



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

Y SALUD PÚBLICA, Y MICROBIOLOGÍA

**META-ANÁLISIS: APORTACIÓN METODOLÓGICA EN LA  
INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD**

TESIS DOCTORAL

M. TERESA LÓPEZ CUADRADO

Madrid, 2011

**“It is easier to say something new than to  
reconcile things that have already been said”**

*Luc de Clapiers Vauvenarques, 1715-47*

**Dedicado a mis padres**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a la directora de esta tesis, Dra. Carmen Bouza, ha sido una fuente continua de inspiración, motivación y apoyo. Esta tesis es el fruto de un largo trabajo donde sin lugar a dudas no hubiera sido posible sin su inestimable ayuda. Durante todo este tiempo, me ha enseñado mucho más de lo que se puede expresar en estas páginas, por eso deseo que esto sea nada más que el comienzo de un largo camino de investigación juntas.

A el Dr. José María Amate, por abrirme las puertas de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, permitirme colaborar en algunos de sus proyectos que han dado como fruto esta tesis.

Gracias también al Dr. José Javier Sánchez, codirector de esta tesis, por su supervisión y por la corrección del manuscrito final.

A los compañeros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, donde comencé esta tesis y a los del Centro Nacional de Epidemiología, en donde he finalizado este trabajo.

No puedo dejar de mencionar, a las personas más próximas a mí, sin su reconocimiento y apoyo vital no hubiera sido posible concluir esta investigación.

A mis padres Jose y Mari por estar siempre a mi lado y confiar en mí. A mi familia Mimi, Inma, Berna, Carlos, Álvaro y Sandra, y muy especialmente a Dani, gracias por tantas largas conversaciones dándome ánimos. A Nieves, Ana, Lola, Camelia, Bea, Zule, Lourdes, Mati, Mercedes, Diana. A todos muchas gracias.

## **ABREVIATURAS**

ARF: Ablación por radiofrecuencia

AVD: Actividad de Vida diaria

CB: Cifoplastia con balón

CF: Capacidad funcional

CHC: Carcinoma hepatocelular

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

DEM: Diferencia estandarizada de medias

DPM: Diferencia ponderada de medias

DR: Diferencia de riesgos

EVA: Escala Visual Analógica

FbIU: Folitropina alfa de dosificación biológica.

FbM: Folitropina alfa dosificada masa

FVC: Fractura vertebral por compresión

HEF: Hormona de estimulación folicular

HIFI: Ultrasonido transrectal de alta intensidad

HPB: Hiperplasia Prostática Benigna

IC: Intervalo de Confianza.

ILC: Coagulación intersticial con láser

IPE: Inyección percutánea de etanol.

M: Mieloma múltiple

Mx: metástasis

NA: No aplicable

NC: No consta

NNT: Número necesario a tratar

NS: No significativo

O: Osteoporosis

OR: Odds Ratio

P: Prospectivo

Qmax: Tasa de flujo urinario

R: Retrospectivo

REML: Máxima verosimilitud restringida

RR: Riesgo relativo

RTU: Resección Transuretral

SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica.

T: Tumor

TMC: Tratamiento Médico Convencional

TUMT: Termoterapia con microondas

TUNA: Ablación Transuretral por Aguja.

TUVP: Electro vaporación transuretral

V: Vertebroplastia

VLAP: Ablación por láser

VRP: Volumen residual post-miccional

WIT: Termoterapia inducida por agua

## **ÍNDICE GENERAL**

## ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN GENERAL .....	9
1.1. Introducción al meta-análisis .....	10
1.2. Fases del meta-análisis.....	15
1.3. Síntesis cuantitativa de resultados .....	18
1.3.1. Elección del estimador del efecto .....	21
1.3.2. Modelos de efectos fijos y aleatorios .....	25
1.4. Heterogeneidad .....	28
1.5. Identificación de las posibles causas de heterogeneidad .....	30
1.6. Tipos de meta-análisis .....	33
1.7. Limitaciones del meta-análisis.....	37
1.8. Programas estadísticos .....	42
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	44
3. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CIFOPLASTIA CON BALÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS FRACTURAS VERTEBRALES POR COMPRESIÓN: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.	
3.1. Introducción .....	48
3.2. Material y Métodos.....	49
3.3. Resultados .....	52
3.4. Discusión .....	63
4. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ABLACIÓN TRANSURETRAL CON AGUJA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTROFIA BENIGNA DE PRÓSTATA SINTOMÁTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.	
4.1. Introducción .....	89

4.2. Material y Métodos.....	91
4.3. Resultados .....	94
4.4. Discusión .....	103
5. RESULTADOS DE NUEVOS ESTÁNDARES DE CALIDAD DE LA FOLITROPINA ALFA SOBRE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA: META-ANÁLISIS.	
5.1. Introducción .....	123
5.2. Material y Métodos.....	125
5.3. Resultados.....	127
5.4. Discusión .....	129
6. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ABLACIÓN PERCUTANEA POR RADIOFRECUENCIA FRENTE A LA INYECCIÓN POR ETANOL EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS	
6.1. Introducción .....	138
6.2. Métodos .....	139
6.3. Resultados.....	141
6.4. Discusión .....	145
7. CONCLUSIONES	
7.1. Conclusiones del estudio 1 .....	156
7.2. Conclusiones del estudio 2 .....	157
7.3. Conclusiones del estudio 3 .....	158
7.4. Conclusiones del estudio 4 .....	159
8. RESUMEN	
8.1. Resumen 1.....	161
8.2. Resumen 2.....	162



8.3. Resumen 3.....	164
8.4. Resumen 4.....	165
9. ÍNDICE DE TABLAS .....	167
10. ÍNDICE DE FIGURAS .....	170
11. BIBLIOGRAFIA.....	173
12. APÉNDICES .....	200

## **1. INTRODUCCIÓN GENERAL**

## 1.1. INTRODUCCIÓN AL META-ANÁLISIS

Probablemente fue el prestigioso estadístico Karl Pearson el primer investigador médico que realizó un Meta-análisis, un análisis estadístico de los resultados de estudios independientes para producir un estimador único del efecto de una intervención. La razón expuesta por Pearson en 1904<sup>1</sup>, en su trabajo sobre el efecto preventivo de la inoculación de suero en la fiebre entérica, para combinar y analizar conjuntamente diversos estudios sigue siendo una de las más importantes para realizar un meta-análisis en la actualidad.

*Many of the groups....are far too small to allow of any definite opinion being formed at all, having regard to the size of the probable error involved.*

*K. Pearson. British Medical Journal, 1904*

En 1930 Fisher realizó los primeros análisis de estudios múltiples en Agricultura, y presentó una técnica para combinar los p-valores de diferentes test con la misma hipótesis. Hasta los años 60, no se comenzaron a utilizar los procesos estadísticos de combinar resultados de estudios independientes, ya que fue en este periodo cuando la investigación en ciencias sociales comenzó a experimentar un amplio desarrollo<sup>2</sup>.

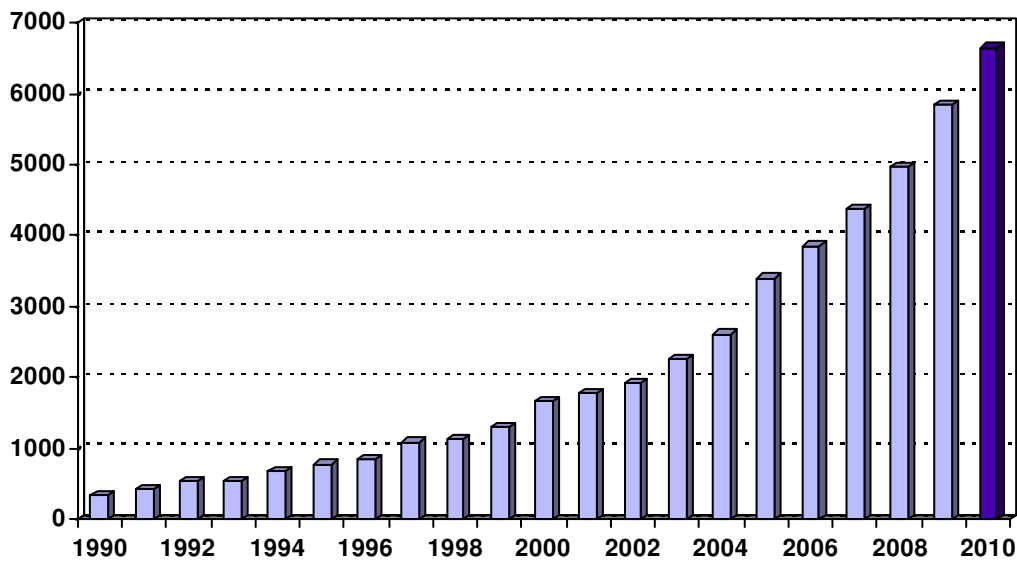
Más tarde, en el año 1976 Glass acuñó el término de meta-análisis como “el análisis estadístico de una colección de resultados de trabajos individuales con el propósito de integrar los hallazgos obtenidos”<sup>3</sup>.

En la década de los 80, se comenzó a aplicar técnicas de meta-análisis en Medicina y de manera particular con ensayos clínicos de enfermedades cardiovasculares, oncológicas y perinatales. En los años 90 se fundó la Colaboración Cochrane, una red internacional de especialistas sanitarios quienes preparan Revisiones Sistemáticas y

Meta-análisis e intentan actualizarlas regularmente con las últimas evidencias científicas. Miembros de la organización (la mayoría de ellos voluntarios) trabajan juntos para proporcionar pruebas que ayuden a los profesionales en la toma de decisiones en la atención sanitaria<sup>4</sup>.

En los últimos años se ha incrementado el número de publicaciones científicas que utilizan Meta-análisis. Así, si se revisa una de las principales bases de datos electrónicas, Medline, se puede comprobar que este crecimiento ha sido exponencial desde comienzos de los años 90 hasta la actualidad (Figura 1).

**Figura 1.** Número de artículos que figuran en Medline con el término Meta-análisis



Diferentes factores se han sumado en las últimas décadas al argumento expuesto por Pearson para explicar el rápido desarrollo y la enorme relevancia de la disciplina de la Síntesis de la Evidencia y de manera específica del Meta-análisis. Entre tales factores varios destacan de manera especial en prácticamente todos los escenarios sanitarios de los países industrializados:

- Por un lado es innegable el enorme desarrollo y rapidez de introducción de nuevas tecnologías. El ritmo de producción de nuevas posibilidades técnicas de diagnóstico y terapéutica es tan acelerado que dichas novedades son introducidas para su uso generalizado mucho antes de que sea posible evaluar rigurosamente su impacto clínico real y su trascendencia económica y social.
- Un segundo fenómeno es la demostrada variabilidad inexplicada de la práctica clínica, que se traduce en: inequidad, despilfarro, iatrogenia e ineficacia o ineficiencia.
- Un tercer hecho, relacionado directamente con el anterior es la constatación de la incertidumbre y del desconocimiento sobre el efecto real de las intervenciones en salud. Es decir, se desconoce en gran medida la contribución relativa de cada procedimiento diagnóstico o terapéutico a la prolongación de la cantidad, o mejora de la calidad, de vida de los pacientes.
- Finalmente, el cuarto hecho relevante más fácilmente reconocible, es el crecimiento exponencial del gasto sanitario no asociado consistentemente con resultados en salud.

Todos estos factores repetidamente constatados en los diferentes sistemas sanitarios, determinan la ineludible necesidad de evaluar e investigar los resultados de las intervenciones sanitarias. A ellos se debe añadir la explosión de la información a la que estamos asistiendo en el área de la biomedicina. La cantidad de nueva

información hace difícil que los profesionales o decisores sanitarios estén al día de la literatura en todas las áreas relevantes para su actividad habitual. Por otro lado, es de sobra conocido que no toda la información es de igual calidad y que, además, a menudo es contradictoria. Son, por tanto, necesarios métodos apropiados para sintetizar y presentar dicha información<sup>5</sup>.

Efectivamente, una asistencia sanitaria de calidad exige, como primer y fundamental eslabón, que las decisiones se basen en la mejor información disponible. En este sentido, la investigación, análisis y síntesis exhaustivos, sistemáticos y no sesgados de la mejor evidencia científica sobre una intervención sanitaria, constituye una actividad esencial para la toma de informada de decisiones tal y como promueve la Medicina basada en la Evidencia<sup>6</sup>.

La aplicación de la metodología desarrollada por la MBE permite definir criterios para la toma de decisiones asistenciales basadas, entre otros, en estimadores globales de los efectos y resultados de las intervenciones sanitarias en diferentes dominios mediante la aplicación de las técnicas de la Síntesis de la Evidencia que sistematiza y analiza la información disponible respecto a un problema con el objetivo de facilitar la toma de decisiones, y específicamente mediante su síntesis cuantitativa o Meta-análisis<sup>7</sup>.

Dichos dominios pueden ser eminentemente clínicos, como seguridad (medida o evaluación del daño que pueda ocasionar la aplicación de la intervención); eficacia (medida o evaluación del grado de consecución de los objetivos previstos, cuando se actúa en condiciones ideales, controladas o de laboratorio); efectividad (medida o evaluación del grado de consecución de los objetivos previstos, cuando se actúa en condiciones reales de uso habitual de la intervención en cuestión); utilidad (medida o

evaluación del grado en que una intervención contribuye a aumentar la cantidad o mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados de la condición clínica a la que se dirige la intervención en cuestión). Pero también pueden ser sometidos a Meta-análisis otros de índole económica, impacto ético y social.

Además, las técnicas de Meta-análisis permiten la evaluación de los efectos de una intervención sanitaria en cualquiera sus posibles fases sean programas de salud pública, prevención, diagnóstico o tratamiento, tanto curativo como paliativo etc. Asimismo dichas técnicas pueden aplicarse a intervenciones emergentes, nuevas, establecidas o de amplio uso en la práctica e incluso aquellas consideradas obsoletas pero que aún son utilizadas.

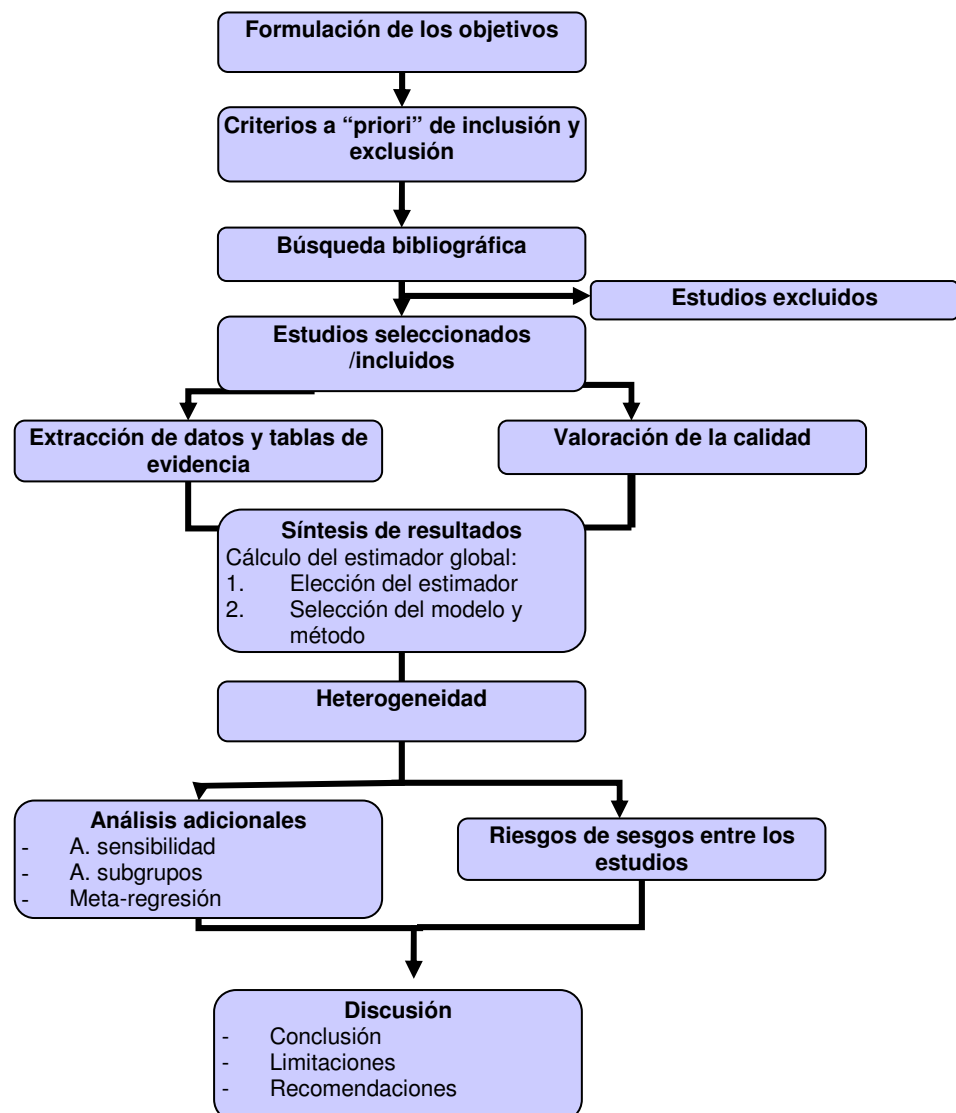
Es ampliamente reconocido que los Meta-análisis bien realizados aportan un alto nivel de certeza sobre una intervención sanitaria al proporcionar información fiable, pertinente, relevante y basada en la mejor evidencia científica<sup>8</sup>. Consecuentemente constituyen una herramienta clave para favorecer la utilización de las intervenciones sanitarias en términos de seguridad, eficacia, efectividad, eficiencia y equidad. Por último, y no menos importante, el Meta-análisis permite identificar lagunas de conocimiento y promover su investigación.

## 1.2. FASES DE UN META-ANÁLISIS.

El meta-análisis constituye un auténtico proyecto de investigación que requiere una adecuada planificación y una estrecha colaboración entre expertos en la identificación, evaluación y síntesis de la literatura y expertos en los métodos estadísticos aplicados al campo de la biomedicina.

Tras la identificación de la necesidad del proyecto, se pueden resumir los pasos de un Meta-análisis<sup>9</sup> en los siguientes (Figura 2):

**Figura 2.** Etapas de un Meta-análisis





El primer paso en la realización de un Meta-análisis consiste en el planteamiento de una pregunta de investigación estructurada. Para ello uno de los sistemas más utilizados es el conocido por el acrónimo “PICOS”<sup>10</sup> donde cada letra hace referencia a un componente de la pregunta, así se establece: la población, intervención, comparación, resultados y diseño del estudio definiendo unos criterios de inclusión “a priori”, para luego acceder a las principales bases de datos científicas (MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY...). La recuperación bibliográfica es una tarea larga y laboriosa, que requiere de la recopilación de todos los trabajos localizados. Sin embargo, existe controversia sobre la utilización en el Meta-análisis de literatura gris, definida como la literatura que no ha sido publicada de manera estructurada y revisada por pares<sup>11</sup>.

Tras ello se debe definir una serie de criterios de inclusión (p.e. solo estudios de alta calidad, solo aquellos estudios que tengan un determinado número de pacientes...).

Tras seleccionar los estudios que cumplen estos criterios de inclusión se evalúa la calidad metodológica y el grado de evidencia científica para cada estudio seleccionado empleando alguna de las diferentes recomendaciones validadas, p.e. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine<sup>12</sup>, NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)<sup>13</sup>, la Colaboración Cochrane<sup>6</sup>, entre otros. La evaluación de la calidad es necesaria porque mejora la fiabilidad y reproducibilidad de las conclusiones. Estos procesos se deben realizar por dos investigadores de manera independiente para aportar una mayor rigurosidad y calidad de los resultados.

Estas fases se pueden resumir en un cronograma (Tabla 1), ya que contar con fechas clave para efectuar las tareas principales, puede ayudar a la planificación del tiempo necesario para completar un Meta-análisis<sup>6</sup>.

**Tabla 1.** Cronograma para la realización de un Meta-análisis.

Mes	
1-2	Preparación del protocolo
1	Prueba piloto sobre los criterios de inclusión
3-8	Búsqueda bibliográfica
3-10	Valoración de la calidad de los estudios incluidos
3-10	Recopilación de datos (preparación de tablas de evidencia)
3-10	Entrada de datos en un programa estadístico
...	.....

Posteriormente se entraría en la fase de la síntesis cuantitativa de resultados que incluye el proceso de análisis estadístico y constituye el objeto principal de esta tesis.

Esta fase puede subdividirse en diversas etapas que se exponen a continuación:

1. Elección del estimador del efecto.
2. Tipos de modelos (efectos fijos, efectos aleatorios) y método
3. Detección e investigación de la heterogeneidad

### 1.3. SÍNTESIS CUANTITATIVA DE RESULTADOS.

El objetivo principal de la síntesis cuantitativa es obtener un estimador  $\theta$  que combine los resultados de los estudios individuales incluidos en el meta-análisis y proporcione un estimador global del tamaño del efecto.

En el ámbito del meta-análisis en resultados en salud y de manera específica en el análisis de la eficacia, efectividad y seguridad de las intervenciones, el tamaño del efecto es simplemente una forma de cuantificar la actividad de una intervención respecto de un comparador. Es decir, habitualmente la diferencia entre dos grupos, el grupo de intervención o experimental y el grupo comparador, control o placebo.

La estimación del efecto combinado consiste básicamente en estimar el punto central de esta distribución utilizando métodos estadísticos que tienen en cuenta el peso de cada estudio y así calcular un valor medio ponderado de los efectos de la intervención obtenidos en los estudios individuales.

La obtención del estimador combinado del efecto es un proceso en varias etapas y se alcanzará a partir de la elección de un estadístico resumen que describe el efecto observado de la intervención en cada estudio individual, un modelo y un método (Figura 3).

Para estudiar si existe el tamaño del efecto del estimador global se utiliza el estadístico

$$Z = \frac{\hat{\theta}}{SE(\hat{\theta})}$$
 interpretando su p-valor o su intervalo de confianza<sup>6</sup>. En la hipótesis nula

de este test se asume que no hay efecto global, por lo tanto, cuando nuestros

resultados rechacen esta asunción, no tendríamos suficiente evidencia como para tener seguridad del estimador global obtenido.

A medida que aumentamos el tamaño de la muestra se reduce el rango de efectos plausibles que podrían ocurrir por azar. En consecuencia, la significación estadística de un efecto de una determinada magnitud será mayor (el valor de  $p$  será menor) en un estudio más grande que en un estudio más pequeño<sup>6</sup>.

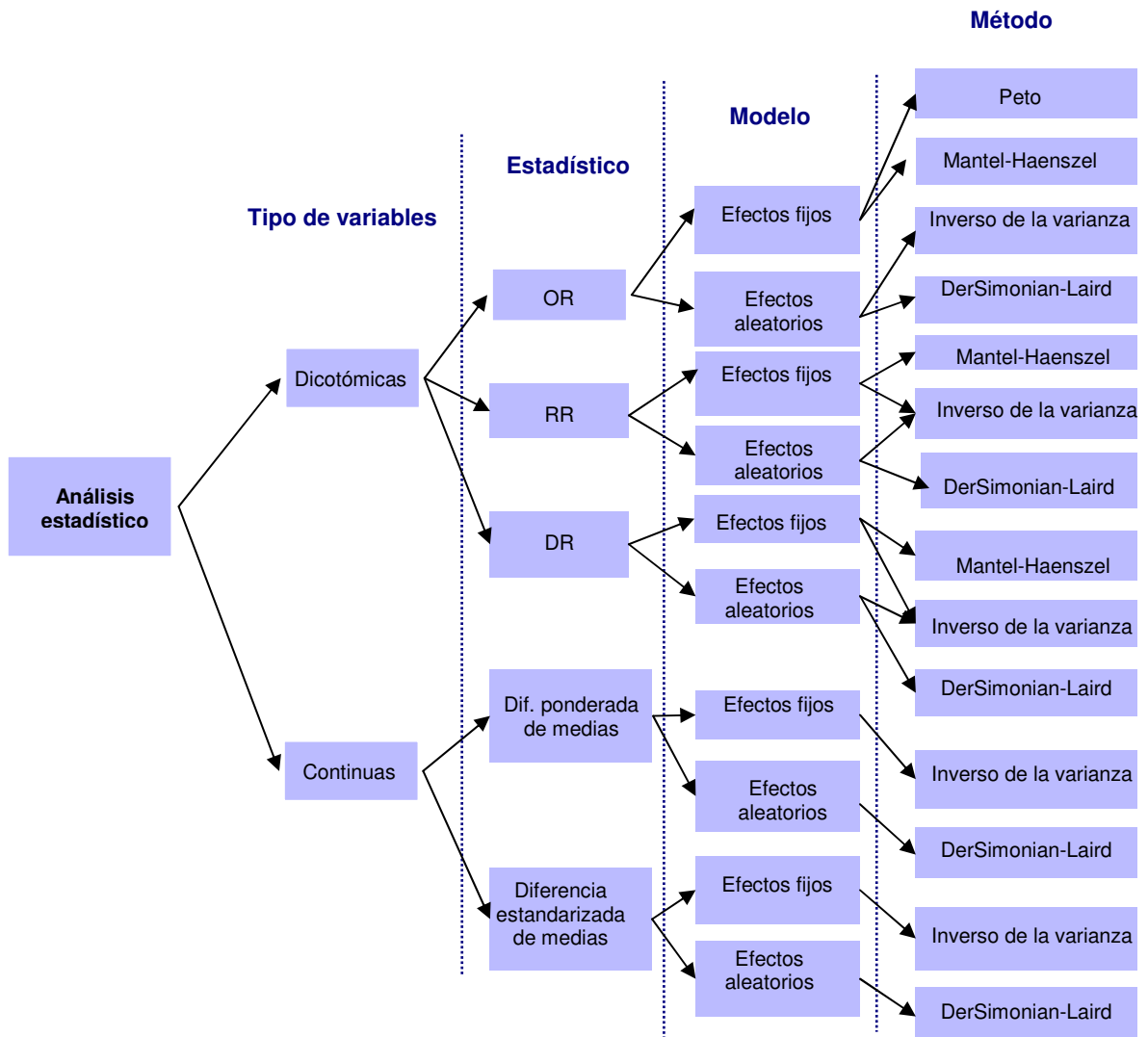
Tras recoger la información de los estudios sobre las características de la población, de las intervenciones y las medidas de los resultados en Tablas de Evidencia, se analizan las variables de manera individual según su tipo<sup>14</sup>.

El estimador global  $\theta$  será el mismo tipo de estimador que el que hayamos elegido para medir el efecto de los estudios individuales y, por tanto, dependerá de las características de la variable/s a analizar

En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que los análisis se pueden realizar de dos maneras: por intención de tratar o por protocolo. El análisis por intención de tratar se puede definir como “la inclusión en el análisis de todos los pacientes en los grupos en los que fueron asignados, independientemente del tratamiento que realmente recibieran e independientemente de que abandonaran el tratamiento o se desviaran del protocolo”. El análisis por protocolo consiste en “incluir en el análisis sólo aquellos pacientes que recibieron la intervención asignada”<sup>15</sup>.

Si la información sobre las características de la población, las intervenciones y las medidas de los resultados recogidas en las Tablas de Evidencia de los estudios individuales, lo permiten, se recomienda utilizar el análisis por intención de tratar puesto que se reducen, entre otros, los riesgos de sesgo de selección y desgaste.

**Figura 3.** Árbol de decisión para obtener el estimador global



### 1.3.1. ELECCIÓN DEL ESTIMADOR DEL EFECTO.

La elección del estimador dependerá del tipo de variable a analizar.

#### Variables dicotómicas

El efecto puede ser expresado como medidas de efecto relativo o absoluto. Las principales medidas de efecto relativo son OR: Odds Ratio y RR: Riesgo Relativo, Estas medidas tienden a ser insensibles a las diferencias de los eventos basales, mientras que la DR: Diferencia de riesgo, es una medida absoluta y es sensible a los riesgos basales.

**Tabla 2.** Magnitud del efecto de variables dicotómicas

	Estimador	Varianza	Intervalo de confianza
<b>RR</b>	$RR_i = \frac{a_i / n_{1i}}{c_i / n_{0i}}$	$V_i[Ln(RR_i)] = \frac{1}{a_i} + \frac{1}{c_i} - \frac{1}{n_{1i}} - \frac{1}{n_{0i}}$	$IC = \exp[\ln RR_i \pm Z_{\alpha} \sqrt{Var(\ln RR_i)}]$
<b>OR</b>	$OR_i = \frac{a_i \times d_i}{b_i \times c_i}$	$V_i[Ln(OR_i)] = \frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i}$	$IC = \exp[\ln OR_i \pm Z_{\alpha} \sqrt{Var(\ln OR_i)}]$
<b>DR</b>	$DR_i = \frac{a_i}{n_{1i}} - \frac{c_i}{n_{0i}}$	$V_i[Ln(DR_i)] = R_{1i}(1 - R_{1i}) / n_{1i} + R_{0i}(1 - R_{0i}) / n_{0i}$	$IC = \exp[\ln DR_i \pm Z_{\alpha} \sqrt{Var(\ln DR_i)}]$

Otro tipo de estimador más específico, que también expresa el efecto de una intervención es HR: Hazard Ratio. Se utiliza para resumir los datos de tiempo hasta el evento de interés y se emplea en los métodos de análisis de supervivencia.

Los datos de pacientes individuales que incluyen los intervalos de tiempo entre la aleatorización y el evento del interés permiten realizar análisis de tiempo hasta el evento<sup>6</sup>.

## **Variables continuas**

Para el cálculo del efecto de este tipo de variables necesitamos conocer de cada estudio: el número de casos, la media y su correspondiente medida de dispersión (error estándar, desviación típica o varianza) para cada uno de los grupos.

Hay dos tipos de estadísticos en este tipo de variables:

Diferencia ponderada de medias (DPM): Se utiliza cuando se dispone de una información completa de los estudios incluidos (número de casos, media, medida de dispersión) y además la variable ha sido analizada en la misma medida o escala.

En función del tipo de grupo podemos utilizar (Tabla 2):

1. DPM de estudios que usan grupos independientes.
2. DPM de estudios pareados o con puntuaciones pre-post.

Diferencia estandarizada de medias (DEM): Se utiliza cuando los estudios que analizan la misma variable tienen distinta escala, por este motivo es necesario estandarizar los resultados de los estudios con una escala uniforme antes de ser combinados. Este método asume que las diferencias en las desviaciones estándar entre los estudios reflejan diferencias en las escalas de las medidas y no las diferencias reales en la variabilidad entre las poblaciones y los resultados de los estudios.

DEM se define como la diferencia entre la media de los dos grupos dividido por una estimación de la desviación típica. La estimación muestral de DEM con frecuencia en la síntesis de investigación es llamada d-Cohen (Tabla 2). Denotando  $\delta$  el tamaño del efecto del parámetro, y  $d$  la estimación muestral de ese parámetro<sup>16</sup>.

Se asume que  $d$  tiene un ligero sesgo, tendiendo a sobrestimar el valor absoluto de  $\delta$  en muestras pequeñas. Estos sesgos se pueden eliminar con una simple corrección que proporciona una estimación insesgada de  $\delta$ , llamada  $g$ -Hedges.

El tercer estadístico es el de  $\Delta$ -Glass en el que para el cálculo de la DEM el denominador es la desviación estandar del grupo control. Este método es preferible cuando las desviaciones varían de manera sustancial entre los dos grupos.

Tanto para el método de diferencias ponderadas de medias como el de diferencias estandarizadas de medias se asume que las variables medidas en cada estudio siguen una distribución normal. Cuando esas distribuciones no son normales, los resultados de estos métodos pueden ser poco fiables.



**Tabla 3.** Magnitud del efecto de variables continuas.

	<b>Tipos</b>	<b>Estimador</b>	<b>Error estándar</b>
<b>Diferencia ponderada de medias (DPM)</b>	<b>Grupos independientes</b>	$m_{1i} - m_{2i}$	$SE(MD_i) = \sqrt{\frac{SD_{1i}^2}{n_{1i}} + \frac{SD_{2i}^2}{n_{2i}}}$
	<b>Grupos dependientes</b>	$m_{1i} - m_{2i}$	$SE(MD_i) = \sqrt{\frac{SD_{1i}^2}{n_{1i}} + \frac{SD_{2i}^2}{n_{2i}} - \frac{2 \cdot SD_1 \cdot SD_2 \cdot \rho}{n_{1i}n_{2i}}}$
<b>Diferencia estandarizada de medias (DEM)</b>	<b>d-Cohen</b>	$d_i = \frac{m_{1i} - m_{2i}}{s_i}$	$SE(d_i) = \sqrt{\frac{N_{1i}}{n_{1i}n_{2i}} + \frac{d_i^2}{2(N_i - 2)}}$
	<b>g-Hedges</b>	$g_i = \frac{m_{1i} - m_{2i}}{s_i} \left(1 - \frac{3}{4N_i - 9}\right)$	$SE(g_i) = \sqrt{\frac{N_{1i}}{n_{1i}n_{2i}} + \frac{g_i^2}{2(N_i - 3.94)}}$
	<b><math>\Delta</math>-Glass</b>	$\Delta_i = \frac{m_{1i} - m_{2i}}{SD_{2i}}$	$SE(\Delta_i) = \sqrt{\frac{N_i}{n_{1i}n_{2i}} + \frac{\Delta_i^2}{2(n_{2i} - 1)}}$

### 1.3.2. MODELOS DE EFECTOS FIJOS Y ALEATORIOS.

Tras elegir el tipo de estimador, hay que seleccionar el tipo de modelo que se va a utilizar: modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios.

#### **Modelo de efectos fijos.**

Se asume que todos los estudios del análisis comparten un tamaño de efecto común<sup>17</sup>. Esto quiere decir que todos los factores que puedan influir en el tamaño del efecto son los mismos en todos los estudios y por lo tanto el tamaño del efecto real es el mismo en todos ellos.

Como todos los estudios comparten el mismo efecto real, el tamaño de los estudios observados varía de un estudio a otro solo por el error aleatorio inherente en cada estudio<sup>16</sup> y el efecto global es nuestra estimación de ese tamaño común del efecto.

#### **Modelo de efectos aleatorios.**

Se asume que el tamaño del efecto real tiene la siguiente distribución  $\theta_i \sim N(\theta, \tau^2)$ , varía de un estudio a otro, teniendo en cuenta que los estudios de nuestro análisis representan una muestra aleatoria de los tamaños del efecto que podrían haber sido observados. El efecto global es la estimación de la media de esos efectos<sup>16</sup>.

Se asume que hay dos tipos de varianza:

- 1) el error intra-grupos en la estimación del efecto de cada estudio.
- 2) la variación en los efectos verdaderos a través de los estudios o varianza entre grupos, llamada  $\tau^2$

El siguiente paso en la realización de un Meta-análisis tras haber seleccionado del estimador del efecto y el modelo, es elegir el método estadístico (Tabla 3) para el cálculo del estimador global.

**Tabla 4.** Resumen de los métodos del meta-análisis

	<i>Modelo de efectos fijos</i>			<i>Modelo de efectos aleatorios</i>	
	<b>IV</b>	<b>MH</b>	<b>Peto</b>	<b>DL</b>	<b>EM</b>
<b>Variables binarias</b>					
<b>OR</b>	√	√	√	√	√
<b>RR</b>	√	√	—	√	√
<b>DR</b>	√	√	—	√	√
<b>Proporción*</b>	√	√	—	√	√
<b>Variables continuas</b>					
<b>DPM</b>	√	—	—	√	√
<b>DEM</b>	√	—	—	√	√
<b>g de Hedges</b>	√	—	—	√	√
<b>D de Cohen</b>	√	—	—	√	√
<b>Δ de Glass</b>	√	—	—	√	√
<b>Medias*</b>	√	—	—	√	√

IV: Inversa de la varianza, MH: Mantel-Haenszel, DL: DerSimonian and Laird, EM: Maximización-  
esperada, \*: meta-análisis de un único brazo.

Como muestra la Tabla 4, el peso es igual a la inversa de la varianza, pero en el modelo de efectos aleatorios se le añade además la variabilidad entre-estudios, por lo tanto, los pesos son más pequeños en los modelos de efecto aleatorios que en los modelos de efecto fijos, y en consecuencia, sus intervalos de confianza son menos precisos<sup>18</sup>.

**Tabla 5.** Resumen de los modelos fijos y aleatorios.

	<i>Modelo de efectos fijos</i>	<i>Modelo de efectos aleatorios</i>
<b>Medida del efecto</b>	$\hat{\theta}_i = \theta + \delta_i$	$\hat{\theta}_i = \theta + \hat{\theta}_i + \delta_i$
<b>Efecto global</b>	$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \theta_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$	$\hat{\theta}^* = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* \theta_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$
<b>Peso<sub>i</sub> (de cada estudio)</b>	$w_i = \frac{1}{Var(\hat{\theta}_i)}$	$w_i^* = \frac{1}{Var(\hat{\theta}_i) + \tau^2}$
<b>Varianza del efecto global</b>	$Var(\hat{\theta}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$	$Var(\hat{\theta}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$
<b>IC del efecto global</b>	$IC^\gamma = \hat{\theta} \pm Z_\alpha \sqrt{Var(\hat{\theta})}$	$IC^\gamma = \hat{\theta} \pm Z_\alpha \sqrt{Var(\hat{\theta})}$

## 1.4. HETEROGENEIDAD

Un importante paso en el meta-análisis es evaluar la heterogeneidad, que se puede definir como cualquier tipo de variabilidad entre los estudios incluidos en una revisión sistemática. La variabilidad se puede clasificar en<sup>19</sup>:

1. **Heterogeneidad clínica:** puede resultar por la falta de uniformidad entre los estudios, variables clínicas...
2. **Heterogeneidad metodológica:** puede resultar por la falta de uniformidad en los diferentes diseños de estudios y los diferentes grados del control de los sesgos.
3. **Heterogeneidad estadística:** es una consecuencia de los dos tipos anteriores, y debe ser detectada si la variación en los resultados de los estudios es superior a lo que cabría esperar por el azar.

Para estudiar la heterogeneidad estadística hay que preguntarse, si los resultados de los diferentes estudios son similares, que equivaldría a decir si existe consistencia entre los estudios. El test más común usado para responder a esta pregunta es el Test Chi cuadrado ( $\chi^2$ ).

$$\chi^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (O_i - E_i)^2}{E_i}$$

A partir de este estadístico, se desarrolló el estadístico Q de Cochran, que se calcula mediante la suma de las desviaciones cuadráticas entre el resultado individual de cada estudio y el resultado global, ponderadas por el mismo peso con el que cada resultado interviene en el cálculo global. Este estadístico sigue una distribución Chi cuadrado con k-1 grados de libertad (k= número de estudios) y tiene baja potencia cuando el número de estudios es pequeño.

$$Q = \sum_{i=1}^n w_i (\theta_i - \bar{\theta})^2$$

Siendo  $w_i$  el peso de cada estudio  $i$  dependiendo del tamaño de la muestra,  $\theta_i$  tamaño del efecto de cada estudio  $i$ ,  $\bar{\theta}$  media del tamaño del efecto<sup>20</sup>.

Por último, Higgins propuso un nuevo índice denominado  $I^2$ , que se utiliza para cuantificar la heterogeneidad estadística. Mientras que el estadístico  $Q$  solo nos permitía determinar si existe variabilidad entre los resultados de los estudios (heterogeneidad) o si las variaciones encontradas son debidas al azar (homogeneidad). Este índice cuantifica el efecto de heterogeneidad entre 0 y 100%.

$$I^2 = \frac{(Q - (k - 1))}{Q} \cdot 100$$

Si el valor de  $I^2$  es próximo a 25%, 50%, y 75% podemos decir que hay heterogeneidad baja, moderada y alta, respectivamente<sup>21</sup>.

En el caso de que exista heterogeneidad estadística entre los estudios, y por lo tanto el índice  $I^2$  fuese mayor del 50%, habría que explorar sus posibles causas.

