



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de
trimetazidina en pacientes con angina
estable**

Reporte N° 120

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Grupo desarrollador

James Díaz Betancur (JD). Médico, Especialista en Medicina Interna, MSc en Ciencias Clínicas. Universidad de Antioquia.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Fernán Mendoza Beltrán (FM). Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología, Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Especialista en Bioética, Especialista en Epidemiología clínica. Clínica Shaio. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Juan Carlos Villar (JV). Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología Preventiva, Especialista en Metodología de la Investigación. Investigador Asociado, Fundación Cardioinfantil.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a los miembros del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS Ángela Pérez-MD MSc en Epidemiología clínica, Lorena Cañón-MD Epidemióloga, Laura Prieto-MD Epidemióloga y Miguel Díaz Bacteriólogo MSc en Epidemiología por su apoyo en el desarrollo de la presente evaluación; así mismo a Liliana Isabel Boude Figueredo profesional especializada del Ministerio de Salud y Protección Social por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Laura Catalina Prieto. Médica, Esp. en Epidemiología. Experta metodóloga junior. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Díaz J, Vanegas E, Mendoza F, Villar JC. Efectividad y seguridad de trimetazidina en pacientes con angina estable. Reporte N° 120. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Lista de abreviaturas y siglas

AE	Angina estable
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de confianza
MACE	Major adverse cardiac events
MeSH	Medical Subject Headings
MET	Equivalente metabólico
OR	Odds ratio
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
TMZ	Trimetazidina

Contenido

Introducción	9
1. Condición de salud y tecnologías de interés	9
1.1. Condición de salud de interés	9
1.2. Tecnologías en salud de interés.....	11
2. Preguntas de evaluación.....	14
2.1. Formulación de la pregunta de evaluación	14
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	15
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	15
3. Métodos.....	17
3.1. Criterios de elegibilidad	18
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	21
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	21
4. Resultados.....	21
4.1. Búsqueda de evidencia	21
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
4.3. Calidad de la evidencia	22
4.4. Síntesis de la evidencia	22
4.5. Descripción de los estudios.....	22
4.6. Efectividad y seguridad.....	23
5. Discusión.....	28
6. Conclusiones.....	29
Referencias bibliográficas.....	30
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	34
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	35
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	35
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de RSL).....	38
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	39

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	40
Anexo 7. Calidad de las RSL incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	41
Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).....	43
Anexo 9. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).....	44
Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	44
Anexo 11. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.....	46

Resumen ejecutivo

Introducción.

La angina de pecho es el dolor causado por la isquemia miocárdica que por lo general es debida a enfermedad coronaria. Los antianginosos recomendados para el tratamiento inicial son los betabloqueadores y los calcioantagonistas y por lo general se requiere combinarlos con un nitrato para aliviar los episodios de dolor. Cuando los medicamentos de primera línea no son bien tolerados, están contraindicados, o no logran controlar los síntomas es necesario utilizar otros como la trimetazidina (TMZ).

Objetivos.

Evaluar la evidencia científica sobre los beneficios y riesgos del uso de TMZ para el tratamiento de pacientes con angina estable (AE), como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización ordinaria para el año 2015.

Métodos.

Se buscaron estudios en los que se hubiera probado el uso de TMZ en pacientes con AE. Los comparadores podían ser placebo u otros antianginosos como calcioantagonistas, betabloqueadores, nitratos o ivabradina. No se usaron límites de tiempo y solamente se incluyeron estudios en inglés o español.

Resultados.

No se encontró evidencia de que el tratamiento con TMZ tenga efecto sobre la mortalidad y los eventos cardiovasculares en pacientes con AE. La capacidad funcional como tal no fue evaluada en ninguno de los estudios encontrados. Un estudio primario de baja calidad metodológica demostró que la TMZ mejora la calidad de vida al comparar con el estado basal. Evidencia de buena calidad demostró que el medicamento disminuye los episodios semanales de angina cuando se compara con placebo, pero evidencia de moderada calidad demostró que no hay diferencias al comparar con otros antianginosos. No se observaron diferencias en la frecuencia de eventos adversos al comparar con placebo.

Conclusiones.

En pacientes con AE el tratamiento con TMZ no tiene impacto sobre la muerte y los eventos cardiovasculares, no se conoce el efecto sobre la capacidad funcional. El medicamento disminuye el número de ataques semanales de angina cuando se compara con placebo y podría mejorar la calidad de vida pero se necesitan más estudios para demostrarlo.

Introducción

La angina de pecho es el dolor causado por la isquemia miocárdica que por lo general es debida a enfermedad coronaria, el dolor puede ser desencadenado por eventos físicos, metabólicos o emocionales que aumentan la demanda miocárdica de oxígeno. Las guías de práctica clínica recomiendan que los pacientes con angina estable (AE) reciban tratamiento inicial con uno o dos medicamentos antianginosos, más aspirina y una estatina para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. La mayoría de medicamentos para tratar la angina actúan sobre los factores que determinan el balance entre el suministro y la demanda de oxígeno del corazón. Los antianginosos recomendados para el tratamiento inicial son los betabloqueadores y los calcioantagonistas y por lo general se requiere combinarlos con un nitrato para aliviar los episodios de dolor. Cuando los medicamentos de primera línea no son bien tolerados, están contraindicados, o no logran controlar los síntomas es necesario utilizar otros como la TMZ que actúa a nivel metabólico.

Aunque la TMZ se ha utilizado desde hace varios años para el tratamiento de la angina su efectividad para controlar este síntoma no está bien establecida. En este documento se presenta una evaluación del uso de la TMZ en pacientes adultos con AE, no se incluyen usos en otras enfermedades como angina inestable, falla cardíaca ni vértigo periférico.

Esta evaluación tecnológica tuvo como objetivo examinar la evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de la TMZ para el tratamiento de pacientes con AE, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización ordinaria para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

La angina consiste en una molestia en el tórax debida a isquemia miocárdica, habitualmente se produce durante el esfuerzo y se asocia a una alteración del funcionamiento del miocardio. La molestia es descrita como sensación de presión, ahogo, aplastamiento ó pesadez en el pecho. En algunos pacientes la sensación es más inespecífica y se describe como una presión ligera, una sensación incómoda de adormecimiento o una sensación quemante (1). La localización de la molestia habitualmente es retroesternal, aunque es frecuente la irradiación al brazo izquierdo. En algunos casos puede producirse dolor epigástrico aislado o asociado a la opresión torácica, mientras que el dolor anginoso por encima de la mandíbula o por debajo del epigastrio es infrecuente. El episodio típico de angina de pecho comienza gradualmente y alcanza su intensidad máxima en un período de varios minutos antes de disiparse. Es poco frecuente que el dolor alcance su máxima

intensidad en pocos segundos y es característico que durante los episodios los pacientes busquen estar en reposo. La molestia torácica al caminar en tiempo frío o cuesta arriba es indicativa de angina. Los datos que sugieren que no se trata de angina son el dolor pleurítico, el dolor localizado con la punta de un dedo, el dolor que se reproduce por el movimiento o la palpación y el dolor continuo que dura varias horas así como los episodios de dolor que solo duran segundos. El dolor irradiado hacia las extremidades inferiores también es una manifestación muy infrecuente de la angina de pecho.

