

Cirugía combinada de pontaje aortocoronario y revascularización transmiciocárdica por láser: resultados de mortalidad y grado funcional al año del tratamiento

Ignacio Díaz de Tuesta y Rafael Martínez

Hospital Universitario de Canarias. (Proyecto no financiado).

Introducción y objetivos. Varios estudios han analizado la posible utilidad de la revascularización transmiciocárdica por láser (TMLR) como alternativa aislada en angina inestable. Analizamos su seguridad y eficacia en procedimientos combinados.

Pacientes y método. Estudio de cohortes retrospectivo no aleatorio de 21 pacientes consecutivos sometidos a TMLR (18 de ellos sometidos a pontaje + TMLR en zonas isquémicas no pontables), y 118 pacientes sometidos sólo a pontaje aortocoronario, intervenidos entre el 4 de mayo de 1999 y el 25 de mayo de 2000. Se analizan la mortalidad y el grado funcional por encuesta telefónica realizada a la totalidad de pacientes sometidos a TMLR.

Resultados. Fallecieron un paciente sometido a TMLR aislado, otro sometido a cirugía coronaria, valvular y TMLR, y otro sometido a cirugía coronaria y TMLR. Los pacientes sometidos a procedimiento combinado de pontaje y TMLR presentaron en el preoperatorio una incidencia significativamente superior de angina inestable respecto a los sometidos a pontaje aislado (el 83 frente al 25%; $p < 0,001$). No existieron diferencias en edad, sexo, fracción de eyección, estimación de riesgo por Parsonnet o EuroSCORE, ni mortalidad (5,1% en pontaje, 5,6% en combinada). Ningún paciente presentó durante el seguimiento episodios de angina inestable, permaneciendo el 88% de los supervivientes en clase funcional I y el 12% restante en clase funcional II.

Conclusiones. En pacientes sometidos a revascularización incompleta por presentar zonas isquémicas no susceptibles de revascularización convencional, el empleo simultáneo de TMLR en dichas zonas no aumenta la mortalidad y puede evitar que sean origen de episodios de angina inestable postoperatoria.

Palabras clave: Cirugía. Láser. Revascularización. Estudios de seguimiento. Supervivencia.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1295-1304)

Coronary Artery Bypass Graft Combined with Transmyocardial Laser Revascularization. Survival and Functional Class at one-year Follow-Up

Introduction and objectives. The use of Transmyocardial Laser Revascularization (TMLR) as a strategy to treat unstable angina has been reported in many studies. We analyze its safety and effectiveness in combined procedures (CABG + TMLR).

Methods. A non-randomized, retrospective cohort study was performed from May 4, 1999 to May 25, 2000 in 21 TMLR patients (18 combined CABG + TMLR) and 118 CABG only procedures. Mortality and NYHA analyses were determined by telephone at follow-up.

Results. Three hospital deaths were observed: one isolated TMLR patient, one valvular + CABG + TMLR patient, and one CABG + TMLR patient. A significantly higher incidence of preoperative angina was found in the group of patients with TMLR + CABG, than in the group with only CABG (83 vs 25%; $p < 0.001$). There were no differences in age, gender, ejection fraction, Parsonnet and EuroSCORE risk estimation, or mortality (5.1% isolated CABG, 5.6% combined). No episode of angina was detected during follow-up in the CABG + TMLR group: 88% patients were NYHA I, and 21% NYHA II.

Conclusion. Incomplete coronary revascularization may be complemented with TMLR in the areas in which CABG is not possible without increased mortality. This technique may avoid postoperative unstable angina due to residual ischemic areas.

Key words: Surgery. Laser. Revascularization. Follow-up studies. Survival.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1295-1304)

Correspondencia: Dr. I. Díaz de Tuesta.
Hospital Universitario de Canarias.
38190 La Laguna. SC Tenerife.
Correo electrónico: tuesta@usa.net

Recibido el 26 de diciembre de 2000.
Aceptado para su publicación el 23 de abril de 2001.

INTRODUCCIÓN

Se denomina revascularización transmiciocárdica por láser (TMLR) a la técnica cardioquirúrgica consistente en realizar perforaciones en el miocardio mediante radiación láser, empleada en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, con el objeto de reducir la isquemia y la angina.

ABREVIATURAS

TMLR: revascularización transmiónicárdica por láser.
 FDA: Food and Drug Administration.
 CABG: pontaje de arteria coronaria.

Esta técnica deriva del perfeccionamiento de otra más antigua consistente en realizar micropunciones del miocardio con instrumentos semejantes a los empleados en acupuntura. En dicha técnica, tras crear una vía de acceso al pericardio, el cirujano realizaba manualmente perforaciones en el miocardio por medio de una aguja que introducía desde la superficie exterior del corazón hasta la cavidad ventricular, atravesando epicardio, miocardio y endocardio. El resultado esperado era que los agujeros atravesaran en su recorrido la microvasculatura presente en todo el espesor del miocardio, de forma que la sangre progresara desde el ventrículo hacia el canal creado, y de allí a la red vascular a la que está unido, perfundiendo el miocardio.

El procedimiento original, de discutible eficacia, perdió adeptos porque los canales no permanecían permeables mucho tiempo. Al igual que cualquier lesión inducida en un tejido orgánico, la respuesta era la cicatrización y oclusión del orificio en poco tiempo, aunque se ha observado proceso de neoangiogénesis similar al de TMLR¹. Se atribuyó esta evolución a que, aunque las agujas son macroscópicamente afiladas, no lo son microscópicamente, y parte del tejido es dañado durante el avance de la aguja. Por otro lado, la aguja no extrae un cilindro de tejido del miocardio, sino que, al igual que un clavo que atraviesa una superficie de caucho, en su avance comprime el tejido que atraviesa hacia el exterior, por lo que cuando se retira la aguja, éste se expande reduciendo el calibre del orificio, llegando incluso a ocluirlo.

Basándose en que la falta de éxito del procedimiento se debía a la naturaleza del mecanismo perforador, en la década de los noventa se diseñó y perfeccionó la técnica alternativa empleada en la actualidad, consistente en crear canales permeables mediante la eliminación limpia de cilindros miocárdicos. El método empleado para crear los canales fue la vaporización del tejido por medio de radiación láser.