## **1.5. IDENTIFICACIÓN DE LAS POSIBLES CAUSAS DE HETEROGENEIDAD**

Evaluar la consistencia de los estudios es una parte esencial, y cuantificar la heterogeneidad entre los estudios incluidos en el meta-análisis, ya que influye en la propia validez de las conclusiones globales<sup>21</sup>. Para ello se puede utilizar:

1. Análisis de sensibilidad
2. Análisis de subgrupos
3. Meta-regresión.

### **1.5.1. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD**

El análisis de sensibilidad permite estudiar la influencia de manera individual de cada uno de los estudios con respecto a los resultados globales del meta-análisis. Tras realizar el meta-análisis se repite excluyendo el estudio o estudios que pueden influir en los resultados globales. Ej. si la inclusión en el meta-análisis de un estudio es dudoso porque no contiene información completa de la variable, se debería de repetir el análisis sin la inclusión del mismo, para ver su influencia con respecto al estimador global<sup>6</sup>.

### **1.5.2. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS**

El análisis de subgrupo consiste en realizar un meta-análisis en función de algún parámetro de tipo cualitativo, como pueden ser las características inherentes al paciente que no pueden ser afectadas por la intervención (p.e. grupos de edad, sexo), características anatómicas, geográficas (p.e. región anterior o posterior) o del estudio (p.e. tipo de estudio, año de publicación). Con este tipo de análisis se obtiene un meta-análisis para cada una de las categorías que tiene el parámetro analizado<sup>22</sup>.

### 1.5.3. METAREGRESIÓN

La meta-regresión sirve para investigar si la heterogeneidad entre los resultados de diferentes estudios está relacionada con características específicas de dichos estudios<sup>23</sup>. Esas características se incluyen en el modelo como covariable pudiendo ser tanto continuas como categóricas, y se analizan para ver si explican la heterogeneidad de los efectos observados entre los estudios. Hay que tener en cuenta que existe la heterogeneidad residual por lo tanto siempre es difícil explicar toda la heterogeneidad existente<sup>24</sup>.

Para realizar una selección adecuada de las covariables que forman el modelo de meta-regresión hay que tener en cuenta<sup>25</sup> que:

1. Hay que identificar a priori las covariables que se desean investigar, razonando las causas por las que se incluyen en el modelo.
2. Hay que limitar el número de covariables para evitar el problema de la multiplicidad y encontrar falsos-positivos.

La unidad de análisis en la meta-regresión es cada estudio o cada subgrupo de estudios, y a la hora de estimar los coeficientes de la ecuación de regresión se emplean métodos que ponderan la intervención de cada estudio en esa estimación, de acuerdo con su precisión (proporcional al tamaño del estudio, inversamente proporcional a la variabilidad del estudio).

#### 1.5.3.1. Meta-regresión de efectos fijos

Se asume que los estudios incluidos representan una población uniforme, donde el tamaño del efecto real  $\theta$  se distribuye como  $N(\theta, \sigma_\theta)$  y  $\sigma_\theta^2$  es la varianza de los



estudios del tamaño del efecto. En la meta-regresión de efectos fijos no se tiene en cuenta la variabilidad entre estudios, porque para todos los estudios se espera el mismo tamaño de efectos fijo  $\theta$ .

$$y_i = x_i\beta + \varepsilon_i \quad \text{donde } \varepsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$$

$\sigma_{\varepsilon_i}^2$  es la varianza del tamaño del efecto en el estudio  $i$ .

### 1.5.3.2. Meta-regresión de efectos aleatorios.

Se asume que los estudios incluidos representan una muestra aleatoria de la población, y el tamaño del efecto no es el mismo en los estudios<sup>25</sup>. El tamaño del efecto  $\theta$  en  $N(\theta, \sigma_i)$  es una variable aleatoria que sigue una distribución  $N(\theta, \sigma_\theta)$

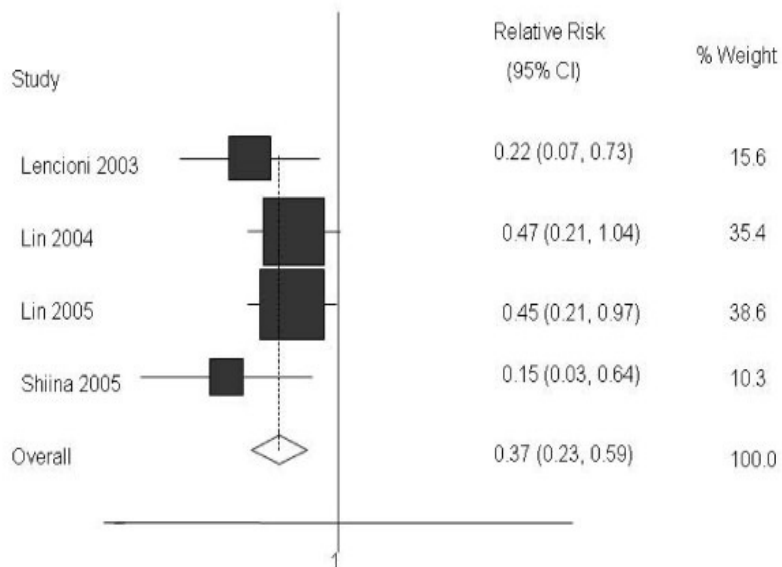
$$y_i = x_i\beta + u_i + \varepsilon_i \quad \text{donde } u_i \sim N(0, \tau^2) \text{ y } \varepsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$$

Donde otra vez  $\sigma_{\varepsilon_i}^2$  es la varianza del tamaño del efecto en el estudio  $i$ . La varianza entre los estudios  $\sigma_{u_i}^2$  se estima usando los procesos de la estimación común para los modelos de los efectos aleatorios como es el método de Máxima Verosimilitud Restringida (REML)<sup>26</sup>.

## 1.6. TIPOS DE META-ANÁLISIS

### 1.6.1. Meta-análisis convencional

Son los meta-análisis tradicionales que comparan dos grupos de intervenciones, una la de la intervención experimental y la otra el placebo o control. Recoge datos finales de estudios primarios.

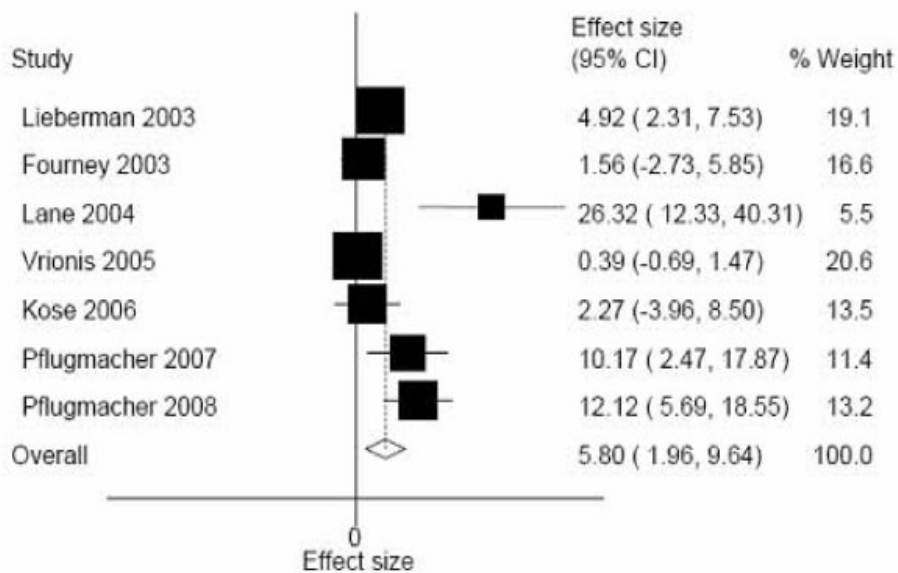


**Figura 4. Ejemplo de meta-análisis convencional. ARF vs. IEP: tasa de recurrencia local.**

Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterology 2009; 9:31

### 1.6.2. Meta-análisis no comparativo

Son aquellos que solo representan una intervención, por lo que en general se aplica para estudios de tipo observacional. Actualmente, se han empezado a utilizar con más frecuencia debido a la falta de estudios comparativos en la literatura científica<sup>27</sup>.



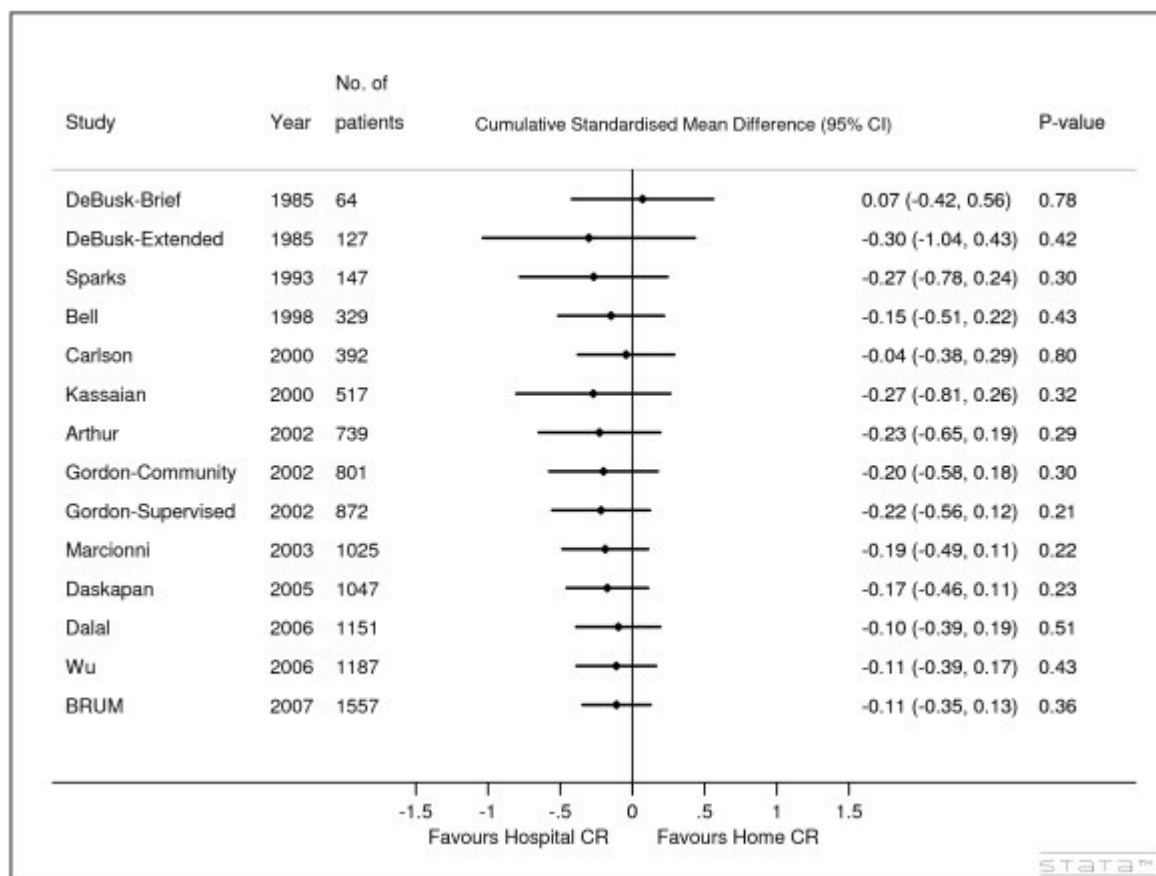
**Figura 5. Ejemplo de meta-análisis no comparativo. Fugas de cemento (porcentaje de casos)**

Bouza C, López-Cuadrado T, Cediél, Saz-Parkinson P, Amate JM. Balloon kyphoplasty in malignant spinal fractures: a systematic review and meta-analysis. BMC Palliat Care 2009; 8:12

### 1.6.3. Meta-análisis acumulado

Definido por Lau 1995 como “el resultado de la realización de un nuevo meta-análisis cada vez que un nuevo estudio se incorpora a una serie de estudios previos”<sup>28</sup>.

Es otra aproximación para evaluar el impacto de cada estudio, los estudios son secuencialmente combinados añadiendo cada estudio en un tiempo y con un orden determinado, por ejemplo las fechas de publicación de los estudios.



**Figura 6. Ejemplo de meta-análisis acumulado. Studies published up to Jan 2008 comparing centre based versus home based cardiac rehabilitation - random effects model.**

Dent L, Taylor R, Jolly K, Raftery J. "Flogging dead horses": evaluating when have clinical trials achieved sufficiency and stability? A case study in cardiac rehabilitation. *Trials* 2011 Mar 21;12:83.

### 1.6.4. Meta-análisis de datos individuales

Los investigadores intentan recoger los resultados de forma detallada y los datos de los factores de riesgo de cada uno de los pacientes incluidos en los estudios. Los meta-análisis de los datos de los pacientes individuales son más caros que los meta-análisis de datos agrupados, y requieren de la colaboración de grandes equipos de trabajo, sin embargo representan el paso más alto en la jerarquía de la evidencia<sup>29</sup>.

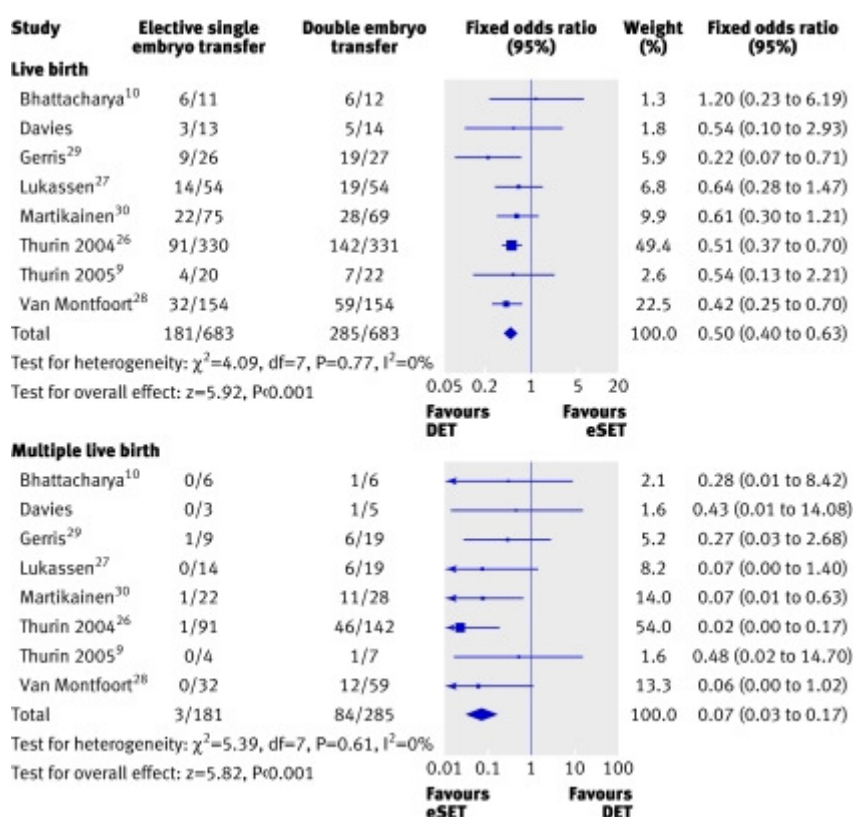


Figura 7. Ejemplo de meta-análisis de datos individuales.

*Odds ratios of elective single embryo transfer v double embryo transfer for separate trials and pooled odds ratios for live births and multiple live births.*

McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, de Neubourg D, Dumoulin JC et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ* 2010 Dec 21;341:c6945.

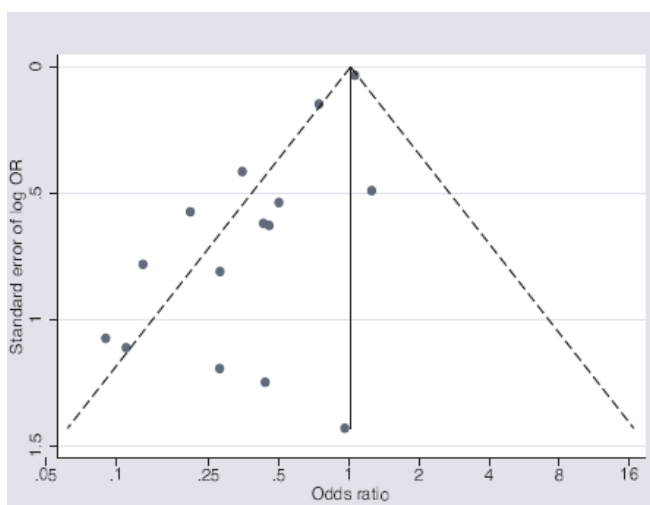
## 1.7. LIMITACIONES DE LOS META-ANÁLISIS

Conocer los sesgos que potencialmente se pueden cometer al hacer un meta-análisis es esencial para evitarlos o al menos para minimizar sus efectos de manera que se aumente la estabilidad y certeza de sus resultados y estos puedan ser de utilidad en la práctica clínica. Los principales sesgos que podemos incurrir al hacer un meta-análisis son:

### 1.7.1. Sesgos de publicación:

Puede incurrirse en este sesgo cuando se incluyen sólo estudios publicados ya que es conocida la tendencia a una mayor publicación de estudios con resultados favorables a una intervención, lo que puede suponer que su efecto sea sobrestimado.

La representación de los sesgos de publicación se puede hacer mediante los “funnel Plot”, donde cada estudio es representado con un punto y en el eje de las x se representa el tamaño del efecto, y en el eje de las y una medida de dispersión, normalmente la inversa del error estándar<sup>30</sup> (Figura 8).



**Figura 8** Ejemplo de funnel Plot

Se cumple la asunción de que no hay sesgos de publicación si el gráfico es simétrico, en el caso contrario, se puede deber a diferentes factores (Tabla 6).

Existe mucha controversia con el uso de los funnel Plot ya que se pueden construir de muchas maneras según las diferentes medidas que se le asignen a los ejes, por eso aunque haya asimetría puede deberse no solo a los sesgos de publicación sino también a otras causas<sup>31</sup>.

**Tabla 6.** Fuentes potenciales de asimetría del Funnel Plot<sup>32</sup>

<b>1</b>	Sesgos de selección Sesgos de publicación
<b>2</b>	Heterogeneidad real Tamaño del efecto difiere en función de los estudios: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intensidad de la intervención</li> <li>▪ Diferencias en los riesgos basales</li> </ul>
<b>3</b>	Irregularidades de los datos <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pobre diseño metodológico</li> <li>▪ Análisis inadecuado</li> <li>▪ Falsedad de los resultados</li> </ul>
<b>4</b>	Artefacto <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Heterogeneidad debida a la mala elección de la medida del efecto</li> </ul>
<b>5</b>	Azar

### 1.7.2. Sesgos de localización

Se comete al incorporar estudios en el análisis solo como una subpoblación de estudios en función de alguna característica (resultados, calidad...) por eso es necesario que definamos claramente a prior los criterios de inclusión y exclusión de los estudios.

Dentro de los sesgos de localización podemos encontrar:

- **Sesgos de idioma**

Se produce cuando se envían las publicaciones con hallazgos positivos a revistas internacionales de lengua inglesa, mientras que aquellas con resultados negativos se publican en revistas locales (habla no inglesa). De este modo, se puede introducir sesgos en los meta-análisis basados exclusivamente en publicaciones en inglés.

- **Sesgo de base de datos**

Aunque en la mayoría de los países que no publican en inglés, las revistas están indizadas en Embase o en Medline, sin embargo no ocurre lo mismo con las revistas publicadas en países menos desarrollados. Los artículos que se publican en revistas no indizadas, no están disponibles para los revisores ni para los que realizan los meta-análisis.

- **Sesgos de citación**

Cuando se utilizan las referencias bibliográficas para localizar los estudios ya que estos pueden sesgar los hallazgos del meta-análisis, ya que, ayudará a la localización de estudios favorables a un tema.

- **Sesgo de publicación múltiple**

Las publicaciones múltiples de un solo estudio pueden conducir a sesgos. Los estudios con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados y presentados en múltiples sitios. La inclusión de datos duplicados puede conducir a una sobreestimación de los efectos de la intervención.

- **Sesgo de información adicional suministrada**

Este tipo de sesgo se da, cuando los resultados se publican exclusivamente en los libros de resúmenes de las conferencias.

- **Otros sesgos:**

Duplicar información en la extracción de los datos, esto ocurre sobre todo en los estudios multicéntricos en los que además de los resultados generales, cada centro participante puede publicar individualmente sus resultados de forma independiente.



Además de los sesgos comentados, existen otras posibles limitaciones de los meta-análisis. La validez de los resultados está condicionada por la calidad de los estudios individuales incluidos en el meta-análisis. Por eso algunas instituciones defienden que solo se debe realizar meta-análisis de ECA de elevada calidad metodológica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el meta-análisis de este tipo de estudios puede tener una elevada validez interna pero una escasa validez externa lo que limita la generalización de los resultados obtenidos y su aplicación a la práctica clínica. Por otro lado, muchas intervenciones, especialmente quirúrgicas y las relacionadas con dispositivos terapéuticos, no han sido analizadas mediante ese diseño sino con estudios observacionales o no aleatorizados <sup>27</sup>, lo que si bien dentro de la jerarquía de la evidencia puede reducir el nivel de calidad asignado a los resultados, no analizar este tipo de estudios supone ignorar la realidad de la implantación clínica de algunas intervenciones y ocultar información que, más próxima al mundo real, puede ser fundamental para la toma de decisiones.

Otra posible limitación del meta-análisis la constituye la escasez de estudios originales y de reducido tamaño muestral puesto que se reduce la robustez y estabilidad de los resultados obtenidos en el mismo.

En la misma línea, otras características de los estudios originales pueden constituir importantes limitaciones en la realización de un meta-análisis y entre ellas podemos destacar las siguientes: la escasa descripción de los criterios empleados en la selección de los pacientes en los estudios individuales; la mala definición de las cointervenciones; la falta de homogeneidad de las variables; la falta de medidas estándar y la subjetividad de algunas de las variables resultado; la ausencia de enmascaramiento en la evaluación de resultados; la variabilidad y limitada duración de los periodos de seguimiento; la falta de identificación de las pérdidas y sus causas; la

escasa calidad en la descripción de los resultados; falta de comparaciones directas y la escasa calidad metodológica de los estudios individuales.

Por último la presencia de heterogeneidad entre los estudios es una limitación que hace que exista poca fiabilidad de los resultados obtenidos, y por lo tanto, el investigador debe intentar localizar sus posibles causas.

Como se ha comentado al comienzo de este apartado identificar y acometer estas limitaciones potenciales es fundamental para que los resultados del meta-análisis sean aplicables y por tanto útiles en la toma informada de las decisiones sanitarias. Aunque no siempre será posible eliminarlas, existen métodos acreditados para intentar reducir su posible impacto entre los que se incluyen: una exhaustiva y sistemática estrategia de búsqueda bibliográfica; la extracción de datos por dos revisores independientes; el uso de criterios explícitos para la evaluación metodológica; el análisis de variables relevantes y el juicio estadístico experto para aplicar un procedimiento de análisis meta-analítico cuidadoso y apropiado para cada caso específico.

## 1.8. PROGRAMAS ESTADÍSTICOS

A continuación se resume las características de los principales programas de meta-análisis<sup>33</sup>.

**Tabla 6.** Características de programas comerciales

	<b>Comprehensive Meta-analysis</b>	<b>DSTAT</b>	<b>Metaxis</b>	<b>Meta-Win</b>	<b>STATA</b>
<b>Sistema operativo</b>	Windows	DOS	Windows	Windows	Windows
<b>Formato para datos binarios</b>	Tabla 2x2	Tabla 2x2	Tabla 2x2 o efecto del tratamiento y error estándar	Tabla 2x2 o efecto del tratamiento y error estándar	Número de pacientes y número de eventos
<b>Formato para datos continuos</b>	Media, DS y tamaño de la muestra	DEM, o medias, DS y tamaño de la muestra	Media, DS y tamaño de la muestra, o DEM y varianza	Media, DS y tamaño de la muestra, o DEM y varianza	Media, DS y tamaño de la muestra
<b>Modelos estadísticos</b>	Modelo de efectos fijos y aleatorios.	Modelo de efectos fijos	Modelo de efectos fijos y aleatorios	Modelo de efectos fijos y aleatorios.	Modelo de efectos fijos y aleatorios.
<b>Medidas del efecto para v. binarias</b>	OR, RR, DR	Medidas de efecto estandarizadas	OR, RR, DR, sensibilidad y especificad	OR, RR, DR	OR, RR, DR, tasas
<b>Medidas del efecto para v. continuas</b>	Diferencia de medias estandarizadas	Diferencia de medias estandarizadas	Diferencia de medias ponderadas y estandarizadas	Estadístico d-Hedges, tasa de respuesta, y correlación	Diferencias ponderada de medias y estandarizadas
<b>Test de heterogeneidad</b>	Si	Si	Si	Si	Si
<b>Técnicas avanzadas</b>	No	No	Meta-análisis acumulado. Meta-regresión	Meta-análisis acumulado. Métodos de remuestreo Meta-regresión	Meta-análisis acumulado, Meta-análisis individual Metaregresión

**Tabla 7.** Características de programas libres

	<b>Revman</b>	<b>EasyMA</b>	<b>Meta-analyst</b>	<b>Meta-Test</b>	<b>Meta</b>
<b>Sistema operativo</b>	Windows	DOS	DOS	DOS	DOS
<b>Formato para datos binarios</b>	Número de pacientes y número de eventos en cada grupo	Número de pacientes y número de eventos en cada grupo	Número de pacientes y número de eventos en cada grupo	Tabla 2x2	NA
<b>Formato para datos continuos</b>	Media, DS y tamaño de la muestra	NA	NA	NA	Media, DS y tamaño de la muestra
<b>Modelos estadísticos</b>	Modelo de efectos fijos y aleatorios	Modelo de efectos fijos y aleatorios	Modelo de efectos fijos y aleatorios	Modelo de efectos fijos y aleatorios	Modelo de efectos fijos y aleatorios
<b>Medidas del efecto para v. binarias</b>	OR, RR, DR	OR, RR, DR	OR, RR, DR	Sensibilidad y especificidad	No
<b>Medidas del efecto para v. continuas</b>	Diferencias ponderada de medias y diferencias de medias estandarizadas	No	No	No	Tamaños del efecto, correlaciones
<b>Test de heterogeneidad</b>	Si	Si	Si	No	Si
<b>Técnicas avanzadas</b>	No	Meta-análisis acumulado Gráfico de L'Abbè	Meta-análisis acumulado	Análisis de curva de ROC	No
<b>Páginas web</b>	<a href="http://ims.cochrane.org/">http://ims.cochrane.org/</a>	<a href="http://www.spic.univ-lyon1.fr/easy_ma.dos/">http://www.spic.univ-lyon1.fr/easy_ma.dos/</a>	<a href="http://tuftscaes.org/meta_analyst/">http://tuftscaes.org/meta_analyst/</a>	<a href="http://www.medept.net/meta/MetaTest.html">http://www.medept.net/meta/MetaTest.html</a>	<a href="http://www.RalfSchwarzer.de">www.RalfSchwarzer.de</a>

## **2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

## 2.1 PLANTEAMIENTO

Como hemos indicado en la introducción las técnicas meta-analíticas son una herramienta indispensable en el área de la Investigación de Resultados en Salud.

El planteamiento de la tesis doctoral se centra en una serie de hechos:

- Numerosas intervenciones terapéuticas se han incorporado a la práctica clínica sin prueba alguna acerca de su eficacia y seguridad con graves consecuencias en términos de ineficacia, ineficiencia, efectos adversos y perjuicio tanto individual como social y el consumo de enormes recursos sanitarios.
- La mejora de la calidad de la asistencia sanitaria y la adherencia a los principios éticos que rigen dicha asistencia plantean la obligación de investigar los resultados de las intervenciones y de manera específica evaluar su eficacia y seguridad.
- Ciertas instituciones y un notable porcentaje de la literatura científica, recomienda la utilización de las técnicas de meta-análisis exclusivamente sobre ensayos clínicos controlados y aleatorizados debido a su elevada validez interna.
- Tales estudios adolecen, sin embargo, de una limitada validez externa y sus resultados son tan sólo aplicables a grupos o poblaciones de pacientes con características similares a las de aquellos que participaron en el ensayo clínico.
- Es relativamente escaso el número de intervenciones terapéuticas cuya incorporación a la práctica clínica se basa en datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados. Esto es particularmente frecuente en el ámbito de la cirugía donde menos del 10% de las intervenciones terapéuticas se basan en ese tipo de estudios.

La recopilación de estos artículos tiene como hipótesis principal la capacidad de las técnicas meta-analíticas para evaluar la eficacia y seguridad de intervenciones

terapéuticas cuyo estudio primario ha sido abordado mediante estudios con diferentes diseños.

Con todo esto, el objetivo de esta tesis, engloba el abordaje del Meta-análisis en los diferentes tipos de estudios (observacionales y experimentales) y en diferentes intervenciones terapéuticas.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Teniendo en cuenta todo lo anterior, este trabajo de tesis doctoral ha tenido los siguientes objetivos:

1. Evaluar la evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de la Cifoplastia con Balón (CB) en el tratamiento de las Fracturas Vertebrales por Compresión (FVCs).
2. Evaluar la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad de la Ablación Transuretral por Aguja (TUNA) y su papel entre las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) sintomática.
3. Evaluar la eficacia y seguridad de la folitropina dosificada masa (FbM) y la folitropina con dosificación biológica (FbIU) en la estimulación ovárica.
4. Evaluar la evidencia existente sobre la eficacia y la seguridad de la Ablación por Radiofrecuencia (ARF) percutánea frente a la de Inyección Percutánea de Etanol (IPE) en el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular (CHC).

**3. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CIFOPLASTIA CON BALÓN  
EN EL TRATAMIENTO DE LAS FRACTURAS VERTEBRALES  
POR COMPRESIÓN: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**



### 3.1 Introducción

La creciente prevalencia de las fracturas vertebrales por compresión (FVCs) <sup>34,35</sup> la confirmación de sus graves repercusiones fisiológicas, funcionales y psicológicas <sup>36-40</sup>, y del elevado número de pacientes refractarios a las medidas de tratamiento habituales <sup>38,41,42</sup> ha favorecido el desarrollo de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas como la Cifoplastia con balón (CB) cuyo objetivo es no solo mejorar la sintomatología de los pacientes sino también reducir las alteraciones biomecánicas espinales producidas por la fractura y evitar así sus consecuencias a largo plazo <sup>43-46</sup>.

El término Cifoplastia fue introducido por Kyphon Inc. para describir la Vertebroplastia asistida por balón. La técnica se realiza en quirófano mediante un sistema específico de reducción de fracturas (The KyphX®, Kyphon Inc.) y comprende varias fases: acceso óseo trans- o extrapedicular hasta alcanzar el cuerpo de la vértebra; colocación del impactor óseo hinchable en el interior del hueso; insuflación del balón bajo control manométrico, elevando los platillos vertebrales y creando una cavidad en el cuerpo vertebral; deshinchado del balón y relleno de la cavidad con cemento óseo viscoso y a baja presión (PMMA KyphX®), a través de un dispositivo de relleno óseo para estabilizar la fractura.

El procedimiento se realizó por primera vez en 1998, y a diferencia de la Vertebroplastia, su objetivo no es solo la fijación y estabilización segura de la fractura sino también reconstruir la anatomía vertebral y corregir la deformidad espinal, con el objetivo de evitar las secuelas médicas de las FVCs. La Cifoplastia con balón está ya introducida en la práctica clínica aunque no existen hasta el momento conclusiones fundadas acerca de su eficacia y seguridad <sup>47-49</sup>. Por este motivo y dada la velocidad de difusión de la técnica y su progresiva implantación clínica, este estudio pretende actualizar el conocimiento existente sobre la eficacia y seguridad de la Cifoplastia con balón en el tratamiento de las FVCs.

### **3.2 Métodos**

Para la identificación de estudios, se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía hasta Octubre 2004, en las siguientes bases de datos: Medline (WebSPIRS, SilverPlatter); CINAHL (WebSPIRS); CC Search Life/Clin, Pollution & Toxicology; The Cochrane Library; Serline: Biomedical Journals; Science citation index expanded (sci-expanded), INAHTA (NHS, DARE, EED, HTA). La estrategia de búsqueda ha sido: #1: (kyphoplasty) or (vertebroplasty), #2: (fracture\*) or (vertebra\*) or (osteop\*) or (tumor\*), #3: #1 and #2. Asimismo, se examinaron manualmente las bibliografías de artículos relevantes en la búsqueda de estudios adicionales y se contactó con la industria para identificar material aún sin publicar. No hubo restricciones del idioma. Sin embargo, se excluyeron de manera explícita los resúmenes procedentes de reuniones o congresos.

#### **Selección de los estudios**

Todos los artículos identificados fueron evaluados por dos revisores. Para ser incluidos los estudios debían cumplir los siguientes criterios:

a) diseño: estudios realizados en 10 o más pacientes y que aporten datos clínicos primarios relevantes. Dado que el objetivo es analizar la evidencia clínica disponible en CB, no se establecen otras limitaciones incluyéndose tanto diseños experimentales como observacionales<sup>50</sup>; b) población: pacientes con FVCs de origen osteoporótico y/o tumoral; c) intervención: CB; d) comparador: cualquier otro procedimiento médico o quirúrgico; e) resultados: los estudios deben incluir información cuantitativa de al menos una de las siguientes variables primarias: dolor, altura vertebral, deformidad cifótica, capacidad funcional, calidad de vida (QoL), fuga de material de cemento, complicaciones, y desarrollo de nuevas fracturas vertebrales. Como variable secundaria se incluye el uso de recursos sanitarios.

Los estudios que cumplían los criterios de inclusión fueron examinados de manera exhaustiva e independiente por dos revisores para descartar duplicaciones o publicaciones redundantes. Durante la selección de los estudios y la extracción de datos, no hubo enmascaramiento respecto a los autores, instituciones, revista de publicación ni intervenciones evaluadas.

### **Evaluación de la calidad**

La calidad metodológica y el grado de evidencia científica se evaluó para cada estudio seleccionado siguiendo recomendaciones previamente validadas<sup>51</sup>. La posible presencia de errores sistemáticos se analizó siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane<sup>52</sup>.

### **Análisis de datos**

Las características principales de cada uno de los estudios incluidos se detallan en las tablas correspondientes. Para obtener una medida global del efecto de la CB sobre las variables de interés, se han utilizado técnicas meta-analíticas basadas en el programa Intercooled Stata 8 (StataCorp LP Texas USA 1984-2005). Los estudios se combinaron atendiendo a su homogeneidad clínica y medidas de resultado<sup>53</sup>, empleando para ello un modelo de efectos aleatorios.

Previo a su inclusión en el meta-análisis, se aseguró que todas las variables eran comparables y adecuadas. La estimación del efecto se expresó, en el caso de las variables dicotómicas, como Odds Ratio (OR) (con un intervalo de confianza al 95%, IC95%) o como proporción con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. En el caso de variables continuas, la estimación del efecto se expresó como la diferencia ponderada de medias (DPM con Intervalo de confianza al 95%) entre los valores basales y post-intervención – estimando la diferencia de las varianzas mediante fórmulas estándar<sup>54</sup>. Cuando el estudio original no proporcionó la desviación estándar de una variable continua, esta se estimó desde los datos de la publicación (rango o P-

valor)<sup>54</sup>. Cuando el estudio original proporcionaba error estándar en lugar de desviación estándar, esta fue calculada usando formulas comunes.

La heterogeneidad estadística fue analizada por medio del estadístico  $\chi^2$ . Las razones potenciales para la heterogeneidad se exploraron mediante técnicas de meta-regresión usando como variables analizadas la etiología de la FVC, su edad estimada, y la duración del periodo de seguimiento.

En los casos donde debido a las características del estudio o la manera en la que se expresan los resultados, fue imposible aplicar procedimientos meta-analíticos, se realizó un análisis individual.

Los resultados se han calculado sobre la población inicial de cada estudio siempre que ha sido posible y se han considerado significativos a un valor de  $P < 0,05$ .

Debido a sus limitaciones<sup>31</sup> no se han utilizado gráficos de embudo para analizar la posibilidad de sesgo de publicación.

### 3.3 Resultados

La Figura 9 resume la búsqueda de estudios relevantes, los excluidos y los finalmente incluidos tras eliminar las redundancias debidas al uso de varias bases de datos. No se encontró ningún estudio que analizara formalmente los costes relacionados con CB. De los estudios localizados, 26 cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, 25 han sido publicados en forma completa, y uno<sup>55</sup> consiste en el registro de casos del formulario enviado a la FDA (FDA 510 kd). Este último ha sido proporcionado por la compañía propietaria del dispositivo (Kyphon SL) sin ninguna restricción en el contenido del manuscrito.

Los 21 estudios no comparativos incluyen 1.490 pacientes y 2.637 niveles tratados. Cinco estudios<sup>56-59</sup> son comparativos e incluyen 220 pacientes, de los cuales 118 fueron tratados con CB. Si bien el número de FVCs por paciente no es uniforme, la mayoría de los estudios incluyen un único procedimiento por paciente (generalmente bajo anestesia general).

La población está constituida fundamentalmente por mujeres mayores de 65 años con FVC dolorosa, secundaria a osteoporosis y/o mieloma múltiple y localizada entre T4 y T5. Las características de los estudios individuales se muestran en las Tablas 8 y 9.

La evaluación de la calidad de los estudios se presenta en las Tablas 10 y 11. Se trata de estudios con diseños observacionales (cohortes, casos y controles, y series clínicas), y la evidencia que proporcionan puede considerarse de grado II-III<sup>51</sup>. Como muestran las Tablas, la calidad de los estudios parece ser buena de acuerdo con algunos sesgos pero solo media en términos de otros<sup>52</sup>. Adicionalmente, en algunos casos este riesgo es dudoso puesto que los estudios no proporcionan detalles metodológicos. Así, algunos estudios no hacen referencia a si existen o no tratamientos concomitantes con lo que se hace imposible analizar la presencia de

sesgos de realización. La misma falta de información se observa respecto a la presencia de enmascaramiento o la evaluación independiente de los resultados.

Además, solo en un reducido número de casos se especifica que la evaluación de resultados se realiza por profesionales no implicados en la realización del procedimiento. En algunos casos, se desconocen los instrumentos de medida empleados. Mientras que la duración del periodo de seguimiento oscila entre 3 y 24 meses, en general, no supera los 10-12 meses y se observa un importante número de pérdidas durante este periodo. En efecto, en algunos estudios las poblaciones finales en ocasiones, no alcanzan el 20% de los pacientes tratados<sup>56</sup>. Sólo en un estudio<sup>57</sup> se indica de manera explícita que el análisis de resultados se realiza sobre la población por intención de tratar.

Además, también se observa heterogeneidad en el criterio utilizado para la selección de los pacientes, la edad estimada de la fractura, la clase funcional, el grado de progresión de la enfermedad, y la refractariedad de los tratamientos previos. Algunos estudios incluyen fracturas osteoporóticas, y malignas, sin especificar los resultados correspondientes a cada grupo etiológico. Los tiempos y medidas usados para evaluar la respuesta a la intervención, difieren y no hay ningún criterio estándar respecto a la definición de éxito o a la respuesta al tratamiento.

Debida a la falta de homogeneidad, las unidades en las cuales se expresan los resultados varían entre los estudios (Tabla 8, 9). Es excepcional que las comparaciones estadísticas incluyan ajustes para los valores basales de edad, sexo y número de fracturas, que se analicen los valores perdidos y que se empleen medidas de corrección cuando se realizan comparaciones múltiples.

