicación corta

CITA	CAUSA EXCLUSIÓN
(LSSRR). Kardiologia Polska. 2023;05:05. PubMed PMID: 36871301	
Estudios en marcha	
Inc. N. Efficacy of the COronary Sinus Reducer in Patients With Refractory Angina II. COSIRA-II; 2022. NCT05102019	Incluido en infome AIHTA 2022
London IC, Council MR. Coronary Sinus Reducer Objective Impact on Symptoms, MRI Ischaemia and Microvascular Resistance. ORBITA-COSMIC; 2021. NCT04892537	Incluido en infome AIHTA 2022
Ljubljana UMC. CoROnary SinuS Reducer implantatiOn for ischemiA reDuction. CrossRoad; 2019. NCT04121845	Incluido en infome AIHTA 2022
Inc. N. REDUCER-I: An Observational Study of the Neovasc Reducer™ System. 2016. NCT02710435	Incluido en infome AIHTA 2022
Center T-ASM, Inc. N. Use of the Neovasc Coronary Sinus Reducer System for the Treatment of Refractory Angina Pectoris in Patients With Ngina Class 3-4 Who Are Not Candidates for Revascularization. Reducer; 2011. NCT01566175	Incluido en infome AIHTA 2022

Axencia de Coñecemento en Saúde	
Avalia-t Análise e estudos	48 E

Dispositivo reductor de flujo de seno coronario en el tratamiento de la angina inestable