El láser consigue la eliminación de un cilindro de tejido con poco daño del tejido circundante por la acción de un haz coherente de alta energía. El método teórico es sencillo: se genera un haz láser en una longitud de onda que tenga un índice de absorción elevado por el tejido a vaporizar, y se dirige altamente colimado a la zona objetivo.

Los láseres de uso clínico comercializados en la actualidad emplean transmisión directa de un haz de muy alta energía (láser de carbono), o la transmisión a través de fibra óptica de un haz de menor potencia, uti-

lizando la fibra como soporte para crear el orificio (láser de Holmio:YAG).

También en el caso de orificios creados con láser los estudios anatomopatológicos han demostrado que los canales creados se ocluyen en pocos meses². A pesar de ello, varios estudios de efectividad han demostrado la reducción de síntomas a medio plazo, aunque existe controversia respecto a la capacidad del TMLR para aumentar el flujo sanguíneo al miocardio³⁻⁶. Estos resultados han conducido a establecer hipótesis alternativas que expliquen su funcionamiento, como la dudosa destrucción de la red neuronal del miocardio⁷⁻⁹ o la inducción de factores de neoangiogénesis¹⁰⁻¹⁶.

Bases de trabajo

La comunidad científica acepta que el TMLR es un procedimiento de eficacia inferior al pontaje aortocoronario, por lo que su uso se reserva a pacientes con enfermedad coronaria en los que se excluye la posibilidad de tratamiento revascularizador convencional, entendiéndose como tal la realización de pontajes o angioplastia¹⁷. Por esta razón, la mayor parte de los estudios de eficacia de TMLR se han realizado analizando sus resultados como técnica aislada^{18,19}, y comparándolos con el de pacientes con angina refractaria sometidos únicamente a tratamiento farmacológico²⁰⁻²⁶. Como resultado, la FDA autoriza su uso como alternativa al tratamiento médico convencional en pacientes que no pueden ser sometidos a revascularización coronaria.

Sin embargo, si las hipótesis que soportan el uso de la TMLR son correctas, la acción del procedimiento debería tener efecto local²⁷. Dicho de otro modo, demostrada la eficacia del procedimiento en el miocardio sin vasos pontables, podría aceptarse el beneficio local del TMLR en pacientes sometidos a pontaje aortocoronario en los que existan áreas no pontables que puedan ser causa de angina²⁸. La vía de acceso para realizar el TMLR es la misma que la empleada para pontaje, por lo que restada la morbilidad que causa el acceso quirúrgico, que es el principal inconveniente del uso aislado de TMLR, los posibles perjuicios de la técnica son los debidos a la realización de perforaciones en el miocardio isquémico. Sin embargo, hay pocos estudios de eficacia y mortalidad a medio plazo²⁹⁻³².

Por desgracia, es frecuente que durante una intervención de revascularización incompleta el cirujano observe la existencia de zonas amplias de miocardio no conectadas con las zonas pontadas, en la que no existen vasos epicárdicos de calibre suficiente para cirugía convencional ni para angioplastia. Se admite que estas zonas pueden ser responsables en varios casos de la persistencia de síntomas de angina en pacientes sometidos a revascularización coronaria incompleta, en los que podría ser de utilidad el uso de TMLR.

Además del uso convencional del TMLR como terapia aislada, varios grupos entre los que se encuentra

nuestro centro han empleado la combinación de TMLR y cirugía convencional. En esta técnica, un procedimiento convencional de pontaje aortocoronario se complementa con TMLR en las zonas en las que no es posible realizar puentes debido a la inexistencia de vasos adecuados.

El objetivo del estudio es analizar la seguridad y resultados del procedimiento combinado de cirugía más TMLR en el primer año tras su implantación.

PACIENTES Y MÉTODO

En nuestro servicio disponemos de un sistema de TMLR (Eclipse® Modelo TMR 2000, Surgical Technologies Inc.) basado en láser Holmio:YAG transmitido por fibra óptica (fig. 1). El uso del dispositivo se factura por procedimiento, por lo que no existe conflicto de intereses de los autores en el mantenimiento o abandono de la técnica. Los resultados obtenidos con nuestros pacientes durante el primer año de uso han sido sometidos a estudio.

Se trata de un estudio observacional de cohortes longitudinal retrospectivo, sin asignación aleatoria de casos. A pesar de ello, por el interés de los hallazgos, reproducimos nuestros resultados.

Durante el período comprendido entre el 4 de mayo de 1999 y el 25 de mayo del 2000, un total de 20 pacientes fueron sometidos a procedimiento combinado de revascularización por láser unido a revascularización por pontaje aortocoronario, y uno a revascularización por láser aislado. Como grupo control se recogió información completa de 118 pacientes intervenidos de revascularización coronaria aislada durante el mismo período. Para analizar las diferencias de tratamiento postoperatorio se obtuvo un subgrupo control constituido por los 66 pacientes del grupo control diagnosticados de angina inestable. A todos los pacientes se les hizo entrega de un consentimiento informado en el que se les comunicó su enfermedad, el procedimiento previsto y el riesgo quirúrgico, así como de la posibilidad de modificar el tipo de procedimiento en función de los hallazgos quirúrgicos.

El criterio de inclusión de pacientes no fue preestablecido por protocolo: cada cirujano decidió en cada caso según sus apreciaciones personales y su experiencia si el paciente era tributario de TMLR, en qué zona debía aplicarse, cuántos orificios se practicaban y la distribución de los mismos.

Utilizando historiales informatizados y la historia clínica convencional se traspasó la información demográfica y clínica relevante a una base de datos creada para este estudio. Los datos incluidos en la base de datos TMLR están recogidos en la tabla 1.