La angina de pecho típica se alivia en pocos minutos con reposo o con el uso de nitroglicerina (1). Un retraso de más de 5 a 10 min antes de que se alivie el dolor con el reposo o con la nitroglicerina indica que los síntomas no son producidos por isquemia o que están producidos por isquemia grave, como ocurre en el infarto de miocardio o la angina inestable.

La angina puede ser la manifestación inicial de la enfermedad coronaria en más de la mitad de los pacientes y la cardiopatía isquémica estable se debe la mayoría de las veces a obstrucción de las arterias coronarias por placas ateromatosas. La enfermedad coronaria también tiene causas no ateroscleróticas, como malformaciones congénitas de los vasos coronarios, puentes miocárdicos, arteritis coronaria asociada a vasculitis sistémicas y enfermedad coronaria inducida por radiación. También puede producirse isquemia miocárdica y angina de pecho sin enfermedad coronaria obstructiva en enfermedades como la valvulopatía aórtica, la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía dilatada idiopática. Además, la enfermedad aterosclerótica puede coexistir con estos otros tipos de cardiopatía.

En Norteamérica y países europeos la prevalencia de angina en la población mayor de 30 años es de 24 mil por millón y la incidencia de 800 por cada millón. Se calcula que los pacientes con AE tienen una mortalidad anual entre el 1.6% - 3.7% y una tasa de infarto de miocardio entre el 1.2% - 3.1% (2) (3) (4). En Colombia no se conoce la prevalencia de AE pero la enfermedad coronaria es altamente prevalente. Según estadísticas publicadas por el Ministerio de la Protección Social en el informe sobre la situación de salud en Colombia (indicadores de salud 2007) la enfermedad isquémica del corazón es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres mayores de 45 años y supera incluso las muertes violentas y las producidas por todos los cánceres en conjunto.

El tratamiento integral de la AE comprende la identificación y tratamiento de las enfermedades asociadas que pueden precipitar o empeorar los síntomas, la reducción de los factores de riesgo aterosclerótico, la aplicación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para prevención secundaria, el tratamiento farmacológico de la angina y la revascularización coronaria cuando está indicada. La revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, es eficaz para disminuir los síntomas y la mortalidad, pero hasta el 75% de los pacientes sometidos a angioplastia percutánea requiere al menos un fármaco antianginoso dentro de los seis meses del procedimiento (5). En los pacientes de bajo riesgo, el

tratamiento médico es una alternativa que puede tener resultados similares (6) o mejores que la revascularización (7)

Los antianginosos recomendados para el tratamiento inicial son los betabloqueadores y los calcioantagonistas, los cuales disminuyen la isquemia miocárdica por medio de reducción de la frecuencia cardíaca y mecanismos vasodilatadores, respectivamente. Por lo general, se requiere combinar estos medicamentos con un nitrato para aliviar los episodios. Aunque los nitratos orales se han utilizado durante muchos años para tratar la AE, la evidencia relacionada con su eficacia es insuficiente y por lo tanto se aconseja que sean usados como terapia de segunda línea después de los betabloqueadores y los calcioantagonistas. Cuando a pesar del tratamiento óptimo no se logran controlar los síntomas es necesario utilizar otros medicamentos como la TMZ.

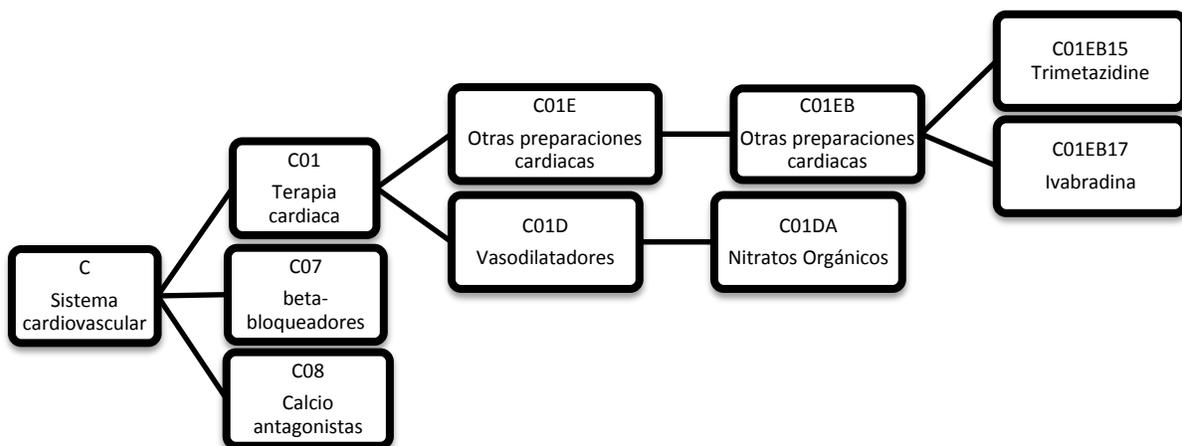
1.2. Tecnologías en salud de interés

Trimetazadina es empleada en el tratamiento sintomático de la angina inestable de pecho, otras opciones terapéuticas incluyen monoterapia con nitratos, betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio e ivabradina, ya sean solos o combinados

1.2.1 Clasificación ATC

La TMZ pertenece al grupo del sistema cardiovascular, específicamente a las terapias y del nivel otras preparaciones cardíacas. En la ilustración No. 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETES.

Figura 1. Estructura del grupo y de sus comparadores.



Fuente: construcción propia (8)

1.2.2 Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: la TMZ es un agente cardioprotector, anti-isquémico y antioxidante, propiedades que al parecer se producen a nivel celular, además corrige los desórdenes de los intercambios de iones transmembrana que conduce a la sobrecarga de calcio. Se han observado beneficios de la TMZ en pacientes con AE, durante la angioplastia coronaria, y la cirugía de bypass de la arteria coronaria, en ausencia de alteraciones significativas en el flujo sanguíneo coronario o la hemodinámica sistémica. La potenciación de la oxidación de la glucosa optimiza los procesos energéticos celulares, manteniendo así el metabolismo energético adecuado durante la isquemia (9).

Dosificación y forma de administración: la dosis recomendada es 35mg dos veces al día administrada con los alimentos. Se debe administrar por vía oral, si es posible con las comidas (9). Los comprimidos retard se sugieren administrarlos una vez en la mañana y una en la tarde (10). Deben ingerirse con un vaso de agua, durante las comidas.