## **Eficacia**

### **Estudios no comparativos**

**Dolor:** Los 18 estudios que analizan esta variable antes y después de la Cifoplastia presentan reducciones significativas en la intensidad del dolor que además se mantiene durante el seguimiento (Tabla 8). El análisis combinado de los estudios que aportan datos muestra que la Cifoplastia produce una reducción significativa en la puntuación del dolor usando una escala de visión analógica (EVA) tanto en el periodo post-operatorio como al final de seguimiento (Tabla 12). La heterogeneidad entre los estudios observada en este último caso parece estar relacionada con la duración del periodo de seguimiento ( $P=0,06$ ) en el análisis de la meta-regresión. Igualmente, los resultados de los estudios individuales muestran que la Cifoplastia produce mejoras significativas en las variables que miden indirectamente la sintomatología dolorosa tales como la necesidad de opiáceos<sup>60</sup>, el número de días en los que el dolor interfiere con la actividad de la vida diaria<sup>55</sup> o el número de días de encamamiento por dolor<sup>55</sup> (Tabla 12).

Respecto al comportamiento en las fracturas vertebrales agudas vs. las crónicas, los resultados de un único estudio<sup>60</sup> muestran que la CB reduce significativamente y en grado similar la intensidad del dolor en ambos grupos (Tabla 8).

**Altura vertebral:** los estudios que analizan esta variable muestran un efecto significativamente favorable para la CB. Con respecto al porcentaje de niveles en los que la técnica consigue aumentar la altura vertebral, los resultados de los diferentes estudios<sup>60-63</sup> proporcionan valores en el rango de 70-96%.

El análisis combinado de los estudios que aportan datos pre- y postoperatoriamente muestran que la técnica significativamente incrementa la altura vertebral independientemente del segmento analizado (Tabla 12).

La figura 11 muestra los resultados de la Cifoplastia sobre la región anterior vertebral. Todos los estudios incluyen FVC de origen osteoporótico, y en el análisis de metaregresión se ve que la heterogeneidad entre los estudios parece deberse a la diferencia de edad de las fracturas tratadas ( $P=0,005$ ).

Diversos estudios <sup>55,60</sup> indican que el aumento en la altura vertebral está relacionada con la edad estimada de las FVCs — con resultados superiores en las fracturas con menos de 2-3 meses de edad. Así, los resultados obtenidos por Garfin <sup>55</sup> indican que en los pacientes con una pérdida de altura equivalente a más del 15% del valor estimado normal, los efectos favorables de la técnica sólo alcanzan significación estadística en el caso de las fracturas menores a 60 días de antigüedad. Por otro lado, los resultados de un estudio prospectivo<sup>60</sup> que de manera específica analiza los resultados de la CB en FVCs agudas (definido como aquellas de menos de 10 semanas de edad) y crónicas (con una edad estimada de más de 4 meses) muestran que en ambos casos la altura vertebral es significativamente mayor que la altura preoperatoria, aunque el grado de restitución logrado es mayor en el primer grupo (Tabla 8). Del mismo modo, los datos obtenidos indican que en el 60% de las fracturas agudas y en el 26% de las crónicas, la restitución lograda supera el 89% de la altura perdida ( $P = 0,01$ ), mientras que en el 8 y el 20% de las fracturas agudas y crónicas, respectivamente, la restitución obtenida no es superior al 10% — no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos [OR (IC 95%): 3 (0,75, 11,97);  $P = 0,12$ ].

**Alineamiento sagital espinal:** Los resultados de cada uno de los nueve estudios <sup>60,61,64-69</sup> que analizan el valor absoluto del ángulo Cobb muestran que se reduce después de la Cifoplastia, aunque la reducción media varía entre  $-1,8^\circ$  y  $-9,9^\circ$ . El meta-análisis de los estudios que aportan datos <sup>60,61,64,65,67,68</sup> confirma que, tras la CB el valor absoluto de este ángulo se reduce de forma significativa (Fig. 12).



En la tabla 12 se puede observar que la Cifoplastia produce una significativa corrección porcentual de la deformidad cifótica, aunque el número de niveles analizables es limitado<sup>64,68</sup>.

En las FVC de origen osteoporótico, el número de niveles en los que se redujo la deformación cifótica oscila entre 57%<sup>67</sup> y 85%<sup>64</sup>; en este contexto, se debe tener en cuenta que los autores usan diferentes criterios para definir la corrección.

Con respecto a la edad de las FVCs, los resultados son divergentes. Así, mientras Crandal et al.<sup>60</sup> describen reducciones similares en la media del ángulo de cifosis entre fracturas agudas y fracturas crónicas (Tabla 8), otros investigadores<sup>61,64,66</sup> indican que las posibilidades de reducción parece ser más grande en las fracturas más jóvenes. Sin embargo, esos resultados son difíciles de evaluar debido al número limitado de casos<sup>64</sup> y la falta de datos para el análisis<sup>61,66</sup>.

Los autores de dos de los estudios indican que el grado de reducción de la deformidad cifótica no está correlacionada con los niveles tratados<sup>64,67</sup> o el alivio del dolor<sup>64</sup>.

**Calidad de Vida y Capacidad Funcional:** A pesar de que los instrumentos utilizados para evaluar estos aspectos no siempre se describen, los resultados de cada uno de los estudios revelan mejoras evidentes después de la Cifoplastia (Tabla 8).

El análisis combinado de los estudios<sup>55,63,70,71</sup> que analizan el impacto de la técnica en la Calidad de Vida basados en el cuestionario SF-36 (Fig. 13) muestran que se producen mejoras estadísticamente significativas en las subescalas correspondientes a la función física, rol físico, dolor corporal, vitalidad, función social y salud mental.

A pesar de que se detecta una considerable heterogeneidad estadística entre los estudios, el análisis de la meta-regresión no ha podido identificar la causa subyacente. No se observó asociación significativa con ninguna de las variables analizadas.

El impacto en la Capacidad Funcional ha sido analizado en nueve estudios, aunque dos<sup>67,72</sup> no indican la forma de evaluación. Los resultados de los estudios individuales (Tabla 8) muestran mejoras significativas con cualquiera de los instrumentos de medición empleados, por ejemplo, Índice de funcionalidad de espalda<sup>55</sup>, el cuestionario de discapacidad Roland-Morris<sup>73</sup> o el estado de deambulaci3n<sup>61,62</sup>.

Adem3s, el an3lisis combinado de 4 estudios<sup>61,65,70,71</sup> con 263 pacientes utilizando el 3ndice de discapacidad de Oswestry, confirma que la Cifoplastia ofrece una mejora significativa [DPM (IC 95%):-23,8 (-34,0, -13,55), P=0,00].

## **Estudios comparativos**

### CB frente a tratamiento m3dico convencional

**Dolor:** Los resultados de cada uno de los estudios (Tabla 9) muestran mejoras significativas con CB tanto en la evaluaci3n postoperatoria como durante el seguimiento. Con respecto al porcentaje de reducci3n en la intensidad del dolor, el an3lisis combinado de los estudios<sup>57,59,74</sup>, con 83 y 59 pacientes en el grupo de tratamiento y control, respectivamente, indica que la CB proporciona un 55,6% m3s de reducci3n media en la intensidad del dolor que el tratamiento convencional (Tabla 13). Los resultados de un estudio<sup>57</sup> indican efectos favorables a Cifoplastia en otras variables como la necesidad de opi3ceos o el n3mero de visitas m3dicas por dolor en 6 meses (Tabla 13).

**Altura vertebral:** Los resultados de un estudio controlado<sup>57</sup> muestran que, a los 6 meses del tratamiento, la altura vertebral aumenta en los sujetos tratados con CB mientras se reduce en el grupo control siendo la diferencia estad3sticamente significativa (Tabla 13). Sin embargo, los autores se3alan que no existe correlaci3n significativa entre la mejor3a en la altura vertebral y otras variables como el alivio del dolor o la movilidad. Komp et al<sup>74</sup> observan diferencias significativas favorables a Cifoplastia aunque no aportan datos susceptibles de an3lisis (Tabla 9).

**Alineamiento sagital espinal:** Dos estudios<sup>57,59</sup> describen los resultados de Cifoplastia sobre esta variable. Weisskopf<sup>59</sup> observa que sólo en el 11% de los niveles fue posible corregir la deformidad cifótica pero no proporciona datos sobre su evolución en el grupo comparador. Kasperk<sup>57</sup> observa que a los 6 meses de tratamiento el ángulo de cifosis se mantiene relativamente constante en el grupo tratado con Cifoplastia pero aumenta de manera progresiva en el grupo control siendo significativa la diferencia entre ambos grupos (Tabla 13).

**QoL y Capacidad funcional:** Los resultados de Kasperk<sup>57</sup> muestran que después de 6 meses de seguimiento, las puntuaciones de QoL entre los pacientes sometidos a CB son mejores que en el grupo control, si bien las diferencias no alcanzaron el nivel de significación requerido (Tabla 13). El mismo estudio describe una mejoría estadísticamente significativa en la movilidad en el grupo sometido a Cifoplastia (P=0,03) — aunque no se observó correlación significativa entre tal mejoría y el grado de recuperación de la altura vertebral.

#### CB frente a la Vertebroplastia

Los resultados de un estudio retrospectivo de CB vs. Vertebroplastia en FVCs de origen tumoral<sup>56</sup> muestran que, globalmente, no se ha encontrado diferencias significativa entre las dos técnicas en términos de alivio de dolor [OR (IC 95%): 0,89 (0,29; 2,67); P=0,8] o el grado de mejora de la capacidad funcional. CB produjo un incremento significativo (P=0,01) en la altura vertebral, con un valor medio de 4,5±3,6 mm— lo que implica una restitución de la altura perdida del 42±21%. Igualmente, se observó una mejora estadísticamente significativa en la cifosis local [DPM (IC 95%): -5,2 (-9,71; -0,89) P=0,02]. Los autores no aportaron datos sobre el grado de cifosis o altura vertebral de los niveles tratados con Vertebroplastia.

## **Seguridad**

### Fuga del material de relleno

El análisis de los 19 estudios que aportan datos<sup>55,57,59,61-70,75</sup> (Fig. 14) muestra un total de 134 fugas de cemento en 1.742 niveles tratados, es decir, una proporción del 7,13% (IC 95%: 4,83, 9,42%). De ellas, solo dos (1,5%) se describen como sintomáticas o causa de secuelas clínicas. La heterogeneidad observada entre los estudios está asociada a la etiología de la FVC (P=0,032), con una mayor presencia de fugas en los estudios que incluyen FVCs de origen osteoporótico [10,49% (6,23-14,7)] que en los que solo incluyen FVC de origen tumoral [3,7% (0,5, 6.8)] o ambas etiologías [4,4% (1,6, 7,1)]. La meta-regresión también revela una posible asociación entre la edad estimada de la FVC, aunque la relación no alcanza la significación estadística (P=0,096).

En los estudios comparativos con Vertebroplastia, Fourney et al.<sup>56</sup> no registraron fugas en los niveles tratados con CB, mientras que las presentaron el 9% de los niveles tratados con Vertebroplastia. Por su parte, Phillips et al.<sup>58</sup>, en un estudio prospectivo, observaron un número significativamente menor de extravasación del contraste con Cifoplastia que con Vertebroplastia [OR (IC 95%): 0,04 (0,00-0,68) P=0,03], así como una, también significativa, menor puntuación media con Cifoplastia de las extravasaciones de contraste tanto total como en cada una de las regiones analizadas.

### Complicaciones mayores

El análisis combinado de los 16 estudios no-comparativos que contienen datos<sup>61,63,64,67-70,72,75-77</sup> revela 23 complicaciones en 1.154 pacientes y 1.974 niveles tratados, lo que corresponde a una tasa de complicación de 2% y 1,16%, respectivamente. Como se puede observar en la Tabla 14, muchos de los problemas son de naturaleza cardio-pulmonar o neurológica. En tres casos (0,26% de los pacientes) – pérdida

parcial motora<sup>78</sup>, hematoma epidural<sup>78</sup>, y hemorragia digestiva<sup>64</sup> — se requirió cirugía urgente.

En estudios comparativos, Komp<sup>74</sup> mostró la presencia de dos casos de perforación de la lámina fracturada sin repercusiones posteriores en el grupo sometido a CB, mientras que entre los pacientes sometidos a tratamiento médico convencional, destaca la necesidad del cambio en el régimen de medicación en 10 de 17 pacientes (en 8 casos por fracaso terapéutico y en 2 por intolerancia). Asimismo se refiere la existencia de intolerancia o dificultades con los sistemas de fijación externa en 9 pacientes.

Por otro lado, Fourny et al<sup>56</sup> refiere la necesidad de rehospitalización por exacerbación de insuficiencia cardíaca en un paciente a las 2 semanas de la Cifoplastia y el desarrollo, en un paciente tratado con Vertebroplastia, de un cuadro de paraplejía repentina por metástasis progresiva epidural.

### **Nuevas fracturas vertebrales**

Estudios no comparativos: Los resultados de ocho estudios<sup>55,64,67,71,73,79,80</sup> muestran que 87 de los 450 pacientes incluidos desarrollaron nuevas fracturas vertebrales durante el periodo de seguimiento. El análisis combinado de esos estudios muestra (Fig. 15) que un 16,5% (IC 95%: 10,7; 22%) de los pacientes sufrieron nuevas fracturas un año después del tratamiento.

Existe una evidente heterogeneidad entre los estudios ( $\chi^2 = 20,17$ ,  $P=0,000$ ) que en el análisis de meta-regresión es independiente de la duración del periodo de seguimiento ( $P=0,19$ ) y la edad estimada de las fracturas ( $P=0,58$ ) y parece asociada a su etiología ( $P=0,02$ ). Así los estudios que incluyen exclusivamente FVC osteoporóticas muestran una tasa de nuevas fracturas del 17,8% (IC 95%: 11,7; 24) claramente superior a la observada en el único estudio que incluye pacientes con FVC tumorales (7,4% (IC 95%: 0; 17)). Por otro lado, los resultados de un estudio retrospectivo realizado en 115

pacientes con FVC osteoporóticas y seguimiento mayor de 3 meses indican que el riesgo de nuevas fracturas es significativamente superior en los casos de osteoporosis secundaria (17/35 pacientes vs. 9/80,  $P < 0,001$ ).

En cinco estudios<sup>64,67,79,80</sup> se identifica que 33 de los pacientes desarrollaron nuevas fracturas en los niveles adyacentes a los tratados, y dos de esos estudios<sup>61,79</sup> señalan que muchas de esas fracturas ocurren en los primeros dos meses después de la CB.

**Estudios comparativos:** Como se puede observar en la Tabla 13, el análisis combinado de dos estudios<sup>57,74</sup> indica que los pacientes sometidos a Cifoplastia tienen un riesgo significativamente menor de sufrir nuevas fracturas 6 meses después del procedimiento que los pacientes del grupo comparador sometido a tratamiento médico convencional. No existen datos que permitan la comparación de esta variable entre CB y Vertebroplastia.

### **Usos de recursos sanitarios**

La duración media estimada del procedimiento es alrededor de una hora por nivel<sup>55,59,68,69,72,74</sup>

Respecto a la estancia hospitalaria, la gran mayoría de los estudios<sup>56,57,63-65,67,69,70,76,78</sup> indican que oscila entre 1 y 3 días tras el procedimiento y que sólo un 10-15% de los pacientes tienen estancias superiores a las 72 horas que, además, se atribuyen a la presencia de procesos no relacionados con la técnica<sup>62,64</sup>.

Los resultados de un estudio comparativo con controles históricos<sup>59</sup> muestran que la estancia hospitalaria es significativamente menor en pacientes tratados con Cifoplastia que con el tratamiento médico convencional [DPM: -10 (-16,7; -3,3);  $P = 0,003$ ] aunque

en ambos casos la estancia fue superior a la descrita en otros estudios ( $10,4 \pm 7,4$  días en el grupo Cifoplastia;  $20,4 \pm 13,5$  días en el grupo control)

Los resultados de un estudio comparativo y controlado<sup>57</sup> indican que en los 6 meses posteriores a la Cifoplastia el número de visitas médicas por dolor es significativamente menor que el del grupo control (8,6 vs. 3,3 visitas/paciente,  $P=0,01$ ).

## 1.4 Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática, que incluye 26 estudios con datos clínicos primarios, muestran que la Cifoplastia con balón es una técnica eficaz y relativamente segura para el tratamiento de las FVC dolorosas de origen tanto osteoporótico como tumoral. Asimismo, existen datos que indican que, a corto plazo, Cifoplastia ofrece mayores beneficios clínicos que el Tratamiento Médico Convencional y la Vertebroplastia. Sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo de la técnica y su capacidad para evitar las secuelas fisiológicas y funcionales de las FVC. Este hecho, junto a la heterogeneidad y limitaciones metodológicas de los estudios identificados en la literatura, dificulta el poder establecer el papel real de la técnica en la práctica clínica.

La presente revisión sistemática, que incluye estudios publicados, no publicados y datos de la FDA<sup>50,81,82</sup>, y creemos la más amplia de las existentes hasta el momento, muestra que la Cifoplastia con balón produce una significativa reducción de la intensidad del dolor cualquiera que sea el método empleado para su evaluación, así como una mejora significativa de la movilidad, capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes, que se mantienen durante el periodo de seguimiento. La técnica es, asimismo, capaz de restaurar y corregir, al menos parcialmente, la altura vertebral y la deformidad cifótica causadas por las FVC. Los resultados de los estudios no comparativos indican que, en conjunto, Cifoplastia produce un incremento medio de la altura vertebral del  $15\pm 5\%$ , aunque existen variaciones en función del segmento sobre el que se efectúa la medición. Respecto a la cifosis, se observa una reducción significativa, tanto del valor absoluto del ángulo de Cobb como del grado de deformidad cifótica.



La valoración de la seguridad del procedimiento revela la presencia de fugas del material de cementación, habitualmente asintomáticas, en un 7% de los niveles tratados. Respecto a las complicaciones se producen sólo en el 2% y 1,16% de los pacientes y niveles tratados respectivamente, aunque algunas parecen ser graves requiriendo tratamiento intensivo y/o cirugía urgente (3 casos). Las complicaciones parecen más frecuentes en pacientes con un mayor número de comorbilidades<sup>62,67,76</sup>, con fracturas metastásicas<sup>71</sup> y, en algunos casos, se han asociado tanto a las maniobras de colocación de los pacientes como a las de inserción del dispositivo durante la fase de aprendizaje de la técnica<sup>55</sup>.

Por otro lado, los resultados de esta revisión muestran que, en conjunto, alrededor del 16% (IC95%:10,7; 22) de los pacientes tratados con Cifoplastia desarrolla nuevas fracturas vertebrales al año del tratamiento siendo las de origen osteoporótico la que presentan una mayor incidencia. Estas cifras son similares a las tasas (19%-24%) descritas en la población general de pacientes con FVC<sup>37</sup> y no confirman el supuesto mayor riesgo atribuido a Cifoplastia por distintas investigaciones<sup>46,83</sup>.

Adicionalmente, los estudios analizados constatan que, a pesar de la edad y fragilidad de la población tratada, la Cifoplastia con balón es un procedimiento, en general, bien tolerado por los pacientes, que muestran unos elevados índices de satisfacción y, genera una corta estancia hospitalaria.

La Cifoplastia con balón parece más segura y eficaz que la Vertebroplastia en el tratamiento de las FVC tumorales al ser capaz de reducir la pérdida de altura y el grado de deformidad cifótica y presentar una menor tasa de fugas mientras tiene una respuesta similar respecto a la reducción del dolor y la mejoría del estado funcional y calidad de vida de los pacientes<sup>56</sup>.

También en FVC osteoporóticas se ha demostrado que Cifoplastia se asocia con una significativa menor tasa de fugas de contraste<sup>58</sup>. Estos resultados se ven ratificados al establecer una comparación indirecta con la literatura existente sobre Vertebroplastia en la que se observa de manera concluyente que las tasas de fuga del contraste de cementación y las complicaciones son inferiores con el empleo de Cifoplastia<sup>84-88</sup>. Asimismo parece que la posibilidad de nuevas fracturas vertebrales es similar con ambos procedimientos<sup>84-88</sup> aunque la falta de comparaciones directas no permite asegurarlo por completo.

Comparada con el tratamiento médico habitual, la Cifoplastia logra, al menos a corto-medio plazo, un mejor control terapéutico con una reducción estadísticamente significativa del dolor y consumo de analgésicos asociado y mejora la movilidad e independencia. Por otro lado, las fracturas tratadas no muestran la progresión del colapso vertebral y la deformidad cifótica que tiene lugar en las que reciben tratamiento médico convencional<sup>57,74,89</sup> y, a corto plazo, reduce significativamente el riesgo de desarrollar nuevas fracturas en vértebras adyacentes. Asimismo, existen datos que indican que Cifoplastia disminuye la utilización de recursos sanitarios al reducir tanto la estancia hospitalaria, como el número de consultas médicas por dolor en los seis meses siguientes a su realización.

Todo ello la convierte en una tecnología prometedora y sumamente interesante desde el punto de vista clínico. Sin embargo, existen aún numerosas áreas de incertidumbre que impiden por el momento establecer de manera definitiva el papel real de la técnica en la práctica clínica. Así, aunque es evidente que Cifoplastia mejora de manera significativa tanto la altura vertebral como el alineamiento sagital espinal aún no se ha establecido la repercusión e importancia clínicas de tales efectos ni se conoce su posible influencia sobre las complicaciones médicas secundarias a las FVC. No existen tampoco datos suficientes para establecer si existe o no una asociación entre

los cambios en la anatomía espinal y variables de tanta importancia clínica como el alivio del dolor o la capacidad funcional de los pacientes. Es además evidente la notable variabilidad en los resultados de los estudios individuales en los que, por ejemplo, se observa que el porcentaje de niveles en los que Cifoplastia logra reducir el ángulo de cifosis varía entre el 11%<sup>59</sup> y el 85%<sup>64</sup>. Tal discordancia parece obedecer, no sólo, a los diferentes criterios empleados para definir el umbral de resultado<sup>60,64,67</sup> y a los métodos empleados para su estimación, (sobre los que aún no existe unanimidad), sino también, a la desigual presencia en cada estudio de factores con presumible capacidad pronóstica tales como la etiología de la fractura, la altura vertebral basal, el grado de cifosis, el nivel tratado y, la edad de la fractura, cuya importancia por el momento se desconoce. Respecto a la seguridad, caben similares incertidumbres también debidas, al menos en parte, a las limitaciones metodológicas de los estudios que, por ejemplo, no permiten asegurar si el riesgo de nuevas fracturas vertebrales tras Cifoplastia se asocia con la etiología de la FVC, si dicho riesgo es realmente similar al de la población general de pacientes con FVC o si existen otros posibles efectos adversos de la técnica tanto a corto como a largo plazo.

La literatura manifiesta falta de consenso en las posibles indicaciones de Cifoplastia y el momento apropiado para practicarla. Por el momento, los posibles candidatos a Cifoplastia son los pacientes con FVC dolorosas de origen osteoporótico o tumoral y, en este grupo, especialmente las secundarias a mieloma múltiple ya que sus características facilitan que el tejido se desplace para reducir la fractura y crear la cavidad. En otros tumores parece que las dificultades técnicas son mayores<sup>71</sup> y, desde luego, es mucho menor la experiencia clínica. En cuanto a la elección del nivel mas adecuado de tratamiento parece existir cierto grado de consenso en que debe basarse en los resultados de imagen de la resonancia magnética y, en concreto, en la presencia de edema en la región vertebral fracturada<sup>83</sup>.

Sin embargo, mientras que existen autores que consideran que la intervención sólo está indicada en pacientes con dolor intratable y refractario a tratamiento médico<sup>76</sup> o no la recomiendan en el caso de fracturas osteoporóticas simples con mínima deformidad sagital<sup>66</sup>, otros<sup>60</sup> sostienen que es el tratamiento primario de elección para las fracturas osteoporóticas.

Tampoco se ha determinado cuál es el momento óptimo para el tratamiento y mientras algunos autores no recomiendan la técnica en fracturas de edad superior a los 3 meses<sup>55,66,67</sup>, hay datos consistentes que indican que las fracturas crónicas son también candidatas para Cifoplastia ya que ésta significativamente reduce el dolor y logra restaurar, parcialmente al menos, la altura vertebral<sup>57,60,64</sup>

Dada la historia natural de las FVC<sup>89</sup> una intervención precoz puede, en teoría, proporcionar una mejor corrección de la deformidad y evitar un mayor colapso vertebral. Sin embargo, esto puede resultar no sólo en el sobre-tratamiento de pacientes que mejorarían con tratamiento conservador sino constituir un riesgo para su seguridad al someterlos a un procedimiento no exento de riesgos y complicaciones y cuya eficacia a largo plazo no se conoce con certeza.

Respecto a la seguridad, y aún teniendo en cuenta la importante influencia que pueden ejercer la edad, fragilidad y número de comorbilidades presentes en la población susceptible de tratamiento con Cifoplastia, parece posible reducir la aparición de complicaciones mediante una apropiada selección de los pacientes, el empleo de técnicas radiológicas de alta calidad durante la inserción del dispositivo, la inyección del cemento óseo en un adecuado estado de polimerización y, una adecuada formación del profesional que realiza la técnica<sup>47,49,74,83</sup>. Este último aspecto es de especial importancia ya que, aunque se realiza de manera percutánea, se trata de un procedimiento complejo que, según refiere la literatura, requiere destreza y

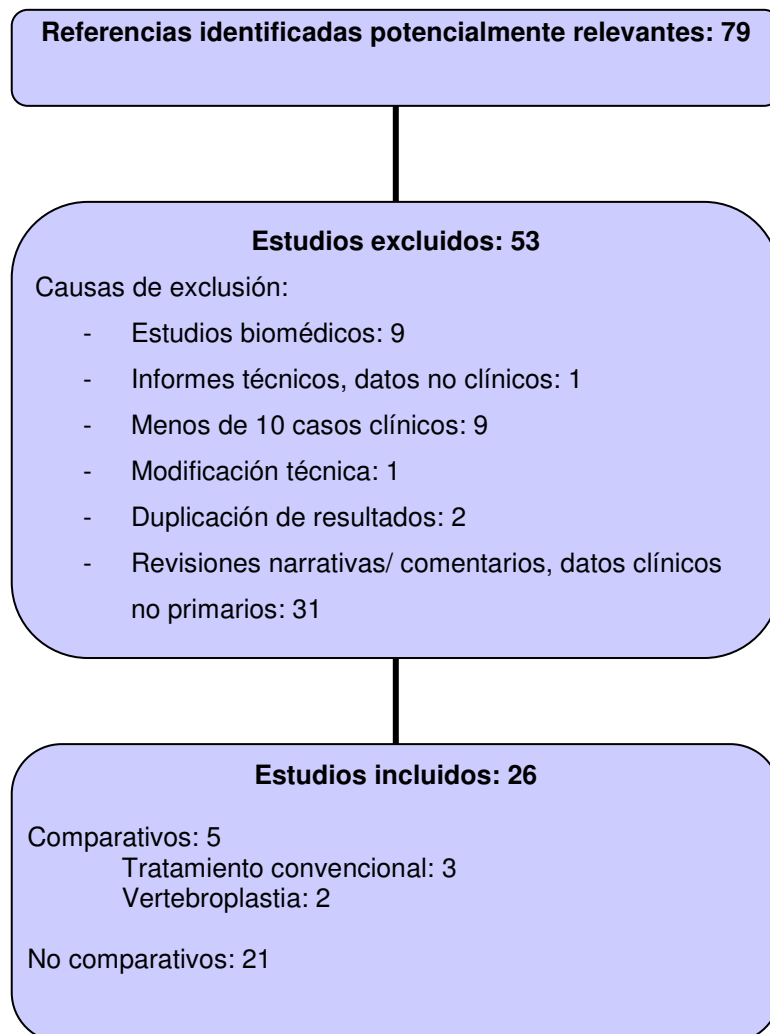
experiencia y, consecuentemente, una adecuada curva de aprendizaje para que tanto su perfil de eficacia como de seguridad puedan ser satisfactorios.

### **Limitaciones:**

El análisis de la literatura sobre Cifoplastia pone de manifiesto diversas limitaciones que dificultan la extrapolación de los resultados a la práctica clínica. Entre ellas destacan, por un lado, la falta de comparaciones directas con Vertebroplastia de las que puedan derivarse resultados concluyentes. Por otro, la escasa calidad metodológica de muchos de los estudios realizados que están afectados por reconocidas causas de sesgo como son la escasa descripción de los criterios empleados en la selección de los pacientes y su falta de homogeneidad al incluirse fracturas de diferentes características, etiología, localización y estadio evolutivo; su reducido tamaño muestral; la escasa descripción de los tratamientos concomitantes; la combinación de Cifoplastia con otras medidas terapéuticas siendo casi imposible identificar la contribución diferencial de cada técnica en el resultado; la falta de medidas estándar y la subjetividad de algunas de las variables resultado; la ausencia de enmascaramiento en la evaluación de resultados; la variabilidad y limitada duración de los periodos de seguimiento; la falta de identificación de las pérdidas y sus causas; y, la escasa calidad en la descripción de los resultados<sup>51,52,90,91</sup>. Dicha heterogeneidad y limitaciones son asimismo responsables de la imposibilidad de realizar una estimación definitiva del efecto global de Cifoplastia ya que no todos los estudios analizan las mismas variables de interés y no todos describen los resultados cuantitativamente y de una manera comparable. Las variables de resultado son numerosas, en muchos casos no están estandarizadas tanto respecto a su definición como a los instrumentos- no siempre validados- empleados para su evaluación y, en ocasiones, son incluso inadecuadas al estar sometidas a sesgos de recuerdo. Por último, otro problema es la posibilidad de un sesgo de publicación, posibilidad que no podemos descartar por completo a pesar de los esfuerzos realizados.

Sin embargo y aún siendo conscientes de los problemas mencionados, en esta revisión se ha considerado no limitar el ámbito del análisis a estudios que cumplieren estrictos criterios metodológicos ya que eso supondría ignorar la realidad de la implantación clínica de Cifoplastia<sup>81,92</sup>. Además, se ha estimado que este proceder podría ser útil no sólo para evaluar los resultados reales de la técnica sino también para identificar aspectos poco o incompletamente analizados y que pudieran constituir la base de nuevas áreas de investigación metodológicamente apropiada.

**Figura 9.** Selección de los estudios y proceso de inclusión



**Tabla 8.** Descripción de las series clínicas

Autor	Diseño/ Etiología FVC	Nº pacientes (niveles)	Edad FVC	Seguimiento meses	Dolor	Altura Vertebral	Cifosis	Calidad vida/ capacidad funcional
Wong <sup>77</sup> 2000	R/ O	85 (143)	NC	5	Mejor: 94%. Peor: 1 paciente	Pre: 79%± 22% /Post: 99%±13%	NC	NC
Garfin <sup>78</sup> 2001	R/ O	340 (603)	NC	18	Mejora:90%	Rg. anterior: de 83±14% a 99±13% P< 0.01 Rg. media: de 76±14% a 92±11% P<.05 Rg. posterior: de 74±12% a 88±14% P<.05	NC	Mejora: 90%
Lieberman <sup>63</sup> 2001	P/ O-T (M)	30 (70)	5,9 m.	6,7	Mejora:100%	% medio altura perdida restablecida: 35% altura media ganada: 2,9 mm	NC	SF- 36: mejoría significativa excepto en salud global y rol emocional
Lane <sup>6</sup> 2002	R/O	17 (33)	NC	NC	Alivio >50%: 85% pacientes.	NC	NC	NC
Theodorou <sup>68</sup> 2002	P/O	15 (24)	14 sem.	6-8	Post: Mejora 100% pacientes 6-8 meses: 93%	Pre 78,6±15,6% / Post 91,5±11% P=0,00 % restauración: Rg. anterior: 52±32,2% P<0.0001 Rg. media: 65,7±36,2% P<0,0001 Rg. posterior: 53,4±49,1% P<0,0001	Pre: 25,5±10° Post:15,6±6,7° P= 0,000	NC
Coumans <sup>70</sup> 2003	P/O-T (M)	78 (188)	7 m.	18	EVA (0-10): Pre: 7/ Post: 3,2 P<0,0001 Final seguim: 3,4 P<0,0001	NC	NC	SF-36: mejoras significativas salvo salud global. ODI: Pre 48/Post



								35 P<0.01.
<b>Garfin<sup>55</sup> 2003</b>	P/O	155 (214)	18 sem.	hasta 24	EVA (0-20)  Pre: 15,2±4  2 años: 5,9±6,1 P<0.01	Rg. anterior:% pérdida  Pre:-31.9±20.4 /Post: -26.9±17.5 P<.01  % restauración: -13.3±94.1 NS  Rg. media: % pérdida  Pre:-29.5±18.4 / Post: -22.3±17% P<.01  % restauración: 38.2±105.5 P<.01	NC	Índice funcionalidad espalda Pre: 1.4±0.7/2 años: 0.4±0.6 P<.01  SF-36: A los 2 años mejoría significativa en todas las subescalas.
<b>Ledlie<sup>62</sup> 2003</b>	R/O-T (Mx)	96 (133)	2.4 m.	12	EVA (1- 10) Pre: 8.6/ Post: 2,7 P<0.001 Final seguim: 1,4 P< 0.001	% altura estimada: Pre: Anterior: 66%, Media: 65% 1 año: Anterior: 85%, Media: 90% P< 0.01	NC	Deambulaci3n: recuperaci3n significativa en todos los pacientes.
<b>Lieberman<sup>71</sup> 2003</b>	NC/ T (MMx)	63 (264)	NC	M:4.5 Mx: 1	EVA (0-10) Pre: 6.18/ Post: 2.84 P<0,0001	NC	NC	SF- 36 mejoría significativa excepto en salud global y rol emocional
<b>Phillips<sup>45</sup> 20 03</b>	P/ O	29 (61)	3.8 m.	12	EVA (0- 10) Pre: 8.6/Post: 2.6 P<0,001 1 año: 1 P< 0,004	NC	Pre: 17.5° Post: 8.7° P< .0001	Mejoría: 29 pacientes. Restablecimiento funci3n: 18
<b>Wilhelm<sup>69</sup> 2003</b>	P/ O	34 (56)	9,7 sem.	6	EVA (0-100) Pre: 64±4/ Post: 21±5 P< 0.001	NC	Pre: 11.5° Post: 5° P=0,003	Karnofsky: Pre:40% (32-70) Post: 70% (52-80) P<0,001
<b>Berlemann<sup>64</sup></b>	R/ O	24 (27)	1 m.	12	EVA (0-10)	NC	Reducci3n:	NC

<b>2004</b>					Pre:8.3±1.8/Post:3,48±2.3 P<.01 1año:1.5±1.8 P<0.001		8±4.7 <sup>º</sup> Reducción %: 47.7±24.6%	
<b>Crandall<sup>60</sup> 2004</b>	P/ O	47 (86)	<10 s: 40 >4 m: 46	18	EVA (0-10) <10 s:Pre 7,3±2,1/Post4,3±2,7 P<0,001 >4 m:Pre 7,3±1.6/Post4,3±2,3 P<0,001	<10 s. Pre:58% estimada/Post: 86% P<0.001 >4 m. Pre:56% estimada/Post: 79% P<0,001 Diferencia entre grupos: P=0,01	<10 s. Pre: 15 <sup>º</sup> Post:8 <sup>º</sup> . P<0,001 >4 m:Pre: 15 <sup>º</sup> , Post:10 <sup>º</sup> . P<0.001 NS entre grupos.	NC
<b>Fribourg<sup>79</sup> 2004</b>	R/ O	38 (47)	NC	8	NA	NA	NA	NA
<b>Gaitanis<sup>61</sup> 2004</b>	P/ O-T	32 (61)		18	EVA: Pre: 8,5/Post: 2,5cm P=0.001	<u>Rq. Anterior:</u> Pre: 22.4mm/Post:26.8 P=.001 % restitución 49% (0-92,9%) <u>Rq. Media:</u> Pre: 22.1mm/Post: 27 P=0.001 % restitución 51.7% (0-91%)	Pre: 15.8 <sup>º</sup> Post: 7.9 <sup>º</sup> . P=0.001	<u>ODI</u> Pre: 60/1 mes: 28.3 P=0,001 Caminar independiente: 100% (8/8)
<b>Grohs<sup>65</sup> 2004</b>	R/ O-T	101 (101)	≤ 3 m.	12	EVA (0-10): Pre: 7,2/Post: 2,5	Aumento hasta el 90% del valor normal estimado	Pre:12 <sup>º</sup> Post: 7 <sup>º</sup>	<u>ODI</u> Pre:60 Post: 26 P<0,05
<b>Harrop<sup>80</sup> 2004</b>	R/ O	115 (225)	NC	11	NA	NA	NA	NA
<b>Heini<sup>66</sup> 2004</b>	R/ O	24 (27)	NC	12	Mejoría 23 pacientes	NC	Reducción media de 8 <sup>º</sup> ó 47%	NC
<b>Hillmeier<sup>72</sup> 2004</b>	P/ O-T	99 (173)	<1 m: 20	12	EVA columna vertebral (0- 100): Mejoría: 87% casos	Aumento medio: 16% FV Osteoporóticas: 11%	NC	Mejora función: 87% casos
<b>Masala<sup>75</sup> 2004</b>	P/ O-T	16 (16)	NC	NC	EVA (0-10) Pre: 8.2/Post: 2.4 P<.05	NC	NC	NC

<b>Rhyne<sup>73</sup> 2004</b>	R/O	52 (82)	31 sem.	9,25	EVA Pre: 9,16/Post: 2,91 P<0.05	<u>Rg. Anterior:</u> Pre: 19,6 mm/Post:24,2 P<0,05 <u>Rg. Media:</u> Pre:16.8 mm/Post: 20,7 P< 0,05 <u>Rg. Posterior:</u> Pre: 25,8 mm/ Post: 26,1 NS	Pre: 22.5°, Post: 19.1° P< 0.05 Reducción media:14%	Roland- Morris: Pre: 19,3 (12- 23), Post: 8,1 (1- 20) P<0,05
--------------------------------	-----	---------	---------	------	------------------------------------	---	---	---

\*Edad media estimada FVC. P: Prospectivo, R: Retrospectivo, O: Osteoporosis. T: Tumoral. M: Mieloma Múltiple. Mx: Metástasis. NC: no consta. NA: no aplicable

**Tabla 9.** Descripción de los estudios comparativos

Autor	Diseño/ Etiología  FVC	Pacientes (niveles)  C:20 (35)	Edad FVC*	Seguimiento	Dolor	Altura Vertebral	Cifosis	Calidad vida	Fuga	Efectos adversos	Nuevas FV
<b>Weisskop f<sup>59</sup>2003</b>	Retrospectivo CF: Osteoporosis Tumoral TMC: Osteoporosis	CF 22 (37) C:20 (35)	> 3m	3 m.	Reducción media intensidad dolor: CF:81,5±27,9%; C: 41,6±35,5% P<0,0001	NC	11% niveles media global de 1,8°.	NC	14%	NC	ninguna
<b>Kasperk<sup>57</sup> 2004</b>	Prospectivo Osteoporosis	CF 40 (72) C 20 (33)	>12m	6 m.	EVA validada dolor espalda: CF: Pre: 26,2±2 Post: 44,2±3,3 C: Pre: 33,6±4,1 Post: 35,6±4,1 P=0,007	CF: Pre: 59,3±1,7 Post: 65,3±1,2 C: Pre: 63,3±2,2 Post: 58,0±2,2 P<0,001	CF: Pre: 8,7±0,8 Post: 8,3±0,9 TMC: Pre: 7,1±1,2 Post: 12,0±1,1 P<0,001	Cuest. EVOS CF: Pre: 43,8±2,4 Post: 54,4±2,7 TMC: Pre: 39,8±4,5 Post: 43,8±4,6 P=0,031	9,7%	Ninguno	CF: 12,5% C: 30%
<b>Komp<sup>74</sup> 2004</b>	Prospectivo Osteoporosis	CF 21 (21) C:19 (19)	1 m	6 m.	EVA (0-100): CF: Pre: 91 (80-100) Post: 25 (0-30) C: Pre: 91 (80-100) Post: 83 (35- 100) P<0,05	CF:11 niveles aumento hasta 2/3 del nivel adyacente. 10 niveles aumento del 50% C: 16 niveles mayor	NC	NC	9,7%	CF: 2 casos perforación lámina fracturada C: Cambio régimen de medicación en 10 casos. Intolerancia/dificulta des con corsés: 9 casos.	CF: 33% C: 58%

						deformidad					
<b>Fourney<sup>56</sup> 2003</b>	Retrospectivo Tumoral	CF 15 V:34	3,2 m.	4.5 m.	Alivio dolor EVA Completo: V:8, C:1 Mejora: V: 22, C: 11 Igual: V: 3 ,C: 1 Peor: V: 0, C: 0 Sin datos: V: 2, C: 2	Altura restaurada: 4,5± 3,6 mm P=0.01 vs. basal % restauración: 42±21	Pre: 25.7± 9.7° Post: 20.5±8.7° P=.001	Mejora funcional NS	CF: 0 V:9,2%	CF: Exacerbación ICC previa. V: Paraplejia a los 13 días por metástasis progresiva epidural.	No especifica por técnica
<b>Phillips<sup>58</sup> 2002</b>	Prospectivo Osteoporosis	20 (20)	4,5 m.	NA	NA	NA	NA	NA	CF:60% V:100%	NA	NA