Definimos tres regiones de aplicación de láser en el miocardio: anterior (correspondiente a zonas irrigadas por la descendente anterior y diagonales), lateral (margen obtuso y zonas irrigadas por bisectriz y primera

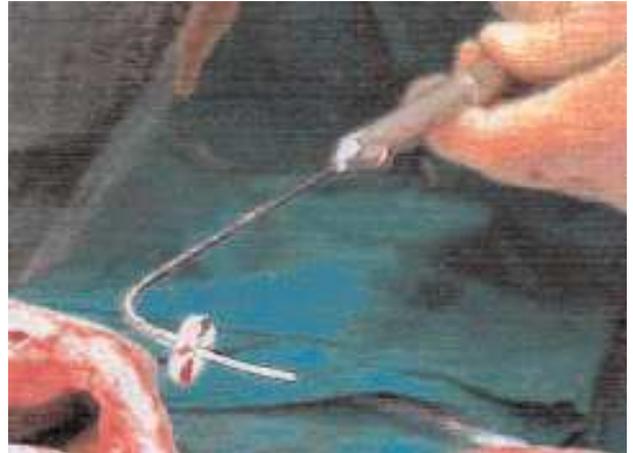


Fig. 1. Aplicador de TMLR tipo Holmio:YAG con aplicador de fibra óptica.

marginal) y posterior (irrigada por segundas y terceras marginales o por tronco posterolateral). Se registraron el número total de disparos en cada zona, la potencia y el número de orificios.

Como variables dependientes se analizaron la mortalidad y el grado funcional. Para el estudio de la mortalidad se recurrió al archivo de contabilidad del centro, en el que se registra de forma sistemática la situación del paciente al alta, de forma que no se producen pérdidas de seguimiento, aún en el caso de que el paciente fuese transferido eventualmente a otra unidad y el fallecimiento se produjese en ésta. Para el análisis de medicación antianginosa al alta se recopiló la información del informe de alta de los 66 pacientes con angina inestable del grupo control, y de

TABLA 1. Variables recogidas en el registro de pacientes con TMLR

Variables recogidas en TMLR

Urgencia de la cirugía
Fecha de la intervención
Tipo de intervención por grupo diagnóstico
Procedimiento realizado
Cirujano, ayudante, anestesista
Disparos
Potencia
Impulsos
Grado funcional previo
Fracción de eyección previa
Fecha de seguimiento
Grado funcional en el seguimiento
Disparos en cara anterior, lateral o posterior
Número de puentes en cara anterior, lateral o posterior
Infarto en cara anterior, lateral o posterior
Complicaciones quirúrgicas
Complicaciones
Riesgo quirúrgico
Tratamiento médico al alta
Mortalidad, causa y fecha

Los pacientes sometidos a TMLR. Para el análisis del grado funcional se recurrió a una encuesta telefónica al total de 18 pacientes con supervivencia hospitalaria, realizado entre el 19 y el 22 de junio de 2000. La encuesta fue realizada mediante un cuestionario telefónico estándar de preguntas dirigidas a conocer la máxima capacidad del paciente para realizar esfuerzos y la detección de disnea o angina. No hubo pérdidas de seguimiento.

Los datos recogidos fueron analizados con el programa estadístico SPSS® versión 8.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EE.UU.). Los resultados fueron analizados mediante el test de la χ^2 para variables cualitativas y de la t de Student de datos independientes para variables numéricas.

Técnica quirúrgica

La realización de TMLR no se realizó por intención de tratar. Todos los pacientes fueron aceptados para cirugía sobre la base de existencia de vasos epicárdicos susceptibles de revascularización. El procedimiento se realizó por técnica habitual, mediante esternotomía media y circulación extracorpórea por bomba centrífuga. Se emplearon injertos arteriales (AMI) en los pacientes que a criterio del cirujano reunían condiciones de edad y acceso adecuado.

En los pacientes en los que el calibre de los vasos epicárdicos no permitía el pontaje de áreas consideradas importantes se complementó el procedimiento mediante TMLR, realizada tras los pontajes y antes de finalizar la circulación extracorpórea, o bien preferiblemente tras finalizar ésta y revertir con protamina la heparinización precisa para el procedimiento.

La técnica es sencilla y en condiciones normales no alarga la intervención más de 10 min. No se produjo ninguna complicación hemorrágica como consecuencia de TMLR.

RESULTADOS

De los 21 pacientes sometidos a TMLR, en uno el procedimiento fue realizado de forma aislada, y en 20 de forma combinada. De ellos, en un caso se empleó conjuntamente con una sustitución valvular y en otro caso sustitución valvular y revascularización coronaria. En los 18 restantes (85%) se combinó con cirugía coronaria.

Se produjeron 3 fallecimientos, uno en el paciente sometido a láser aislado, otro en el paciente sometido además a cirugía combinada coronaria y valvular, y el último en un paciente sometido a TMLR y cirugía coronaria. Los 3 fallecimientos fueron mortalidad hospitalaria, no registrándose ninguna nueva muerte en el año de seguimiento.

Los pacientes sometidos a TMLR aislado o combinado con cirugía valvular no se compararon con grupo

TABLA 2. Comparación de demográficos entre el grupo control (pontaje) y el grupo estudio (pontaje + TMLR)

	Puentes	Puentes + TMLR	p
Edad	65	67	NS
Sexo varón	68%	66%	NS
Fracción de eyección	57	61	NS
Angina inestable	25,4%	83%	< 0,001
Parsonnet	12,0%	13,7%	NS
EuroSCORE	3,7%	4,4%	NS
Mortalidad	5,1%	5,6%	NS

control por tratarse de casos aislados. Los resultados de los pacientes a los que se realizó pontaje coronario y TMLR (n = 18) se compararon con los de 118 pacientes sometidos a revascularización coronaria en el mismo período de tiempo. No hubo diferencias significativas en la edad, sexo, fracción de eyección, estimación de riesgo por método de Parsonnet o EuroSCORE, y mortalidad total. Los pacientes sometidos a procedimiento combinado presentaron preoperatoriamente una incidencia significativamente mayor de angina inestable (tabla 2).

Todos los pacientes supervivientes recibieron pontaje en la cara anterior del corazón, y el 17% recibieron dos pontajes en esa área. El 78% recibieron al menos un pontaje en la cara lateral, mientras que sólo uno de cada tres recibió un pontaje en la cara posterior.