Precauciones: insuficiencia renal o hepática, angina inestable, hipertensión, embarazo y lactancia (9).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a TMZ, enfermedad de Parkinson, insuficiencia renal (9).

Reacciones adversas: mareo, cefalea, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea, vómito, prurito, urticaria (9).

Consideraciones de manejo: se debe tener precaución al prescribir TMZ a pacientes en los que se espera una mayor exposición como por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal moderada, o pacientes de edad avanzada mayores de 75 años (9).

1.2.3 Información de la agencia sanitaria - INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se evidencia un registro sanitario vigente, para vía oral de 35mg correspondiente a tabletas retard; uno vencido y otro en trámite de renovación, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE (11).

Indicación aprobada: Está indicado como antianginoso (11).

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización (ver Tabla 1).

Tabla 1. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para TMZ.

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA		No se evidenció información relacionada	http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ArchiveRecalls/default.htm
INVIMA	Septiembre 2012	Existe riesgo en la aparición de signos y síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor, inestabilidad en la marcha. Contraindicaciones en pacientes con enfermedad de Parkinson y en pacientes con Insuficiencia Renal Severa (Acta).	https://www.invi.ma.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA -AEMPS		En angina de pecho, trimetazidina debe utilizarse como tratamiento sintomático coadyuvante con otras alternativas de primera línea. No deberá administrarse en pacientes con enfermedad de Parkinson o con alteraciones del movimiento, y se suspenderá permanentemente el tratamiento en caso de que aparezcan estos síntomas. Con los datos disponibles actualmente, el balance beneficio-riesgo en el tratamiento de vértigo y tinnitus es desfavorable.	http://www.aemps.gob.es/informas/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_11-2012.htm
	Abril 2012	Se realizará un estudio de utilización de medicamentos para verificar el cumplimiento de los encargados de la prescripción con respecto a la indicación restringida tras los cambios en la autorización de comercialización. Se realizará un estudio de casos y controles anidado en el marco de la cohorte de la Sociedad Europea de Cardiología para investigar la potencial asociación entre los síntomas extrapiramidales (SEP) y la trimetazidina. (Resultado finales 31 de diciembre de 2016)	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120903123837/annex_123837_es.pdf http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:C:2012:328:TOC
MHRA		No se evidenció información relacionada	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (10) (12) (13) (14) (15)

Tabla 2. Ficha resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Trimetazidina
Código ATC	C01EB15
Grupo farmacológico	Sistema cardiovascular – Otras preparaciones cardiacas
Mecanismo de acción	Agente cardioprotector, anti-isquémico y antioxidante, propiedades que al parecer se producen a nivel celular, además corrige los desórdenes de los intercambios de iones transmembrana que conduce a la sobrecarga de calcio. Se han observado beneficios de la trimetazidina en pacientes con angina estable, durante la angioplastia coronaria, y la cirugía de bypass de la arteria coronaria, en ausencia de alteraciones significativas en el flujo sanguíneo coronario o la hemodinámica sistémica
Indicación INVIMA	Antianginoso
Forma farmacéutica y concentración	tabletas de liberación retardada 35mg
Dosificación	20mg tres veces al día. Si es posible con las comidas
Precauciones	Insuficiencia renal o hepática, angina inestable, hipertensión, embarazo y lactancia.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a trimetazidina, enfermedad de Parkinson, insuficiencia renal.
Consideraciones especiales en el manejo y ámbito de uso	Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición como por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal moderada, o pacientes de edad avanzada mayores de 75 años
Registro INVIMA	Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontró un registro sanitario vigente, uno en trámite de renovación y uno cancelado, los cuales incluyen la indicación como antianginoso.

Fuente: Construcción propia con base en (9)(11)

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de la pregunta de evaluación

Para la formulación preliminar de la pregunta se siguieron los siguientes pasos:

- Se verificó que a la fecha, la TMZ para el tratamiento de la AE no estuviera cubierta por el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli.
- Se verificó que a la fecha, la TMZ para el tratamiento de la AE contara con registros sanitarios vigentes en la página web del INVIMA.
- Se delimitaron la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones en guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

La consulta se complementó con un análisis de revisiones de tema, capítulos de libros de medicina especializada, revisiones sistemáticas y estudios primarios.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación preliminar se discutió y refinó mediante una consulta con actores clave incluyendo dos cardiólogos clínicos (FM y JV) y un metodólogo (JD). La pregunta final se presentó en el protocolo de la evaluación publicado en la página web del IETS, en esta consulta no se recibieron comentarios.

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

La clasificación de los desenlaces fue hecha por los expertos temáticos (FM y JV) con ayuda de la escala Likert propuesta por la metodología GRADE. Los desenlaces angina (definida como episodios de angina por semana), capacidad funcional, calidad de vida y evento cardiovascular mayor fueron puntuados con 8 (críticos para la toma de decisiones). Los desenlaces muerte y efectos adversos fueron puntuados con 7 (críticos para la toma de decisiones), Anexo 2.

El alcance de la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo estuvieron en el marco de la siguiente pregunta final:

En pacientes con AE, ¿cuál es la efectividad y seguridad de la TMZ comparada con placebo u otros antiaginosos (betabloqueadores, nitratos, ivabradina calcioantagonistas) para los desenlaces: angina, capacidad funcional, calidad de vida, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad?, sin límites de tiempo.

A continuación se presenta la pregunta final de evaluación desagregada en cada uno de sus componentes, empleando la estructura PICOT:

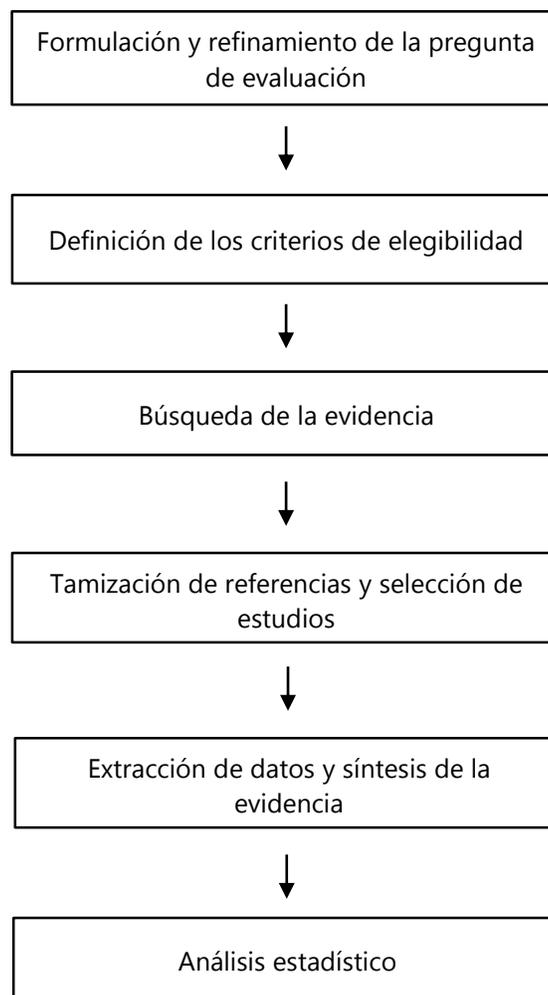
Tabla 3. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes con angina de pecho estable
I	Trimetazidina
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo ▪ Otros antiaginosos (betabloqueadores, nitratos, nicorandil, ivabradina calcioantagonistas)
O	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angina definida como número de episodios de angina por semana ▪ Capacidad funcional ▪ Calidad de vida ▪ Eventos cardiovasculares mayores ▪ Mortalidad ▪ Efectos adversos
T	Sin límite de tiempo

3. Métodos

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido a priori por el grupo desarrollador, el cual se encuentra publicado en la página web del IETS. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS.