\*Edad media estimada FVC. NC: no consta. NA: no aplicable

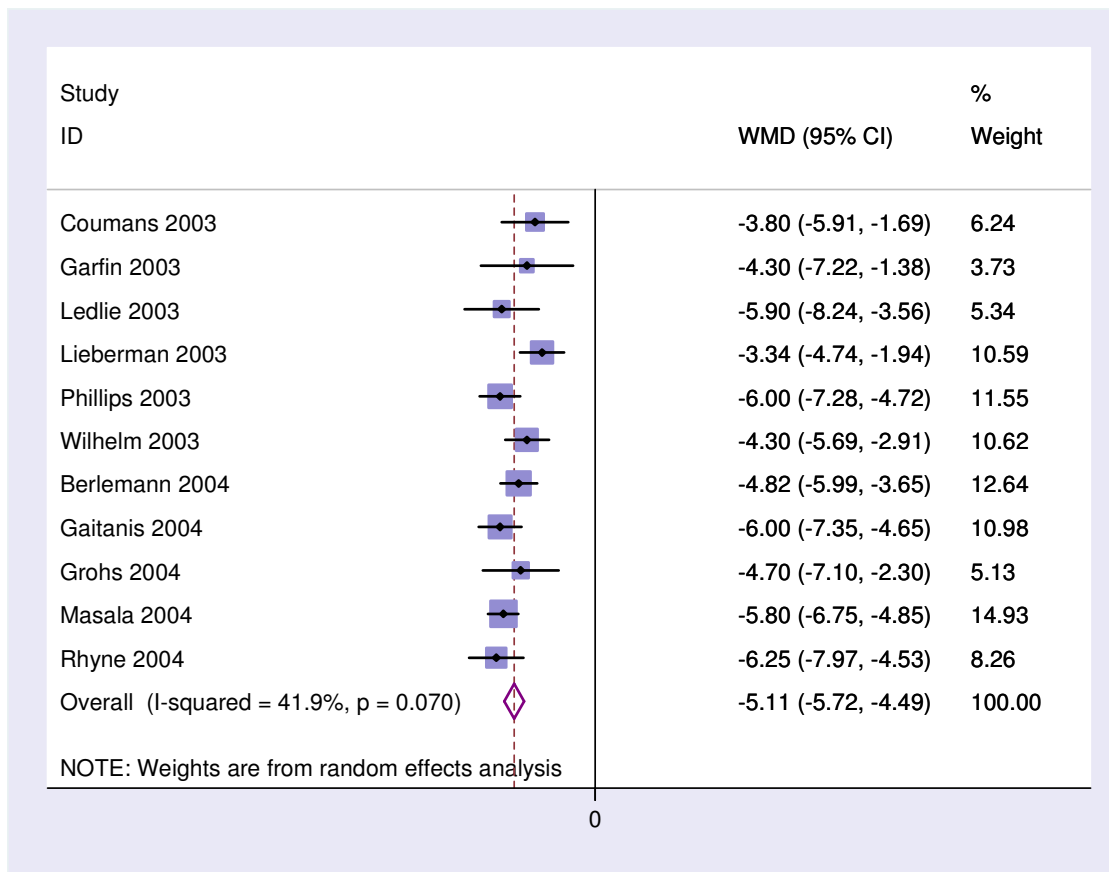
**Tabla 10.** Resumen de la evaluación de la calidad de los estudios no comparativos

	<b>Número de estudios (referencias)</b>
<p><b>Sesgos de selección</b></p> <p>¿El estudio está basado en una muestra representativa seleccionada de una población relevante?</p> <p>Casos consecutivos</p>	<p>Sí: 15<sup>55,62-64,67-70,72,75,79,80</sup></p> <p>NC: 6<sup>65,66,71,76-78</sup></p> <p>Sí: 9<sup>60,61,63,67,69,70,73,79,80</sup></p> <p>NC: 12<sup>55,64-66,68,71,72,75-78</sup></p>
<p><b>Sesgos de realización</b></p> <p>Presencia de cointervención</p>	<p>Sí: 8<sup>60,62-64,68,70,75,77,79,80</sup></p> <p>No: 13<sup>55,61,65-67,69,71-73,75-78</sup></p>
<p><b>Sesgos de detección</b></p> <p>Análisis antes/después</p> <p>Evaluación de la independencía o el cegado</p> <p>Resultados validados/objetivos evaluados</p>	<p>Sí: 21<sup>55,60-73,75-80</sup></p> <p>Sí: 4<sup>55,67,72,73</sup></p> <p>No: 1<sup>62</sup></p> <p>NC: 16<sup>60,61,63-66,68-71,75-80</sup></p> <p>Sí: 18<sup>55,60-73,75,79,80</sup></p> <p>NC:3<sup>76-78</sup></p>
<p><b>Sesgos de desgaste</b></p> <p>Seguimiento ≥80% de los pacientes</p>	<p>Sí: 6<sup>63,64,68,73,79,80</sup></p> <p>No:6<sup>55,61,62,67,70,72,78</sup></p> <p>NC:9<sup>60,65,69,71,75-78</sup></p>

**Tabla 11.** Resumen de la evaluación de la calidad de los estudios comparativos

	Weisskopf et al. <sup>59</sup>	Kasperk et al. <sup>57</sup>	Komp et al. <sup>74</sup>	Fourney et al. <sup>56</sup>
<b>Diseño</b>	Análisis retrospectivo	Cohorte prospectiva controlado	Cohorte prospectiva	Análisis retrospectivo
<b>Criterios de inclusión/exclusión especificados</b>	No	Si	Si	Si
<b>Grupos similares al basal</b>	No	Si	Si	No
<b>Tratamiento concomitante especificado</b>	No	Si	No	Si
<b>Evaluación independiente de resultados</b>	NC	NC	NC	Si
<b>Análisis de intención de tratar</b>	NC	Si	No	NC
<b>Perdidas [%]</b>	NC	Si (0)	Si (10%)	Si (84%)

**Figura 10.** Resultados del meta-análisis. Escala Visual Analógica (EVA). Cambios en la escala del dolor frente al basal.



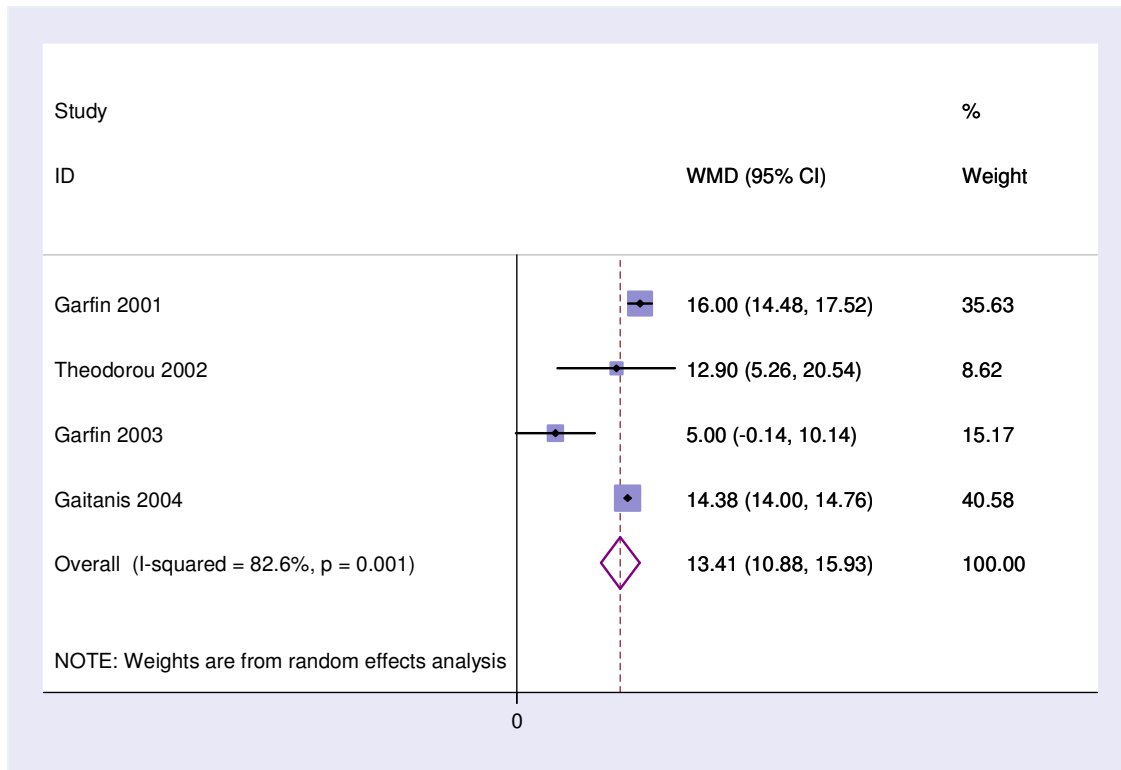


**Tabla 12.** Eficacia de la Cifoplastia con balón. Estudios no comparativos

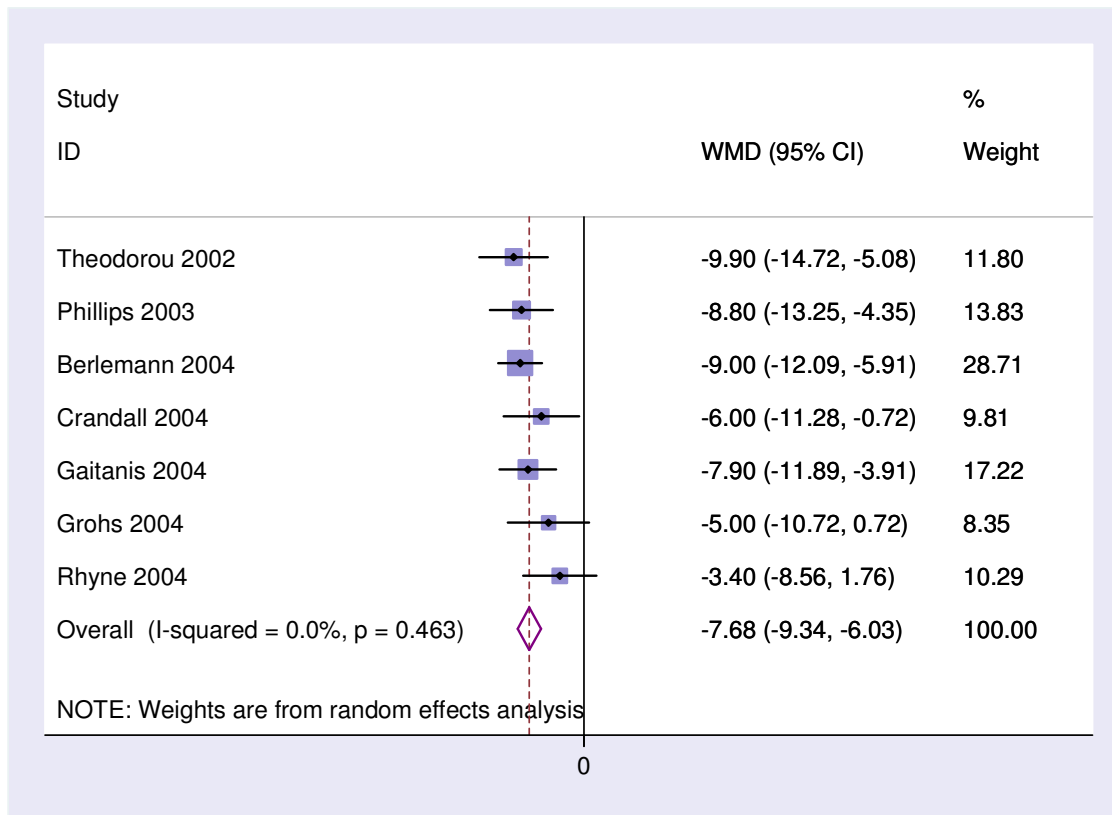
	Nº estudios/ pacientes-niveles	Test heterogeneidad, p-valor	Tamaño del efecto DPM (IC 95%), p-valor
<b>Dolor:</b>			
<b>Puntuación EVA</b>			
<b>Basal-Postoperatorio</b>	11 <sup>55,61-65,67,69,70,73,75</sup> / 665	$\chi^2$ : 17,2; 0,07	-5,11 (-5,72, -4,49); 0,000
<b>Basal-1 año</b>	5 <sup>55,62,64,67,70</sup> /378	$\chi^2$ : 38,85; 0,00	-6,10 (-7,47, -4,48); 0,000
<b>Basal-2 años</b>	1 <sup>55</sup> /100		-9,3 (-10,65, -7,94); 0,000
<b>Ingesta de opiáceos</b>	1 <sup>60</sup> /47		-1,8 (-2,77, -0,89); 0,000
<b>Interferencia AVD</b>	1 <sup>55</sup> /100		-11,3 (-13,09, -8,69); 0,000
<b>Días encamado</b>	1 <sup>55</sup> /100		-6,8 (-9,57, -4,02); 0,000
<b>Altura vertebral:</b>			
<b>Aumento altura %</b>			
<b>Región anterior</b>	4 <sup>55,61,68,78</sup> /784	$\chi^2$ : 17,2; 0,001	13,41 (10,9, 15,9); 0,001
<b>Región media</b>	3 <sup>55,61,78</sup> /760	$\chi^2$ :12,06; 0,002	14,56 (12,4, 16,7); 0,002
<b>Región posterior</b>	2 <sup>62,78</sup> /639	$\chi^2$ 13,06; 0,000	18,52 (9,7, 27,3); 0,000
<b>Restitución %</b>			
<b>Región anterior</b>	2 <sup>55,68</sup> /132	$\chi^2$ 0,35; 0,55	37,48 (-3,5, 78,5); 0,07
<b>Región media</b>	2 <sup>55,68</sup> /132	$\chi^2$ 0,47; 0,49	46,08 (2,4, 89,8); 0,039
<b>Región posterior</b>	1 <sup>68</sup> /24		20,31(10,6, 29,7); 0,000
<b>Deformidad Cifótica:</b>			
<b>Ángulo de Cobb (°)</b>	7 <sup>60,61,64,65,67,68,73</sup> /430	$\chi^2$ 5,65; 0,46	-7,68 (-9,34, -6,03); 0,00
<b>Reducción (%)</b>	2 <sup>64,68</sup> /51	$\chi^2$ 0,24; 0,6	57,8 (30,7, 84,8); 0,00

DPM: Diferencia ponderada de medias, AVD: Actividad de vida diaria

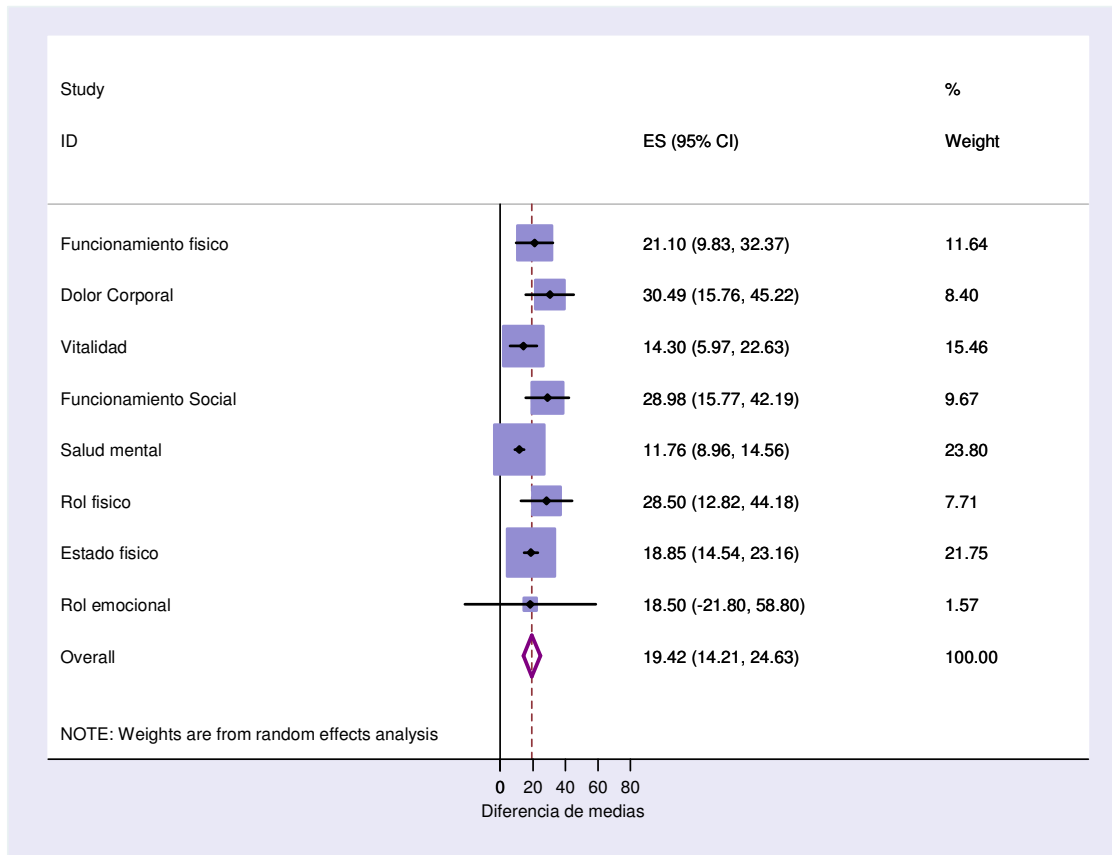
**Figura 11.** Resultados del meta-análisis. Diferencia de medias en la altura vertebral antes y después de la Cifoplastia con balón, en la región anterior del cuerpo de la vértebra.



**Figura 12.** Resultados del meta-análisis. Alineamiento sagital espinal. Cambios en los valores absolutos del ángulo de Cobb frente al basal (°).



**Figura 13.** Resultados del meta-análisis. Cambios en las subescalas de SF-36.



**Tabla 13.** Cifoplastia vs. Tratamiento médico estándar: Variables de Eficacia

Variable	Estudios aportan datos	Tratamiento médico estándar (n)	Cifoplastia (n)	Tamaño del efecto (IC 95%); P-valor
<b>Dolor:</b>				
<b>Reducción intensidad (%)</b>	3 <sup>57,59,74</sup>	(59)	(83)	DPM: 55,6 (39 ,72); P<0,001
<b>Necesidad de opiáceos</b>	1 <sup>57</sup>	Basal: 14/20 Post: 13/20	Basal: 27/40 Post: 22/40	OR: 2,95 (0,31, 28); P=0,3
<b>Nº visitas por dolor</b>	1 <sup>57</sup>	8,6/ paciente	3,3/paciente	DPM:-5,3 (-5,35, -5,25); P<0,001
<b>Altura vertebral</b>	1 <sup>57</sup>	(33 niveles) -8,2±1,3%	(72 niveles) 12,1±2,3%	DPM: 20,3% (15,1, 25,5); P<0,0001
<b>Ángulo de Cobb (°)</b>	1 <sup>57</sup>	(33 niveles) 12,0±1,1	(72 niveles) 8,3±0,9	DPM:-3,7 (-6,48, -0,91); P<0,001
<b>Calidad de vida: Cuestionario EVOS</b>	1 <sup>57</sup>	4±8,2	10,6±1,1	DPM: 6,60 (-8,42; 21,6); P<0,0001
<b>Nuevas FVC</b>	2 <sup>57,74</sup>	(39)	(61)	OR: 0,35 (0.14, 0,88); P=0,003
<b>Días hospitalización</b>	1 <sup>59</sup>	(20) 20,4 ±13,5	(22) 10,4±7,4	DPM: -10 (-16,7, -3,3); P=0,003

Cambios en la altura vertebral, ángulo de Cobb, calidad de vida, días de hospitalización se expresan como media ± desviación estándar.

DPM (Diferencia ponderada de medias) se expresa como media con un IC95%

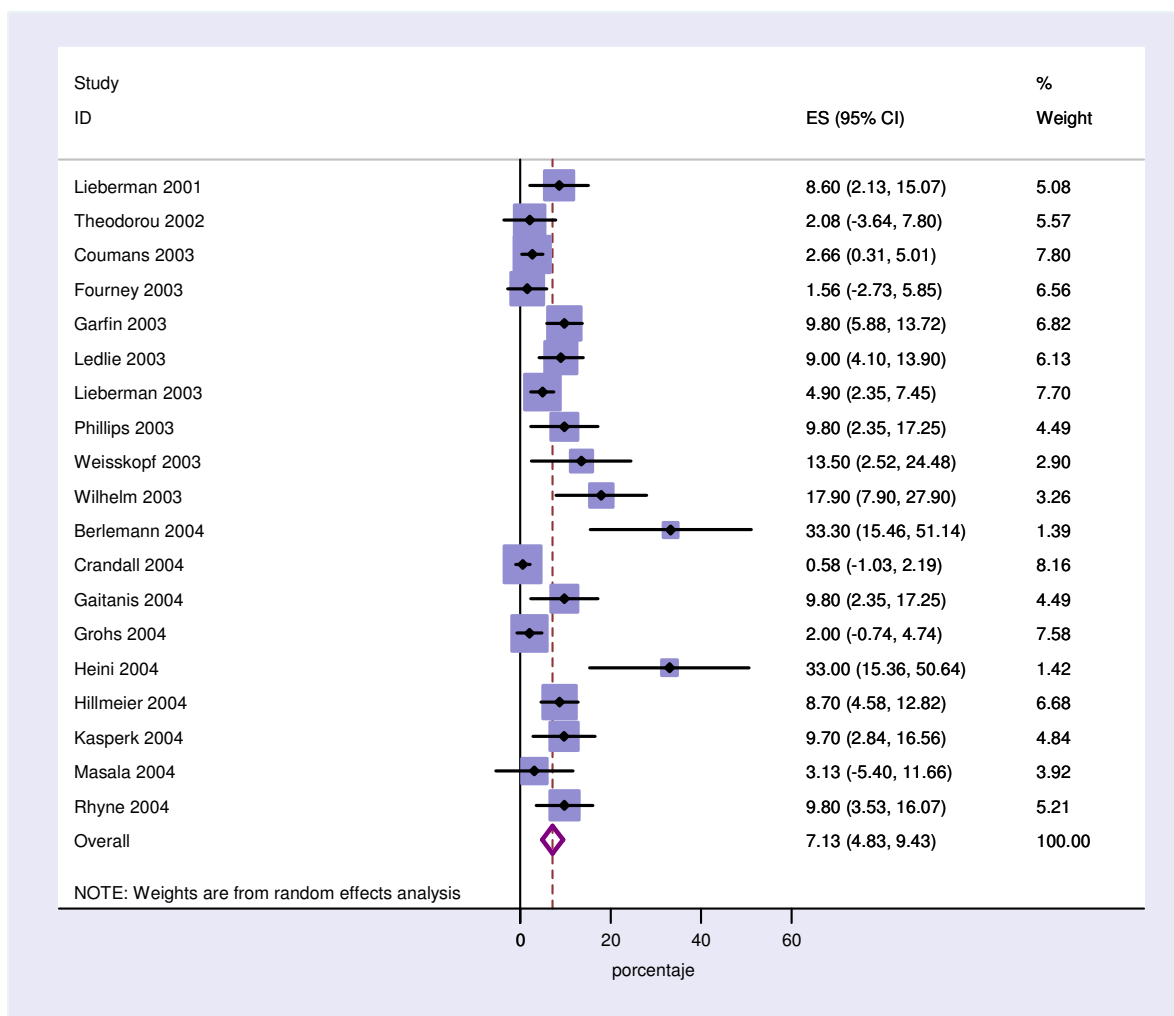
OR: Odds Ratio

**Tabla 14.** Estudios no comparativos. Seguridad de la Cifoplastia con balón.

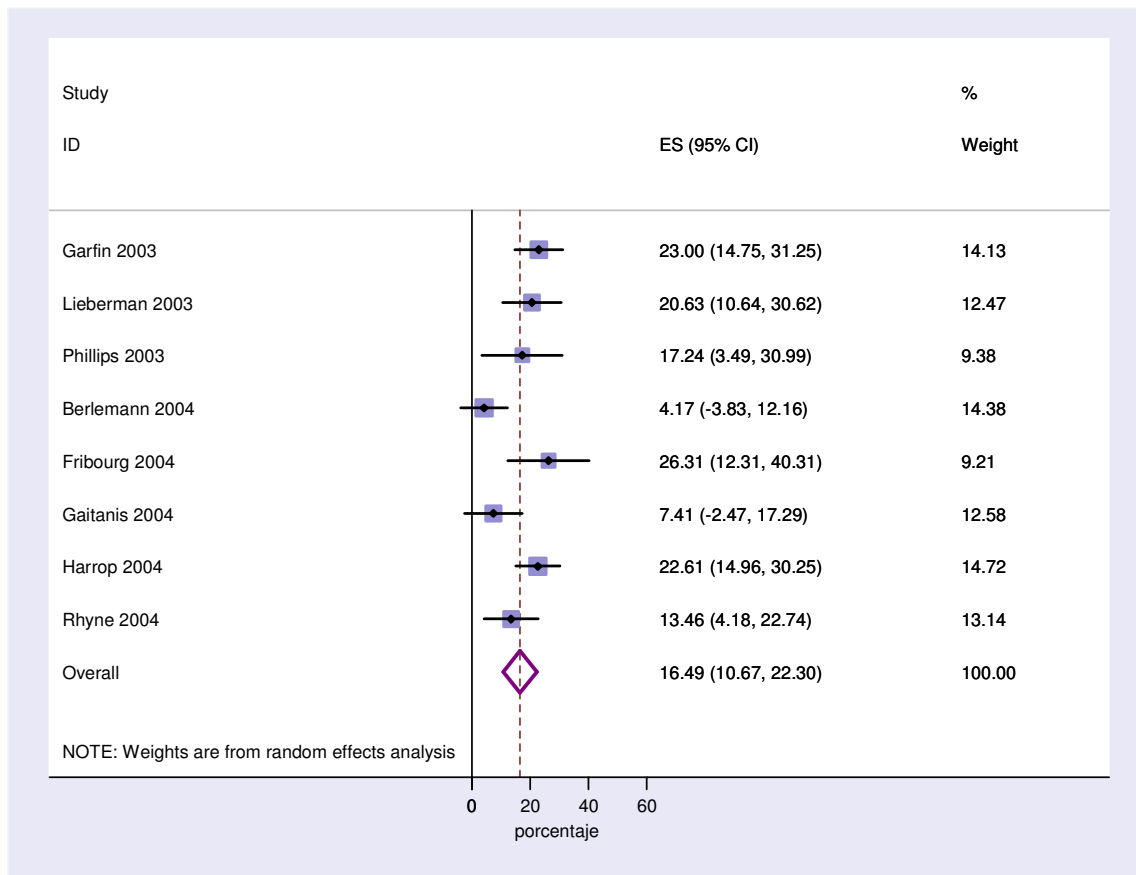
<b>Autor</b>	<b>Fuga</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Nuevas FVC</b>
<b>Wong<sup>77</sup> 2000</b>	NC	Infarto espinal TEP	NC
<b>Garfin<sup>78</sup> 2001</b>	NC	Fiebre e hipoxia transitorias, Hematoma epidural, Pérdida parcial motora, Sde. cordón anterior	NC
<b>Lieberman<sup>63</sup> 2001</b>	8,6%	Fx costales 2, IAM 1	NC
<b>Lane<sup>76</sup> 2002</b>	NC	Ninguna	NC
<b>Theodorou<sup>68</sup> 2002</b>	Ninguna	Ninguna	NC
<b>Coumans<sup>70</sup> 2003</b>	2,7%	IAM 1	NC
<b>Garfin<sup>55</sup> 2003</b>	10%	Fx costal 1, Arritmia1	11,5%
<b>Ledlie<sup>62</sup> 2003</b>	9%	Insuficiencia Respiratoria TEP	NC
<b>Lieberman<sup>71</sup> 2003</b>	< 5%	NC	21%
<b>Phillips<sup>45</sup> 2003</b>	9,8%	IAM, Arritmia, Retención urinaria	17%
<b>Wilhelm<sup>69</sup> 2003</b>	17,8%	Lesión transitoria de L2	NC
<b>Berlemann<sup>64</sup> 2004</b>	33%	Hemorragia digestiva	4%
<b>Crandall<sup>60</sup> 2004</b>	Ninguna	Arritmia	NC
<b>Fribourg<sup>79</sup> 2004</b>	NA	NA	26%
<b>Gaitanis<sup>61</sup> 2004</b>	9,8%	Fiebre transitoria	7,4%
<b>Grohs<sup>65</sup> 2004</b>	2%	NC	11%
<b>Harrop<sup>80</sup> 2004</b>	NA	NA	23%
<b>Heini<sup>66</sup> 2004</b>	33%	Ninguna	NC
<b>Hillmeier<sup>72</sup> 2004</b>	9%	Hemorragia epidural, Lesión medular transitoria	NC
<b>Masala<sup>75</sup> 2004</b>	Ninguna	Ninguna	NC
<b>Rhyne<sup>73</sup> 2004</b>	9,8%	Ninguna	13,5%

NC: no consta. NA: no aplicable

**Figura 14.** Cifoplastia con balón. Análisis de las fugas de cemento.



**Figura 15.** Estudios no comparativos. Incidencia de nuevas fracturas vertebrales.





**4. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ABLACIÓN  
TRANSURETRAL CON AGUJA EN EL TRATAMIENTO DE LA  
HIPERTROFIA BENIGNA DE PRÓSTATA SINTOMÁTICA:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.**

## 4.1 Introducción

La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) constituye una de las patologías más comunes de la población masculina<sup>93-96</sup>. La HPB se asocia a síntomas del tracto urinario inferior que interfieren con las actividades de la vida diaria y los patrones del sueño, reduciendo significativamente la calidad de vida<sup>94,96</sup>, y genera una importante carga económica, tanto directa como indirecta, a la sociedad<sup>95,97</sup>. Se espera que dicho coste económico aumente en el futuro debido a la longevidad de la población y a una mayor demanda del tratamiento<sup>95,98,99</sup>.

Las opciones terapéuticas de la HPB sintomática son farmacológicas y quirúrgicas<sup>93,94,98,98,99</sup>. El tratamiento médico a menudo constituye la terapia inicial preferida por los pacientes y profesionales de salud<sup>95,99,100</sup>. Sin embargo, no es efectivo en todos los pacientes y algunos deben abandonarlo por la presencia de efectos adversos<sup>94,99</sup>. En cuanto a las terapias quirúrgicas, la Resección Transuretral (RTU) constituye la principal intervención de la HPB, hasta el punto de ser considerado el procedimiento estándar<sup>94,95,98</sup>.

Sin embargo, la RTU no es apropiada para el tratamiento de ciertos casos, se asocia con una tasa de morbilidad relativamente elevada y no tiene éxito en todos los pacientes<sup>93,94,101</sup>. Adicionalmente, sus elevados costes económicos constituyen un notable problema para los proveedores de cuidados en salud<sup>95,97</sup>.

Recientemente se han desarrollado procedimientos menos invasivos como la Ablación Transuretral por Aguja (TUNA) para el tratamiento de la HPB. El sistema TUNA consiste en un generador de radiofrecuencia, un sistema óptico y electrodos monopolares desechables. El sistema aplica energía de radiofrecuencia de bajo nivel (460 kHz) directamente en el tejido hiperplásico para producir su necrosis selectiva,

mientras se preservan la uretra y otras estructuras limítrofes<sup>102,103</sup>. El procedimiento fue utilizado por primera vez en 1993<sup>102</sup>.

TUNA se plantea como una posible alternativa al tratamiento convencional –en particular RTU- para la HPB sintomática y esta siendo cada vez más empleada en la práctica clínica<sup>95</sup>. Sin embargo, aunque existen datos que indican que puede ser una buena opción terapéutica<sup>102,104,105</sup>, no existen hasta el momento conclusiones fundadas acerca de su eficacia y seguridad a largo plazo<sup>94,98,106-109</sup>, y es considerada por diferentes autores e instituciones como una técnica en fase de investigación<sup>106,108-110</sup>.

En consecuencia, este estudio pretende analizar los datos existentes sobre la eficacia y la seguridad de TUNA para el tratamiento de la HBP sintomática así cómo su papel entre las modalidades terapéuticas disponibles en la actualidad.

## 4.2 Métodos

Para la identificación de los estudios, se realizó una revisión sistemática de la literatura<sup>13</sup>, sin restricciones de idioma, hasta Enero de 2005 en las siguientes bases de datos: Medline; CINAHL, CC Search Life/Clin, Pollution & Toxicology, The Cochrane Library, British Library Inside Conference, Serline, Biomedical Journals, Mediconf: Medical Conferences and Events, ISI proceedings. La estrategia de búsqueda ha sido: #1 (prostat\*) #2 (hyperplas\*) OR (benign\*) OR (BPH), #3 (transurethral needle ablation) OR (TUNA) OR (transurethral) OR (needle) OR (ablat\*). Se realizó una revisión manual de las listas de referencia de los estudios incluidos y se contactó con expertos en el campo. Sin embargo, no se estableció contacto con la industria.

**Selección de estudios:** Para la inclusión, se consideraron los siguientes criterios<sup>10,50,111</sup>: a) Diseño: estudios realizados en 10 o más casos y que aporten datos clínicos primarios relevantes. Dado que el objetivo es analizar la evidencia clínica disponible sobre TUNA no se establecen otras limitaciones incluyéndose tanto diseños experimentales como observacionales; b) Población: pacientes con HPB sintomática; c) Intervención: TUNA; d) Comparador: cualquier procedimiento médico/ quirúrgico; e) Medidas de resultado: Los estudios deben incluir información cuantitativa de, al menos, una de las siguientes variables de interés primario: índice de síntomas, puntuación de calidad de vida, tasa de flujo urinario (Qmax), volumen residual post-miccional (PVR), presión del detrusor a flujo máximo, necesidad de nuevas intervenciones terapéuticas y efectos adversos. El uso de recursos sanitarios se incluyó como variable secundaria. Dos revisores independientes realizaron la selección de estudios y la extracción de los datos. Un tercer evaluador comprobó los resultados extraídos. En caso de discrepancias se resolvieron por consenso entre el equipo investigador.

Análisis de la calidad metodológica: Se evaluó para cada estudio usando recomendaciones previamente validadas<sup>13</sup>.

**Análisis de datos:** Para obtener una medida global del efecto de TUNA sobre las variables de interés se han utilizado técnicas de meta-análisis mediante el software Intercooled Stata 8 (StataCorp LP Texas USA 1984-2005). Se realizó una combinación cuantitativa de los resultados cuando los estudios mostraron analogía en términos de tipo de intervención y homogeneidad clínica. Se utilizó como definición de homogeneidad clínica que los estudios hubieran prefijado y definido claramente tanto los criterios de inclusión en el estudio como las medidas de resultados<sup>53</sup>. Se realizó un meta-análisis utilizando un modelo de efectos aleatorios. Las variables dicotómicas se analizaron mediante la Odds Ratio (OR) (con intervalo de confianza del 95%) o se expresan como proporciones con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Las continuas se expresan como la diferencia de medias (con intervalo de confianza del 95%) entre los valores pre y post-tratamiento en los diferentes momentos de evaluación estimando la diferencia de varianzas mediante fórmulas estándar<sup>54</sup>. Cuando el estudio original sólo facilitaba la media de una variable continua, la desviación estándar se ha imputado a partir de la ponderación de las desviaciones estándar de dicha variable en otros estudios<sup>54</sup>.

Habitualmente, se calculó la diferencia de medias como la diferencia ponderada de medias (DPM). Sin embargo, empleamos la diferencia de medias estandarizada (DMS) en aquellos casos, como la valoración de los síntomas, en los que los estudios originales diferían en el sistema empleado para medir una variable de interés primario.

La heterogeneidad estadística se analizó mediante el estadístico  $\chi^2$  con un p valor <0,05. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de ciertas

características metodológicas, tales como el diseño del estudio, sobre la estimación del efecto global.

Asimismo se estimaron la reducción absoluta del riesgo y el número necesario a tratar (NNT). Se calculó el NNT utilizando el programa Visual Rx, accesible por Internet ([www.nntonline.net](http://www.nntonline.net)).

En los casos en que, debido a las características de los estudios o su forma de expresar los resultados, era imposible practicar técnicas de meta-análisis se realizó un análisis individual.

Los resultados se han calculado sobre la población inicial de cada estudio siempre que ha sido posible y se han considerado significativos a un valor de  $p < 0,05$ .

### 4.3 Resultados

Tras eliminar las redundancias debidas al empleo de varias bases de datos y los estudios que no aportaban resultados primarios, 35 estudios cumplían los estudios de inclusión. De ellos, 26 eran no-comparativos y 9 comparativos. Respecto a su diseño, 5 son ensayos clínicos aleatorizados, 4 son estudios comparativos no aleatorizados y, 26 son series clínicas. 30 estudios han sido publicados en forma completa y, cinco en forma de abstract. Sus características, calidad metodológica y resultados se describen de manera separada en las siguientes secciones. No se ha identificado ningún estudio que compare TUNA con tratamiento médico.

#### A. Estudios no comparativos:

La Tabla 15 contiene un resumen de los 26 estudios incluidos. Aunque se han realizado distintos esfuerzos para evitar la posible duplicación de pacientes, no se puede descartar con seguridad que algunos de los estudios <sup>112,113</sup> comprendan pacientes previamente incluidos en otros. El diagnóstico de los pacientes es, en general, HPB sintomática con duración de los síntomas superior a 3 meses. Mientras algunos estudios incluyen pacientes con retención urinaria aguda refractaria <sup>114-116</sup>, otros <sup>117,118</sup> lo consideraban específicamente un criterio de exclusión. Por el contrario, aunque la hipertrofia del lóbulo mediano se considera, en general, criterio de exclusión para TUNA, 2 estudios <sup>119,120</sup> incluyen típicamente este grupo de pacientes. Trece estudios <sup>113-115,117,121-129</sup> aportan datos sobre el tamaño prostático basal, siendo su valor medio de  $45,5 \pm 8,8$  (rango:38-66). Sólo 3 estudios <sup>129-131</sup> tienen seguimientos superiores a los 2 años. Sólo 4 estudios <sup>112,114,120,122</sup> indican explícitamente que la industria ha sido la fuente, total o parcial, de financiación.

Según la gradación de la evidencia científica, se trata de estudios de nivel IV. Sin embargo, atendiendo al principio de los sesgos metodológicos, su calidad es aceptable. Tal como se resume en la Tabla 15, la mayoría son estudios prospectivos

que emplean unos criterios de inclusión y exclusión claros y en general homogéneos, así como variables, tanto objetivas como subjetivas, validadas y también homogéneas. Por consiguiente, los riesgos de selección, realización y detección parecen ser relativamente pequeños. Sin embargo, en ninguno consta que la evaluación de resultados se realice de manera ciega o independiente. Por otro lado, y aunque algunos tienen un escaso número de pérdidas durante el seguimiento, en otros estudios es importante o no especificada.

**Eficacia:** Como muestra la Tabla 16, TUNA produjo una mejora significativa sobre los valores previos a la intervención tanto en las variables subjetivas como objetivas. Así, TUNA reduce el índice de síntomas y mejora el nivel de calidad de vida en un 50% - 60% con respecto a los valores pre-tratamiento, una mejora que se mantiene durante el seguimiento y hasta los 3 años, aunque se observa una caída progresiva de la misma con posterioridad.

