

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultat de Medicina i Odontologia
Programa de Doctorat en Medicina



UNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

Eficacia de la resincronización cardiaca
en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática:

Metanálisis y análisis económico

Presentada por:

Miguel Ángel García García

Dirigida por:

Prof. Dr. Francisco Javier Chorro Gascó

Dr. Ricardo Ruiz Granell

Valencia 2014

D. Francisco Javier Chorro Gascó, Catedrático de Medicina de la
Universidad de Valencia y,

D. Ricardo Ruiz Granell, Doctor en Medicina por la Facultad de
Medicina de Valencia

CERTIFICAN: Que el licenciado en Medicina D. Miguel Ángel
García García ha realizado bajo su dirección el trabajo: “EFICACIA
DE LA RESINCRONIZACIÓN CARDIACA EN EL TRATAMIENTO
DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA SINTOMÁTICA:
METANÁLISIS Y ANÁLISIS ECONÓMICO”, estando a su juicio
en condiciones de optar al GRADO DE DOCTOR en Medicina.

Valencia 2014

Fdo.:

Prof. Dr. D. Francisco J. Chorro

Dr. D. Ricardo Ruiz

I. LISTADO DE ABREVIATURAS

I. Listado de abreviaturas

- AD: aurícula derecha
- AI: aurícula izquierda
- ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina tipo 2
- AV: auriculoventricular (por ejemplo nodo AV – nodo auriculoventricular)
- AVAC: años de vida ajustados a calidad de vida
- AVG: años de vida ganados
- BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del haz de His
- BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His
- BNS: Beneficio Neto Sanitario
- CHOS: coste de hospitalización
- CICA r / m: costes de tratamiento de los pacientes en estado ICA en la opción de tratamiento 1 (r) o 2 (m)
- CMUE: coste del estado MUE
- Ctto 1 / 2: costes de tratamiento de las opciones 1 (TRC + TMO) y 2 (TMO)
- DAI: dispositivo desfibrilador automático implantable
- DTDVI: diámetro telediastólico de VI
- DTSVI: diámetro telesistólico de VI
- EEF: estudio electrofisiológico
- FA: fibrilación auricular
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- GRD: grupo relacionado con el diagnóstico
- HOS: estado de ingreso hospitalario en un ciclo dado
- IAM: infarto agudo de miocardio
- IC: insuficiencia cardiaca
- ICA: estado de insuficiencia cardiaca sintomática NYHA III-IV
- IECA: fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- IPC: Índice de Precios de Consumo
- ISPOR: *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes*

Research

MLHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*

MP: marcapasos

MS: muerte súbita

MUE: fallecimiento, o estado de muerte, en un ciclo dado

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*

NNT: número necesario a tratar: número de enfermos a los que es necesario tratar adicionalmente para evitar un evento nuevo

NYHA: *New York Heart Association*

OR: *Odds Ratio*

PHOSHOS 1 / 2: probabilidad de permanencia en un estado HOS, o nuevo ingreso hospitalario en el ciclo siguiente, tras ingreso hospitalario HOS en el ciclo previo, en la opción 1 de tratamiento (TRC+TMO) o en la 2 (TMO)

PHOSICA 1 / 2: probabilidad de transición de un estado HOS a un estado de insuficiencia cardiaca sin hospitalización ICA

PHOSMUE 1 / 2: probabilidad de transición de un estado HOS a un estado MUE

PICAHOS 1 / 2: probabilidad de transición de un estado ICA a un estado HOS en el siguiente ciclo

PICAICA 1 / 2: probabilidad de permanencia en un estado ICA en el ciclo siguiente, tras partir de un estado ICA

PICAMUE 1 / 2: probabilidad de transición de un estado ICA a un estado MUE

RCEI: ratio coste – efectividad incremental

RAR: reducción absoluta de riesgo

RR: riesgo relativo

RRR: reducción relativa de riesgo

TMO: tratamiento farmacológico, medicamentoso óptimo

TRC: dispositivos de terapia de resincronización cardiaca

TV: taquicardia ventricular

UHOS: utilidad de los pacientes en estado HOS

UICArm: calidad de vida / utilidad (en AVAC) de los pacientes en el estado ICA sometidos a tratamiento 1 (resincronización) o 2 (tratamiento médico) durante los primeros 2 meses

UICAr36 / m36: utilidad de los pacientes en estado ICA sometidos al tratamiento 1 o 2 durante los meses 3° al 6°

UICAr / m: utilidad de los pacientes en estado ICA sometidos al tratamiento 1 o 2 pasados 6 meses

UMUE: utilidad de los pacientes en estado MUE

VD: ventrículo derecho

VEIP: Valor Esperado de la Información Perfecta

VI: ventrículo izquierdo

VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo

VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo

WTP: *willingness to pay* / “disponibilidad a pagar”

II. AGRADECIMIENTOS

II. Agradecimientos

Muchas son las personas que han ayudado a realizar este estudio y por tanto a todas ellas quiero demostrar mi agradecimiento:

A Manuel Arranz, de la Escuela Valencia de Estudios de la Salud (EVES) por su ayuda en la realización de la búsqueda bibliográfica.