En cuanto a la aplicación de TMLR, casi la mitad de los pacientes recibieron perforaciones en la cara lateral (44%), un 56% en la cara posterior, mientras que la cara anterior fue la menos perforada, ya que sólo uno de cada 3 pacientes recibió disparos en esta zona (fig. 2).

El número medio de impulsos emitidos por paciente fue de 308. Se empleó una potencia de 6-7 vatios, y el número medio de orificios fue de 36, distribuidos de la siguiente manera (media \pm desviación estándar):

- Cara anterior: 16 \pm 9
- Cara lateral: 22 \pm 7
- Cara inferior: 18 \pm 10

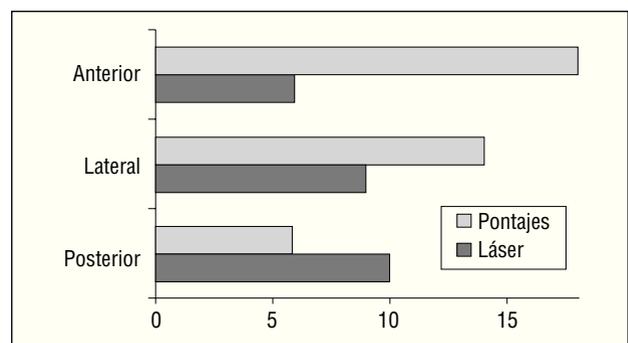


Fig. 2. Distribución de pontajes y TMLR por regiones de miocardio.

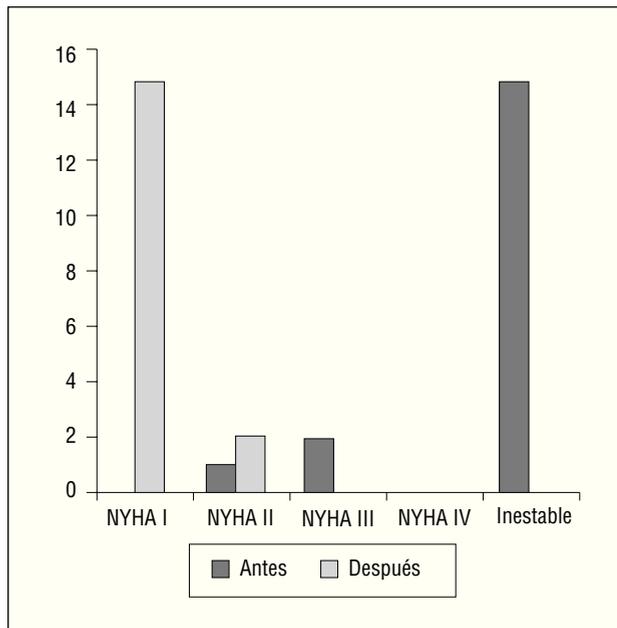


Fig. 3. Evolución de angina antes y después del tratamiento en pacientes sometidos a procedimiento combinado.

En cuanto al grado funcional, en el momento del ingreso 15 (80%) de los pacientes supervivientes presentaban angina de reposo de reciente aparición, y 2 pacientes más presentaban angina de moderados esfuerzos. Tras el procedimiento, 2 pacientes permanecían en grado funcional II y el resto en grado funcional I (fig. 3).

No hubo diferencias significativas de tratamiento antianginoso en los pacientes tratados con TMLR respecto a los que sólo recibieron cirugía convencional de pontaje aortocoronario, aunque los tratados con láser recibieron menos nitritos, bloqueadores beta y antagonistas del calcio. Del resto del tratamiento, sólo es significativo un porcentaje superior de tratamiento antidiabético oral en el grupo de los tratados con láser (tabla 3).

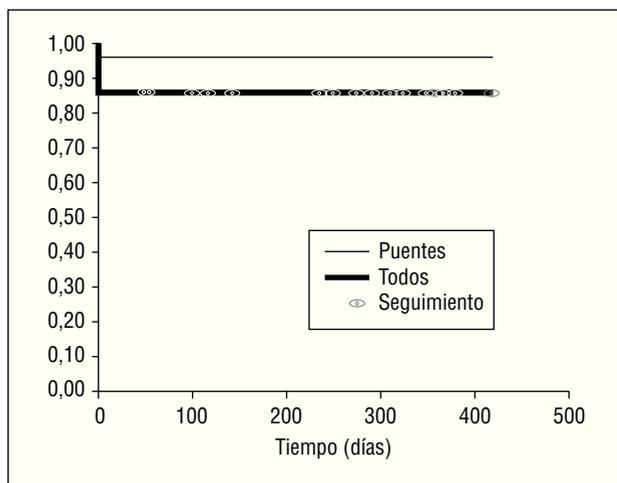


Fig. 4. Supervivencia de pacientes sometidos a TMLR.

TABLA 3. Comparación de tratamientos al alta de pacientes ingresados con diagnóstico de angina inestable, según el procedimiento quirúrgico aplicado

	Puentes (%)	Puentes + TMLR (%)	p
AINE	77	93	NS
Clopidrogel	40	27	NS
Estatina	67	73	NS
Nitritos	95	87	NS
Bloqueador beta	38	33	NS
Antagonista del calcio	10	7	NS
Hipotensores	20	33	NS
Diuréticos	20	20	NS
Digital	5	13	NS
Amiodarona	7	13	NS
Anticoagulantes	2	7	NS
Antibióticos	7	7	NS
Sedantes	5	20	NS
Hierro	50	67	NS
Hipoglucemiante oral	10	33	0,022
Insulina	13	20	NS

Como indica la figura 4, la supervivencia al año de los pacientes con cirugía coronaria y TMLR fue de 95%, y la supervivencia global de todos los pacientes a los que se realizó TMLR fue de 85%.

DISCUSIÓN

Con frecuencia un cirujano tiene que enfrentarse en el quirófano al dilema del paciente cuya anatomía no permite una revascularización completa. En unas ocasiones, el plan quirúrgico prevé la imposibilidad de pontar todas las áreas isquémicas. En otras más desesperantes, el plan no puede llevarse a cabo íntegramente por falta de vasos epicárdicos viables. A pesar del empirismo que supone es difícil evitar en el cirujano, durante una intervención de revascularización incompleta, la sensación de que estas zonas conferirán un alto riesgo de hacer fracasar el objetivo de la intervención por su potencial de inducir angina.