Con respecto a los parámetros objetivos, TUNA se traduce en mejoras que, aunque significativas, suponen un incremento de no más del 30-35% sobre los valores basales. Su efecto, aunque importante desde el punto de vista estadístico, es más pobre en términos de mejora de los parámetros urodinámicos (Tabla 16). En algunas variables (Q<sub>máx</sub>, PVR) se observa un retraso en la mejoría de los resultados, que con toda probabilidad puede ser consecuencia de una reducción en el número de pacientes analizados y no de un efecto real de la técnica.

El análisis combinado de 4 estudios<sup>112,115,122,123</sup> mostró que en la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 80%) no se observan cambios notables en la función sexual tras el procedimiento.

Algunos autores señalan<sup>121</sup> que el efecto sobre las variables objetivas es más débil en el caso de próstatas mayores de 50 gramos. Otros, sin embargo, no observan que el



tamaño ejerce una influencia significativa en la respuesta de los pacientes y sugieren que el tamaño prostático no debería ser un factor de exclusión para el uso del sistema<sup>124,125</sup>. Además, los resultados de cinco estudios<sup>114-116,118,132</sup> indican que el 70% de los pacientes (78/112) con retención urinaria aguda/crónica lograron micciones espontáneas en la primera semana tras el procedimiento. Igualmente, los estudios que analizan el efecto de TUNA en pacientes con hipertrofia del lóbulo medio<sup>119,120</sup> muestran mejorías similares a la que presentan la población general de pacientes con HBP sintomática.

Pocos estudios han intentado identificar los factores asociados a la respuesta al tratamiento y sus resultados indican la ausencia de diferencias significativas entre los pacientes que responden y los que no responden al tratamiento, en términos de edad, volumen prostático, las puntuaciones basales objetivas o subjetivas, la posición de las agujas del sistema TUNA, el número de lesiones o la temperatura que alcanzó el sistema durante la intervención<sup>124</sup>.

Diecisiete estudios<sup>113-116,118,120,121,123-131,133</sup> aportan datos sobre la necesidad de nuevas intervenciones y, aunque sus resultados individuales varían ampliamente, su análisis combinado indica que 237 de 1036 pacientes tratados con TUNA precisaron nuevos tratamientos, lo que supone una tasa de re-tratamiento del 19,07% (IC 95%:18,7, 39,7) (Figura 16). Estos nuevos tratamientos fundamentalmente consistían en medidas quirúrgicas: RTU (150 casos); no se especifica el tipo de cirugía (22); una segunda TUNA (7); prostatectomía (6); e incisión transuretral de la próstata (1). Un total de 41 pacientes recibieron terapia con fármacos. En 10 de los casos, no se especificó el tratamiento empleado.

**Seguridad:** La descripción de los efectos adversos es, en general, ambigua y heterogénea. La Tabla 17 muestra los efectos adversos identificados en los estudios

individuales. Debido a que cuatro estudios no incluyen datos sobre seguridad<sup>102,126,129,130</sup>, el cálculo de porcentaje se ha basado en los 1204 pacientes incluidos en los 22 estudios que proporcionan datos.

Como muestra dicha tabla, el efecto adverso más frecuente es la hematuria tratándose mayoritariamente de sangrados leves. En el total de series incluidas se describen 16 casos de hematuria grave de los que sólo un paciente precisó transfusión. Por otro lado, se describen 279 casos de retención urinaria que, excepto en dos casos, fue transitoria. Debe señalarse la variabilidad existente entre los resultados de los 18 estudios que hacen referencia a este efecto adverso y que parece deberse por un lado a los diferentes criterios empleados en la selección de los pacientes y por otro al uso o no de sondaje rutinario tras el procedimiento. Asimismo aparecen con bastante frecuencia disuria, de mayor o menor intensidad, y síntomas irritativos habitualmente transitorios aunque no se describen con claridad.

Sólo en un número muy pequeño de estudios se menciona la aparición de efectos adversos durante el procedimiento. Kahn<sup>125</sup> refiere la existencia de dolor intenso durante el procedimiento en 4 pacientes menores de 65 años que en dos casos obligó a la suspensión de TUNA y en los otros dos se resolvió con bloqueo perineal. Ese mismo autor describe que 10 pacientes refirieron sensación de quemadura media-moderada que en 2 casos obligó a la interrupción del tratamiento. Roehrborn<sup>112</sup> señala que el 22% de los pacientes analizados refirió dolor e incomodidad y Dæhlin<sup>118</sup> que el 42% de sus pacientes presentó malestar moderado y el 4% malestar importante.

**Usos de recursos sanitarios:** En el 43,5% de los estudios el procedimiento se realiza bajo anestesia local y sedación consciente siendo la duración media estimada de 45±18 minutos. Respecto a la estancia hospitalaria, 12 estudios aportan datos cuantitativos. En 9 de ellos la estancia es inferior a un día, en uno es de 1 día y en

dos, superior a 2 días. Por otro lado, el 87% de los pacientes permanecen en el hospital sólo unas horas tras la práctica de TUNA. Ningún estudio analizó los costes del procedimiento.

## **B. Estudios comparativos:**

Todos los estudios comparan TUNA con RTU y 4 de ellos comparan TUNA con otras terapias mínimamente invasivas como Termoterapia con Microondas (Transurethral Microwave thermotherapy, TUMT), Termoterapia inducida por agua (Water-induced Thermotherapy, WIT), Coagulación Intersticial con Láser (Interstitial Laser Coagulation ILC), Electro vaporización Transuretral (Transurethral Electro vaporization, TUVP), Ablación con Láser (Visual Laser Ablation, VLAP) y Ultrasonido Transrectal de Alta Intensidad (Transrectal High Intensity Focused Ultrasound, HIFU).

En términos de diseño, 5 son estudios aleatorizados. De ellos, tres<sup>112,134,135</sup> son publicaciones basadas en un único ensayo clínico. Sin embargo, se decidió que todos deberían incluirse ya que suministraban información sobre distintas variables y períodos de seguimiento. Teniendo esto en cuenta, el número de pacientes incluidos en los estudios aleatorizados es de 336 (167 tratados con TUNA, 169 con TURP). Sus características generales y metodológicas se muestran en la Tabla 18. En consonancia con estas características y sesgos, estos estudios proporcionan evidencia de nivel-II. Además, se identificaron cuatro estudios no aleatorios (evidencia de nivel-III)<sup>136-139</sup>. De las dos publicaciones que corresponden a un único estudio por Schaltz, se utilizó la más completa<sup>138</sup> para el análisis de la eficacia.

También se decidió incluir la publicación de 1997<sup>136</sup>, ya que proporciona datos de seguridad que no fueron incluidos en la publicación posterior. Las características de estos estudios se muestran en la Tabla 18. La asignación a cada brazo de tratamiento se hizo según los deseos del paciente<sup>137</sup>, secuencialmente<sup>136,138</sup> o de acuerdo a los

riesgos anestésico, el volumen prostático o el deseo del paciente de mantener una eyaculación normal<sup>139</sup>.

## 1. TUNA vs. RTU

**Eficacia clínica:** El resultado de las comparaciones se muestra en la Tabla 19. Ambas técnicas logran mejoras significativas en los parámetros HPB e inicialmente, la eficacia de TUNA parece ser similar a la de la RTU. Sin embargo, a los 12 meses tanto las variables subjetivas como las objetivas son estadísticamente mejores con la última técnica, las diferencias aumentan, además, con el paso del tiempo.

Los resultados combinados de los estudios que aportan datos (Figura 17) indican que TUNA tiene una tasa de re-tratamiento significativamente mayor que la RTU puesto que el 10% (21/206) de los pacientes tratados con TUNA y sólo el 1% (3/282) de los tratados con RTU, requirieron nuevos tratamientos.

Los efectos del tratamiento sobre la función sexual se analizan en 3 estudios<sup>134,137,140</sup> mediante diferentes escalas. En un ensayo clínico aleatorizado Bruskewitz<sup>134</sup> observa mediante la respuesta a un cuestionario con 7 ítems una respuesta claramente diferente en ambos grupos de tratamiento ya que el 53% de la cohorte tratada con RTU mientras sólo el 13% de la tratada con TUNA refiere reducción en el volumen eyaculado ( $P < 0,001$ ). Cimentepe<sup>140</sup> observa que el 100% de los pacientes tratados con TUNA no refiere cambios en la función sexual mientras que el 61% de los pacientes tratados con RTU refiere deterioro de la función sexual. Por su parte Arai<sup>137</sup> observa, en un estudio no aleatorizado, un deterioro leve-moderado de la función eréctil en el 26,5% de los sujetos tratados con RTU y en el 20% de los tratados con TUNA sin que existan cambios significativos en los índices de función eréctil o de libido antes y después del tratamiento en ninguno de los grupos. El 48,6% y el 24% ( $p < 0,001$ ) de los pacientes de RTU y TUNA respectivamente observan pérdida de la

capacidad de eyaculación o un descenso importante en el volumen eyaculado lo que afecta de manera claramente negativa la función sexual de los pacientes.

**Seguridad:** No hay mortalidad asociada a ninguno de los procedimientos mientras que se describen un total de 67 y 417 efectos adversos en los grupos de TUNA y RTU, respectivamente. El análisis combinado de los resultados se muestra en la Figura 18.

En ambos procedimientos los síntomas irritativos parecen ser frecuentes y, aunque descritos de manera poco clara, habitualmente son transitorios. Sólo un estudio<sup>140</sup> hace referencia a su duración, indicando que se mantienen entre 7-10 días con TUNA y entre 2-3 semanas en el caso de RTU. Aparte de ellos, los efectos adversos más frecuentes son el sangrado postoperatorio y los relacionados con la función sexual ya sea afectando la función eréctil o la eyaculación.

Los estudios describen de manera casi constante la presencia de sangrado postoperatorio en los pacientes tratados con RTU, con un estudio<sup>141</sup> en el que se indica que hasta un 10,5% de los pacientes precisó transfusión mientras no se describe ningún caso de TUNA en el que haya sido necesaria la transfusión.

De la misma manera, los efectos adversos sobre la función sexual fueron menos frecuentes en el grupo de TUNA.

Los estudios revisados describen 7 casos de retención urinaria en el grupo de TUNA y 3 en el grupo de RTU, lo que favorece la última técnica desde un punto de vista estadístico. Sin embargo, la diferencia observada entre los estudios en la indicación rutinaria y duración del sondaje post-procedimiento y su escasa descripción dificultan la valoración de esta complicación.

Como está gráficamente descrito en la Figura 18, el tratamiento con TUNA resultó en un número de complicaciones significativamente menor que RTU [OR: 0,14 (IC95%:0,05-0,41)]. De manera global, el tratamiento con TUNA supone una reducción absoluta del riesgo de complicaciones del 19,4% (IC95%:17%, 22%) siendo el NNT de 5 (IC95%:5, 6).

### **Usos de recursos sanitarios**

En el 50% de los estudios TUNA se realiza bajo anestesia local con o sin sedación asociada mientras la RTU se realiza en todos los casos bajo anestesia general o regional. La duración media estimada de TUNA es de 43 minutos y la de RTU de 55 siendo las diferencias estadísticamente significativas a favor de TUNA [DPM: -13,22 (IC95%:-17,8, -8,7); P=0,00].

El análisis de los 4 estudios<sup>135,138,140,141</sup> que aportan datos muestra una estancia hospitalaria casi dos días menor en el grupo tratado con TUNA (valor medio: 1,22 días) que en el tratado con RTU (media: 2,84 días) siendo la diferencia estadísticamente significativa [DPM: -1,9 (IC95%:-2,75, -1,05); P=0,00].

Ninguno de los estudios analiza de manera formal los costes asociados a cada uno de los procedimientos.

## **2. TUNA vs. Otras terapias mínimamente invasivas**

Los resultados de estas comparaciones se muestran en las Tablas 20 y 21. El estudio de Arai<sup>137</sup> muestra que, en la evaluación a los 3 meses, TUNA produce mejoras significativamente superiores a TUMT sobre el índice de síntomas, la puntuación de calidad de vida, Qmax y VRP. Además muestra una tendencia, aunque no significativa, a producir un menor número de disfunciones eréctiles.

Asimismo TUNA tiene un significativo mejor efecto que WIT sobre las variables objetivas analizadas en el estudio de Minardi<sup>139</sup>. Los resultados frente a ILC son más difíciles de analizar dado que cada una de las técnicas parece algo más eficaz que la otra dependiendo del momento en que se realiza la evaluación. En cuanto a los efectos adversos, son más frecuentes en el grupo tratado con ILC especialmente los síntomas irritativos, la hematuria postoperatoria y la reducción en el volumen seminal (Tabla 21).

El análisis de los estudios que comparan TUNA con TUV<sup>136,138,139</sup> indica que la TUV<sup>136,138,139</sup> logró mejoras significativamente superiores a TUNA tanto en las variables subjetivas como objetivas, pero se acompaña de una mayor incidencia de efectos adversos.

Frente a VLAP, los resultados de Schatzl en los que se incluyen 30 pacientes, muestra que ambas técnicas producen mejoras similares en el índice de síntomas, mientras que VLAP ejerce un efecto significativamente superior sobre las variables objetivas (Qmax y PVR). Además, los efectos adversos parecen ser menores con esta técnica. No se observan, por otro lado, diferencias notable entre TUNA y HIFU en el análisis de los 35 pacientes en los que se comparan estas técnicas.

#### 4.4 Discusión

Este estudio analiza los resultados de 35 estudios primarios sobre la Ablación Transuretral con Aguja en el tratamiento de la HPB y representa, hasta lo que sabemos, la revisión sistemática más completa de las realizadas hasta la fecha no sólo por el número de estudios incluidos sino por la amplitud de las variables analizadas y la extensión temporal de dicho análisis<sup>107-109</sup>.

Un total de 26 series clínicas y 9 estudios comparativos que evalúan la eficacia y seguridad de TUNA vs. RTU y otras técnicas mínimamente invasivas, tales como TUMT, WIT, ILC, TUVF, VLAP y HIFU, cumplieron los criterios de inclusión prefijados. No se encontró en la literatura ningún estudio que comparase la eficacia y seguridad de la TUNA con el tratamiento médico.

De acuerdo a los datos obtenidos, TUNA mejora significativamente los parámetros de BPH con respecto a los valores basales siendo la mejoría particularmente notable sobre los síntomas y la calidad de vida. Además, TUNA parece ser una técnica relativamente segura con efectos mínimos en la función sexual; tiene pocos requerimientos de anestésicos; es de corta duración; y genera una corta estancia hospitalaria.

Frente a ello, el mayor problema presentado por la técnica es la elevada tasa de re-tratamiento puesto que, a largo plazo, una elevada proporción de pacientes necesitan una nueva intervención sea esta médica o quirúrgica sin que se conozcan las variables pre o intraoperatorias que se asocian con la necesidad de re-tratamiento.

Las comparaciones de eficacia con RTU muestran que, excepto en el muy corto plazo cuando TUNA parece ser equivalente especialmente en los síntomas y la calidad de



vida, el grado de mejoría de todas las variables subjetivas y objetivas alcanzado por TUNA es significativamente menor que el de la RTU y que las diferencias aumentan con el tiempo sobre todo en el caso de las variables objetivas. Además, en el caso de TUNA, la duración de la prestación es menor que la observada entre los pacientes tratados con RTU, siendo significativamente superior [OR: 7,44 (2,47, 22,43)] el número de pacientes que precisan nuevo tratamiento para los síntomas de la HPB. Debe reconocerse, sin embargo, que la tasa de re-tratamiento de la RTU observada en este estudio es claramente inferior a las cifras descritas previamente en la literatura<sup>94,142</sup>.

En cuanto a la seguridad, y aunque de la descripción de los efectos adversos es heterogéneo y en general ambiguo, el análisis combinado de la literatura indica que el empleo de TUNA frente a RTU supone una reducción absoluta del riesgo de complicaciones del 19% con un NNT estimado de 5 para prevenir una complicación. En cuanto a las complicaciones específicas, las diferencias observadas son especialmente llamativas en el caso de la hemorragia postoperatoria y los trastornos de la función sexual.

Aunque hay que reconocer que el cuerpo de evidencia en el que se basa esta revisión es de calidad sólo moderada-baja, sus resultados indican que mientras que TUNA no alcanza el mismo nivel de eficacia que la RTU, puede proporcionar un adecuado alivio de los síntomas a corto plazo y una importante mejora de la calidad de vida con baja incidencia de complicaciones postoperatorias. En este contexto, TUNA puede ser una opción atractiva para los pacientes con un elevado índice de síntomas pero un bajo grado de obstrucción que eligen una forma de tratamiento quirúrgico y/o en aquellos que desean preservar su función sexual. En el mismo sentido, y dado que TUNA tiene menos requerimientos anestésicos que RTU, puede ser de especial interés entre los pacientes con alto riesgo anestésico o en aquellos que no deseen someterse a

anestesia general o regional. Además, este estudio muestra que TUNA es una intervención de corta duración y genera una menor estancia hospitalaria que la RTU.

De hecho, TUNA reduce la duración de la estancia hospitalaria en dos días. Estos datos, si bien de manera indirecta, sugieren que TUNA supondría una reducción en los costes frente a RTU. Sin embargo, todavía no existen datos que de manera cierta indiquen que TUNA tiene una mejor relación coste-efectividad desde una perspectiva social puesto que ninguno de los estudios llevó a cabo una evaluación formal de costes.

Sin embargo, la utilidad de TUNA en la HBP sintomática debe ponderar todas estas potenciales ventajas frente a su elevada tasa de re-tratamiento. Esto constituye, en nuestra opinión, la limitación fundamental de la técnica teniendo en cuenta que la duración de la eficacia es una cuestión de vital importancia para el paciente y el sistema de salud debido a las implicaciones personales y económicas de la sucesión de los tratamientos. Además, la elevada tasa de tratamiento debe tenerse en cuenta a la hora de analizar si TUNA puede suponer un ahorro de recursos sanitarios frente a la RTU.

Frente a otros tratamientos mínimamente invasivos, los resultados difieren respecto a la comparación y TUNA aparece como superior a algunos, pero similar o incluso inferior a otros. Sin embargo, el análisis de la literatura disponible revela una serie de problemas que obstaculizan la extrapolación de los resultados a la práctica clínica.

En primer lugar, está el hecho de que a pesar de la extensa búsqueda bibliográfica realizada, todos los estudios localizados en la literatura tienen un diseño no aleatorizado y establecen múltiples comparaciones, algo que dificulta la evaluación. En segundo lugar, algunos de los estudios tienen un reducido tamaño muestral lo que

hace que muy compleja la evaluación de los resultados. En tercer lugar, la mitad de ellos tienen una duración excesivamente corta lo que impide evaluar la eficacia de largo plazo de las técnicas. En cuarto lugar, hay una evidente falta de replicación de las comparaciones, lo que no sólo impide el análisis detallado de los resultados sino que también reduce la consistencia de la evidencia. Todos estos factores hacen que pongamos en duda la capacidad de la literatura actual para proporcionar los datos necesarios que permitan determinar el papel de TUNA frente al de otras formas locales de tratamiento de la HPB, y afirmemos la necesidad de mejorar la investigación clínica.

### **Limitaciones potenciales**

Debemos reconocer que no podemos descartar totalmente la presencia de sesgo de publicación y que, al no incluir estudios no publicados, los efectos beneficiosos del sistema TUNA pueden haber sido sobreestimados. Sin embargo, consideramos que la amplitud y estrategia sistemática de búsqueda de la literatura minimizarían dicho sesgo y confiamos en que se ha logrado identificar la mayor parte de la investigación realizada en este campo. Así, de acuerdo con la literatura<sup>10,13</sup> hemos realizado una extensa búsqueda de la literatura utilizando al menos tres bases de datos y complementándola con otras estrategias. Además, hemos incluido tanto estudios publicados como literatura gris<sup>143</sup>. Sin embargo, de acuerdo con recomendaciones previas se ha decidido no incluir datos no publicados procedentes de la industria debido por un lado a las dificultades encontradas para obtener esa información y por otro al hecho reconocido de que el uso de tales datos no necesariamente reduce el sesgo en el metanálisis<sup>143,144</sup>.

También se ha realizado un importante esfuerzo para reducir los posibles sesgos mediante la evaluación de los estudios por dos revisores independientes y la definición de claros criterios a efectos de inclusión de los estudios y su análisis. Sin embargo, de

acuerdo con estudios recientes<sup>31,144</sup> no hemos utilizado gráficos de embudo para examinar la posibilidad de sesgo de publicación debido a las limitaciones, falta de sensibilidad y riesgo de subjetividad al evaluar los resultados de tales gráficos.

La calidad metodológica de los estudios, y en particular el alto porcentaje de series de casos podría constituir otra limitación de este estudio. Esta situación es particularmente común en la cirugía<sup>145</sup>, donde menos del 10% de los datos sobre eficacia y seguridad de las intervenciones proviene de estudios aleatorizados<sup>146</sup> y donde las revisiones sistemáticas desempeñan un papel esencial en la evaluación de nuevas tecnologías<sup>147</sup>.

Aunque somos conscientes de las posibles dificultades y limitaciones que plantean tales estudios, estamos totalmente de acuerdo con publicaciones recientes en las que se destaca la utilidad de estos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de los dispositivos y procedimientos terapéuticos<sup>99,145-151</sup>. La evaluación de esos estudios mediante la metodología de las revisiones sistemáticas proporciona información sobre los posibles beneficios y riesgos de los procedimientos y las limitaciones de los datos que sustentan su uso. Dichos estudios, además, ayudan a identificar aquellas técnicas que deben ser sometidas a evaluaciones más rigurosas e identifican áreas de incertidumbre que de otro modo no serían visibles lo que permitiría que algunos procedimientos fuesen aceptados y otros rechazados en la práctica clínica simplemente en base a criterios personales<sup>147-150</sup>. Por lo tanto, no resulta sorprendente que un gran porcentaje de las revisiones sistemáticas llevadas a cabo por organizaciones de renombre<sup>145,150</sup> incluyan estudios de series de casos, o que más del 50% de todos los metanálisis en la literatura corresponden a estudios no aleatorizados<sup>151</sup>. Además, los resultados de estudios recientes sugieren que los ensayos no aleatorizados y aleatorizados pueden producir estimaciones similares de los efectos de un tratamiento determinado<sup>92</sup> y que el metanálisis de estudios no

aleatorizados puede producir resultados similares a los de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados<sup>111</sup>.

Además debemos señalar que hemos intentado reducir el posible impacto del diseño de los estudios empleando un modelo de efectos aleatorios conservador para combinar los resultados individuales en el meta-análisis<sup>152</sup>, y que el análisis de sensibilidad en el que se excluyeron los estudios de menor calidad no mostró cambios en los resultados. Sin embargo, uno de los principales problemas de los estudios existentes sobre TUNA es la ausencia de evaluación independiente de los resultados obtenidos. A esto debemos añadir también que el número de pérdidas no se describe en un buen número de estudios. En consecuencia, ha de reconocerse que los sesgos de detección y desgaste pueden haber influido en cierta medida en los resultados de la revisión<sup>13,52</sup>.

Un problema adicional podría residir, en nuestra opinión, en el hecho de que la presencia de posibles sesgos en las variables subjetivas pudiera haber favorecido una sobrevaloración de los efectos beneficiosos de TUNA. En ensayos clínicos con fármacos se ha observado que este efecto se reduce por la administración de un curso de placebo previo al inicio del estudio<sup>153</sup>. Sin embargo, los estudios incluidos no hacen referencia a que se haya tomado esta medida por lo que no es posible descartar la influencia de dicho efecto placebo, que se reconoce produce una mejoría de los síntomas y otros parámetros funcionales como el Qmax pero también causa efectos adversos clínicamente importantes<sup>153</sup>, sobre los resultados.

### **Implicaciones para la práctica.**

Además de la necesidad de investigación clínica controlada y de buena calidad metodológica que resuelva las incertidumbres previamente planteadas, si se pretende

introducir TUNA en la práctica clínica rutinaria es necesario que se tengan en consideración los siguientes elementos.

En primer lugar, en cuanto a su indicación, la evidencia actual muestra que las ventajas potenciales de la TUNA en términos de morbilidad y anestesia deben ponderarse frente al hecho de que no alcanza el mismo nivel de eficacia, especialmente a largo plazo, que la RTU. En segundo lugar, dado que tiene un mayor impacto en los síntomas, TUNA parece estar especialmente indicada en las primeras etapas de la HPB. Sin embargo, aún no se ha identificado el momento óptimo en el curso de progresión de la enfermedad para su realización. En tercer lugar, debe tenerse en cuenta la alta tasa de re-tratamiento cuando los resultados del procedimiento se presentan en términos de consumo de recursos sanitarios.

**Tabla 15.** Resumen de las características de los estudios no comparativos (n=26)

<b>Características [N estudios]</b>	<b>Media (rango)</b>	<b>Frecuencia estudios /pacientes</b>
<b>Tamaño muestral [n]</b>	59 (rango:10-206) [26]	
<b>Edad(años) [n]</b>	67,5±2,9 (47-90) [23]	
<b>Seguimiento(meses)[n]</b>	16±15 (1-63) [26]	
<b>Continente</b>		
Europa		13 (50%)
América		6 (23%)
Asia		3 (11,5%)
Australia		3 (11,5%)
África		1 (4%)
<b>Estudios en lengua no inglesa</b>		3 (11,5%)
<b>Tipo de estudio</b>		
Diseño		
Prospectivo		24 (92%)
Retrospectivo		1 (4%)
Desconocido		1 (4%)
Unicentrico		17 (65,4%)
Multicéntrico		9 (34,6%)
<b>Tipo de anestesia</b>		
Local		3 (13%)
Local+sedación		10 (43,5%)
Espinal		3 (13%)
General		2 (8,7%)
General/local+sedación		5 (22%)
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>		
Síntomas		25 (96,2%)
Calidad de vida		22 (84,6%)
Qmax		25 (96,2%)
PVR		17 (65,4%)
Función sexual		12 (46,2%)
Pdet a Qmax		7 (26,9%)
Tamaño prostático		13 (50%)
Retratamiento		17 (65,4%)
Efectos adversos		22 (84,6%)
Duración procedimiento		15 (57,7%)
Estancia hospitalaria		11 (42,3%)
<b>Evaluación de la calidad</b>		
Muestra consecutiva o representativa		Si:21 No:3 NR:2
Presencia de cointervenciones		Si:19 No:1 NR:6
Evaluación de cegado o independenciam		Si: 0 No:26 NR:0
Perdidas en el seguimiento≥20%		Si:11 No:9 NR:6

**Tabla 16.** TUNA. Series clínicas. Resultados de Eficacia

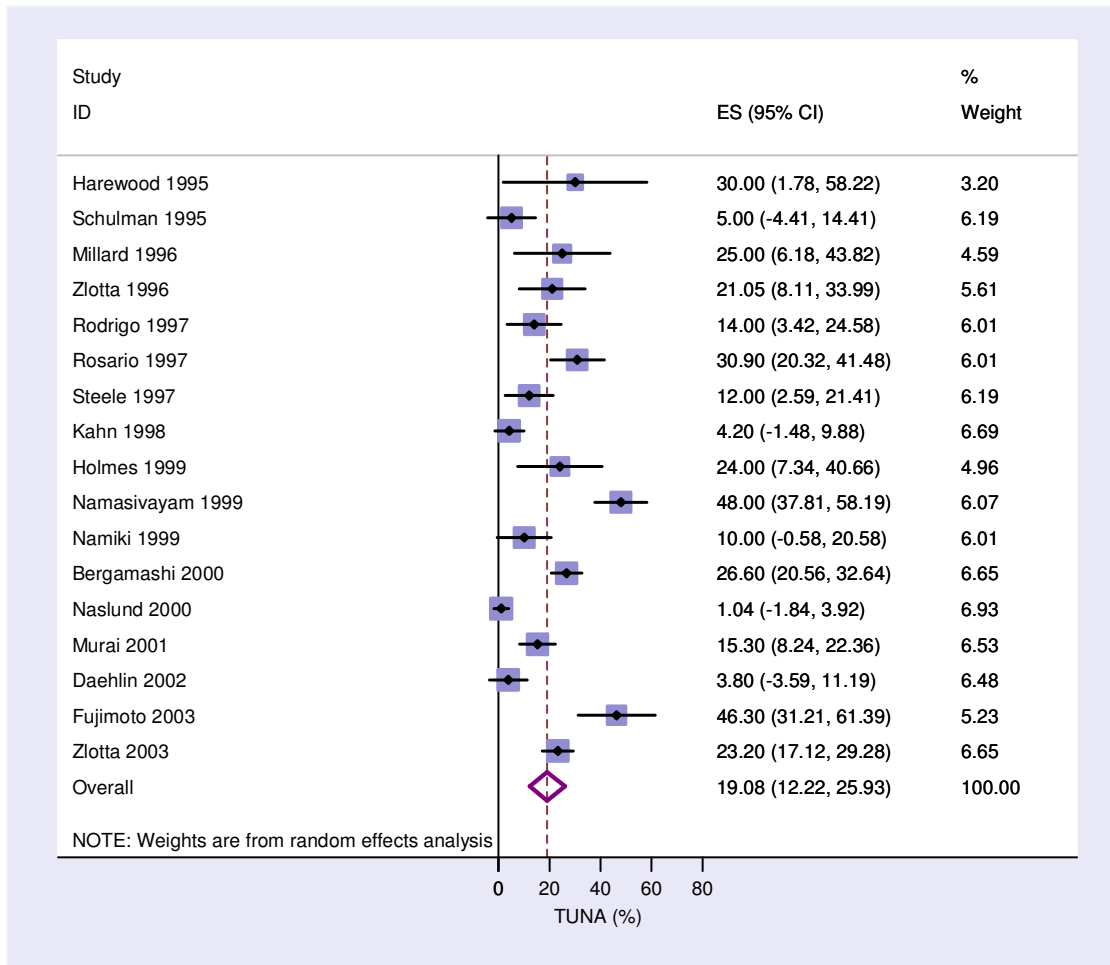
	3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
<b>Índice de síntomas</b>							
<b>Estudios</b>	14	14	13	4	2	1	2
<b>Nº Pac.</b>	650	661	868	403	297	206	394
<b>Efecto</b>	-11,33*	-12,52*	-12,59*	-12,98	-9,94	-10,2	-10,99**
<b>IC 95%</b>	-14,1, -8,6	-15, -9,9	-14, -11,4	-14,2,-11,8	-10,5, -9	-11, -9	-14, -8,3
<b>P-valor</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>% mejora</b>	52,96%	58,67%	59%	60,82%	46,59%	47,8%	51,5%
<b>Puntuación de Calidad de vida</b>							
<b>Estudios</b>	12	13	14	5	1	1	2
<b>Nº Pac.</b>	545	646	959	496	206	206	394
<b>Efecto</b>	-2,80*	-2,79*	-2,60*	-2,51	-2,1	-1,9	-2,14**
<b>IC 95%</b>	-3,3, -2,3	-3,2,-2,4	-3,, -2,15	-2,8, -2,23	‡	‡	-3,2, -1,
<b>P-valor</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	‡	‡	0,000
<b>% mejora</b>	60,48%	60,22%	56,14%	54,22%	45,36%	41,04%	46,23%
<b>Flujo máximo urinario</b>							
<b>Estudios</b>	15	17	14	4	2	1	2
<b>Nº pac.</b>	578	817	960	403	297	206	394
<b>Efecto</b>	5,381*	5,322*	4,402*	5,029	3,479*	4,10	3,53
<b>IC 95%</b>	3,67, 7,08	3,7, 6,9	2,94, 5,86	4,35, 5,7	1,5, 5,4	3,2, 4,9	2,9, 4,2
<b>P-valor</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
<b>% mejora</b>	32,99%	33,73%	45,19%	37,38%	56,68%	48,95%	56,01%
<b>Volumen residual post-miccional (PVR (ml))</b>							
<b>Estudios</b>	11	10	10	2	ND	ND	1
<b>Nº pac.</b>	440	557	598	77			188
<b>Efecto</b>	-29,55	-37,60**	-32,107	-29,5			-58
<b>IC 95%</b>	-38,9, -20	-49,7,-25,5	-44,1,-20,1	-47,5,-11,5			-76,-40
<b>P-valor</b>	0,000	0,000	0,000	0,001			0,000
<b>% mejora</b>	28,41%	36,15%	30,9%	28,4%			55,77%
<b>Presión del detrusor en el punto de flujo máximo (P det Qmax)</b>							
<b>Estudios</b>	3	7	2	2	ND	ND	ND
<b>Nº Pac</b>	238	247	167	167			
<b>Efecto</b>	-24,64**	-25,36*	-22,74	-24,48			
<b>IC 95%</b>	-35,6,-13,6	-33,2, -17,5	-29,5, -16	-40, -8,92			
<b>P-valor</b>	0,000	0,000	0,000	0,002			
<b>% mejora</b>	28,06%	28,87%	25,3%	27,88%			
<b>Tamaño prostático</b>							
<b>Estudios</b>	7	5	4	1	ND	ND	1
<b>Nº pac</b>	242	257	140	8			131
<b>Efecto</b>	-6,32	-6,45	-7,89	-7,9			1,9
<b>IC 95%</b>	-9,1, -3,5	-9,6, -3,3	-10,6, -5,1	-17,7, 1,9			-3,4, 7,2
<b>P-valor</b>	0,000	0,000	0,000	0,11			0,48
<b>% reducción</b>	14%	14,2%	17%	17,75%			0%

\* Son estudios muy heterogéneos (P-valor<0,0001). \*\*Son estudios poco heterogéneos

‡ imposible calcular por falta de datos. ND: no disponible



**Figura 16.** TUNA. Series clínicas. Tasa de intervenciones secundarias



**Tabla 17.** TUNA. Series clínicas. Resultados de Seguridad

<b>Efecto adverso</b>	<b>Nº eventos</b>	<b>Porcentaje del total de pacientes</b>
<b>Hematuria:</b>		
- Leve	337	28%
- Moderada	85	7%
-Transitoria no especificada gravedad	25	2,1%
- Grave	16	13%
<b>Retención urinaria transitoria</b>	279	23,2%
<b>Disuria</b>	167	14%
<b>Síntomas irritativos</b>	117	9,7%
<b>Infección tracto urinario</b>	43	3,6%
<b>Dolor durante el procedimiento</b>		
<b>Moderado</b>	11	0,91%
<b>Intenso</b>	4	0,33%
<b>Dolor perineal postoperatorio</b>	13	1,08%
<b>Epidídimo-orquitis</b>	11	0,91%
<b>Sensación de quemadura leve moderada</b>	10	0,83%
<b>Fiebre alta</b>	8	0,66%
<b>Interrupción del tratamiento por intolerancia al procedimiento</b>	6	0,50%
<b>Estenosis uretral</b>	6	0,50%
<b>Disfunción eréctil</b>	4	0,33%
<b>Hemospermia</b>	4	0,33%
<b>Eyaculación retrógrada</b>	3	0,24%
<b>Pérdida de eyaculación</b>	1	0,08%
<b>Prostatismo</b>	2	0,17%
<b>Disfunción vesical complicada</b>	1	0,08%
<b>Daño en la mucosa</b>	1	0,08%
<b>Trombosis venosa profunda</b>	1	0,08%

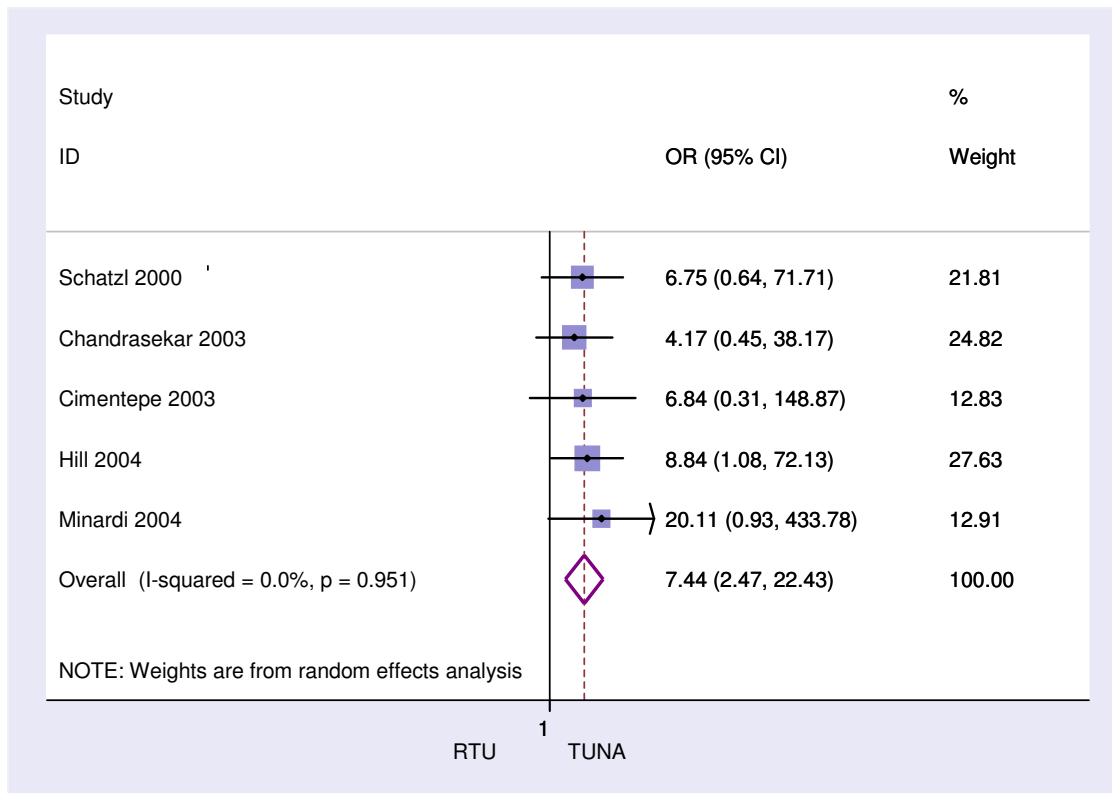
**Tabla 18.** Resumen de las características de los estudios que comparan TUNA con RTU.