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia, en términos de criterios de inclusión y exclusión.

3.1.1. Criterios de inclusión

Población: Adultos (mayores de 18 años de edad, de cualquier sexo) con diagnóstico de AE.

Subgrupos: Ninguno en específico

Tecnología de interés: TMZ en cualquiera de los siguientes esquemas:

- TMZ como monoterapia
- TMZ asociada a cualquier otro medicamento antianginoso

Comparadores:

- Placebo
- Otros medicamentos antianginosos (calcioantagonistas, betabloqueadores, nitratos, nicorandil o ivabradina).

Desenlaces:

- Angina (número de episodios de angina por semana)
- Capacidad funcional
- Calidad de vida
- Eventos cardiovasculares mayores
- Mortalidad
- Efectos adversos

Tiempo:

No se aplicaron límites de tiempo

Tipo de estudios:

- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática (16).
- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada

es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: sin restricción.
- Estudios que reportaran estimaciones individuales o combinadas del efecto para al menos una comparación y desenlace de interés.

3.1.2. Criterios de exclusión

- Estudios sobre TMZ en enfermedades diferentes a la AE, como la falla cardiaca.

3.2. Búsqueda de evidencia

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE(PubMed).
- EMBASE (Elsevier/Ovid).
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Para el desarrollo de las búsquedas inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICOT. Con base en los términos clave "angina estable" y "trimetazidina", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma ni fecha de la publicación.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

A partir de los estudios encontrados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta “Related citations in PubMed”. Así mismo, se solicitó evidencia a los productores de la tecnología a través de la página web del IETS.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos

3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Los resultados de esta fase de la revisión fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (17)

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas revisando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto se verificó que los estudios cumplieran los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto completo.

Los resultados de esta fase de la revisión fueron resumidos mediante el diagrama de flujo PRISMA (17), Anexo 4.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por el experto metodólogo (JD) de acuerdo con las siguientes herramientas: para las RSL se utilizó la herramienta AMSTAR, para los metanálisis en red se utilizó la herramienta ISPOR y para los ensayos clínico el riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características clave y resultados de los estudios calificadas de mejor calidad con AMSTAR fueron extraídos tal y como fueron provistos por los autores en las publicaciones originales, sin modificaciones o cálculos adicionales. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con fecha de publicación más reciente.

Se realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad con AMSTAR. Se construyeron perfiles de evidencia con los estimadores puntuales (individuales o combinados), sus respectivas medidas de incertidumbre e inconsistencia, valores de probabilidad (significancia estadística) y tamaños de muestra.

Se hizo un control de calidad confrontando la información incluida en el reporte de evaluación con la presentada en los estudios seleccionados para la síntesis de la evidencia.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 228 referencias, los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 3.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se tamizaron 100 referencias de las cuales se revisaron en texto completo 15 publicaciones (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32). De estas 15, se excluyeron 11 por las razones descritas a continuación. Cuatro(18)(19)(20)(21) por tratarse de RSL de TMZ para tratamiento de enfermedades diferentes a la AE, seis (22)(23)(24)(25)(26)(27) por tratarse de revisiones no sistemáticas y la publicación de Peng et al. (28) que a pesar de ser la más reciente mezcló ensayos clínicos y estudios observacionales con alto riesgo de sesgos en un mismo metanálisis. Finalmente se seleccionaron tres RSL (29) (30) (31) y un estudio

primario sobre calidad de vida (32). El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones de exclusión) se muestran en los Anexos 5 y 6.

4.3. Calidad de la evidencia

La calidad metodológica de las revisiones de Marzilli & Klein (29) y la de Ciapponi et al. (30) fue alta, los detalles sobre criterios de calidad se presentan en el Anexo 7. La calidad metodológica de la revisión de Danchin et al. (31) fue baja, se calificó así porque no evaluó el riesgo de sesgo de publicación, el riesgo de sesgos de los estudios incluidos, no describe los estudios excluidos y tampoco presentan de manera gráfica (forest-plot y heterogeneidad estadística) los resultados de cada uno de los análisis. Los detalles sobre los criterios de calidad se presentan en el Anexo 8. El estudio de Makolkin (32) fue considerado con alto riesgo de sesgos por ser abierto y no controlado, los detalles de la calificación de la calidad se presentan en el Anexo 9.

4.4. Síntesis de la evidencia

En las tres RSL (29)(30)(31) encontradas se evaluó la efectividad y seguridad de la TMZ comparada contra placebo u otros antianginosos, en monoterapia o terapia combinada y en pacientes con AE (Anexo 10). La RSL de Marzilli & Klein (29) fue publicada en el 2003 y actualizada por las RSL de Ciapponi et al. (30) y Danchin et al. (31) que fueron publicadas en 2005 y 2011 respectivamente, así que no se tuvo en cuenta. Aunque la RSL de Danchin et al. (31) es la más reciente, se consideró de baja calidad metodológica y por tanto solamente se utilizó para obtener información que no hubiera sido analizada en la RSL de Ciapponi et al. (30) considerada de alta calidad metodológica. El estudio de Makolkin (32) fue incluido para evaluar el desenlace calidad de vida (Anexo 10).

4.5. Descripción de los estudios

En la RSL de Ciapponi et al. (30) se incluyeron 23 estudios primarios con 1.378 pacientes y en la RSL de Danchin et al. (31) 218 estudios primarios con un total de 19.028 pacientes. Esta última RSL es un metanálisis en red en el que se hacen comparaciones indirectas entre TMZ y otros antianginosos como no se había hecho en las publicaciones previas. Sin embargo en esta RSL no se incluyeron antianginosos que disminuyen la frecuencia cardíaca como los betabloqueadores, los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) ni la ivabradina. En la RSL de Danchin et al. también se incluyeron los datos del estudio VASCO que no se conocían antes y fue publicado en ese mismo documento (31). El estudio VASCO fue un ensayo clínico de gran tamaño, doble-ciego, controlado con placebo y de asignación aleatoria en el que se evaluó la eficacia y seguridad de TMZ a dosis de 70 mg/día y 140 mg/día en 1.962 pacientes coronarios con y sin angina que recibían atenolol (31).