En esta situación, es fácil que un cirujano se decante por medidas «compasivas» siempre que no incrementen el riesgo del procedimiento. La sencillez y supuesto bajo riesgo del TMLR cumple estas condiciones. Sin embargo, el nivel de seguridad y eficacia no se ha establecido convenientemente debido a que los estudios se centran en su aplicación aislada como alternativa al tratamiento farmacológico exclusivo.

El estudio presentado debe interpretarse con cautela por ciertas restricciones en su diseño. La muestra, aunque significativa en el ámbito nacional, es reducida y, por tanto, hay riesgo de cometer error estadístico tipo

II. En el corte transversal realizado sólo los primeros pacientes intervenidos desde la puesta en marcha del procedimiento acumulan un seguimiento prolongado. Y sobre todo, aunque hubiera sido deseable, la selección de casos no se realizó de modo prospectivo con aleatorización de casos, sino por criterio quirúrgico personal de cada uno de los cirujanos. En estas condiciones existe un evidente riesgo de cometer un sesgo de selección, ya que se procedió a TMLR en los casos que presentaban condiciones anatómicas más adversas a juicio del cirujano, y antecedentes de angina inestable.

Aunque esta falta de uniformidad de criterio tiene el inconveniente de reducir la efectividad respecto a un protocolo estándar de actuación, representa una situación menos artificial del entorno quirúrgico, en el que es imposible evitar cierta dosis de empirismo en la compleja interacción cirujano-paciente. El efecto negativo de la falta de uniformidad es en realidad una fuente de enriquecimiento continuo y un modo lógico de actuar cuando no hay evidencias que aseguren que una línea determinada de actuación es la correcta.

Como factor negativo del TMLR debemos considerar su coste. El precio de los equipos de TMLR oscila entre 200.000 y 500.000 euros. El coste repercutido en cada procedimiento puede llegar a ser de 2.000 euros, lo que supone un incremento del coste total del proceso en torno al 30%.

En cualquier caso, los resultados de mortalidad y clase funcional son llamativos. La ausencia de diferencias significativas en mortalidad es similar a la del grupo de pacientes sometidos a intervención coronaria aislada en el mismo período, aun cuando por el sesgo de selección los casos presentaban más dificultad de revascularizar.

Más importante es la evolución del grado funcional durante el seguimiento. Consideramos que gran parte del beneficio se debe a la eficacia del pontaje aortocoronario. Sin embargo, la ausencia de angina persistente en el grupo de pacientes tratados favorece la hipótesis de la efectividad local del procedimiento. Debe tenerse en cuenta que todos los pacientes presentaban áreas de miocardio viable con déficit de perfusión que no pudo ser solventado por revascularización. Por otro lado, comparado con el subgrupo control de pacientes con angina inestable que no recibieron TMLR, la ausencia de síntomas no puede atribuirse a un mejor control farmacológico de los síntomas, porque no existieron diferencias significativas de tratamiento. En cualquier caso, el porcentaje de uso de tratamiento antianginoso fue inferior en los tratados con láser. Por último, el mayor índice de empleo de antidiabéticos orales (significativo) e insulina (no significativo) en los pacientes tratados con TMLR es un hallazgo comprensible que refleja una situación metabólica relacionada con vasos de mala calidad, y de ahí la existencia de regiones no pontables.

A pesar del carácter compasivo con el que iniciamos su uso, la obtención de resultados satisfactorios en pacientes con un perfil desfavorable, sin aumento de mortalidad y con mejora sintomática mantenida a medio plazo, refuerza la consideración del TMLR como una alternativa a considerar, aunque su eficacia aún no puede considerarse establecida.

Varios estudios recientes corroboran estas expectativas³³. En un estudio de Trehan et al en Nueva Delhi³⁴ la mortalidad del procedimiento combinado de pontaje en la cara anterior sin bomba, y TMLR en la cara posterior o en zonas sin vasos pontables fue de sólo el 1,3%. Se trata de un estudio no controlado, originalmente diseñado para demostrar la eficacia de la cirugía mínimamente invasiva, en el que se complementa el pontaje a la descendente anterior realizado mediante la miniincisión, con TMLR en la cara posterior, ya que por esa vía se dificulta el acceso a vasos de la cara posterior. El objetivo del estudio no fue analizar la eficacia del TMLR frente a los pontajes, pero los buenos resultados de supervivencia ponen de manifiesto la bondad del método en lo que a mortalidad quirúrgica se refiere.

Por otra parte, en un estudio prospectivo, controlado, bien diseñado, realizado por Allen et al en Indianápolis³⁵, se distribuyeron aleatoriamente 263 pacientes en un grupo de TMLR aislado (131 pacientes) frente a otro de uso combinado (132 pacientes), reduciéndose la mortalidad del 7,6 al 1,5%. El notable tamaño muestral de estos dos estudios permite confirmar los hallazgos observados en nuestro estudio: la ausencia de efectos nocivos del TMLR cuando se aplica en combinación con cirugía de pontaje aortocoronario, y la baja mortalidad hospitalaria del procedimiento combinado.

Nuestro estudio, por su parte, confirma una magnífica evolución sintomática de los pacientes a corto plazo. Queda para futuros trabajos la valoración de los efectos a plazos superiores al año, tanto en lo referente a mortalidad como al grado funcional.

CONCLUSIONES

El TMLR parece ser una técnica eficaz para evitar la reaparición de angina en pacientes en los que no es posible una revascularización completa por falta de vasos viables para el pontaje en algunas áreas del corazón. A pesar de la falta de diseño aleatorio que permita establecer una comparación real de datos, la mortalidad no difiere significativamente de la mortalidad de pacientes con revascularización completa. Teniendo en cuenta que el subgrupo de pacientes que fueron sometidos a TMLR presentan una situación vascular menos favorable que la media de los pacientes (de ahí la necesidad de usar el láser), y que los resultados son al menos similares a los obtenidos en casos más favorables con

pontaje aislado, sumado a la baja mortalidad del procedimiento en nuestra casuística, consideramos el TMLR como una alternativa viable en las zonas en las que no existan vasos que revascularizar durante una operación convencional de pontaje.