	<b>Bruskewitz 1998</b>	<b>Roehrborn 1999</b>	<b>Chandrasekar 2003</b>	<b>Cimentepe 2003</b>	<b>Hill 2004</b>	<b>Schatzl 1997, 2000</b>	<b>Arai. 2000</b>	<b>Minardi. 2004</b>
<b>Diseño</b>	ECA	ECA	ECA	ECA	ECA	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
<b>Nº pacientes</b>	121	121	156	59	121	95	204	212
<b>TUNA [nº pacientes]</b>	65	65/56	76/76	26/33	65/56	15	51	24
<b>Comparador [nº pacientes]</b>	RTU[ 56]	RTU[56]	RTU[76]	RTU[33]	RTU[56]	RTU[28]; TUVV [17] VLAP[15]; HIFU [20]	RTU[65]; TUMT [40] ILC[48]	RTU[90]; TUVV [13] ILC[71]; WIT [13]
<b>Duración síntomas</b>	> 3meses	> 3meses	No consta	No consta	> 3meses	No consta	No consta	No consta
<b>Anestesia</b>	TUNA: local RTU: general	TUNA: local RTU:general	No consta	Regional	TUNA: local RTU:general	General/ Regional	Espinal: RTU. Local:TUMT No consta: TUNA, ILC	General: RTU Espinal: TUVV, ILC Local: TUNA, WIT
<b>Variables evaluadas</b>	síntomas, calidad de vida, Qmax, PRV, tamaño próstata, efectos adversos duración, procedimiento, estancia hospitalaria	Pdet a Qmax Nº Abrams-Griffiths	síntomas, calidad de vida, Qmax, efectos adversos, estancia hospitalaria, re-tratamiento	síntomas, calidad de vida, Qmax, PRV, función sexual, tamaño prostático, efectos adversos, duración procedimiento, estancia, re-tratamiento	síntomas, calidad de vida, Qmax PRV, efectos adversos, estancia, re-tratamiento	síntomas, calidad de vida, Qmax, PRV, efectos adversos, estancia hospitalaria, re-tratamiento	síntomas, calidad de vida, Qmax, PRV, función sexual, efectos adversos.	síntomas, calidad de vida, Qmax, PRV, PdetQmax, tamaño prostático, efectos adversos, duración, re-tratamiento
<b>Seguimiento</b>	12 meses	6 meses	7 años	18 meses	5 años	6 semanas/24 meses	3 meses	24 meses
<b>Consta método aleatorización</b>	Sí	Sí	No	No		No aplica	No aplica	No aplica
<b>Constan criterios inclusión/exclusión</b>	Sí	Sí	No	Sí		Sí	Sí	Sí
<b>Consta tratamiento concomitante</b>	Sí	Sí	No	Sí		Sí	No	No
<b>Análisis por intención de tratar</b>	Sí	Sí	No consta	No consta		Sí	No consta	No consta
<b>Evaluación independiente de resultados</b>	No consta	No consta	No consta	No consta		No consta	No consta	No consta
<b>Pérdidas</b>	TUNA:9% RTU:16%	Ninguna	No consta	Ninguna	TUNA>72% RTU>60%	RTU [1]; TUVV [4] VLAP [4]; HIFU [4] TUNA [3]	RTU [10], TUMT [6], ILC [6] TUNA [9]	No consta

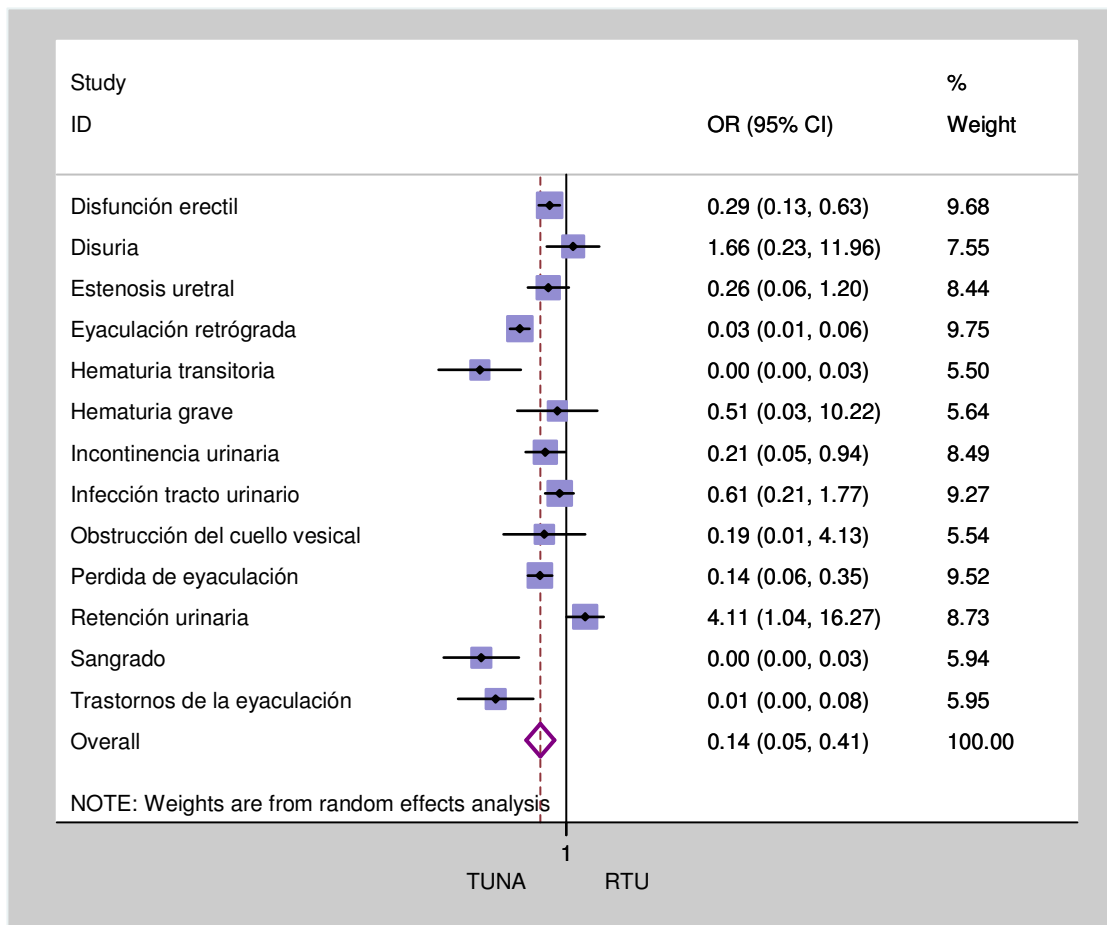
**Tabla 19.** Estudios comparativos: TUNA vs. RTU. Resultados del meta-análisis sobre variables de eficacia.

Variable	Nº estudios (pacientes)	TUNA Diferencia de medias (% mejora)	RTU Diferencia de medias (% mejora)	TUNA vs. RTU DPM (IC 95%); P valor
<b>Índice de síntomas</b>				
<b>3 meses</b>	3 (384)	-12,49 (57%)	-13,85 (64 %)	1,33 (-0,81, 3,47); 0,224
<b>1 año</b>	4 (427)	-12,09 (55%)	-15,48 (71%)	3,69 (2,09, 5,29); 0,000
<b>2 años</b>	3 (368)	-10,42 (48%)	-14,83 (68%)	4,72 (3,77, 5,689); 0,000
<b>3 años</b>	2 (273)	-9,83 (45%)	-14,63 (67%)	4,82 (4,25, 5,39); 0,000
<b>4 años</b>	1 (121)	-10,80 (50%)	-16,50 (76%)	5,70 (4,67, 6,73 ); 0,000
<b>5 años</b>	1 (121)	-13,30 (61%)	-13,30 (61%)	0 (-0,99, 0,99); 1,0
<b>Calidad de vida</b>				
<b>3 meses</b>	3 (277)	-4,47 (54%)	-3,65 (47%)	-0,40 (-1,25, 0,45); 0,353
<b>1 año</b>	3 (332)	-4,05 (49%)	-4,34 (56%)	0,63 (0,12, 1,15); 0,016
<b>2 años</b>	2 (273)	-3,90 (47%)	-5,67 (74%)	1,69 (-1,05, 4,44); 0,226
<b>3 años</b>	2 (273)	-4,17 (50%)	-5,18 (67%)	1,02 (0,14, 1,90); 0,023
<b>4 años</b>	1 (121)	-6,6 (80%)	-8,90 (116%)	2,3 (1,84, 2,76); 0,000
<b>5 años</b>	1 (121)	-8,0 (96%)	-8,60 (112%)	0,6 (0,21, 0,99); 0,003
<b>Pico de Flujo urinario</b>				
<b>3 meses</b>	3 (277)	4,85 (57%)	11,37 (148%)	-6,48 (-7,29, -5,68), 0,000
<b>1 año</b>	4 (375)	6,49 (76%)	12,23 (160%)	-5,9 (-7,73, -4,08), 0,000
<b>2 años</b>	4 (430)	4,55 (53%)	12,17 (159%)	-7,93 (-11,1, -4,77), 0,000
<b>3 años</b>	2 (273)	5,6 (66%)	10,80 (141%)	-5,32 (-6,78, -3,85), 0,000
<b>4 años</b>	1 (121)	2,9 (34%)	10,10 (132%)	-7,2 (-7,99, -6,40), 0,000
<b>5 años</b>	1 (121)	2,6 (30%)	9,8 (127%)	-7,2 (-7,93, -6,47), 0,000
<b>Volumen residual postmiccional</b>				
<b>3 meses</b>	3 (277)	-27,76 (31%)	-44,66 (44%)	23,82(-19,35, 66,97), 0,280
<b>1 año</b>	3 (223)	-21,92 (24%)	-52,42 (51%)	24,97 (20,90, 29,05), 0,000
<b>2 años</b>	3 (278)	-27,58 (31%)	-69,24 (68%)	35,8 (25,00, 46,61), 0,000
<b>3 años</b>	1 (121)	-13,60 (15%)	-31,20 (31%)	88,8 (75,30, 102,29), 0,000
<b>5 años</b>	1 (121)	-31,40 (35%)	-54,50 (53%)	23,1 (12,16, 43,04), 0,000
<b>PdetQmax (cm de agua)</b>				
<b>6 meses</b>	2 (235)	-20,52 (27%)	-32,4 (45%)	13,12 (0,6, 25,65), 0,040
<b>2 años</b>	1 (114)	-28,56 (38%)	-42 (58%)	13,44 (11,6,15,27), 0,000
<b>Nº Abrams-Griffiths</b>				
<b>6 meses</b>	1 (121)	-24 (39%)	-47,40 (81%)	23,4 (20,7, 26,2), 0,000
<b>Tamaño prostático</b>				
<b>3 meses</b>	2 (235)	-2,66 (7%)	-12,98 (34%)	10,13 (-7,02,27,3), 0,02
<b>1 año</b>	1 (121)	-0,9 (2,4%)	-5,5 (17%)	6,4 (4,8,7,96), 0,00
<b>2 años</b>	2 (173)	-6,46 (15%)	-12,78 (34%)	5,52 (-2,7,13,75), 0,19

**Figura 17.** Estudios comparativos TUNA vs. RTU. Necesidad de re-tratamiento.



**Figura 18.** Estudios que comparan TUNA y RTU. Efectos adversos. Resultados del meta-análisis.



**Tabla 20.** TUNA vs. otras terapias mínimamente invasivas. Eficacia

Variable	Nº estudios (pacientes)	TUNA Diferencia de medias (%mejora)	TUMT Diferencia de medias (%mejora)	TUNA vs. TUMT DPM(IC95%), P-valor
<b>Índice de síntomas</b>				
Pre-3 meses	1 (76)	-9,3	-5,2	-4,1 (-5,02, -3,18); 0,00
<b>Puntuación calidad de vida</b>				
Pre-3 meses	1 (76)	-2,3	-1,7	-0,6 (-0,75, -0,44); 0,00
<b>Flujo urinario máximo (ml/sec)</b>				
Pre- 3 meses	1 (76)	1	0,9	0,1 (-0,47, 0,67); 0,73
<b>Volumen residual post-miccional</b>				
Pre- 3 meses	1 (76)	-22,1	5,5	-27,6 (-37, -18,2); 0,00
Variable	Nº estudios (pacientes)	TUNA Diferencia de medias (%mejora)	WIT Diferencia de medias (%mejora)	TUNA vs. WIT DPM(IC95%), P valor
<b>P det Qmax</b>				
Pre- 6 meses	1 (37)	-22,52	-17,5	-5,02 (-9,36, -0,65); 0,02
Pre- 2 años	1 (37)	-28,56	-15,7	-12,86 (-17,4, -8,34); 0,00
<b>Flujo urinario máximo (ml/sec)</b>				
Pre- 6 meses	1 (37)	3,2	1,8	1,40 (-0,13, 2,93), 0,07
Pre- 2 años	1 (37)	4,9	2,2	2,70 (1,14, 4,26), 0,00
<b>Volumen residual post-miccional</b>				
Pre- 6 meses	1 (37)	-58,3	-18,5	-39,80 (-46,4, -33,2), 0,00
Pre- 2 años	1 (37)	-40,9	-23,3	-17,60 (-24, -11,2), 0,00
Variable	Nº estudios (paciente)	TUNA Diferencia de medias (%mejora)	ILC Diferencia de medias(%mejora)	TUNA vs. ILC DPM(IC 95%), P valor
<b>Índice de síntomas</b>				
Pre- 3 meses	1 (84)	-9,3	-12,4	3,1 (2,36, 3,84), 0,00
<b>Puntuación de calidad de vida</b>				
Pre- 3 meses	1 (84)	-2,3	-2,5	0,2 (0,059, 0,34), 0,00
<b>Flujo urinario máximo (ml/sec)</b>				
Pre- 3 meses	1 (84)	1	5	-4 (-4,64, -3,36), 0,00
Pre- 6 meses	1 (95)	3,2	2,8	0,4 (-0,15, 0,95), 0,15
Pre- 2 años	1 (95)	4,9	3	1,9 (1,27, 2,52), 0,00
<b>Volumen residual post-miccional</b>				
Pre- 3 meses	1 (84)	-22,1	-71,9	49,8 (41,99, 57,60); 0,00
Pre- 6 meses	1 (95)	-58,3 (62%)	-45 (45%)	-13,3 (-16,41, -10,2); 0,00
Pre- 2 años	1 (95)	-40,9 (54%)	-42,2 (42%)	1,3 (-2,07, 4,67); 0,45
<b>P detQmax</b>				
Pre- 6 meses	1 (95)	-22,52 (35%)	-25,8 (38%)	3,28 (1,4, 5,16), 0,00

Pre- 2 años	1 (95)	-28,56 (44%)	-23 (34%)	-5,56 (-7,76, -3,36), 0,00
<b>Variable</b>	<b>Nº estudios (pacientes)</b>	<b>TUNA Diferencia de medias (%mejora)</b>	<b>TUVP Diferencia de medias (%mejora)</b>	<b>TUNA vs. TUVP DPM (IC95%), P valor</b>
<b>Indice de síntomas</b>				
Pre- 6 meses	1 (32)	-9 (47%)	-13,1 (69%)	4,1 (2.38, 5.82); 0,00
Pre-1 año	1 (32)	-11,2 (58%)	-13,3 (70%)	2,1 (0,72, 3.48); 0,00
Pre- 2 años	1 (32)	-10 (52%)	-12,7 (66%)	2,7 (1.13, 4.27); 0,00
<b>Flujo urinario máximo (ml/sec)</b>				
Pre- 6 meses	2 (69) <sup>a</sup>	3,42 (41%)	10,25 (108%)	-6,08 (-8,6, -3,5); 0,00
Pre- 1 año	1 (32)	2,6 (30%)	12,4 (132%)	-9,8 (-10,97, -8.63); 0,00
Pre- 2 años	2 (69) <sup>b</sup>	2,76 (44%)	8,933 (97%)	-6,06 (-11.45, -0.67); 0,00
<b>Volumen residual post-miccional</b>				
Pre- 6 meses	2 (69) <sup>c</sup>	-57,26 (62%)	-61,84 (76%)	10,96 (0,26, 21,65); 0,04
Pre- 1 año	1 (32)	-53 (62%)	-51 (67%)	-2 (-16,15, 12,15); 0,78
Pre- 2 años	2 (69) <sup>b</sup>	-42,06 (54%)	-61,201 (74%)	10,87 (-20,54; 42,3); 0,49
<b>Pdet aQmax</b>				
Pre- 6 meses	1 <sup>58</sup> (37)	-22,52 (35%)	-40 (53%)	17,48 (13.8, 21,2); 0,00
Pre- 2 años	1 <sup>58</sup> (37)	-28,56 (44%)	-35 (47%)	6,44 (2.32, 10,56); 0,00
<b>Variable</b>	<b>Nº estudios (pacientes)</b>	<b>TUNA Diferencia de medias (%mejora)</b>	<b>VLAP Diferencia de medias (%mejora)</b>	<b>TUNA vs. VLAP DPM (IC95%), P valor</b>
<b>Indice de síntomas</b>				
Pre- 6 meses	1 (30)	-9 (47%)	-7,3 (37%)	-1,7 (-4,0, 0,62), 0,15
Pre-1 año	1 (30)	-11,2 (58%)	-10,8 (55%)	-0,4 (-2,48, 1,68), 0,70
Pre- 2 años	1 (30)	-10 (52%)	-12,9 (65%)	2,9 (1,3, 4,5), 0,00
<b>Flujo urinario máximo (ml/sec)</b>				
Pre- 6 meses	1 (30)	4,3 (41%)	8,6 (141%)	-4,3 (-6,17, -2,43), 0,00
Pre- 1 año	1 (30)	2,6 (30%)	7,8 (128%)	-5,2 (-6,3, -3,57), 0,00
Pre- 2 años	1 (30)	2,3 (44%)	5,6 (92%)	-3,3 (-4,7, -1,8), 0,00
<b>Volumen residual post-miccional</b>				
Pre- 6 meses	1 (30)	-44 (62%)	-63 (67%)	19 (1,90, 36,1), 0,02
Pre- 1 año	1 (30)	-53 (62%)	-64 (68%)	11 (-6,44, 28,44), 0,2
Pre- 2 años	1 (30)	-55 (54%)	-68 (72%)	13 (-5,6, 31,6), 0,17



Variable	Nº estudios (pacientes)	TUNA (tamaño del efecto)	HIFU (tamaño del efecto)	TUNA vs. HIFU DPM (IC 95%), P valor
<b>Índice de síntomas</b>				
Pre- 6 meses	1 (35)	-9 (47%)	-8.3 (56%)	-0.7 (-2.35, 0.95), 0,40
Pre- 1 año	1 (35)	-11,2 (58%)	-10,4 (71%)	-0.8 (-2.11, 0,51), 0,23
Pre- 2 años	1 (35)	-10 (52%)	-7 (48%)	-3.0 (-4.71, -1,29), 0,00
<b>Flujo urinario máximo (ml/sec)</b>				
Pre- 6 meses	1 (35)	4.3 (41%)	3.9 (42%)	0,40 (-9.4, 1.74), 0,55
Pre- 1 año	1 (35)	2.6 (30%)	3.9 (42%)	-1,30 (-2.16, -0.44), 0,00
Pre- 2 años	1 (35)	2.3 (44%)	2 (22%)	0,30 (-0.52, 1.12), 0,47
<b>Volumen residual post-miccional</b>				
Pre- 6 meses	1 (35)	-44 (62%)	-48 (51%)	4,00(-10,44, 18,44), 0,58
Pre- 1 años	1 (35)	-53 (62%)	-45 (48%)	-8,00 (-22,44, 6,44), 0,27
Pre- 2 años	1 (35)	-55 (54%)	-36 (38%)	-19 (33,69, -4,31), 0,01

TUMT (Transuretral microwave thermotherapy)  
WIT (Water-induced thermotherapy)  
ILC (Interstitial laser coagulation)  
TUVP (Transuretral electrovaporization of the prostate)  
VLAP (Visual laser ablation of the prostate)  
HIFU (Transrectal high intensity focused ultrasound)

**Tabla 21.** TUNA vs. otras terapias mínimamente invasivas: Efectos adversos

	TUNA	TUMT	ILC	TUVP	VLAP	HIFU	WIT
<b>Disfunción eréctil</b>	7 (20%)	6 (26%)	7 (18%)	--	--	--	--
<b>Epididimitis</b>	0 (0%)	--	--	0 (0%)	--	--	--
<b>Estenosis uretral</b>	--	--	--	2 (15%)	--	--	--
<b>Eyacuación retrógrada</b>	9 (14%)	--	16(15%)	12(92%)	--	--	--
<b>Fiebre</b>	--	--	1(1,4%)	1(7,7%)	--	--	--
<b>Incontinencia transitoria</b>	--	--	--	2 (15%)	--	--	--
<b>Infección urinaria</b>	--	--	--	2 (15%)	--	--	--
<b>Retención urinaria</b>	--	--	--	1 (5,9%)	--	--	3 (24%)
<b>Rehospitalización</b>	1 (6,7%)	--	--	1 (5,9%)	1 (7%)	1 (5%)	4 (30,7%)
<b>Síntomas irritativos</b>	--	--	30 (42%)	--	--	--	--
<b>Reducc. volumen seminal</b>	--	--	15 (21%)	--	--	--	--
<b>Hematuria</b>	1 (6,8%)	--	25 (35,2%)	2 (11,8%)	0 (0%)	1 (5%)	--
<b>Disuria</b>	2 (8,3%)	--	--	--	--	--	--
<b>Cambio en actividad sexual</b>	0 (0%)	--	--	--	--	--	--

**5. RESULTADOS DE NUEVOS ESTÁNDARES DE CALIDAD DE  
LA FOLITROPINA ALFA SOBRE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA:  
META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS PREVIOS.**

## 5.1. Introducción

La hormona de estimulación folicular (HEF) es una glicoproteína heterodimérica compleja (secretada por la glándula pituitaria anterior) que, entre otros usos, puede ser utilizada terapéuticamente para inducir el desarrollo folicular ovárico en los tratamientos de reproducción asistida.

HEF recombinante fue desarrollada en 1996, producida mediante la inserción de los genes que codifican las subunidades alfa y beta en vectores de expresión que fueron seguidamente transferidos a una línea celular de ovario de hámster chino<sup>154</sup>.

Las preparaciones actuales de HEF recombinante para uso clínico están etiquetadas en términos de la bioactividad expresada en Unidades Internacionales (IU) o en masa ( $\mu\text{g}$ ). La bioactividad se derivó de los ensayos en vivo de Steelman-Pohley<sup>155</sup>, basados en la relación lineal entre el HEF administrado y el peso ovárico de las ratas hembras. Por otro lado, la masa de rHEF se cuantifica usando métodos analíticos fisicoquímicos fiables y precisos en lugar de bioensayos en vivo<sup>156</sup>, siguiendo la tendencia general de las Agencias reguladoras Europeas (ED 86/609) además del Comité de la Comisión Europea de Farmacopea tal como se describió en su guía técnica para la elaboración de monografías biológicas<sup>157</sup>.

Las ampollas rHEF etiquetadas, usando el ensayo Steelman-Pohley, cuando contienen 75 UI de HEF pueden teóricamente contener una bioactividad entre 48-117 UI<sup>158</sup>, teniendo en cuenta tanto los límites fiduciales de la Farmacopea como los límites inherentes a este procedimiento biológico; que depende principalmente de la calidad y del número de animales usados y de la destreza de los técnicos en extraer los ovarios de un gran número de animales<sup>159</sup>. Esto hace que el proceso sea lento y costoso, además de, como ya se ha mencionado, tener un mayor grado de variabilidad entre

lotes. El avance técnico de la biotecnología en la fabricación de HEF recombinante ha permitido que el contenido en proteínas de la r-hHEF bioquímicamente pura sea cuantificado de manera fiable en unidades de masa, utilizando la cromatografía de exclusión por tamaño de alta resolución (SE-HPLC), lo cual permite que la folitropina alfa se introduzca en viales de 5,50 µg de proteínas, lo cual es equivalente a 75 UI. Además, esto parece mostrar una actividad específica más consistente<sup>159</sup>, y presenta una alta consistencia entre los lotes<sup>160</sup>.

Varios ensayos clínicos han intentado evaluar las implicaciones clínicas de las mejoras fisicoquímicas en la dosificación de FbM. Estos estudios parecen mostrar una mejora en la consistencia de la estimulación ovárica. Para obtener una evaluación global de las diferentes variables estudiadas se realizó una revisión sistemática usando técnicas de meta-análisis.

## 5.2 Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Current Contents Connect y Embase sin ningún límite. Los términos usados fueron “*folitropin alfa*”, “*folitropin alpha*” y “*filled by mass*” para identificar todas las publicaciones que utilizaron FbM en estimulación ovárica. Adicionalmente se revisaron las publicaciones relevantes para encontrar más artículos, abstracts, etc... e incluirlos en este estudio. Se contactó con los autores de dos de los abstracts incluidos, pero no proporcionaron ninguna información adicional. La selección de los estudios y la extracción de los datos se realizaron por dos revisores de manera independiente.

Los estudios incluidos fueron ensayos clínicos y estudios controlados donde a un grupo de pacientes se les administró FbM y al grupo control se les administró Fbio. Los estudios seleccionados necesitaban ofrecer resultados primarios basados en su población, intervención y resultados cuantificables.

Las variables de eficacia estudiadas fueron la dosis media (UI), días de tratamiento, pico de estradiol, folículos de más de 14 mm, número de oocitos extraídos, número de embriones obtenidos, y embarazos clínicos. El número de casos con síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) se utilizó como variable de seguridad, teniendo en cuenta que esto se considera como el efecto adverso más característico en el proceso de estimulación ovárica.

La calidad de los estudios y el nivel de evidencia fueron evaluados utilizando las recomendaciones del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine<sup>12</sup>.

### Análisis estadístico

Para obtener una medida global de las variables de interés, se usaron técnicas de meta-análisis empleando el programa estadístico Stata 9.2 (StataCorp LP Texas USA 1984-2007).

Se realizó un meta-análisis empleando el modelo de efectos fijos. La estimación del efecto se expresó mediante el odds ratio (OR) cuando la variable era cualitativa, o mediante una diferencia ponderada de medias (DPM) cuando la variable era continua<sup>14</sup>. Se consideró estadísticamente significativo un p-valor < 0,05.

La heterogeneidad estadística se evaluó utilizando el estadístico  $I^2$ . El estadístico  $I^2$  describe el porcentaje de la variación total de los estudios que se debe a la heterogeneidad y no al azar. Se exploraron las causas potenciales de heterogeneidad mediante un análisis de sensibilidad. Cuando el  $I^2 < 50\%$ , se puede decir que la variación encontrada puede explicarse únicamente por el azar y no es necesario realizar un análisis de sensibilidad<sup>21</sup>.

### 5.3. Resultados

La búsqueda bibliográfica aportó once referencias. Solo dos de esos estudios reunieron los criterios de inclusión mencionados en la sección de métodos. Los nueve artículos restantes fueron excluidos por las siguientes razones: cuatro artículos eran revisiones, uno era un estudio observacional y el objetivo de los dos restantes era estudiar la metodología y métodos de cuantificación en la fabricación de FbM alfa.

Revisando la literatura, se encontraron cuatro estudios adicionales que cumplían los criterios de inclusión. Tres de esos estudios eran abstracts presentados en diferentes reuniones y el restante era un artículo publicado. De las seis publicaciones que finalmente seleccionamos, cuatro estudios analizaban la estimulación ovárica en las técnicas de reproducción asistida<sup>158,161-163</sup>, uno comparaba ambos tratamientos para la estimulación ovárica en pacientes donantes de óvulos<sup>164</sup>, y otro exclusivamente analizaba la inducción ovárica<sup>165</sup>. Las principales características de los seis estudios finales incluidos se resumen en la Tabla 22.

Los resultados de los meta-análisis se resumen en la Tabla 23. Cuando se utiliza la folitropina alfa FbM en la estimulación ovárica se necesita una dosis significativamente menor (menos de 230,29 UI [Figura 19]) y menos días de tratamiento (menos de 0,48 días) que cuando se utiliza la folitropina alfa FbIU<sup>161-164</sup>.

El número de folículos >14 mm y el porcentaje de embarazos clínicos fueron similares, independientemente del uso de hHEF recombinante<sup>158,161,164</sup>.

Se extrajo un número de oocitos significativamente mayor (0,84 oocitos)<sup>158,161-164</sup> y se obtuvo un número de embriones significativamente mayor (0,88 embriones)<sup>158,162,163</sup> con folitropina alfa FbM que con FbIU (Figura 20).



El pico de estradiol que se alcanzó el día de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG) fue significativamente mayor (más de 613,08 pmol/L;  $p = 0,011$ ) que cuando se utilizó folitropina alfa FbM<sup>158,161-164</sup>.

Finalmente, en este estudio, no hubo diferencias significativas entre los efectos adversos observados, medida por los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (OR: 0,78; IC 95%: 0,45, 1,36), entre los estudios de la literatura que usan FBIU y FbM, lo cual indica que ambas preparaciones hormonales se toleran bien para su uso en el proceso de estimulación ovárica<sup>158,161-163</sup>.

#### 5.4. Discusión

Hay muchas variables clínicas que pueden afectar a las tasas de éxito en los tratamientos de reproducción asistida. Entre otros, la edad de la mujer, los niveles séricos de HEF, el número de oocitos inyectados y el número de embriones de buena calidad transferidos<sup>166,167</sup>. Sin embargo, la diferencia potencial de actividad que se encuentra en los viales de FBio representa un factor variable que, mediante las modificaciones tecnológicas introducidas en el proceso de fabricación del medicamento, puede ser reducido. La ventaja más importante del nuevo procedimiento de fabricación de HEF recombinante, FbM, es que la hormona puede ser cuantificada de forma fiable en unidades de masa permitiendo la utilización de una dosis de HEF más pequeña y más consistente<sup>160</sup>. Esto es especialmente interesante en los tratamientos donde la dosis mínima de fármaco requerido para producir un efecto deseado con las menores reacciones adversas posibles es altamente recomendable. Este es el caso de la estimulación ovárica donde el objetivo final es producir el número máximo de oocitos y el menor número de casos de SHO.

En este estudio, se necesitó una dosis más baja de FbM, pero hubo un aumento en el número de oocitos y embriones obtenidos. Un ensayo publicado, controlado doble ciego, compara el uso de 100 IU frente a 200 UI de rHEF como dosis diaria fija. Los resultados de este estudio muestran que el número de oocitos obtenidos es dosis-dependiente y, aunque las tasas de embarazo clínico después de la transferencia de embriones son similares, hubo más efectos adversos con las dosis más altas, a pesar de que la tasa de cancelación fue mucho mayor en el grupo de dosis baja<sup>168</sup>. Otros estudios comparando diferentes dosis de HEF (100 IU frente a 200 UI o 150 IU frente a 225 IU), han encontrado resultados similares. Sus resultados muestran que a pesar de que las dosis mayores parecen más eficaces (en términos de oocitos obtenidos y menos cancelaciones), se dan más eventos adversos con las dosis más altas<sup>169-171</sup>.

Además, los oocitos que muestran cambios en su forma parecen presentarse con más frecuencia en dosis altas de HEF <sup>172</sup>.

Se ha sugerido una relación positiva entre el tamaño folicular y la calidad del embrión. Sin embargo, hay estudios que han demostrado que se pueden obtener oocitos inmaduros a partir de folículos grandes (> 18mm) y que también se pueden obtener oocitos maduros de folículos pequeños (<10 mm)<sup>173</sup>. Por lo tanto, el tamaño del folículo no es un predictor claro de éxito en este tipo de tratamientos, por lo que la ausencia de diferencias significativas entre el número de folículos grandes obtenidos con cualquier tipo de folitropina no puede ser una variable importante.

El objetivo de este estudio no ha sido investigar todo el proceso de reproducción asistida, sino el proceso de estimulación ovárica. Después de la estimulación ovárica, numerosas variables entran en juego, entre otras, la capacidad de seleccionar un embrión sigue siendo un importante factor determinante de los resultados de la fertilización in vitro<sup>174</sup>. En este sentido, el resultado final de embarazo clínico, o el nacimiento de un ser vivo, no se consideró fundamental para nuestro objetivo, por lo que no parece significativo que el número de embarazos clínicos haya sido similar con ambos tratamientos. En cualquier caso, se ha demostrado que los niveles de respuesta ovárica tienen un impacto directo o indirecto sobre las tasas de embarazo clínico, ya que este último está directamente relacionado con el número de embriones obtenidos in Vitro y con el número de embriones implantados, los cuales son importantes factores pronósticos para el embarazo<sup>158,174</sup>.

Se cree que los oocitos y la calidad del embrión puede estar influenciada por la secreción de estradiol<sup>175,176</sup>, pero el tema de si un pico de estradiol es más alto el día de la administración de hCG sigue siendo controvertido en el campo de la reproducción asistida. Se sabe que el estradiol y la progesterona llevan a cambios cíclicos del endometrio, sin embargo, los datos no correlacionan los parámetros del endometrio con un embarazo en curso<sup>177</sup>. No se han observado alteraciones morfológicas el día de la administración de hCG en ciclos de FIV que puedan estar relacionadas con el resultado del embarazo clínico<sup>178</sup>. Bourgain y Devroey<sup>177</sup> sugieren estudiar la receptividad del endometrio utilizando métodos que vinculen la morfología endometrial a un grupo de genes que se expresan selectivamente en el endometrio.

Aunque algunos estudios han observado una disminución en las tasas de fertilización con picos más elevados de estradiol<sup>179,180</sup>, otras más recientes han encontrado que los niveles más altos de estradiol se correlacionan directamente con un mayor número de oocitos recuperados, más embriones disponibles para ser transferidos y mayor puntuación promedio, en términos de calidad de los embriones<sup>181</sup>.

En el contexto de esta controversia, nuestra revisión indica que, en los estudios publicados analizados, se obtuvo un mayor pico de estradiol, más oocitos y más embriones. Sin embargo, los datos disponibles no nos permiten determinar la calidad de los oocitos y embriones, ni los posibles efectos adversos, salvo en los casos de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica, que sufren las mujeres sometidas a tratamientos de reproducción asistida. En nuestra revisión, se observa un aumento significativo en el valor de este parámetro cuando se utiliza FbM, que es compatible con el aumento del número de oocitos encontrados (aumento del número de folículos y por lo tanto de las células granulosas que secretan estradiol). Sin embargo, la falta de información sobre otros aspectos como la calidad de los oocitos o de los embriones implantables, no permite una interpretación clara de este aumento en el pico de

estradiol, por tanto se necesitarían otros estudios clínicos que puedan aclarar su importancia como indicador en el proceso de fecundación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una de las principales complicaciones asociadas a los procedimientos de reproducción asistida y sigue siendo un motivo de preocupación tanto para los pacientes como para los profesionales. Aunque un estudio ha demostrado que existe una mayor tasa de embarazo en pacientes que desarrollan síndrome de hiperestimulación ovárica en comparación con los que no la desarrollan, también hay un mayor riesgo de aborto y complicaciones graves que llevan a la hospitalización del paciente <sup>182</sup>

El hecho de que ambos tratamientos muestren escasos efectos adversos, sin diferencias significativas entre ellos, indica que ambos productos hormonales pueden utilizarse con seguridad en los tratamientos de reproducción asistida. Respecto a esto, es importante señalar el hecho de que, puesto que estos efectos adversos son relativamente escasos, para poder observar una diferencia significativa entre ambos tratamientos, sería necesario una mayor población de estudio.

Somos conscientes de que la mayor limitación de esta revisión es la falta de un número elevado de estudios originales publicados. Por esta razón, nuestra búsqueda bibliográfica se extendió a cualquier tipo de estudio, que se haya difundido de cualquier manera, que cumpliera los criterios de inclusión descritos en la sección de métodos. Esta búsqueda nos ha permitido incluir tres estudios adicionales, presentados como resumen en diferentes reuniones y, por tanto, nos ha proporcionado un mayor número de casos que se han podido incluir en el metanálisis.

**Tabla 22.** Estudios publicados incluidos en el meta-análisis comparando FbM con FbIU para la estimulación ovárica.

<b>Estudio</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Número de pacientes (T/C)</b>
<b>Martínez (2007)</b>	Estudio de casos-controles	11/11
<b>Balasz et al. (2004)</b>	Estudio de casos-controles	125/125
<b>Carizza et al. (2003)</b>	Multicentro, prospectivo, ECA	83/94
<b>Hugues et al. (2003)</b>	Multicentro, prospectivo, doble-cegamiento, ECA	66/65
<b>Neusiller et al. (2002)</b>	Multicentro, prospectivo, doble-cegamiento, ECA	152/152
<b>Abuzeid et al. (2002)</b>	Multicentro, prospectivo, ECA	220/223
C: Grupo control, tratado con FbIU; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; T: Grupo tratamiento, tratado con FbM.		

**Tabla 23.** Resultados del meta-análisis comparando la eficacia y la seguridad de FbM vs. FbIU.

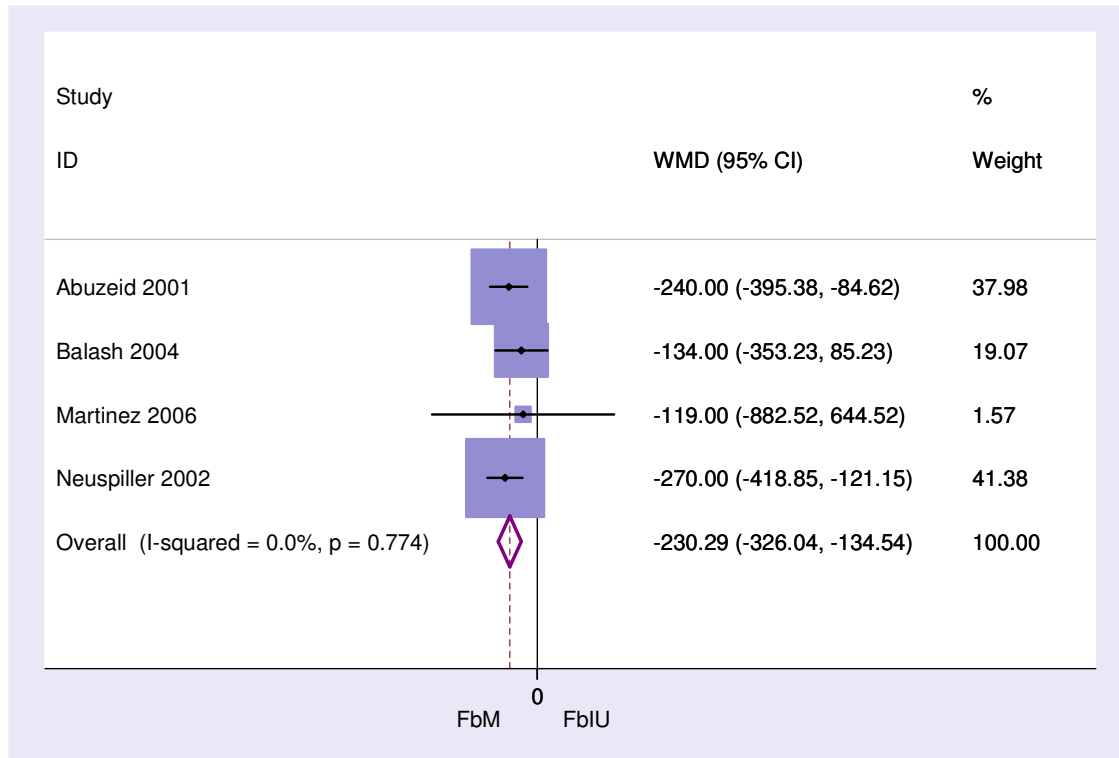
Parámetros	Nº de estudios	Nº pac. FbM	Nº pac. FbIU	Estimación DPM o OR (IC95%); p-valor	I <sup>2</sup> (%) <sup>a</sup>
Dosis media	4	508	511	DPM:-230,29 (-326, -134,5); <0,001	0
Días de tratamiento	5	574	576	DPM:-0,48 (-0,69, -0,27); <0,001	41,2
Pico de estradiol	5	574	576	DPM: 613,1 (142,4, 1083,7); 0,01	0 <sup>b</sup>
OHSS	4	563	565	OR: 0,78 (0,45, 1,36); 0,38	0
Nº de folículos >14mm	3	202	201	DPM: 0,67 (-0,13, 1,47); 0,09	16,2 <sup>b</sup>
Nº de oocitos extraídos	5	574	576	DPM: 0,84 (0,18, 1,51); 0,013	47,5
Nº de embriones obtenidos	3	435	440	DPM: 0,88 (0,40, 1,37); <0,001	6,5
Embarazo clínico	3	274	284	OR: 1,3(0,91, 1,82); 0,145	0

a. I<sup>2</sup> medida de inconsistencia entre los estudios. En este caso, todos los valores de I<sup>2</sup> de la tabla son por debajo del 50%, por lo tanto, tales inconsistencias son debidas al azar.

b. Reducción tras realizar análisis de sensibilidad.