4.6. Efectividad y seguridad

Se encontraron pocos datos sobre los desenlaces de eficacia considerados clínicamente importantes como son la muerte y los eventos cardiovasculares. En la RSL de Ciapponi et al. (30) se anota que entre los 23 estudios primarios incluidos apenas se registraron 4 muertes: dos por infarto de miocardio en el grupo de TMZ en un estudio (33), una por infarto de miocardio en el grupo de placebo de otra publicación (34) y otra como resultado de cáncer colorrectal en un tercer estudio (35). En ninguna de las otras RSL se reportan efectos de la TMZ sobre la muerte o los eventos cardiovasculares mayores (MACE).

El desenlace calidad de vida fue evaluado en una (30) de las tres RSL (29) (30) (31) incluidas y según los autores no se encontraron estudios primarios al respecto. En un estudio con alto riesgo de sesgos llamado TRIUMPH (32) se analizó la calidad de vida en 846 pacientes con AI. En el estudio se utilizó un cuestionario autodilucidado llamado Seattle Angina Questionnaire (SAQ) que consta de 19 ítems y mide cinco dimensiones de la enfermedad coronaria: limitaciones físicas, estabilidad de la angina, frecuencia de angina, satisfacción con el tratamiento y percepción de la enfermedad. En ese estudio (32) los pacientes tomaron TMZ durante 8 semanas y al final los autores observaron una mejora significativa ($p < 0.0001$) en la calidad de vida en las cinco dimensiones del SAQ al comparar con el estado basal. La limitación física mejoró de 50.7 ± 0.7 a 61.0 ± 0.6 , la estabilidad de la angina mejoró de 57.6 ± 0.9 a 92.5 ± 0.7 , la frecuencia de la angina se mejoró desde 33.3 ± 0.7 a 55.6 ± 0.8 , la satisfacción con el tratamiento aumentó de 62.3 ± 0.7 a 77.4 ± 0.5 , y la percepción de la enfermedad mejoró de 36.7 ± 0.6 a 55.5 ± 0.7 . Además del TRIUMPH se encontraron 4 estudios relacionados con calidad de vida (36) (37) (38) (39), pero no fueron incluidos en este análisis por estar publicados en idiomas diferentes a español e inglés.

El desenlace capacidad funcional no ha sido evaluado como tal en las RSL. En las tres publicaciones (29) (30) (31) se analiza el tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST, pero no se analizan los METs ni el consumo de oxígeno por lo que no es posible extrapolar los datos a la capacidad funcional.

El metanálisis de Ciapponi, (30) con 12 estudios (692 pacientes) y considerado de buena calidad demostró que la TMZ comparada con placebo disminuye el número de ataques semanales de angina (diferencia de medias -1.44 , IC 95% -2.10 a -0.79) (30). En el metanálisis de Danchin (31) con 108 estudios incluyendo el estudio VASCO (9.936 pacientes) se encontró un resultado similar (diferencia de medias -1.95 , IC 95% -2.88 a -1.00).

En la RSL de Ciapponi (30) se encontraron 4 estudios (263 pacientes) en los que se comparó la efectividad de TMZ contra otros anginosos (calcioantagonistas, betabloqueadores y nitratos) pero los resultados no pudieron ser agrupados. En la RSL de Danchin (31) se compararon de manera indirecta los episodios de angina con TMZ y con otros antianginosos incluyendo dihidropiridinas, nitratos de larga acción y nicorandil, excluyendo los que

interfieren con la frecuencia cardiaca (62 estudios con 4.280 pacientes) sin encontrar diferencias significativas, diferencia de medias -0.02 (IC95% -1.63 a 1.62). En ninguna de las comparaciones específicas (dihidropiridinas, nitratos de acción prolongada o nicorandil) se observaron diferencias al comparar con TMZ (31).

En las RSL tampoco se encontraron diferencias en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con TMZ comparado con los tratados con placebo (OR 0.70; IC 95% 0.33 – 1.49) (30). En el estudio VASCO la frecuencia de efectos adversos fue baja y comparable a la del placebo, sin diferencias significativas entre las dosis de TMZ de 70 mg/día y 140 mg/día (31). No se encontraron estudios que evaluaran efectos adversos al comparar TMZ con otros antianginosos.

Tabla 4. Perfil de evidencia GRADE.

Comparación: Trimetazidina <i>versus</i> placebo o control												
No. de estudios/n	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	*	No. de eventos / No. de pacientes (%)		Efecto			
							[Intervención]	[Comparador]	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace: Angina (número de episodios de angina por semana)												
Ciapponi 2009 (30) (12/692)	Ensayos clínicos	No	No	No	No	No detectado	No pacientes 346	No pacientes 346	Diferencia medias -1.44 [-2.10, -0.79]		⊕⊕⊕⊕	Crítico
Desenlace: Efectos adversos												
Ciapponi 2009 (30) (17/890)	Ensayos clínicos	No	No	No	No	No detectado	No pacientes 448	No pacientes 442	OR 0.70 [0.33 -1.49]		⊕⊕⊕⊕	Crítico
Desenlace: Calidad de vida (medida con el Seattle Angina Questionnaire)												
Makolkin 2004 (32) (1/846)	Ensayo clínico	Muy serio ¹	No	No	No	No detectado	No pacientes 846	Los mismo pacientes	No presentado		⊕⊕	Crítico
Calidad global	Alta											

- ¹Estudio abierto no controlado.

⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

Tomado de The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Comparación: Trimetazidina <i>versus</i> otros antianginosos (dihidropiridinas, nitratos y nicorandil)												
No. de estudios/n	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	*	No. de eventos / No. de pacientes (%)		Efecto			
							[Intervención]	[Comparador]	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace: Angina (número de episodios de angina por semana)												
Danchin 2011 (31) (62/4.286)	Ensayos clínicos	Serio ¹	No	No	No	No detectado			Diferencia medias -0.02 [-1.63, 1.62]		⊕⊕⊕	Crítico
Calidad global	Moderada											

- ¹ En el metanálisis no se presentan el riesgo de sesgos de cada uno de los estudios primarios incluidos

⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

Tomado de The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Tabla 5. Perfil de evidencia GRADE.