Los resultados tienen importancia por la novedad, pero deben interpretarse con cautela por el tamaño reducido de la muestra y el sesgo de selección de pacientes.

ADDENDUM

Hipótesis sobre el número óptimo de canales

El procedimiento de TMLR consiste en la realización de orificios en el miocardio en número y distribución decidida de forma empírica por el cirujano. Esta subjetividad en cuanto al número óptimo de orificios que se deben realizar se debe a la ausencia de estudios orientados a determinar la existencia de un número límite de orificios a partir de la cual se reduzca el beneficio. Los diferentes estudios publicados muestran una elevada variabilidad en el número de orificios, lo que indica la falta de uniformidad de criterios. No existe ninguna recomendación oficial sobre el número óptimo de orificios que se deben realizar.

Es opinión de este autor que dicho número existe, y que puede demostrarse experimentalmente que la respuesta del corazón al número de orificios sigue una curva (respuesta/orificio) con un máximo en un número predecible de orificios por unidad de superficie, superado el cual el perjuicio de la técnica supera al beneficio.

El autor fundamenta esta opinión en las siguientes hipótesis, basadas en el conocimiento actual del funcionamiento del TMLR:

1. Se supone que las perforaciones que se realizan con TMLR producen un efecto beneficioso en la perfusión miocárdica³⁶⁻³⁸, o en la inhibición de los mecanismos desencadenantes de la angina. Este efecto puede ser por la producción de factores humorales³⁹⁻⁴¹, o por el efecto físico de destrucción de la red nerviosa miocárdica. En cualquiera de los dos casos, el efecto dependerá del número de orificios, tanto en el caso de que el efecto sea local alrededor del orificio, como si es global en todo el miocardio. La primera hipótesis es que, al igual que casi todas las interacciones biológicas, el efecto no sigue un patrón lineal sino que, por la capacidad de saturación de respuesta que muestran los modelos biológicos, sigue un patrón hiperbólico o de histéresis. Esta hipótesis se fundamenta en el hecho de que no es probable que cada vez que se dobla el número de orificios continuamente, se dobla el efecto. Por el contrario, al igual que ocurre con un fármaco, es probable que a partir de un número de

orificios el efecto residual de incrementar el factor humoral o la destrucción de red nerviosa apenas sea relevante, tendiendo a una asíntota en la curva de respuesta. De lo contrario, habría que admitir que si 10 orificios mejoran un 5% la perfusión miocárdica, 1.000 orificios (teóricos) deberían mejorar un 500% la perfusión, lo que desafía la plausibilidad biológica del efecto.

En el caso de que el efecto beneficioso de TMLR se deba a la producción de sustancias que estimulen el crecimiento vascular, o que inhiban la transmisión del dolor, es razonable pensar que, al igual que ocurre con todos los comportamientos farmacológicos, una vez saturados los receptores o los intermediarios, una dosis mayor apenas producirá efecto. En caso de que el efecto se produzca por interrupción o interferencia de la red nerviosa, una vez alterado un segmento de conducción e interrumpida la transmisión en ese segmento, una nueva interrupción en el mismo segmento no produce aumento del efecto, ya que el estímulo de cualquier manera no se iba a transmitir. En cualquiera de estos casos, la curva dosis/respuesta (número de orificios/efecto contra la angina analizado) probablemente siga la morfología expresada por la figura adjunta.

2. Por otro lado, la producción de orificios produce una evidente destrucción de miocitos⁴². A pesar del pequeño tamaño de los orificios, se produce una pérdida demostrable de masa contráctil^{43,44}. Esta hipótesis se refuerza por los hallazgos de varios estudios en los que el uso de TMLR en pacientes con baja fracción de eyección produce un deterioro adicional de contractilidad^{45,46}. La pérdida de miocitos es linealmente proporcional al número de orificios realizados, y a medida que avanza la destrucción, la pérdida proporcional de contractilidad es progresivamente mayor. En un modelo teórico, partiendo de 1.000 células, la pérdida de la primera reduce la contractilidad en un 0,1%, la pérdida de la célula 500 en un 0,2%, la célula 900 en 1%, y la célula 998 en un 50%.

Basándose en el efecto contrapuesto de los dos efectos y la diferente geometría de las curvas de acción, la hipótesis planteada es que en los primeros orificios la masa proporcional de tejido destruido es mínima, mientras que el efecto beneficioso del orificio mejora la contractilidad de las unidades restantes. A medida que se realizan más orificios, el beneficio se incrementa paulatinamente, pero cada vez en menor grado por un efecto de saturación. Llega un momento en el que el incremento de beneficio no compensa la reducción de masa contráctil, por lo que no mejora más la angina/contractilidad. A partir de ese momento, cada nuevo orificio reduce progresivamente la eficacia del procedimiento por pérdida de masa, pudiendo llegar a anularlo e incluso si se siguen realizando perforaciones, producir un perjuicio porque el número de unidades de miocardio disponible sean tan reduci-