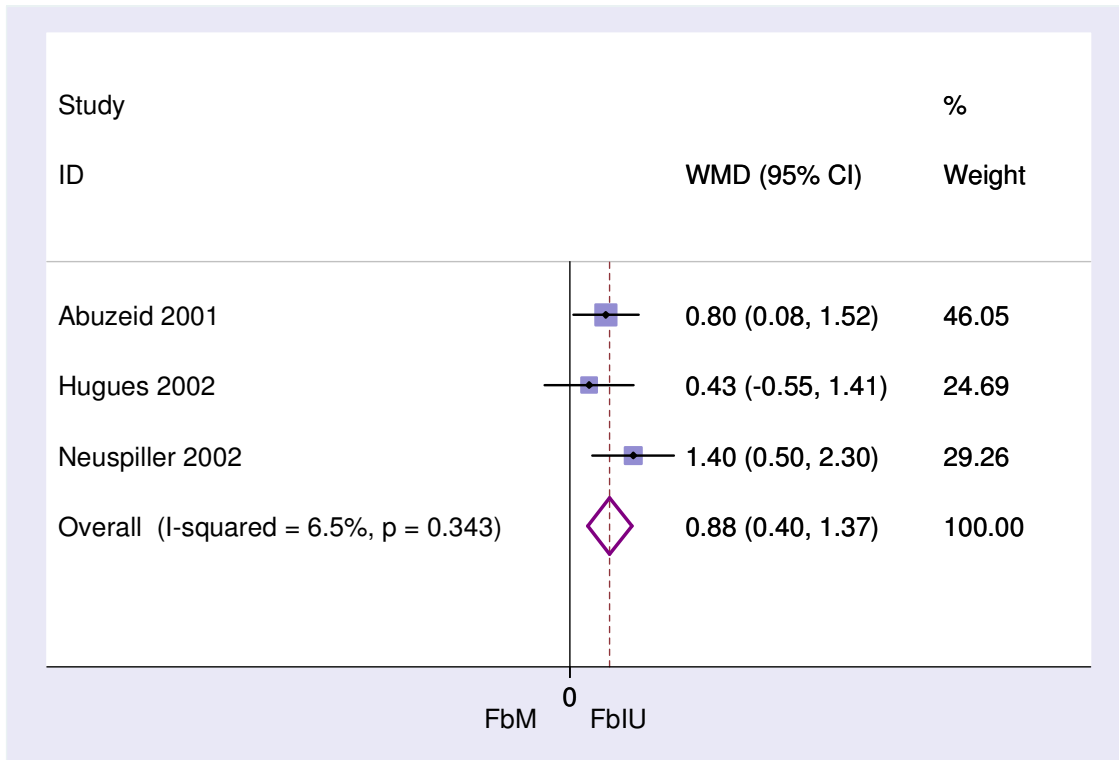
UI: unidades internacionales; SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica; OR: Odds ratio, DPM: Diferencia ponderada de medias entre FbM y FbUI.

**Figura 19.** Estudios comparativos FbM vs. FbUI. Dosis media (UI)





**Figura 20.** Estudios comparativos FbM con FbIU. N° de embriones obtenidos.



**6. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ABLACIÓN PERCUTANEA  
POR RADIOFRECUENCIA FRENTE A LA INYECCIÓN POR  
ETANOL EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

## 6.1. Introducción

En todo el mundo, el carcinoma hepatocelular (CHC) constituye un importante problema para los sistemas de salud debido a su elevada morbilidad, mortalidad e incidencia progresiva<sup>183</sup>. El CHC es el sexto tumor en el mundo<sup>184</sup>, y se estima que su incidencia seguirá aumentando en las próximas décadas<sup>185,186</sup>. Es un tumor agresivo que generalmente se desarrolla en un hígado cirrótico con reserva funcional limitada, y sin tratamiento se acompaña de una corta supervivencia tras el diagnóstico<sup>187</sup>. Además, y a diferencia de otros tumores, el CHC tiene escasas posibilidades de tratamiento curativo radical<sup>183</sup>. De hecho, aunque los sistemas de screening han aumentado la tasa de diagnóstico precoz<sup>188</sup> la gran mayoría de los pacientes no es susceptible de tratamiento curativo cuando se detecta<sup>189</sup>.

Este escenario ha favorecido el desarrollo en las pasadas décadas de diversas técnicas loco-regionales percutáneas y mínimamente invasivas<sup>190,191</sup>. De estas, la ablación por radiofrecuencia (ARF) es la que ha atraído mayor interés y popularidad y, actualmente, es el tratamiento local más empleado en el manejo del CHC en fase precoz y no quirúrgico<sup>192,193</sup>. De hecho, se ha producido un cambio drástico desde los tratamientos percutáneos estándar, como la inyección percutánea de etanol (IPE) hacia la ARF desde su introducción en la práctica clínica<sup>194</sup>.

Sin embargo, hasta la fecha, poco se sabe de la eficacia y la seguridad de la ARF percutánea frente a las de otras técnicas loco-regionales mínimamente invasivas<sup>50,194-196</sup> y aún no se han demostrado las ventajas de la ARF frente a la IPE sobre variables cardinales como la supervivencia<sup>183,195,196</sup>.

## 6.2. Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en PubMed, ISI Web of Science y la Cochrane Library desde Enero de 1990 a Agosto de 2008, utilizando los siguientes términos: "carcinoma hepatocelular" [MeSH], "ablación por catéter por radiofrecuencia"[MeSH], "inyección de etanol" [texto Word] y "ensayo controlado" [tipo de publicación]. Asimismo, se realizó una búsqueda manual de las referencias pertinentes y se estableció contacto con expertos con el fin de identificar otros estudios publicados<sup>50</sup>. Por el contrario, no nos pusimos en contacto con empresas productoras ni distribuidoras de equipos de ARF.

### Criterios de Inclusión

Se aplicaron, si bien modificados, los criterios de Sackett<sup>10</sup>, 1) población: estudios controlados aleatorizados o cuasi-aleatorizados realizados en más de 10 adultos con un diagnóstico formal de CHC; 2) intervención: ARF percutánea; 3) comparador: IPE; 4) resultados: descripción de datos sobre al menos una de las siguientes variables principales de eficacia y seguridad: supervivencia, tasa de recurrencia local y efectos adversos. Otras variables como la supervivencia libre de enfermedad, la respuesta tumoral completa y el uso de los recursos sanitarios se consideraron variables secundarias. Dado que el objetivo de este estudio es identificar datos de eficacia y la seguridad de la ARF frente a IPE en el tratamiento de CHC, no se establecieron limitaciones basadas en la duración del período de seguimiento<sup>50,147</sup>.

### Selección de estudios

Los estudios seleccionados fueron examinados por dos revisores independientes, y los desacuerdos se resolvieron mediante la discusión de los datos del estudio.

### Extracción de datos

Los datos originales se extrajeron en un formulario estándar que incluye: a) datos del diseño, criterios de inclusión/exclusión empleados y duración del seguimiento; b) información sobre la población de estudio; c) información sobre la intervención y el comparador; y por último, d) información sobre las medidas de resultado de eficacia y seguridad.

### Análisis de la calidad metodológica y la evidencia científica

Esto se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones validadas<sup>197</sup>

### Análisis de datos y síntesis de resultados

Para obtener una medida global de la eficacia y la seguridad de la ARF frente al comparador se utilizaron técnicas estándar de meta-análisis. El efecto global se estimó mediante un modelo de efectos aleatorios<sup>198</sup>. Se analizaron las variables dicotómicas mediante la estimación del riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza de 95% y las variables continuas, con la diferencia ponderada de medias (DPM) con intervalo de confianza del 95%. El grado de inconsistencia entre los estudios se cuantificó mediante el estadístico  $I^2$  que describe la proporción de variación entre los estudios no debida al azar.  $I^2 < 25\%$  y  $> 50\%$  reflejan una pequeña y notable inconsistencia, respectivamente<sup>21</sup>. Se realizaron análisis de sensibilidad para explorar la heterogeneidad estadística<sup>19</sup>.

De acuerdo con datos recientes no hemos utilizado gráficos de embudo (funnet Plot) para examinar la posibilidad de sesgo de publicación, dadas las limitaciones, falta de sensibilidad y riesgo de subjetividad de tales gráficos<sup>31</sup>.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software SE Stata 9 (StataCorp LP Texas USA 1984–2005). Los resultados se consideraron significativos a un p-valor  $< 0,05$ .

Se utilizó RX Visual Versión 3 (<http://www.nntonline.net>) para calcular tanto el NNT como el NNH.

### 6.3 Resultados

Como se muestra en la Figura 21, la búsqueda bibliográfica produjo un total 241 referencias. La búsqueda manual no recuperó estudios adicionales. De ellas, tras excluir publicaciones sin abstract, revisiones, editoriales, aplicaciones no percutáneas, documentos técnicos, duplicaciones y redundancias debidas a la utilización de varias bases de datos, se seleccionaron 7 publicaciones<sup>199-205</sup>.

Puesto que los datos de Olschewski<sup>200</sup> se incluyen dentro del estudio de Lencioni<sup>201</sup> et al. (Tabla 24), un total de 6 estudios, publicados entre 1999 y 2008, finalmente cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios aportan datos sobre 396 pacientes tratados con ARF y 391 tratados con IPE. En general, se trata de CHC irresecables sin invasión vascular ni propagación extrahepática, su tamaño medio es de 2,5 cm y en el 57% de los casos (619 de 1084) eran tumores únicos. La mayoría de los pacientes (74%) presentan una clase funcional Child-Pugh A (Tabla 24). La duración media del seguimiento fue  $25 \pm 11$  meses.

En todos los estudios se realizaron controles seriados de los pacientes incluyendo evaluaciones clínicas, análisis de marcadores tumorales y estudios de imágenes para evaluar la respuesta al tratamiento y para detectar la recurrencia de tumores. Shiina et al.<sup>203</sup> señala que, además, se realizaron biopsias hepáticas en caso de sospecha de recurrencia tumoral local.

Como se muestra en la Tabla 25, no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al grado Child-Pugh de disfunción hepática, el tamaño del tumor, el porcentaje de tumores únicos y la duración del seguimiento.

### A) Eficacia clínica

Los estudios originales describen la supervivencia global en distintos intervalos de tiempo y sólo en los primeros 4 años de tratamiento (Tabla 24). En el 1er año, el metanálisis muestra una supervivencia del 96% (IC 95%: 92%, 98%) en el grupo tratado con ARF y del 91% en el tratado con IPE siendo la diferencia estadísticamente significativa a favor de la ARF (Tabla 25). El meta-análisis de los cinco estudios que aportan datos sobre la supervivencia a los 2 años muestra una supervivencia del 86% (IC 95%: 80%, 90%) en el grupo tratado con ARF (n = 354). Dicho análisis indica, con gran consistencia entre los estudios, una diferencia significativa a favor de la ARF (Tabla 25), siendo el NNT calculado de 11 (IC 95%: 7, 23).

A los 3 años, el análisis de los cuatro estudios que aportan datos muestra que el 74% (IC 95%: 66%, 86%) de los pacientes tratados con ARF (n = 302) sobrevivió. Además, este análisis muestra, también con un alto grado de consistencia, que la ARF logró una tasa de supervivencia significativamente superior a la IPE (Tabla 25, Figura 22) con un NNT calculado de 7 (IC 95%: 4, 15).

Los datos de los dos estudios que analizan esta variable a los 4 años indican una tasa de supervivencia del 62% (IC 95%: 54%, 75 %) en los tratados con ARF. El análisis conjunto también muestra una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia de este grupo en comparación con IPE (Tabla 25). El NNT calculado aquí es de 9 (IC 95%: 5, 40).

Además, el meta-análisis sobre los resultados al final del período de seguimiento, muestra que la tasa de recurrencia tumoral local fue del 7% (IC 95%: 4%, 10%) en el grupo tratado con ARF y del 22% (IC 95%: 17%, 27%) en el tratado con IPE. Estas diferencias son estadísticamente significativas (Figura 23, Tabla 25), con un NNT calculado de 9 (IC 95%: 6, 25).

Respecto a las variables secundarias, como muestra la Tabla 25, nuestros resultados indican que las tasas de supervivencia libre de enfermedad en el primer, segundo y tercer año tras el tratamiento fueron significativamente superiores en el grupo de la ARF.

Del mismo modo, la técnica logró una tasa significativamente mayor de necrosis completa radiológica. Por el contrario, no se observaron diferencias estadísticas sobre la recurrencia intra-hepática a distancia.

### B) Seguridad

La Tabla 26 enumera las complicaciones descritas en los estudios individuales. En general, se describen complicaciones en el 19% de los pacientes (IC 95%: 15%, 23%) tratados por ARF y en 10,5% (IC 95%: 7%, 13,5%) de aquellos tratados con IPE, siendo la diferencia estadísticamente significativa y favorable a IPE (Tabla 25) siendo el NND estimado para la ARF de 7 (IC 95%: 4, 13).

Sólo 4 estudios describen complicaciones definidas como graves /mayores por los respectivos autores. La tasa de complicaciones mayores en los pacientes tratados con ARF fue de 4,1% (IC 95%: 1,8%, 6,4%) e incluyen: hemotórax que requiere drenaje torácico o toracostomía, sangrado gástrico, hemoperitoneo ictericia transitoria, infarto hepático, quemadura cutánea y siembra de células tumorales. En el grupo de IPE se describen en un 2,7% (IC 95%: 0,4%, 5,1%) de los pacientes e incluyen: absceso hepático, hemoperitoneo, siembra de células tumorales y una muerte relacionada con el procedimiento. El análisis combinado de estas complicaciones mostró que, a pesar que existe una tendencia a un mayor número en el grupo de la RFA, la diferencia no alcanzó la significación estadística (Tabla 25).



### C) Consumo de recursos:

El análisis combinado de cuatro estudios<sup>201-203,205</sup> indica que el número de sesiones por tumor tratado es significativamente inferior en el caso de la ARF (DPM: -4,26, (-4,8, -3,7), <0,001; I<sup>2</sup>:88%). Aunque los estudios difieren tanto respecto a las variables clínicas como a la calidad metodológica, no se observaron diferencias apreciables sobre el efecto global al realizar análisis de sensibilidad teniéndolas en cuenta.

Tres estudios<sup>202,203,205</sup> proporcionan datos sobre la estancia hospitalaria. En dos de ellos, la estancia media fue superior en el grupo de ARF mientras Shiina et al. muestran una estancia muy prolongada en el grupo tratado con IPE sin que hagan referencia alguna a los motivos. Aunque el análisis combinado no muestra diferencias significativas [DPM: -2,91 (-7,91, 2,08), P =0,2], la inconsistencia entre los estudios es muy elevada (I<sup>2</sup>: 99%), lo que impide una adecuada interpretación del resultado.

Solo Brunello et al.<sup>206</sup> realizan una evaluación formal de los costes hospitalarios. Los autores describen unos costes médicos directos medios de 4.097€ para los pacientes del grupo tratado con IPE y de 6.540€ para los tratados con ARF (p < 0,001). Además, estiman un coste incremental de 8.286€ (IC 95%: 2.742, 20.917) por cada paciente tratado con éxito mediante ARF.

## 6.4 Discusión

Los resultados de este metanálisis indican que la ARF es superior a la IPE en términos de supervivencia global e índices de recurrencia local para pacientes con cirrosis clase A o B de Child-Pugh y CHC precoz no quirúrgico. Sin embargo, su mayor tasa de eventos adversos determina que, en cada paciente, deba ponderarse adecuadamente el potencial riesgo y beneficio antes de su indicación y realización.

Mientras que según recientes directrices la IPE debe considerarse la técnica estándar para el tratamiento percutáneo del CHC en pacientes con cirrosis<sup>206</sup>, la ARF se muestra como un competidor real de la IPE en la práctica clínica y, de hecho, es la principal modalidad ablativa empleada en la mayoría de las instituciones<sup>207,208</sup>. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado que la ARF proporcione un claro beneficio sobre la IPE en términos de supervivencia de los pacientes<sup>183,195,196,207</sup>.

En este estudio, se demuestra un beneficio significativo de la ARF sobre los índices de supervivencia global. Es además relevante el hallazgo de que la ventaja de supervivencia se incrementa con el tiempo. De hecho a los 3 años del tratamiento la supervivencia media es un 28% mayor en el grupo de ARF con un NNT calculado de 7. Desde un punto de vista clínico, estos resultados son relevantes, y aunque el número de estudios que pueden combinarse es limitado, la ausencia de diferencias patentes entre los grupos sobre el grado Child-Pugh de disfunción hepática, el tamaño del tumor o el porcentaje de tumores únicos, pone de relieve que los efectos beneficiosos son dependientes de la técnica.

Además es importante destacar el alto grado de consistencia entre los estudios y su calidad metodológica, algo que aumenta la fuerza de los resultados obtenidos en el meta-análisis. Por otro lado, los índices de supervivencia observados en el grupo

tratado con IPE son comparables a los descritos en estudios previos realizados en pacientes con CHC de características similares<sup>209,210</sup>.

La mejoría en la supervivencia puede explicarse por el hecho de que, como este estudio confirma, la ARF es superior a la IPE en lograr el control local de la enfermedad, como lo demuestran una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad, una mayor respuesta tumoral radiológica completa y una tasa de recurrencia local significativamente menor<sup>207,211-214</sup>. En lo que respecta a esta variable cardinal, nuestros datos muestran, con enorme consistencia entre los estudios, que la ARF tiene un 63% menor riesgo de recurrencia local que la IPE con un NNT calculado de 9 (IC 95%: 6, 25). Por el contrario y como era de esperar porque no está influenciado por el tratamiento local, no se encontraron diferencias significativas sobre la recurrencia hepática a distancia<sup>214</sup>.

En cuanto a la seguridad, aunque los datos son limitados, las pruebas disponibles indican que si bien no existen diferencias significativas entre las dos técnicas en el caso de complicaciones mayores, la ARF presenta una tasa global de efectos adversos que es significativamente mayor que la observada con IPE, con un NND calculado de alrededor de 7.

La tasa de complicaciones fue del 19% en el grupo tratado con ARF, cifra que es sustancialmente mayor que el 7% establecido para su aplicación percutánea<sup>215</sup>. Por otra parte, debemos señalar que la tasa de complicaciones mayores identificada en este estudio (4%) es bastante comparable a la de publicaciones recientes<sup>216</sup>. Aunque el elevado número de complicaciones no se traduce en un aumento en la mortalidad, deben tenerse en cuenta sobre todo porque este procedimiento ha evolucionado rápidamente y se ha convertido en la terapia percutánea más popular para el CHC en el ámbito clínico. Aquí, debemos señalar que algunas de las complicaciones

observadas podrían deberse al efecto de la curva de aprendizaje<sup>217</sup> y al diferente grado de experiencia entre los profesionales que emplean la técnica<sup>218</sup>.

Por último, la ARF parece superior a IPE en algunas variables relacionadas con el consumo de recursos sanitarios tales como el número de sesiones por tumor tratado y la estancia hospitalaria. Por el contrario, en el análisis de Brunello et al.<sup>206</sup>, la ARF resultó más cara que la IPE con unos costes medios directos no equilibrados por el mayor impacto en la supervivencia. En consecuencia, hasta la fecha no hay datos que indiquen, desde una perspectiva social, una mejor relación coste-efectividad de la ARF.

Es asimismo importante reconocer las dificultades en la comparación de la duración de la estancia hospitalaria y los costes de ambas técnicas entre diferentes estudios debido, en parte, a la diferencia en los patrones de asistencia y el uso de recursos sanitarios entre los diferentes países. Estas diferencias obstaculizan las comparaciones directas y la extrapolación de los resultados a las diferentes comunidades.

#### Posibles limitaciones:

Hay que reconocer que, al no incluir estudios no publicados, la eficacia y la seguridad de la ARF frente a IPE pueden no haber sido perfectamente estimadas. Sin embargo, creemos que tal riesgo ha sido necesariamente minimizado por el ámbito de aplicación y lo sistemático de la estrategia bibliográfica y consideramos que hemos identificado la mayoría de las investigaciones realizadas en este campo<sup>50,143</sup>.

Sin embargo, de acuerdo a referencias metodológicas actuales hemos decidido no incluir datos no publicados de la industria debido tanto a las dificultades existentes

para la obtención de dicha información como al reconocimiento de que el uso de tales datos no necesariamente reduce los sesgos en metanálisis<sup>143,144</sup>.

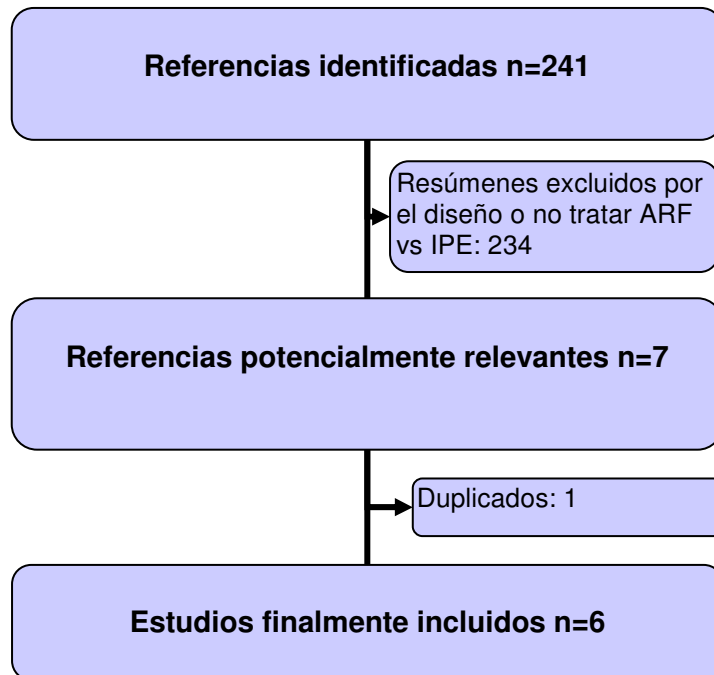
Debemos, además, poner de manifiesto que, en este estudio, se han empleado métodos acreditados para reducir el riesgo de sesgos (búsqueda extensa de la literatura; extracción duplicada de datos; uso de criterios explícitos para la evaluación metodológica y el análisis;) y el uso de un modelo de efectos aleatorios para la estimación del efecto global. Además, se han analizado variables de cardinal importancia para la práctica clínica como la supervivencia y efectos adversos<sup>219</sup>.

Por último, este estudio destaca la presencia de limitaciones en los estudios originales publicados entre los que destacan: la escasa descripción de resultados y la ausencia de estratificación de los casos según parámetros pronósticos validados como el tamaño tumoral y la reserva funcional hepática. Estas carencias reducen la posibilidad de que las aplicaciones y limitaciones clínicas de la ARF se puedan identificar con mayor precisión.

En este sentido, a pesar de que es sabido que la eficacia de la ARF es tamaño dependiente<sup>212</sup>, no se ha podido realizar ningún análisis de subgrupos basado en el tamaño tumoral puesto que ninguno de los estudios localizados en la literatura proporciona tal información. Del mismo modo, existe una evidente falta de datos a largo plazo sobre la supervivencia de los pacientes. Los períodos de seguimiento son de 2-3 años y no hay datos consistentes en seguimientos más prolongados.

No hay duda que esta es una limitación que se superará en el futuro, haciendo posible que se evalúe adecuadamente el pronóstico a largo plazo de los pacientes tratados con esta nueva tecnología.

**Figura 21.** Diagrama de flujo de la selección e inclusión de estudios.



**Tabla 24.** Resumen de las características y la calidad de los estudios incluidos. ARF percutánea vs. IPE.

Autor/año de publicación	Diseño	Criterio de inclusión	ARF P, [T]	IPE P, [T]	Child-Pugh A/B/C	Seguimiento medio (meses/años)	Calidad
<b>Livraghi 1999</b>	quasi-ECA	Cirrosis/hepatitis crónica y CHC $\leq 3$ cm.	42, [52]	44, [60]	RFA 39/3/0 PEI 38/6/0	10 m. (4, 28)	2Diii
<b>Lencioni 2003</b> incluido Olschewski	ECA	Cirrosis, CHC único $\leq 5$ cm o 3 nódulos $\geq 3$ cm cada uno. CHC a 1 cm del hilio hepático de 1 cm o de la vesícula biliar. Sin invasión vascular o metástasis extrahepática. Child-Pugh: A o B. Sin tratamiento previo y no candidato para trasplante.	52, [69]	50, [73]	RFA 45/7/0 PEI 35/15/0	RFA 22,9 $\pm$ 9,4m PEI 22,4 $\pm$ 8,6 m.	1iiA
<b>Lin 2004</b>	ECA	Cirrosis, CHC entre 1-4 cm. Child-Pugh: A o B. Sin tratamiento previo. Tumor a más de 5 mm del hilio o el conducto biliar común	52, [64]	52, [56]	RFA 41/11/0 IPE 39/12/0	RFA 24,5 $\pm$ 1,3 m. PEI 23,8 $\pm$ 10,4 m.	1iiA
<b>Lin 2005</b>	ECA	1-3 nódulos $\leq 3$ cm, a un mínimo de 1 cm del hilio y la vesícula biliar. Sin invasión vascular o metástasis extrahepática. Cirrosis Child-Pugh A o B. Tratamiento inicial.	62, [78]	62, [76]	RFA 46/16/0 IPE 47/15/0	RFA 28 $\pm$ 12 m. IPE 26 $\pm$ 13 m.	1iiA
<b>Shiina 2005</b>	ECA	CHC irresecable o paciente que rechaza la cirugía, $\leq 3$ lesiones de $\leq 3$ cm. Child-Pugh A o B. Sin metástasis extrahepáticas ni invasión vascular. Sin tumor previo o simultáneo.	118, [187]	114, [192]	RFA 85/33/0 IPE 85/29/0	RFA 0,6, 4,3 y. IPE 0,1, 4,2 y.	1iiA
<b>Brunello 2008</b>	ECA	Pacientes cirróticos con Child Pugh: A o B con 1-3 nódulos CHC $\leq 3$ cm. Tumor a $\geq 1$ cm del hilio, vesícula biliar, colon o estómago. No invasión venosa, no enfermedad metastásica. Pacientes no aptos para resección o trasplante hepático.	70, [89]	69, [88]	RFA 39/31/0 IPE 39/30/0	RFA 26,1 m. IPE 25,3 m.	1iiA

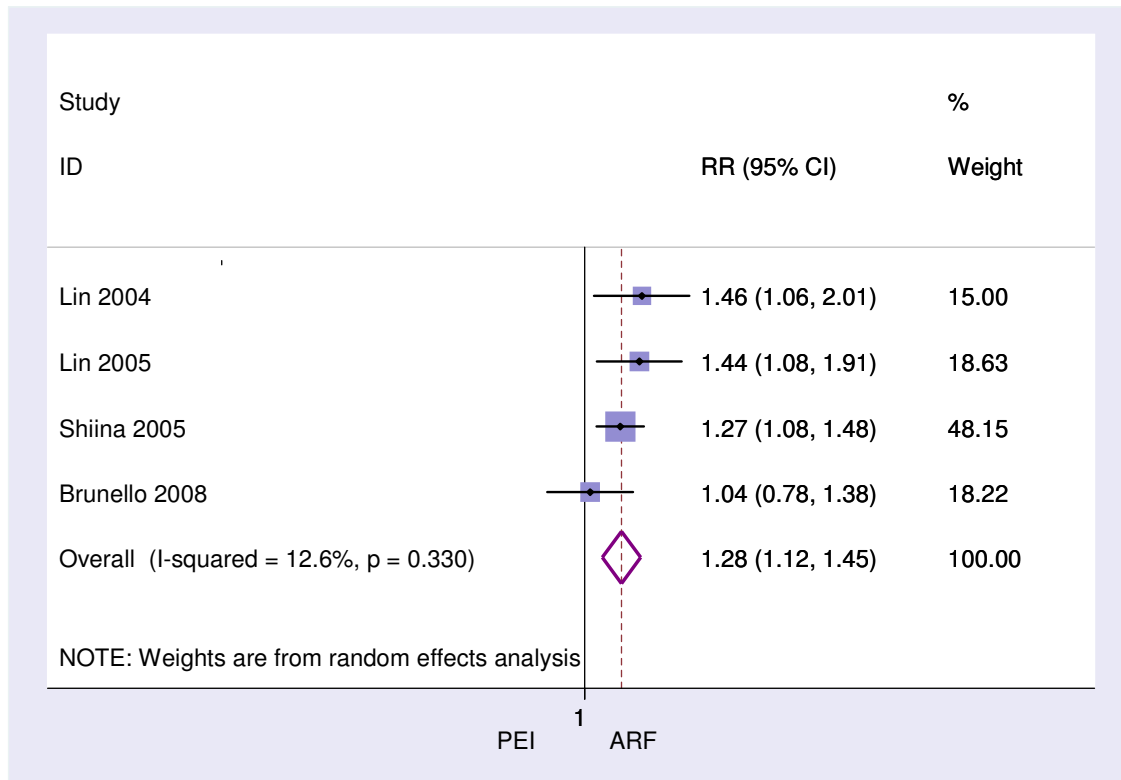
ECA: Ensayo clínico aleatorizado, ARF: Ablación por radiofrecuencia, IPE: Inyección por etanol, P: pacientes, T: tumores

**Tabla 25.** Resultados del meta-análisis de ARF percutánea vs. IPE.

P-RFA vs. PEI: Results of meta-analysis					
Variables	No. de estudios con datos	Resultados		RR/DPM (95% CI) P-valor	I <sup>2</sup>
		ARF	IPE		
<b>Características basales:</b>					
<b>Grado de Child-Pugh disfunción de hígado.</b>					
A	6	71%	70%	1,05 (0,97, 1,13); 0,44	0%
B	6	24%	26%	0,92 (0,74, 1,15); 0,43	0%
<b>Tamaño del tumor, cm (media ± EE)</b>	4	2,62 ± 0,3	2,47 ± 0,3	0,13 (0,01, 0,25); 0,03	0%
<b>Nódulo único</b>	6	59%	55%	1,04 (0,94, 1,50), 0,44	17%
<b>Duración del seguimiento, meses (media ± EE)</b>	3	25 ± 6,2	23,6 ± 5,6	0,97 (-1,32, 3,3), 0,4	0%
<b>Eficacia:</b>					
<b>Supervivencia</b>					
1 año	5	96%	91%	1,04 (1,007, 1,08), 0,02	0%
2 años	5	86%	75%	1,13 (1,06, 1,20), <0,001	0%
3 años	4	73%	58%	1,28 (1,12, 1,45), <0,001	12,6%
4 años	2	62%	51%	1,24 (1,05,1,48); <0,001	0%
<b>Recurrencia local</b>	4	7%	22%	0,37 (0,23, 0,59); 0,000	0%
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>					
1 año	3	80%	70%	1,13 (1, 1,28), 0,04	0%
2 años	3	61%	42%	1,31 (1,06, 1,61), 0,013	0%
3 años	2	40%	19%	2,1 (1,35, 3,23), 0,001	0%
<b>Respuesta completa</b>	4	93,5%	84,5%	1,10 (1,04, 1,17), 0,01	0%
<b>Recurrencia remota intra-hepática</b>	5	43%	45%	0,97 (0,82, 1,11), 0,56	0%
<b>Seguridad:</b>					
<b>Complicaciones Total</b>	6	19,2%	10,5%	2,55 (1,8, 3,65), <0,001	0%
<b>Complicaciones Principales</b>	4	4,1%	2,7%	1,85 (0,68, 5,01); 0,22	0%
RR: Riesgo Relativo. DPM: Diferencia ponderada de medias. Meta-análisis de efectos aleatorios					

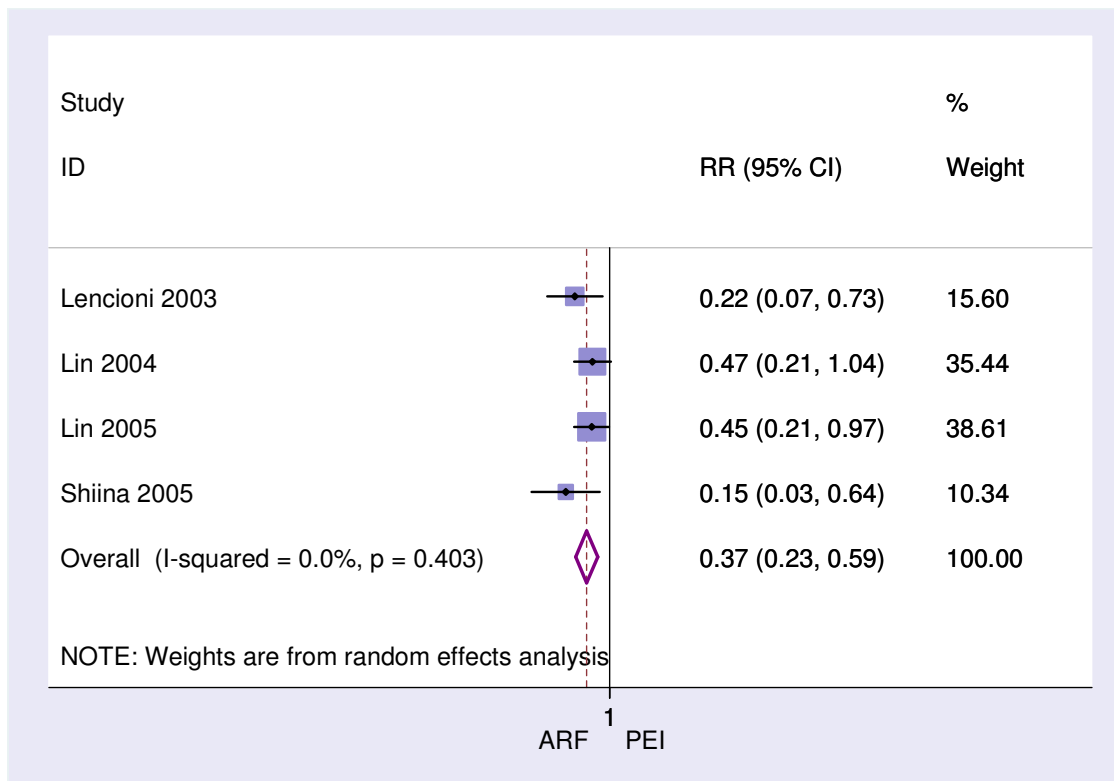


**Figura 22.** Estudios comparativos ARF vs. PEI. Resultados del meta-análisis en la supervivencia a los 3 años.



CI: Intervalos de confianza. Utilizando un modelo de efectos aleatorios.

**Figura 23.** Estudios comparativos ARF vs. PEI. Resultados del meta-análisis de la tasa de recurrencia local.



CI: Intervalo de confianza. Usando meta-análisis de efectos aleatorios

**Tabla 26.** Estudios comparativos ARF vs. IPE. Resumen de las complicaciones descritas en los estudios individuales.

<b>Tipo</b>	<b>RFA (número de casos)</b>	<b>PEI (número de casos)</b>
<b>Dolor grave</b>	27	14
<b>Fiebre</b>	10	5
<b>Hemotorax</b>	4	--
<b>Neumotorax</b>	1	--
<b>Derrame pleural</b>	7	--
<b>Perforación gástrica</b>	1	--
<b>Colecistitis</b>	1	--
<b>Sangrado intraperitoneal</b>	2	1
<b>Hemobilia</b>	1	--
<b>Infarto hepático</b>	1	--
<b>Hematoma subcapsular</b>	5	1
<b>Ictus transitorio</b>	1	--
<b>Ascitis</b>	1	2
<b>Colangitis aguda</b>	--	1
<b>Absceso hepático</b>	--	1
<b>Trombosis portal</b>	2	9
<b>Estenosis biliar</b>	1	--
<b>Hipertransaminemia</b>	3	1
<b>Quemadura térmica en colon</b>	1	--
<b>Quemadura cutánea</b>	1	2
<b>Shunt Arterio-venoso</b>	3	--
<b>Siembra de células tumorales</b>	3	1
<b>Reacción psicótica</b>	--	1
<b>Reacción vagal</b>	--	1
<b>Muerte relacionada con el procedimiento</b>	--	1

## **7. CONCLUSIONES**

## 7.1 CONCLUSIONES 1

1.- La evidencia disponible revela la eficacia y seguridad de la Cifoplastia con balón en el tratamiento de las FVC dolorosas secundarias a osteoporosis o mieloma múltiple.

2.- La incertidumbre observada en la literatura nos hace concluir que existe una particular necesidad de estudios prospectivos de buena calidad metodológica que permitan:

1. Conocer con exactitud su eficacia en términos de respuesta tanto objetiva como subjetiva y de manera específica la repercusión y relevancia clínicas del aumento en la altura vertebral y la reducción en la deformidad cifótica logrados por la técnica.

2. Conocer su eficacia a largo plazo. En especial, conocer su influencia sobre las complicaciones fisiológicas, funcionales y psicológicas secundarias a las FVC y, en concreto, su impacto sobre la función pulmonar, así como sobre la supervivencia de los pacientes.

3. Identificar la existencia de factores pronósticos asociados a la respuesta al tratamiento.

4. Conocer con certeza a corto y largo plazo los efectos adversos y morbimortalidad asociados al procedimiento y especialmente la tasa de fracturas vertebrales adyacentes a los segmentos tratados.

5. Comparar la Cifoplastia con balón con tratamientos convencionales y otras técnicas percutáneas de manera que puedan tomarse las mejores decisiones terapéuticas en los pacientes con FVC.

6. Conocer los costes del procedimiento y la utilización de recursos sanitarios que permitan valorar su impacto económico y la relación coste-efectividad de la técnica.

## 7.2 CONCLUSIONES 2

1.- A pesar de las limitaciones, los resultados de esta revisión indican que TUNA es una técnica relativamente eficaz y segura para el tratamiento de la HPB sintomática, con mínimos efectos sobre la función sexual; habitualmente bien tolerada con escasos requerimientos anestésicos; de escasa duración y que genera una corta estancia hospitalaria pudiendo incluso realizarse en modo ambulatorio.

2.- Los datos, aunque indirectos, sugieren que puede suponer una reducción de costes frente a la terapia estándar. Frente a ellos los mayores riesgos de la técnica se derivan de la elevada tasa de re-tratamiento.

3.- La revisión de la literatura pone de manifiesto la existencia de diversas áreas de incertidumbre entre las que a nuestro juicio destacan: el desconocimiento del mecanismo de acción de la técnica y de los factores implicados en el éxito del tratamiento; la eficacia real de la técnica a largo plazo; la falta de estudios comparativos con tratamiento médico; la falta de estudios comparativos con otras formas mínimamente invasivas de tratamiento y, la relación coste-efectividad de la técnica. Todas estas incertidumbres deben ser resueltas para poder definir con certeza el papel real de la TUNA en el tratamiento de la HPB sintomática.

### **7.3 CONCLUSIONES 3**

1.- El nuevo proceso que se utiliza en la fabricación de HEF-r, FbM, parece ser tan seguro como el utilizado para FBio, en términos de efectos adversos, pero tiene la ventaja de permitir un mejor control del tratamiento en términos de una reducción de la dosis total requerida, así como la menor duración del tratamiento pudiendo producir un incremento de aproximadamente 8-15% en la respuesta de estimulación ovárica (más oocitos y embriones finales).

2.- Estos resultados muestran que los resultados de la molécula pueden mejorarse mediante la modificación de los estándares de fabricación

## 7.4 CONCLUSIONES 4

1.- A pesar de las limitaciones, la evidencia obtenida a partir de estudios controlados de adecuada calidad metodológica, sustenta la superioridad de la ARF frente a IPE en términos de mayor supervivencia y control local de la enfermedad para el tratamiento de pacientes con CHC precoz e irresecable y con una función hepática relativamente conservada.

2.- Con respecto a la seguridad, ARF muestra una mayor incidencia de eventos adversos lo que debe contrastarse con una adecuada ponderación de los posibles beneficios en cada caso individual.

3.- La relación coste-efectividad de la ARF precisa mayor evaluación.



## **8. RESUMEN**

## 8.1. RESUMEN 1

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la Cifoplastia con balón (CB) en el tratamiento de las fracturas vertebrales por compresión (FVCs).

**Métodos:** Este estudio esta basado en una revisión sistemática de la literatura (hasta Octubre 2004) y meta-análisis de estudios clínicos originales que evalúan la eficacia y seguridad de la CB en el tratamiento FVCs. Para estimar el efecto global se empleó un modelo de efectos aleatorios y se realizaron análisis de meta-regresión cuando fue necesario.