Comparación: Trimetazidina <i>versus</i> placebo o control										
Desenlace	Cantidad y tipo de evidencia	Hallazgos	GRADE inicial	Criterios para disminuir la valoración inicial					GRADE de evidencia por desenlace	GRADE global
				Riesgo de sesgo	Consistencia	Evidencia directa	Precisión	Sesgo de publicación		
Angina	12 ensayos clínicos	Mejoría del número de episodios	Alta	No	No	No	No	No	Alta	Alta
Efectos adversos	17 ensayos clínicos	No diferencia	Alta	No	No	No	No	No	Alta	
Calidad de vida	1 ensayo clínico	Mejoría calidad de vida	Alta	Muy alto (estudio abierto no controlado)	No	No	No	No	Baja	

Comparación: Trimetazidina <i>versus</i> otros antianginosos (dihidropiridinas, nitratos y nicorandil)										
Desenlace	Cantidad y tipo de evidencia	Hallazgos	GRADE inicial	Criterios para disminuir la valoración inicial					GRADE de evidencia por desenlace	GRADE global
				Riesgo de sesgo	Consistencia	Evidencia directa	Precisión	Sesgo de publicación		
Angina	62 ensayos clínicos	Mejoría del número de episodios	Alta	Si	No	No	No	No	Moderada	Moderada

Tomado de Singh S, Chang SM, Matchar DB, Bass EB. Chapter 7: grading a body of evidence on diagnostic tests. Journal of general internal medicine. 2012 Jun;27 Suppl 1:S47-55.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

5. Discusión

Se presenta una evaluación tecnológica desarrollada con una metodología sistemática, sobre la efectividad y seguridad de la TMZ para el tratamiento de la AE, con base en la mejor evidencia disponible a la fecha.

Las estimaciones del efecto para las comparaciones de TMZ en monoterapia o en combinación con otros medicamentos comparada contra placebo u otros antianginosos fueron consistentes entre los diferentes metanálisis para los desenlaces angina y efectos adversos. Sin embargo, existe incertidumbre sobre el efecto en la calidad de vida porque el único estudio que evaluó ese desenlace tiene alto riesgo de sesgos.

No se encontró evidencia de que el tratamiento con TMZ tenga efecto sobre los desenlaces de eficacia considerados clínicamente importantes como son la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con AE. La capacidad funcional como tal no ha sido evaluada en ninguna de las RSL encontradas, hay análisis sobre el tiempo hasta la depresión del segmento ST pero no hay datos que se puedan extrapolar a la capacidad funcional. Solo se encontró un estudio de baja calidad metodológica en el que se demostró que el tratamiento con TMZ mejora la calidad de vida al comparar con el estado basal y no se encontraron estudios que evaluaran el desenlace al comparar con otros antianginosos. Se encontró evidencia de buena calidad demostrando que el tratamiento con TMZ disminuye el número de ataques semanales de angina cuando se compara contra placebo, pero evidencia de moderada calidad demostró que no hay diferencias al comparar con otros antianginosos.

Con respecto a la seguridad del medicamento, hay evidencia de buena calidad demostrando que no hay diferencia en la frecuencia de eventos adversos al comparar con placebo, pero no se encontraron estudios que evaluaran este desenlace al comparar con otros antianginosos.

6. Conclusiones

- En pacientes con AE el tratamiento con TMZ no tiene impacto sobre la muerte y los eventos cardiovasculares mayores.
- En pacientes con AE el efecto del tratamiento con TMZ sobre la capacidad funcional no ha sido evaluado.
- En pacientes con AE el tratamiento con TMZ podría mejorar la calidad de vida, pero la evidencia al respecto es de baja calidad y se necesitan estudios en los que se compare con otros antianginosos.
- En pacientes con AE el tratamiento con TMZ disminuye el número de ataques semanales de angina cuando se compara con placebo, pero no tiene efecto cuando se compara con otros antianginosos.
- En pacientes con AE el tratamiento con TMZ no tiene más efectos adversos que el placebo, se desconoce esta relación al comparar con otros antianginosos.

Referencias bibliográficas

1. Morrow DA, Boden WE. Stable Ischemic Heart Disease. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. 2014.
2. Cleland JG. Can improved quality of care reduce the costs of managing angina pectoris? Eur Heart J [Internet]. 1996 Mar [cited 2014 Nov 29];17 Suppl A:29–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8737199>
3. Gillum RF. Trends in acute myocardial infarction and coronary heart disease death in the United States. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1994 May [cited 2014 Nov 29];23(6):1273–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8176083>
4. Hilton TC, Chaitman BR. The prognosis in stable and unstable angina. Cardiol Clin [Internet]. 1991 Mar [cited 2014 Nov 29];9(1):27–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2029704>
5. McMurray J, Rankin A. Cardiology--I: Treatment of myocardial infarction, unstable angina, and angina pectoris. BMJ [Internet]. 1994 Nov 19 [cited 2014 Nov 29];309(6965):1343–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2541841&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Gutstein DE, Fuster V. Management of stable coronary artery disease. Am Fam Physician [Internet]. 1997 Jul [cited 2014 Nov 29];56(1):99–106, 111–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9225669>
7. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. Lancet [Internet]. 1997 Aug 16 [cited 2014 Nov 29];350(9076):461–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9274581>
8. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2014 Dec 3]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
9. Home - MICROMEDEX® [Internet] [Internet]. [cited 2014 Dec 3]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
10. LEX E. Relación de los nombres del medicamento, formas farmacéuticas, dosis, vía de administración, titulares de la autorización de comercialización en los estados miembros Trimezatadina 2014 [Internet]. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120903123837/anx_123837_es.pdf
11. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [Internet]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
12. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014.
13. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) www. mhra. gov. uk. info@mhra. gsi. gov. u. Safety warnings, alerts and recalls. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210

- 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website; [cited 2014 Dec 3]; Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/index.htm>
14. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - Drug Alerts and Statements [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; [cited 2014 Dec 3]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm215175.htm>
 15. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2000 - Vigabatrina (Sabrilex®) y defectos del campo visual [Internet]. [cited 2014 Dec 3]. Available from: http://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2000/NI_vigabatrina-sabrilex_PS.htm
 16. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0. 2011.
 17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, 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 [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Oct 1];62(10):e1–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631507>
 18. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Nov 29];97(4):278–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134903>
 19. Hu B, Li W, Xu T, Chen T, Guo J. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin Cardiol [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Nov 30];34(6):395–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21538382>
 20. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2012 Mar 6 [cited 2014 Nov 29];59(10):913–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381427>
 21. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? PLoS One [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Nov 29];9(5):e94660. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4010408&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 22. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. Drugs [Internet]. 1999 Jul [cited 2014 Nov 30];58(1):143–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10439934>
 23. Cross HR. Trimetazidine for stable angina pectoris. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2001 May [cited 2014 Nov 30];2(5):857–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11336628>

24. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2003 Jan [cited 2014 Nov 30];19(7):661–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606990>
25. McCullough PA. Chronic angina: new medical options for treatment. *Rev Cardiovasc Med* [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Nov 29];6(3):152–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195688>
26. Danchin N. Clinical benefits of a metabolic approach with trimetazidine in revascularized patients with angina. *Am J Cardiol* [Internet]. 2006 Sep 4 [cited 2014 Nov 30];98(5A):8J – 13J. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931200>
27. Jones DA, Timmis A, Wragg A. Novel drugs for treating angina. *BMJ* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 30];347:f4726. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018101>
28. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Oct 24 [cited 2014 Dec 10];177(3):780–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25466565>
29. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* [Internet]. 2003 Apr [cited 2014 Nov 30];14(2):171–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655281>
30. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Nov 29];(4):CD003614. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235330>
31. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 29];120(2):59–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122948>
32. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study. *TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic Path*. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2004 Jan [cited 2014 Nov 30];24(12):731–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17523736>
33. Szwed H, Hradec J, Préda I. Anti-ischaemic efficacy and tolerability of trimetazidine administered to patients with angina pectoris: results of three studies. *Coron Artery Dis* [Internet]. 2001 Mar [cited 2014 Nov 29];12 Suppl 1:S25–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286304>
34. Ayudhya RK, Yipintsoi T, Jintapakorn W, Suntiparpluacha C, Yipintsoi S. Trimetazidine and stable angina a double-blind trial. *J Med Assoc Thai* [Internet]. 1990 Mar [cited 2014 Nov 29];73(3):162–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199589>

35. Brodwin P, O'Connor CA. Trimetazidine in the treatment of angina pectoris. *Br J Clin Pract* [Internet]. 1968 Sep [cited 2014 Nov 29];22(9):395–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4970482>
36. Vasiuk YA, Shkol'nik EL, Kudriakov ON, Kulikov KG. [Effect of therapy with trimetazidine modified release on quality of life of patients with stable effort angina survivors after acute myocardial infarction. Results of PRIMA study]. *Kardiologiya* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Nov 29];50(4):45–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459421>
37. Gafurova RM, Abdullaev AA, Kadieva IA, Islamova UA, Mutalipov KM. [Efficacy of ramipril, carvedilol, and trimetazidine MR in improvement of quality of life of patients after myocardial infarction]. *Kardiologiya* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Nov 29];50(12):15–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21591386>
38. [Trimetazidine addition to antianginal therapy: effects on efficacy and quality of life in patients with stable angina treated outpatiently]. *Ter Arkh* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Nov 29];84(4):38–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22774489>
39. Chaloupka V. [Trimetazidine in the treatment of stable angina pectoris TRIADA- (trimetazidine in stable angina twice daily)]. *Vnitřní lékařství* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Nov 30];52(6):609–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871765>

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2011M- 0012360	Ipca Myogard	Forma farmacéutica: tr - tabletas de liberación retardada Concentración: 35mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10, 20, 30, 7, 14, 28, 50, 100, 500, 1000, 2 y 4 tabletas en blíster de aluminio	Antianginoso	Ipca Laboratories Limited
INVIMA 2004M- 0003414	Vastarel® MR	Forma farmacéutica: tr - tabletas de liberación retardada Concentración: 35mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 2, 20, 40, 60, tabletas en blíster PVC aluminio	Antianginoso	LES LABORATORIES SERVIER

Fuente: Construcción propia con base en (11)

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Muerte	7
Angina	8
Capacidad funcional	8
Calidad de vida	8
Evento cardiovascular mayor (MACE)	8
Efectos adversos	7

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	02/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Clinical Trial OR Meta-Analysis OR systematic
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. trimetazidine.tw (823) 2. angina pectoris.tw (52770) 3. angina stable.tw (8895) 4. #2 AND #3 (54843) 5. #1 AND #4 (164) 6. #5 AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) / (79)
Referencias identificadas	79
Referencias sin duplicados	79

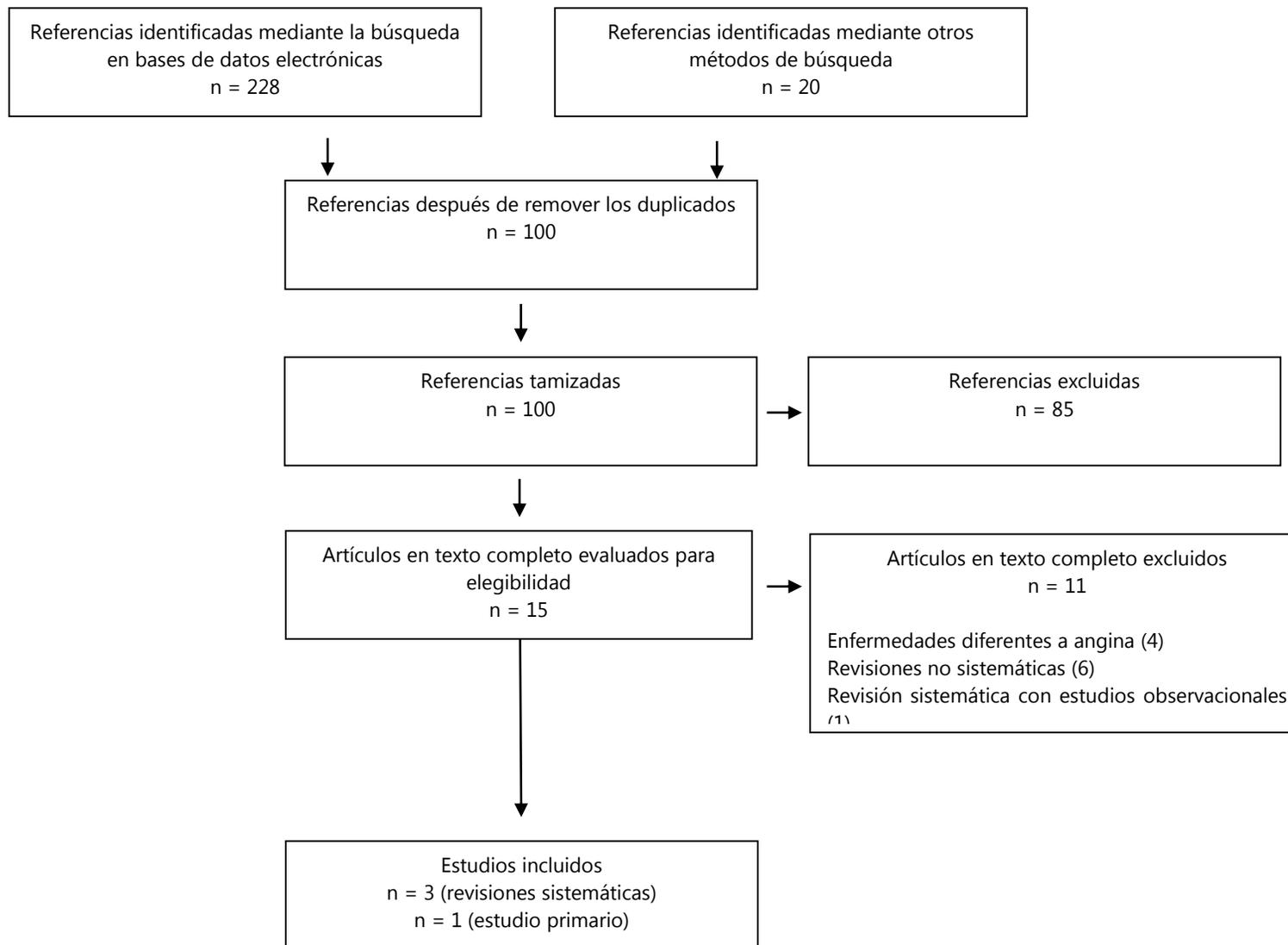
Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	02/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos y metanálisis
Estrategia de búsqueda	1. 'trimetazidine'/exp OR trimetazidine (1877) 2. angina AND pectoris (79953) 3. angina AND stable (14946) 4. #2 AND #3 (81253) 5. #1 AND #4 (468) 6. #5 AND ('clinical article'/de OR 'meta analysis'/de) (70)
Referencias encontradas	70