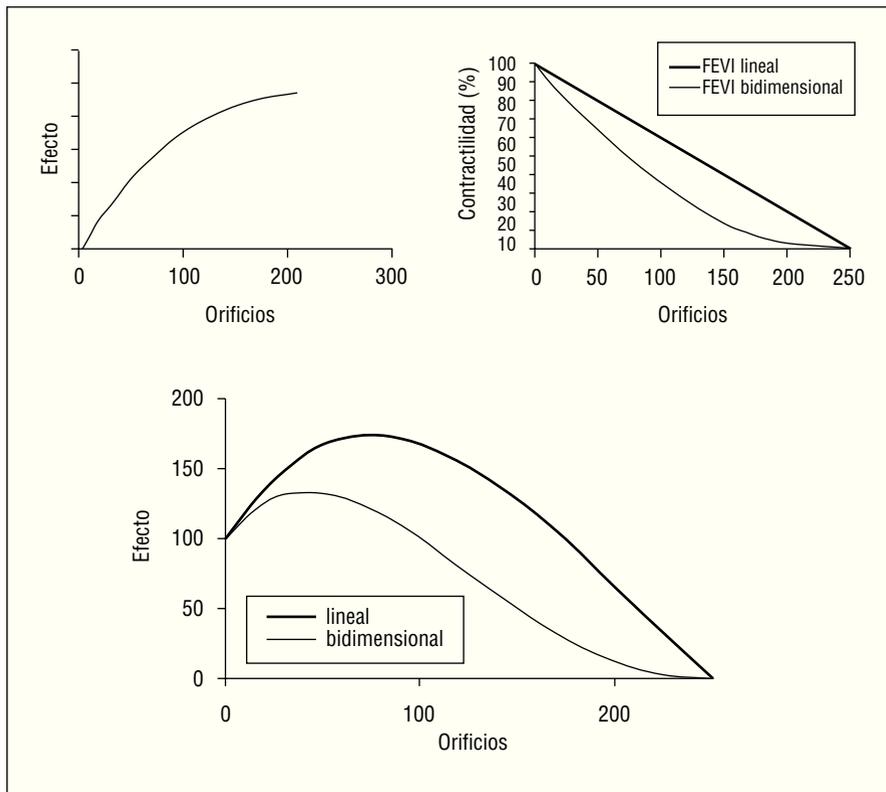


Fig. 5. Efectos combinados de reducción de masa cardíaca y estimulación por TMLR. La gráfica superior izquierda simula el efecto estimulante producido por un disparo de TMLR en un modelo artificial con efecto de saturación. La gráfica superior derecha simula la relación entre fuerza contráctil y masa disponible, en un modelo de simulación lineal o bidimensional. La gráfica inferior es la combinación del efecto beneficioso del disparo sobre la masa contráctil residual.

das que, a pesar de estar estimuladas, funcionen en conjunto con menos eficacia que la masa inicial no estimulada.

Este efecto queda reflejado en la figura 5, basada en simulación por ordenador del efecto beneficioso de cada orificio sobre el funcionamiento cardíaco, aplicado a la masa residual preservada de la destrucción de tejido por láser. Para el efecto beneficioso se genera un modelo probabilístico en el que se estima la capacidad del incremento de factor beneficioso de encontrar un lugar de acción. Se suponen dos modelos de simulación para la capacidad contráctil, uno en el que la reducción de contractilidad sigue un comportamiento lineal, reduciéndose la capacidad de contracción proporcionalmente al número de canales, y un modelo de simulación bidimensional basado en el supuesto de que la destrucción de tejido afecta a una trama contráctil bidimensional. El empleo de un modelo u otro sólo modifica el momento en el que se alcanza el efecto máximo, pero en cualquiera de los dos modelos se observa que el beneficio producido por las perforaciones sigue un patrón ascendente hasta alcanzar un máximo en el que, por cada nuevo orificio que se practica, la destrucción de tejido no compensa el incremento de contractilidad del tejido preservado.

Este modelo necesita una verificación experimental para confirmar su validez; sin embargo, es compatible con los hallazgos clínicos descritos hasta el momento. De cumplirse este supuesto, sería útil determinar me-

dante un experimento protocolizado la existencia de algún índice que indique en cada caso la densidad de canales que producirá el máximo beneficio.

AGRADECIMIENTO

El seguimiento completo de todos los pacientes fue posible gracias al trabajo tenaz y meticulado de María Teresa Llarena Cañizares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chu V, Kuang Jq, McGinn A, Giaid A, Korkola S, Chiu RC. Angiogenic response induced by mechanical transmionicardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 849-856.
2. Mueller XM, Tevaearai HT, Genton CY, von Segesser LK. Myocardial scarring after transmionicardial laser revascularization: a potential mechanism of clinical improvement? *Lasers Surg Med* 1999; 25: 79-87.
3. Hattan N, Ban K, Tanaka E, Abe S, Sekka T, Sugio Y et al. Transmionicardial revascularization aggravates myocardial ischemia around the channels in the immediate phase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H1392-H1396.
4. Hughes GC, Kypson AP, Annex BH, Yin B, St Louis JD, Biswas SS. Induction of angiogenesis after TMR: a comparison of holmium: YAG, CO₂, and excimer lasers. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 504-509.
5. Eckstein FS, Scheule AM, Pauncz Y, Schmid ST, Zucker M, Ziemer G. Transmionicardial laser revascularization with the Holmium: YAG laser does not improve myocardial perfusion in the