**Resultados:** Un total de 26 estudios cumplieron los criterios de inclusión. Aunque los estudios mostraron limitaciones metodológicas, los resultados de las series clínicas indicaron una mejora significativa en la intensidad del dolor, altura vertebral, alineamiento sagital, capacidad funcional, y calidad de vida. Comparada con el Tratamiento Médico Convencional, la CB logró mejorías significativas en la intensidad del dolor y la movilidad. Asimismo se observó una reducción significativa del colapso vertebral, la deformidad cifótica, el desarrollo de nuevas fracturas vertebrales, y la estancia hospitalaria. Comparada con la Vertebroplastia, la técnica redujo la perdida de la altura y el grado de deformidad cifótica, y se acompañó de una significativamente menor tasa de fugas. En cuanto a los efectos adversos, se produjeron fugas en el 7% de todos los niveles tratados, mientras se registraron complicaciones clínicas en el 2% de los pacientes, y nuevas fracturas en el 16%.

**Conclusiones:** La evidencia disponible sugiere que la CB puede ser una técnica efectiva y segura en el manejo de las FVCs. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento presentan importantes limitaciones metodológicas y periodos de seguimiento relativamente cortos.

Son necesarios estudios clínicos de buena calidad para determinar la capacidad de la CB para reducir las secuelas fisiológicas y funcionales de las FVC y poder definir el papel real de la técnica entre las opciones terapéuticas existentes.

## 8.2 RESUMEN 2

**Introducción:** La Ablación Transuretral con Aguja es una técnica mínimamente invasiva para el tratamiento de la HPB. Sin embargo, su eficacia y seguridad, así como su papel entre otras opciones terapéuticas, están sometidos a debate.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la Ablación Transuretral con Aguja (TUNA) en el tratamiento de la HPB sintomática mediante el análisis sistemático de la literatura.

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura hasta enero 2005 y meta-análisis de estudios clínicos evaluando la TUNA en la HPB sintomática. Se utilizó un modelo de efectos aleatorio.

**Resultados:** Treinta y cinco publicaciones (9 estudios comparativos con RTU y/o otras terapias mínimamente invasivas y 26 series clínicas) cumplieron los criterios de inclusión. Aunque la calidad de la evidencia es sólo moderada debido a la presencia de diversas limitaciones metodológicas, el análisis de dichos estudios indica que TUNA mejora de manera significativa los parámetros de la HPB con relación a los valores basales. Sin embargo, la comparación con RTU muestra que, excepto a corto plazo, cuando TUNA consigue mejoras similares a las de la RTU en el índice de síntomas y calidad de vida, el grado de mejoría obtenido tanto en las variables subjetivas como objetivas es significativamente inferior al de la RTU. Además, la tasa de re-tratamiento es significativamente mayor que la de aquella [OR: 7,44 (2,47, 22,43)]. El análisis combinado de las series clínicas muestra que, en un período de 5 años, un 19% de los pacientes tratados con TUNA precisan un nuevo tratamiento para la HPB. TUNA aparece como una técnica relativamente segura, con una tasa de complicaciones significativamente menor que la de la RTU [OR: 0,14 (0,05, 0,14)].

Asimismo, TUNA presenta menores requerimientos anestésicos y genera una menor estancia hospitalaria [DPM: -1,9 (-2,75, -1,05)]. Un escaso número de pacientes, cortos periodos de seguimiento y la falta de replicación de las comparaciones obstaculizan la evaluación de TUNA frente a otras terapias mínimamente invasivas. No se ha localizado ningún estudio que compare TUNA con tratamiento farmacológico ni que analice de manera formal los costes de la técnica.

**Conclusiones:** La evidencia actual indica que TUNA es una técnica relativamente segura y eficaz para el tratamiento de la HPB y cuya indicación requiere un apropiado balance entre sus potenciales ventajas en términos de morbilidad y requerimientos anestésicos, frente al hecho de que no alcanza el mismo grado de eficacia y éxito a largo plazo que la RTU, y su elevada tasa de re-tratamiento. Además, aunque existen datos que sugieren que puede suponer una reducción de costes frente a la RTU, en la actualidad se desconoce su relación coste-efectividad global.

Además, la revisión de la literatura pone de manifiesto la existencia de diversas áreas de incertidumbre, entre las que, a nuestro juicio, destacan: el desconocimiento del mecanismo de acción de la técnica y de los factores implicados en el éxito del tratamiento; la falta de estudios comparativos con tratamiento médico, y la falta de estudios de la adecuada calidad metodológica y prolongado seguimiento frente a otras formas mínimamente invasivas de tratamiento.

### 8.3 RESUMEN 3

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la estimulación ovárica utilizando folitropina alfa llenado en masa (FbM), comparado con folitropina alfa de dosificación biológica (FbIU).

**Métodos:** La búsqueda de literatura se llevó a cabo en bases de datos científicas para encontrar artículos publicados y resúmenes comparando ambos preparados de la hormona. Se realizó metanálisis con un modelo de efectos fijo. Las variables estudiadas fueron: dosis media (CI), días de tratamiento, pico de estradiol, número de oocitos de más de 14mm extraídos, número de embriones obtenidos, número de casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y embarazos clínicos.

**Resultados:** Se necesitaron 230,29 unidades menos y se redujo el número de días de tratamiento en 0,48 con FbM, Además se extrajo un número significativamente mayor de oocitos (0,84), se obtuvieron más embriones (0,88), y se logró un mayor pico de estradiol (613,08 pmol/l) en los pacientes sometidos a estimulación ovárica con FbM. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de folículos mayores de 14 mm, el número de embarazos clínicos y casos de SHO.

**Conclusiones:** El proceso de dosificación tecnológicamente modificado para la fabricación de rHEF, FbM, es igual de seguro que para el FbIU pero, sin embargo, requiere una menor dosis durante un periodo de tiempo más corto para producir un mayor número de oocitos y embriones.

#### 8.4. RESUMEN 4

**Introducción:** ARF percutánea ha ganado popularidad en el tratamiento del hepatocarcinoma celular (CHC). Sin embargo, su papel frente a otras terapias convencionales mínimamente invasivas está aún sometido a debate.

**Objetivos:** Analizar la eficacia y la seguridad de la ARF vs. IPE, la aproximación estándar percutánea para tratar el CHC no quirúrgico.

**Método:** Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados o cuasi-aleatorizados publicados hasta Agosto 2008 en Pubmed, ISI Web of Science and The Cochrane Library. Supervivencia global, tasa de recurrencia local y los efectos adversos se consideraron como variables primarias. Los estudios fueron evaluados críticamente se calcularon las estimaciones del efecto de acuerdo a un modelo de efectos aleatorizados. Se evaluó la inconsistencia a través de los estudios mediante el estadístico  $I^2$ . El análisis de sensibilidad se usó para explorar la heterogeneidad estadística.

**Resultados:** Se seleccionaron seis estudios. Los estudios aportaron datos de 396 pacientes tratados con ARF y 391 con IPE. En general, los sujetos eran de la clase A de Child-Pugh (74%) y tuvieron un CHC irsecable (tamaño medio de 2,5 cm). El seguimiento medio fue de  $25 \pm 11$  meses. La tasa de supervivencia mostró un significativo beneficio de la ARF sobre IPE para uno, dos, tres y cuatro años. El avance en supervivencia incrementó con el tiempo con valores de RR: 1,28 (IC 95%: 1,12, 1,45) y 1,24 (IC 95%: 1,05, 1,45) para ARF vs. IPE en 3 y 4 años, respectivamente. Igualmente, ARF logró tasas de recurrencia local significativamente más baja (RR: 0,37, IC 95%: 0,23, 0,59). La tasa global de eventos adversos es más

alta con ARF [RR: 2,55 (IC 95%: 1,8, 3,6)] aunque no hubo diferencias significativas en las complicaciones principales (RR: 1,85, IC 95%: 0,68, 5,01).

**Conclusión:** La evidencia disponible de estudios controlados con calidad adecuada sostiene una superioridad de la ARF vs IPE, en términos de mejor supervivencia y control local de la enfermedad, para el tratamiento de los pacientes

## **9. INDICE DE TABLAS**



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Cronograma para la realización de un meta-análisis .....	17
<b>Tabla 2.</b> Magnitud del efecto de variables dicotómicas.....	21
<b>Tabla 3.</b> Magnitud del efecto de variables continuas .....	24
<b>Tabla 4.</b> Resumen de los métodos del meta-análisis.....	26
<b>Tabla 5.</b> Resumen de los modelos de los efectos fijos y aleatorizados.....	27
<b>Tabla 6.</b> Características de programas comerciales .....	42
<b>Tabla 7.</b> Características de programas libres .....	43
<b>Tabla 8.</b> Descripción de los estudios no comparativos .....	71
<b>Tabla 9.</b> Descripción de los estudios comparativos .....	76
<b>Tabla 10.</b> Resumen de la evaluación de la calidad de los estudios no comparativos.....	77
<b>Tabla 11.</b> Resumen de la evaluación de la calidad de los estudios comparativos .....	78
<b>Tabla 12.</b> Eficacia de la Cifoplastia con balón. Estudios no comparativos .....	80
<b>Tabla 13.</b> Cifoplastia vs. tratamiento convencional: variables de eficacia .....	84
<b>Tabla 14.</b> Estudios no comparativos. Seguridad de la Cifoplastia con balón.. .....	85
<b>Tabla 15.</b> Resumen de las características de los estudios no comparativos (n=26) .....	110
<b>Tabla 16.</b> TUNA. Series clínicas. Resultados de Eficacia .....	111
<b>Tabla 17.</b> TUNA. Series clínicas. Resultados de Seguridad .....	113
<b>Tabla 18.</b> Resumen de las características de los estudios que comparan la TUNA con otras terapias.....	114
<b>Tabla 19.</b> Estudios comparativos TUNA vs. RTU. Resultados del meta-análisis sobre variables de eficacia .....	115
<b>Tabla 20.</b> TUNA vs. otras terapias mínimamente invasivas. Eficacia.....	118
<b>Tabla 21.</b> TUNA vs. otras terapias mínimamente invasivas. Efectos adversos.....	121
<b>Tabla 22.</b> Estudios publicados incluidos en el meta-análisis comparando (FbM) con (FbIU) .....	133

<b>Tabla 23.</b> Resultados del meta-análisis comparando la eficacia y seguridad de la folitropina alfa rellena dosificada masa (FbM) con la folitropina alfa con dosificación biológica para la estimulación ovárica. ....	134
<b>Tabla 24.</b> Resumen de las características y la calidad de los estudios incluidos. ARF percutánea vs. IPE. ....	150
<b>Tabla 25.</b> Resultados de meta-análisis. ARF Percutánea vs. IPE.....	151
<b>Tabla 26.</b> ARF vs. IPE Resumen de las complicaciones descritas en los estudios individuales.....	154

## **10. INDICE DE FIGURAS**

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Número de artículos que figuran en Medline con el término Meta-análisis .....	11
<b>Figura 2.</b> Etapas de un meta-análisis .....	15
<b>Figura 3.</b> Árbol de decisión para obtener el estimador global .....	20
<b>Figura 4.</b> Ejemplo de meta-análisis convencional.....	33
<b>Figura 5.</b> Ejemplo de meta-análisis no comparativo .....	34
<b>Figura 6.</b> Ejemplo de meta-análisis acumulado .....	35
<b>Figura 7.</b> Ejemplo de meta-análisis de datos individuales .....	36
<b>Figura 8.</b> Ejemplo de funnel Plot .....	37
<b>Figura 9.</b> Selección de los estudios y proceso de inclusión .....	70
<b>Figura 10.</b> Resultados del meta-análisis. Escala Visual Analógica (EVA). Cambios en la escala del dolor frente al basal.....	79
<b>Figura 11.</b> Resultados del meta-análisis. Diferencias de medias en la altura vertebral antes y después de la Cifoplastia con balón, en la región anterior del cuerpo de la vértebra .....	81
<b>Figura 12.</b> Resultados del meta-análisis. Alineación sagital espinal. Cambios en los valores absolutos del ángulo de Cobb frente al basal ( <sup>º</sup> ) .....	82
<b>Figura 13.</b> Resultados de los meta-análisis. Cambios en las subescalas SF-36 .....	83
<b>Figura 14.</b> Cifoplastia con balón. Análisis combinado de las fugas de cemento.....	86
<b>Figura 15.</b> Estudio no comparativos. Incidencia de las nuevas fracturas vertebrales. ....	87
<b>Figura 16.</b> TUNA. Series clínicas. Tasa de intervenciones secundarias.....	112
<b>Figura 17.</b> Estudios comparativos TUNA vs. RTU. Necesidad de re-tratamiento .....	116
<b>Figura 18.</b> Estudios comparativos TUNA vs. RTU Efectos adversos. Resultados de meta-análisis. ....	117
<b>Figura 19.</b> Estudios comparativos FbM vs. FbUI. Dosis media (UI).....	135
<b>Figura 20.</b> Estudios comparativos FbM vs. FbIU. Número de embriones obtenidos .....	136
<b>Figura 21.</b> Diagrama de flujo de la selección e inclusión de los estudios.....	149

<b>Figura 22.</b> Estudios comparativos ARF vs. IPE. Resultados de los meta-análisis en la supervivencia global a los 3 años .....	152
<b>Figura 23.</b> Estudios comparativos ARF vs. IPE. Resultados de los meta-análisis de la tasa de recurrencia local.....	153

## **11. BIBLIOGRAFIA**

## Referencias bibliográficas

1. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ*. 1904;3:1243-1246.
2. Chalmers I, Hedges LV, Cooper H. A brief history of research synthesis. *Eval Health Prof*. 2002;12-37.
3. Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher*. 1976;10:3-8.
4. Egger M, Ebrahim S, Smith GD. Where now for meta-analysis? *Int J Epidemiol*. 2002;31:1-5.
5. Kassirer JP. Clinical trials and meta-analysis. What do they do for us? *N Engl J Med*. 1992;327:273-274.
6. Higgins JP, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration*. 2011.
7. Badia X. *La investigación de resultados en salud*. 2000; Barcelona: Edimac.
8. Pai M, McCulloch M, Gorman JD et al. Systematic reviews and meta-analyses: An illustrated, step-by-step guide. *The National Medical Journal of India*. 2004;17:86-95.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:e1-34.
10. Sackett D.L. *Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM*. 1997. New York: Churchill Livingstone.

11. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA*. 1993;269:2749-2753.
12. Levels of evidence and grades of recommendation: Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). 1998. Oxford: Oxford University Press.
13. Khan KS. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness: CRD's Guidance for Carrying Out or Commissioning Reviews. Ter Riet G, Glanville J Sowden AJ Kleijnen J Eds. 2001. Report 4 - 2nd ed. York, UK: NHS Centre for Reviews & Dissemination. University of York.
14. Egger M. Systematic reviews in health care: meta-analysis. Davey Smith G and Altman DG. 347-369. 2001. London: Blackwell.
15. Lewis JA, Machin D. Intention to treat--who should use ITT? *Br J Cancer*. 1993;68:647-650.
16. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP et al. *Introduction to Meta-Analysis*. 2009; Wiley.
17. Higgins JP, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 2009;172:137-159.
18. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*. 1997;315:1533-1537.
19. Higgins J, Thompson S, Deeks J et al. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *J Health Serv Res Policy*. 2002;7:51-61.



20. Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med*. 1998;17:841-856.
21. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-560.
22. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J et al. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*. 1991;266:93-98.
23. Higgins JP, Thompson SG. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat Med*. 2004;23:1663-1682.
24. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*. 2002;21:1559-1573.
25. Baker WL, White CM, Cappelleri JC et al. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1426-1434.
26. Harbord RM, Higgins JP. Meta-regression in Stata. *The Stata Journal*. 2008;8:493-519.
27. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008-2012.
28. Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:45-57.
29. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997;127:820-826.

30. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:1046-1055.
31. Tang JL, Liu JL. Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:477-484.
32. Sterne JA, Harbord RM. Funnel plots in meta-analysis. *The Stata Journal.* 2004;4:127-141.
33. Egger M, Sterne JA, Sutton AJ. *Meta-analysis Software.* 1998; London: BMJ.
34. Riggs BL, Melton LJ, III. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone.* 1995;17:505S-511S.
35. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) *J Bone Miner Res.* 2002;17:716-724.
36. Kado DM, Browner WS, Palermo L et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1999;159:1215-1220.
37. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285:320-323.
38. Old JL, Calvert M. Vertebral compression fractures in the elderly. *Am Fam Physician.* 2004;69:111-116.
39. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1998;8:261-267.
40. Silverman SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. *Bone.* 1992;13 Suppl 2:S27-S31.

41. Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *Am J Med.* 2002;113:220-228.
42. Tamayo-Orozco J, Arzac-Palumbo P, Peon-Vidales H et al. Vertebral fractures associated with osteoporosis: patient management. *Am J Med.* 1997;103:44S-48S.
43. Belkoff SM, Mathis JM, Fenton DC et al. An ex vivo biomechanical evaluation of an inflatable bone tamp used in the treatment of compression fracture. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26:151-156.
44. Hardouin P, Fayada P, Lecllet H et al. Kyphoplasty. *Joint Bone Spine.* 2002;69:256-261.
45. Phillips FM. Minimally invasive treatments of osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28:S45-S53.
46. Yuan HA, Brown CW, Phillips FM. Osteoporotic spinal deformity: a biomechanical rationale for the clinical consequences and treatment of vertebral body compression fractures. *J Spinal Disord Tech.* 2004;17:236-242.
47. Kang JD, An H, Boden S et al. Cement augmentation of osteoporotic compression fractures and intraoperative navigation: summary statement. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28:S62-S63.
48. National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedure overview of Balloon Kyphoplasty for vertebral compression fractures. 2003.
49. Truumees E, Hilibrand A, Vaccaro AR. Percutaneous vertebral augmentation. *Spine J.* 2004;4:218-229.

50. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. *Health Technol Assess.* 2003;7:iii, ix-51.
51. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of Technology Appraisal. 1-40. 2004.
52. Clarke M. Cochrane Reviewer's Handbook 4.1.6 [updated January 2003]. Oxman, A. D. Eds. 2003. Oxford, The Cochrane Library, Number 1.
53. Gavaghan DJ, Moore RA, McQuay HJ. An evaluation of homogeneity tests in meta-analyses in pain using simulations of individual patient data. *Pain.* 2000;85:415-424.
54. Schwartz D. Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. 1981. Flammarion Médecine-Science.Paris.
55. Garfin SR. Kyphon's postmarketing study: Vertebral Body compression Fracture Patient Registry. 2003. Final report. Kyphon Inc.
56. Fourney DR, Schomer DF, Nader R et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg.* 2003;98:21-30.
57. Kasperk C, Hillmeier J, Noldge G et al. Treatment of painful vertebral fractures by kyphoplasty in patients with primary osteoporosis: a prospective nonrandomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:604-612.
58. Phillips FM, Todd WF, Lieberman I et al. An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27:2173-2178.

59. Weisskopf M, Herlein S, Birnbaum K et al. [Kyphoplasty - a new minimally invasive treatment for repositioning and stabilising vertebral bodies]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2003;141:406-411.
60. Crandall D, Slaughter D, Hankins PJ et al. Acute versus chronic vertebral compression fractures treated with kyphoplasty: early results. *Spine J.* 2004;4:418-424.
61. Gaitanis IN, Hadjipavlou AG, Katonis PG et al. Balloon kyphoplasty for the treatment of pathological vertebral compressive fractures. *Eur Spine J.* 2005;14:250-260.
62. Ledlie JT, Renfro M. Balloon kyphoplasty: one-year outcomes in vertebral body height restoration, chronic pain, and activity levels. *J Neurosurg.* 2003;98:36-42.
63. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK et al. Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26:1631-1638.
64. Berlemann U, Franz T, Orlor R et al. Kyphoplasty for treatment of osteoporotic vertebral fractures: a prospective non-randomized study. *Eur Spine J.* 2004;13:496-501.
65. Grohs JG, Krepler P. [Minimal invasive stabilization of osteoporotic vertebral compression fractures. Methods and preinterventional diagnostics]. *Radiologe.* 2004;44:254-259.
66. Heini PF, Orlor R. Kyphoplasty for treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J.* 2004;13:184-192.

67. Phillips FM, Ho E, Campbell-Hupp M et al. Early radiographic and clinical results of balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28:2260-2265.
68. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Duncan TD et al. Percutaneous balloon kyphoplasty for the correction of spinal deformity in painful vertebral body compression fractures. *Clin Imaging*. 2002;26:1-5.
69. Wilhelm K, Stoffel M, Ringel F et al. [Preliminary experience with balloon kyphoplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures]. *Rofo*. 2003;175:1690-1696.
70. Coumans JV, Reinhardt MK, Lieberman IH. Kyphoplasty for vertebral compression fractures: 1-year clinical outcomes from a prospective study. *J Neurosurg*. 2003;99:44-50.
71. Lieberman I, Reinhardt MK. Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collapse. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;S176-S186.
72. Hillmeier J, Meeder PJ, Noldge G et al. [Balloon kyphoplasty of vertebral compression fractures with a new calcium phosphate cement]. *Orthopade*. 2004;33:31-39.
73. Rhyne A, III, Banit D, Laxer E et al. Kyphoplasty: report of eighty-two thoracolumbar osteoporotic vertebral fractures. *J Orthop Trauma*. 2004;18:294-299.
74. Komp M. Minimally invasive therapy for functionally unstable osteoporotic vertebral fracture by means of kyphoplasty: prospective comparative study of 19 surgically and 17 conservatively treated patients. *J Miner Stoffwechs*. 2004;11:13-15.

75. Masala S, Cesaroni A, Sergiacomi G et al. Percutaneous kyphoplasty: new treatment for painful vertebral body fractures. *In Vivo*. 2004;18:149-153.
76. Lane JM, Johnson CE, Khan SN et al. Minimally invasive options for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Orthop Clin North Am*. 2002;33:431-8, viii.
77. Wong W. Vertebroplasty/kyphoplasty. Reiley, M. A. and Garfin S. 2, 117-121. 2000. *J Women's Imaging*.
78. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26:1511-1515.
79. Fribourg D, Tang C, Sra P et al. Incidence of subsequent vertebral fracture after kyphoplasty. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:2270-2276.
80. Harrop JS, Prpa B, Reinhardt MK et al. Primary and secondary osteoporosis' incidence of subsequent vertebral compression fractures after kyphoplasty. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:2120-2125.
81. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996;312:1215-1218.
82. MacLean CH, Morton SC, Ofman JJ et al. How useful are unpublished data from the Food and Drug Administration in meta-analysis? *J Clin Epidemiol*. 2003;56:44-51.
83. Watts NB, Harris ST, Genant HK. Treatment of painful osteoporotic vertebral fractures with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. *Osteoporos Int*. 2001;12:429-437.

84. Percutaneous Vertebroplasty. New and Emerging Techniques-Surgical. 2003.
85. Canadian Coordinating Office for Health Technologies Assessment (CCOHTA). Percutaneous vertebroplasty: a bone cement procedure for spinal pain relief. *Issues Emerg Health Technol.* 2002;1-4.
86. Grados F, Depriester C, Cayrolle G et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1410-1414.
87. Levine SA, Perin LA, Hayes D et al. An evidence-based evaluation of percutaneous vertebroplasty. *Manag Care.* 2000;9:56-60, 63.
88. Wilcox RK. The biomechanics of vertebroplasty: a review. *Proc Inst Mech Eng H.* 2004;218:1-10.
89. Cortet B, Roches E, Logier R et al. Evaluation of spinal curvatures after a recent osteoporotic vertebral fracture. *Joint Bone Spine.* 2002;69:201-208.
90. Moore RA, Gavaghan D, Tramer MR et al. Size is everything--large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain.* 1998;78:209-216.
91. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ et al. Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. *Pain.* 2000;86:119-132.
92. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 2000;342:1878-1886.
93. Barry MJ, Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia. *BMJ.* 2001;323:1042-1046.



94. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations *J Urol.* 2003;170:530-547.
95. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;173:1256-1261.
96. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol.* 2002;42:323-328.
97. Elixhauser A. Most common diagnoses and procedures in U.S. community hospitals. HCUP research note. Agency for Health Care Policy and Research. Steiner C.A. 2002. HCUP research note. Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD.
98. de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S et al. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2001;40:256-263.
99. Naderi N, Mochtar CA, de la Rosette JJ. Real life practice in the management of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2004;14:41-44.
100. Bryan NP, Byrne L, Hastie KJ et al. A pilot study for a randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of surgical treatments of the prostate. *BJU Int.* 1999;83:249-253.
101. Puppo P. Long-term effects on BPH of medical and instrumental therapies. *Eur Urol.* 2001;39 Suppl 6:2-6.
102. Schulman CC, Zlotta AR, Rasor JS et al. Transurethral needle ablation (TUNA): safety, feasibility, and tolerance of a new office procedure for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1993;24:415-423.

103. FDA. 510(k) Summary of Safety and Effectiveness- VIDAMED TUNA (Transurethral Needle Ablation) System. 2010.
104. Braun M, Mathers M, Bondarenko B et al. Treatment of benign prostatic hyperplasia through transurethral needle ablation (TUNA). Review of the literature and six years of clinical experience. *Urol Int.* 2004;72:32-39.
105. Boyle P, Robertson C, Vaughan ED et al. A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2004;94:83-88.
106. de la Rosette JJ, van der Schoot DK, Debruyne FM. Recent developments in guidelines on benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2002;12:3-6.
107. Wheelahan J, Scott NA, Cartmill R et al. Minimally invasive non-laser thermal techniques for prostatectomy: a systematic review. The ASERNIP-S review group. *BJU Int.* 2000;86:977-988.
108. Medical Services Advisory Committee. Department of Health and Ageing. Application 1014. 2002. TransUrethral needle Ablation (TUNA) for the treatment of benign prostatic hyperplasia.
109. National Institute for Clinical Excellence. International procedure overview of Transurethral radiofrequency needle ablation of the prostate. International Procedure Guidance 15. UK: NICE. 2003.
110. Naspro R, Salonia A, Colombo R et al. Update of the minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2005;15:49-53.
111. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000;342:1887-1892.

112. Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz RC et al. Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective, multicenter U.S. study. *Urology*. 1998;51:415-421.
113. Fujimoto K, Hosokawa Y, Tomioka A et al. Variations of transition zone volume and transition zone index after transurethral needle ablation for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2003;10:392-397.
114. Harewood LM, Cleeve LK, O'Connell HE et al. Transurethral Needle Ablation of the prostate (TUNA): clinical results and ultrasound, endoscopic, and histologic findings in pilot study of patients in urinary retention. *J Endourol*. 1995;9:407-412.
115. Millard RJ, Harewood LM, Tamaddon K. A study of the efficacy and safety of transurethral needle ablation (TUNA) treatment for benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn*. 1996;15:619-628.
116. Zlotta AR, Peny MO, Matos C et al. Transurethral needle ablation of the prostate: clinical experience in patients in urinary acute retention. *Br J Urol*. 1996;77:391-397.
117. Issa MM. Transurethral needle ablation of the prostate: report of initial United States clinical trial. *J Urol*. 1996;156:413-419.
118. Daehlin L, Gustavsen A, Nilsen AH et al. Transurethral needle ablation for treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: outcome after 1 year. *J Endourol*. 2002;16:111-115.
119. Elterman L, Ekbal S. An open prospective study of safety and efficacy of transurethral needle ablation in patients with trilobar benign prostatic hyperplasia[abstract]. *J Urol*. 1999;161:s304.

120. Naslund MJ, Benson RC, Cohen ES et al. Transurethral Needle Ablation for BPH in patients with median lobe enlargement-report of a prospective multicenter study [abstract]. *J Urol*. 2000;163:s270.
121. Schulman CC, Zlotta AR. Transurethral needle ablation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: early clinical experience. *Urology*. 1995;45:28-33.
122. Ramon J, Lynch TH, Eardley I et al. Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a collaborative multicentre study. *Br J Urol*. 1997;80:128-134.
123. Rosario DJ, Woo H, Potts KL et al. Safety and efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for symptomatic outlet obstruction. *Br J Urol*. 1997;80:579-586.
124. Steele GS, Sleep DJ. Transurethral needle ablation of the prostate: a urodynamic based study with 2-year followup. *J Urol*. 1997;158:1834-1838.
125. Kahn SA, Alphonse P, Tewari A et al. An open study on the efficacy and safety of transurethral needle ablation of the prostate in treating symptomatic benign prostatic hyperplasia: the University of Florida experience. *J Urol*. 1998;160:1695-1700.
126. Holmes MA, Stewart J, Boulton JB et al. Transurethral needle ablation of the prostate: outcome at 1 year. *J Endourol*. 1999;13:745-750.
127. Namiki K, Shiozawa H, Tsuzuki M et al. Efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 1999;6:341-345.

128. Murai M, Tachibana M, Miki M et al. Transurethral needle ablation of the prostate: an initial Japanese clinical trial. *Int J Urol.* 2001;8:99-105.
129. Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O et al. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol.* 2003;44:89-93.
130. Namasivayam S, Eardley I, Bryan NP et al. 3 year prospective follow-up of 91 men treated with transurethral needle ablation of prostate(TUNA) [abstract]. *J Urol.* 1999;161:s390.
131. Bergamaschi F, Manzo M, Auteri G et al. Five years experience using transurethral needle ablation (TUNA) in 204 BPH patients [abstract]. *J Urol.* 2000;163:s334.
132. Schulman C, Zlotta A. Transurethral needle ablation of the prostate (TUNA): pathological, radiological and clinical study of a new office procedure for treatment of benign prostatic hyperplasia using low-level radiofrequency energy. *Arch Esp Urol.* 1994;47:895-901.
133. Rodrigo AM, Lopez AE, Monserrat Monfort JJ et al. [Treatment of benign hyperplasia of the prostate using thermal transurethral needle ablation (TUNA)]. *Actas Urol Esp.* 1997;21:649-654.
134. Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG et al. A prospective, randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1998;159:1588-1593.

135. Hill B, Belville W, Bruskevitz R et al. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol.* 2004;171:2336-2340.
136. Schatzl G, Madersbacher S, Lang T et al. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of 4 minimally invasive treatment alternatives. *J Urol.* 1997;158:105-110.
137. Arai Y, Aoki Y, Okubo K et al. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study. *J Urol.* 2000;164:1206-1211.
138. Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B et al. Two-year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. *Eur Urol.* 2000;37:695-701.
139. Minardi D, Galosi AB, Yehia M et al. Transurethral resection versus minimally invasive treatments of benign prostatic hyperplasia: results of treatments. Our experience. *Arch Ital Urol Androl.* 2004;76:11-18.
140. Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months. *J Endourol.* 2003;17:103-107.
141. Chandrasekar P, Viridi JS, Kapasi F. Transurethral Needle Ablation of the prostate (TUNA) in the treatment of benign prostatic hyperplasia; a prospective, randomized study, long term results [abstract]. *J Urol.* 2003;169:s468.

142. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1989;320:1120-1124.
143. Song F, Eastwood AJ, Gilbody S et al. Publication and related biases. *Health Technol Assess.* 2000;4:1-115.
144. Fergusson D, Laupacis A, Salmi LR et al. What should be included in meta-analyses? An exploration of methodological issues using the ISPO meta-analyses. *Int J Technol Assess Health Care.* 2000;16:1109-1119.
145. Stein K, Dalziel K, Garside R et al. Association between methodological characteristics and outcome in health technology assessments which included case series. *Int J Technol Assess Health Care.* 2005;21:277-287.
146. McCulloch P, Taylor I, Sasako M et al. Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *BMJ.* 2002;324:1448-1451.
147. Hartling L, McAlister FA, Rowe BH et al. Challenges in systematic reviews of therapeutic devices and procedures. *Ann Intern Med.* 2005;142:1100-1111.
148. Stables RH. Observational research in the evidence based environment: eclipsed by the randomised controlled trial? *Heart.* 2002;87:101-102.
149. Norris SL, Atkins D. Challenges in using nonrandomized studies in systematic reviews of treatment interventions. *Ann Intern Med.* 2005;142:1112-1119.
150. Atkins D, Fink K, Slutsky J. Better information for better health care: the Evidence-based Practice Center program and the Agency for Healthcare Research and Quality. *Ann Intern Med.* 2005;142:1035-1041.

151. Dickersin K. Systematic reviews in epidemiology: why are we so far behind? *Int J Epidemiol.* 2002;31:6-12.
152. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-188.
153. Nickel JC. Placebo therapy of benign prostatic hyperplasia: a 25-month study. Canadian PROSPECT Study Group. *Br J Urol.* 1998;81:383-387.
154. Howles CM. Genetic engineering of human FSH (Gonal-F). *Hum Reprod Update.* 1996;2:172-191.
155. STEELMAN SL, POHLEY FM. Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. *Endocrinology.* 1953;53:604-616.
156. Wikland M, Hugues JN, Howles C. Improving the consistency of ovarian stimulation: follitropin alfa filled-by-mass. *Reprod Biomed Online.* 2006;12:663-668.
157. Technical guide for the elaboration of monographs: European pharmacopoeia. 4th ed. Strasbourg: Council Europe, 2005 [online]. 2005.
158. Hugues JN, Barlow DH, Rosenwaks Z et al. Improvement in consistency of response to ovarian stimulation with recombinant human follicle stimulating hormone resulting from a new method for calibrating the therapeutic preparation. *Reprod Biomed Online.* 2003;6:185-190.
159. Bassett RM, Driebergen R. Continued improvements in the quality and consistency of follitropin alfa, recombinant human FSH. *Reprod Biomed Online.* 2005;10:169-177.



160. Driebergen R, Baer G. Quantification of follicle stimulating hormone (follitropin alfa): is in vivo bioassay still relevant in the recombinant age? *Curr Med Res Opin.* 2003;19:41-46.
161. Balasch J, Fabregues F, Penarrubia J et al. Outcome from consecutive assisted reproduction cycles in patients treated with recombinant follitropin alfa filled-by-bioassay and those treated with recombinant follitropin alfa filled-by-mass. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:408-413.
162. Neuspiller N. The Project Americas Study Group--Argentina: technological improvements in Gonal-F manufacturing process translate into clinical benefits in ART even at 150 IU starting dose [abstract]. 12th World Congress on In Vitro Fertilization and Molecular Reproduction , 16-19. 2002.
163. Abuzeid M, Kelly E, Larroque S ea. The project Americas Study Group: a new formulation of Gonal F (r-hFSH) filled by mass delivers more and better oocytes and embryos with a lower cumulative dose when compared with the current follitropin alfa preparation in ovarian stimulation for ART. Third World Congress on Obstetrics, Gynaecology and Infertility. Washington, DC , 20-23. 2002.
164. Martinez G, Sanguineti F, Sepulveda J et al. A comparison between follitropin alpha filled by mass and follitropin alpha filled by bioassay in the same egg donors. *Reprod Biomed Online.* 2007;14:26-28.
165. Carizza C, Alam V, Yeko T. Gonal F filled-by-mass in ovulation induction [abstract no. O-117]. *Hum Reprod.* 2003;18:xviii41.
166. Ng EH, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Hum Reprod.* 2000;15:1937-1942.

167. Vandervorst M, Liebaers I, Sermon K et al. Successful preimplantation genetic diagnosis is related to the number of available cumulus-oocyte complexes. *Hum Reprod.* 1998;13:3169-3176.
168. Out HJ, Lindenberg S, Mikkelsen AL et al. A prospective, randomized, double-blind clinical trial to study the efficacy and efficiency of a fixed dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1999;14:622-627.
169. Yong PY, Brett S, Baird DT et al. A prospective randomized clinical trial comparing 150 IU and 225 IU of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F\*) in a fixed-dose regimen for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 2003;79:308-315.
170. Hoomans EH, Mulder BB. A group-comparative, randomized, double-blind comparison of the efficacy and efficiency of two fixed daily dose regimens (100- and 200-IU) of recombinant follicle stimulating hormone (rFSH, Puregon) in Asian women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *J Assist Reprod Genet.* 2002;19:470-476.
171. Pruksananonda K, Suwajanakorn S, Sereepapong W et al. Comparison of two different fixed doses of follitropin-beta in controlled ovarian hyperstimulation: A prospective randomized, double blind clinical trial. *J Med Assoc Thai.* 2004;87:1151-1155.
172. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. 2005. 2nd ed. Madrid: McGraw-Hill\_Interamericana.
173. Rosen MP. The importance of follicle size during ovarian stimulations [abstract]. *Fertil Steril.* 2005;84 Supp. 1:O-234.

174. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 1998;339:573-577.
175. Jones HW, Jr., Acosta A, Andrews MC et al. The importance of the follicular phase to success and failure in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1983;40:317-321.
176. Dor J, Rudak E, Mashiach S et al. Periovulatory 17 beta-estradiol changes and embryo morphologic features in conception and nonconceptional cycles after human in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1986;45:63-68.
177. Bourgain C, Devroey P. Histologic and functional aspects of the endometrium in the implantatory phase. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64:131-133.
178. Papanikolaou EG, Bourgain C, Kolibianakis E et al. Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicating initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes. *Hum Reprod.* 2005;20:1541-1547.
179. Pellicer A, Ruiz A, Castellvi RM et al. Is the retrieval of high numbers of oocytes desirable in patients treated with gonadotrophin-releasing hormone analogues (GnRHa) and gonadotrophins? *Hum Reprod.* 1989;4:536-540.
180. Gelety TJ, Buyalos RP. The influence of supraphysiologic estradiol levels on human nidation. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12:406-412.
181. Peña JE, Chang PL, Chan LK et al. Supraphysiological estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles. *Hum Reprod.* 2002;17:83-87.

182. Raziell A, Friedler S, Schachter M et al. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2002;17:107-110.
183. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2005;40:225-235.
184. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
185. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999;340:745-750.
186. Bosch FX, Ribes J, Diaz M et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004;127:S5-S16.
187. Llovet JM, Bustamante J, Castells A et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology.* 1999;29:62-67.
188. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:679-690.
189. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S136-S149.
190. Bruix J, Llovet JM. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999;13:611-622.
191. Erce C, Parks RW. Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. *Br J Surg.* 2003;90:272-289.

192. Bilchik AJ, Rose DM, Allegra DP et al. Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications. *Cancer J Sci Am*. 1999;5:356-361.
193. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound*. 2001;13:129-147.
194. Galandi D, Antes G. Radiofrequency thermal ablation versus other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD003046.
195. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma--an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1535-1547.
196. Sutherland LM, Williams JA, Padbury RT et al. Radiofrequency ablation of liver tumors: a systematic review. *Arch Surg*. 2006;141:181-190.
197. National Cancer Institute. Classification of Evidence.
198. Sterne JA. Meta-analysis in STATA TM. In Systematic reviewa in Health Care: Meta-analysis in Context 2nd edition. 347-369. 2001. BMJ books. London: Blackwell Publishing.
199. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999;210:655-661.
200. Olschewski M, Lencioni R, Allgaier HP et al. A randomised comparison of radiofrequency thermal ablation and percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma [abstract<sup>1</sup>]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;500.

201. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003;228:235-240.
202. Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology*. 2004;127:1714-1723.
203. Shiina S, Teratani T, Obi S et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129:122-130.
204. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-430.
205. Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54:1151-1156.
206. Brunello F, Veltri A, Carucci P et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:727-735.
207. Crocetti L, Lencioni R. Thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Cancer Imaging*. 2008;8:19-26.
208. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S20-S37.

209. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N et al. Long-term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. *Eur Radiol.* 1997;7:514-519.
210. Ebara M, Okabe S, Kita K et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol.* 2005;43:458-464.
211. Takahashi S, Kudo M, Chung H et al. Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy. *Oncology.* 2007;72 Suppl 1:98-103.
212. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology.* 2008;47:82-89.
213. Ng KK, Poon RT, Lo CM et al. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:183-191.
214. Sherman M. Recurrence of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:2045-2047.
215. Mulier S, Mulier P, Ni Y et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg.* 2002;89:1206-1222.
216. Zavaglia C, Corso R, Rampoldi A et al. Is percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma a safe procedure? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:196-201.

217. Poon RT, Ng KK, Lam CM et al. Learning curve for radiofrequency ablation of liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. *Ann Surg.* 2004;239:441-449.
218. Hildebrand P, Leibecke T, Kleemann M et al. Influence of operator experience in radiofrequency ablation of malignant liver tumours on treatment outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:430-434.
219. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:698-711.



## **12. APENDICE**