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	02/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. trimetazidine (11) 2. angina (10) 3. #1 AND #2 (9)
Referencias encontradas	9

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	02/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno Other Reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. trimetazidine (13) 2. angina (373) 3. #1 AND #2 (6)
Referencias encontradas	6

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	02/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	"clinical_trials" OR "systematic_reviews"
Estrategia de búsqueda	1. trimetazidine (23) 2. angina (1842) 3. #1 AND #2 (212) 3. #3 AND (type_of_study:(<code>"clinical_trials"</code> OR <code>"systematic_reviews"</code>)) /(64)
Referencias encontradas	64

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de RSL).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

- Marzilli 2003 (29). Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis.* 2003 Apr;14(2):171–9
- Ciapponi 2005 (30). Trimetazidine for stable angina. *Cochrane database Syst Rev.* 2005 Jan;(4):CD003614
- Danchin 2011 (31). Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology.* 2011 Jan;120(2):59–72
- Makolkin 2004 (32). Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic Path. *Clin Drug Investig.* 2004 Jan 24(12):731–8

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Revisiones excluidas por evaluar TMZ para enfermedades diferentes a angina estable:

Gao 2011 (18). Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011 Mar;97(4):278–86

Hu 2011 (19). Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Cardiol* 2011 Jun; 34(6):395–400

Zhang 2012 (20). Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 6 [cited 2014 Nov 29];59(10):913–22

Zhou 2014 (21). Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One*. 2014 Jan;9(5):e94660

Revisiones excluidas por no ser sistemáticas:

McClellan 1999 (22). Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs* 1999 Jul [cited 2014 Nov 30];58(1):143–57

Cross 2001 (23). Trimetazidine for stable angina pectoris. *Expert Opin Pharmacother* . 2001 May [cited 2014 Nov 30];2(5):857–75

Marzilli 2003 (24). Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2003 Jan;19(7):661–72

McCullough 2005 (25). Chronic angina: new medical options for treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2005 Jan;6(3):152–6

Danchin 2006 (26). Clinical benefits of a metabolic approach with trimetazidine in revascularized patients with angina. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 4;98(5A):8J – 13J

Jones 2013 (27). Novel drugs for treating angina. *BMJ*. 2013 Jan;347:f4726

Revisión sistemática excluida por incluir estudios observacionales con alto riesgo de sesgos:

Peng 2014 (28). The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 24;177(3):780–5.

Anexo 7. Calidad de las RSL incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

criterio	Marzilli 2003 (29)	Ciapponi 2005 (30)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión. 	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Si	Si
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	Si	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si	Si

Criterio	Marzilli 2003 (29)	Ciapponi 2005 (30)
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	No	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	No	Si
Calidad global †	9/11 Alta	11/11 Alta

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Criterio		Danchin 2011 (Ref)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los criterios de elegibilidad ▪ Fuentes de información ▪ Estrategias de búsqueda ▪ Proceso de selección de los estudios ▪ Extracción de datos ▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos 	No
	¿Las medidas de resultado son descritas?	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos ▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia ▪ Marco de análisis 	No
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Se incluyen datos de estudios individuales? ¿Se incluye la red de estudios?	No
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	No
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	No
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	Si
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción/resumen de los hallazgos principales ▪ Validez interna del análisis ▪ Validez externa ▪ Implicaciones de los resultados para la población blanco 	Si
Calidad global		Baja

NA: no aplica; ITC: metanálisis de comparaciones indirectas; MTC: metanálisis de comparaciones múltiples.

Tomado de Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 9. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	Makolkin 2004(32)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	No claro
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	No claro
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	No claro
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	No claro
Otras fuentes de sesgo	Bajo
Resumen del riesgo de sesgo †	Alto

† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

	Marzilli 2003 (29)	Ciapponi 2005(30)	Danchin 2011(31)
Tipo de revisión	Revisión sistemática	Revisión sistemática	Metanálisis en red
Población	Pacientes con angina estable	Pacientes con angina estable	Pacientes con angina estable
Subgrupos		Terapia única o combinada	Tipos de antianginosos
Comparaciones	Placebo y otros antianginosos	Placebo y otros antianginosos	Placebo y antianginosos sin efecto en la frecuencia cardiaca
Desenlaces	Episodios semanales de angina, tiempo a la depresión de 1 mm del ST y duración del ejercicio	Número de ataques de angina por semana, consumo de nitratos, tiempo a la depresión de 1 mm del ST	Número de ataques de angina por semana, número de nitratos de acción corta por semana, tiempo a la depresión de 1 mm del ST, duración total del ejercicio
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	12 ensayos clínicos	23 ensayos clínicos aleatorizados con 1378 pacientes	218 ensayos clínicos con 19.028 pacientes
Bases de datos consultadas	MEDLINE y EMBASE	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS y SCISEARCH	MEDLINE y EMBASE
Fuentes de literatura gris	No	No	No
Fecha de búsqueda	2001	Octubre de 2013	No se especifica
Rango de fecha de búsqueda	1985 a Abril 2001	Hasta Octubre 2003	No se especifica
Restricciones de lenguaje	No	No	No se especifica
Otros límites empleados	No	No	No se especifican
Calidad de los estudios primarios	Buena	La mayoría de buena calidad	No se especifican
Fuentes de financiación	No especificada	Hospital Italiano de Buenos Aires	No se especifica
Conclusiones	Confirma eficacia de TMZ comparada con placebo.	TMZ es efectiva comparada con placebo, sola o combinada con agentes antianginosos tradicionales.	La eficacia de TMZ fue comparable a otros tratamientos antianginosos que no afectan la frecuencia cardiaca

Anexo 11. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

Makolkin 2004(32)	
Estado de publicación	Publicado
Diseño	Abierto, no controlada
Población	Pacientes con angina estable
Lugar	Rusia
Comparaciones	Antes y después del tratamiento con TMZ
Desenlaces	Calidad de vida
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	Por protocolo
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	906, se analizaron 846
Tiempo de seguimiento	8 semanas
Pérdidas (%)	6.7%
Fuentes de financiación	
Conclusiones	TMZ mejora la calidad de vida



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)