- acutely ischemic heart: an experimental study measuring myocardial perfusion by a thermal imaging camera. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 293-297.
6. Eckstein FS, Scheule AM, Vogel U, Schmid ST, Miller S, Jurmann MJ. Transmyocardial laser revascularization in the acute ischaemic heart: no improvement of acute myocardial perfusion or prevention of myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 702-708.
 7. Al-Sheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD et al. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999; 100: 135-140.
 8. Hirsch GM, Thompson GW, Arora RC, Hirsch KJ, Sullivan JA, Armour JA. Transmyocardial laser revascularization does not denervate the canine heart. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 460-468.
 9. Kwong KF, Schuessler RB, Kanellopoulos GK, Saffitz JE, Sundt TM 3rd. Nontransmural laser treatment incompletely denervates canine myocardium. *Circulation* 1998; 98 (Supl): 67-71.
 10. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Burke AP. Pathology of Transmyocardial Angiogenesis and Arteriogenesis. *Curr Interv Cardiol Rep* 1999; 1: 215-221.
 11. Ozaki S, Meyns B, Racz R, Verbeke E, Leunens V, Dohmen P et al. Effect of transmyocardial laser revascularization on chronic ischemic hearts in sheep. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 404-410.
 12. Chiotti K, Choo SJ, Martin SL, Reichert C, Grass TM, Duran CM et al. Activation of myocardial angiogenesis and upregulation of fibroblast growth factor-2 in transmyocardial-revascularization-treated mice. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 537-544.
 13. Lansing AM. Transmyocardial revascularization—late results and mechanisms of action. *J Ky Med Assoc* 2000; 98: 406-412.
 14. Kwon HM, Hong BK, Jang GJ, Kim DS, Choi EY, Kim JJ. Percutaneous transmyocardial revascularization induces angiogenesis: ahistologic and 3-dimensional micro computed tomography study. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 502-510.
 15. Kantor B, McKenna CJ, Caccitolo JA, Miyauchi K, Reeder GS, Mullany CJ et al. Transmyocardial and percutaneous myocardial revascularization: current and future role in the treatment of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 585-592.
 16. Malekan R, Reynolds C, Narula N, Kelley ST, Suzuki Y, Bridges CR. Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization. A nonspecific response to injury. *Circulation* 1998; 98 (Supl): 62-65.
 17. Tjomsland O, Grund F, Kanellopoulos GK, Kvernebo K, Ilebakk A. Transmyocardial laser induces coronary hyperemia and reduces ischemia-related arrhythmias, but fails to delay development of myocardial necrosis after coronary artery occlusion in pigs. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 325-331.
 18. Burns SM, Sharples LD, Tait S, Caine N, Wallwork J, Schofield PM. The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J* 1999; 20: 31-37.
 19. García Corrales F, García-Rubira JC, Font JI, Berjillos M, de la Mata M, Clavero J et al. Transmyocardial revascularization with Holmium laser. *Cardiology* 1998; 90: 187-194.
 20. Kornowski R, Fuchs S, Leon MB. Percutaneous transmyocardial laser revascularization: overview of US clinical trials. *Semin Interv Cardiol* 2000; 5: 97-101.
 21. Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, Saatvedt K, Endresen K, Golf S. Transmyocardial revascularization with CO₂ laser in patients with refractory angina pectoris. Clinical results from the Norwegian randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1170-1177.
 22. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999; 341: 1029-1036.
 23. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1021-1028.
 24. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LC et al. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. ATLANTIC Investigators. *Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison. Lancet* 1999; 354: 885-890.
 25. Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller CC 3rd, Sapire KJ, Burkhoff D. Holmium:YAG laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1596-1601.
 26. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 519-524.
 27. Lutter G, Martin J, Dern P, Sarai K, Olschewski M, von Samson P et al. Evaluation of the indirect revascularization method after 3 months chronic myocardial ischemia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 38-45.
 28. Hattler BG, Griffith BP, Zenati MA, Crew JR, Mirhoseini M, Cohn LH. Transmyocardial laser revascularization in the patient with unmanageable-unstable angina. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1203-1209.
 29. De Carlo M, Milano AD, Pratali S, Levantino M, Mariotti R, Bortolotti U. Symptomatic improvement after transmyocardial laser revascularization: how long does it last? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1130-1133.
 30. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR, Heuser R et al. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: the PACIFIC randomised trial. Potential Class Improvement From Intramyocardial Channels. *Lancet* 2000; 356: 1705-1710.
 31. Landolfo CK, Landolfo KP, Hughes GC, Coleman ER, Coleman RB, Lowe JE. Intermediate-term clinical outcome following transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Circulation* 1999; 100 (Supl): 128-133.
 32. Agarwal R, Ajit M, Kurian VM, Rajan S, Arumugam SB, Cherian KM. Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 432-436.
 33. Lutter G, Sarai K, Nitzsche E, Saurbier B, Frey M, Hoegerle S et al. Evaluation of transmyocardial laser revascularization by following objective parameters of perfusion and ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 79-85.
 34. Trehan N, Mishra Y, Mehta Y, Jangid DR. Transmyocardial laser as an adjunct to minimally invasive CABG for complete myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1113-1118.
 35. Allen KB, Dowling RD, DeRossi AJ, Realyvasques F, Lefrak EA, Pfeffer TA et al. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 540-549.
 36. Mueller XM, Tevaearai HT, Genton CY, Chaubert P, von Segesser LK. Improved neoangiogenesis in transmyocardial laser revascularization combined with angiogenic adjunct in a pig model. *Clin Sci (Colch)* 2000; 99: 535-540.
 37. Wadia Y, Khaki A, Kajitani M, Mori Y, Irvine T, Sahn D et al. Effects of transmyocardial laser revascularization by using a prototype pulsed CO₂ laser on contractility and perfusion of chronically ischemic myocardium in a porcine model. *ASAIO J* 2000; 46: 786-791.
 38. Hughes GC, Kypson AP, St Louis JD, Annex BH, Coleman RE, DeGrado TR et al. Improved perfusion and contractile reserve after transmyocardial laser revascularization in a model of hibernating myocardium. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1714-1720.
 39. Bortone AS, D'Agostino D, Schena S, Rubini G, Brindicci P, Sardaro et al. Inflammatory response and angiogenesis after percutaneous transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1134-1138.
 40. Yamamoto N, Kohmoto T, Roethy W, Gu A, DeRosa C, Rabbani LE et al. Histologic evidence that basic fibroblast growth factor

- enhances the angiogenic effects of transmyocardial laser revascularization. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 55-63.
41. Pelletier MP, Giaid A, Sivaraman S, Dorfman J, Li CM, Philip AE et al. Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmyocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 12-18.
 42. Whittaker P, Zheng SM, Patterson MJ, Kloner RA, Daly KE, Hartman RA. Histologic signatures of thermal injury: applications in transmyocardial laser revascularization and radiofrequency ablation. *Lasers Surg Med* 2000; 27: 305-318.
 43. Tjomsland O, Aaberge L, Almdahl SM, Dragsund M, Moelstad P, Saatvedt K et al. Perioperative cardiac function and predictors for adverse events after transmyocardial laser treatment. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1098-1103.
 44. Kitade T, Okada M, Tsuji Y, Nakamura M, Matoba Y. Experimental investigations on relationships between myocardial damage and laser type used in transmyocardial laser revascularization (TMLR). *Kobe J Med Sci* 1999; 45: 127-136.
 45. Hughes GC, Shah AS, Yin B, Shu M, Donovan CL, Glower DD et al. Early postoperative changes in regional systolic and diastolic left ventricular function after transmyocardial laser revascularization: a comparison of holmium: YAG and CO₂ lasers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1022-1030.
 46. Nagele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rodiger W. Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 1998; 19: 1525-1530.