A Rosario García García, de la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad de Valencia, por su ayuda en la confección de búsquedas en los nuevos metabuscadores, y el uso de Refworks y la página web de la biblioteca de la Universidad.

A Joaquín Primo, médico Digestólogo del hospital de Sagunto, por la utilización de sus hojas de cálculo de EXCEL (presentes en la página web de CASPe) para la realización del metaanálisis, y por su ayuda siempre.

A Ferrán Catalá–López, del Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), por su ayuda y su enseñanza sobre los metaanálisis en red.

A Iván Castilla, investigador del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, del Servicio Canario de Salud, por su ayuda con la metodología del análisis económico.

A José Manuel Rodríguez Barrios y a Carlos Crespo, profesores del Máster Universitario en Economía de la Salud y del Medicamento, y colaboradores del Centro de Investigación en Economía de la Salud (CRES), por su ayuda en la confección del modelo, y por el uso de su hoja de cálculo en EXCEL.

A Javier Soto, farmacoeconomista de la empresa Pfizer, por su ayuda al enfoque metodológico del análisis económico.

A Leyre Cendrero, Consultor Técnico, y a Belén Martí, Health Economics and Reimbursement Manager, ambas de la compañía MEDTRONIC, por su ayuda en la realización del análisis económico.

A Jaime Latour, médico intensivista de la UCI del hospital Universitario de Elche, por su ayuda con el análisis económico.

A Manuel Palomo, médico intensivista de la UCI del hospital de Sagunto, por su ayuda en la confección de los gráficos del análisis de sensibilidad univariante en el análisis económico.

Y a todo el personal de la UCI del hospital de Sagunto en general, y a Vicent López en especial, por su ánimo.

GRACIAS

III. DEDICATORIA

III. Dedicatoria

A mi mujer M^a Ángeles y a mi hija Lucía, por su cariño y comprensión.

A mis padres Mari y José, por transmitirme el valor de la constancia.

A mis hermanos José Jesús, por su apoyo (desde pequeños), y Alberto, por su ayuda con el maquetado del texto.

Y a mis amigos Carlos y Chimo, por su ánimo.

ÍNDICE

Índice

1. Introducción	27
2. Lo que nuestro trabajo aporta	37
2.1. Revisión sistemática y metaanálisis	37
2.2. Análisis económico	37
3. Hipótesis	41
4. Objetivos	45
5. Material y métodos	49
5.1. Revisiones sistemáticas y metaanálisis	49
5.2. Análisis económico	60
5.2.1. Patología y población objetivo del modelo	61
5.2.2. Objeto terapéutico y alternativas de tratamientos a comparar	62
5.2.3. Modelo de evaluación económica	62
5.2.3.1. Estructura	62
5.2.3.2. Horizonte temporal	64
5.2.3.3. Soporte estadístico	64
5.3. Recomendación GRADE	65
6. Resultados	73
6.1. Revisión sistemática y metaanálisis	73
6.1.1. Comparación TRC con o sin DAI versus TRC inactivo o TMO (TRC “on” versus TRC “off”)	77
6.1.1.1. Mortalidad	83
6.1.1.1.1. Metaanálisis acumulado	87
6.1.1.1.2. Evaluación del sesgo de publicación	88
6.1.1.1.3. Evaluación de heterogeneidad estadística	92
6.1.1.1.4. Evaluación de heterogeneidad clínica: análisis de sensibilidad y de subgrupos	95
6.1.1.2. Hospitalización por IC	109
6.1.1.3. Estadio funcional NYHA (como variable continua)	113
6.1.1.4. Test de Minnesota (MLHFQ)	115

6.1.1.5. Test de marcha de seis minutos	116
6.1.1.6. Fracción de eyección VI (FEVI)	117
6.1.1.7. Medidas ecocardiográficas de remodelado inverso	118
6.1.2. Comparación TRC versus TMO	121
6.1.2.1. Mortalidad	121
6.1.2.2. Reingresos hospitalarios	124
6.1.2.3. Estadio funcional NYHA	126
6.1.2.4. Calidad de vida según MLHFQ	127
6.1.2.5. Distancia recorrida en 6 minutos	128
6.1.2.6. FEVI	129
6.1.2.7. Variables ecocardiográficas que evalúan el remodelado inverso	130
6.1.3. Comparación TRC + DAI versus DAI	132
6.1.3.1. Mortalidad	132
6.1.3.2. Rengresos hospitalarios por IC	135
6.1.3.3. Estadio funcional NYHA	135
6.1.3.4. Calidad de vida según escala de Minnesota (MLHFQ)	136
6.1.3.5. Distancia recorrida en 6 minutos	136
6.1.3.6. FEVI	136
6.1.4. Comparación DAI versus TMO	136
6.1.5. Comparación TRC + DAI versus TRC (mortalidad)	143
6.1.6. Comparación TRC + DAI versus TMO (mortalidad)	143
6.1.7. Comparación TRC versus DAI	144
6.1.8. Metaanálisis en red	144
6.2. Análisis económico	147
6.2.1. Modelo determinístico	147
6.2.2. Modelo determinístico con probabilidades dependientes del tiempo	155
6.2.3. Modelo probabilístico	159
6.3. Recomendación GRADE	164
7. Discusión	175

7.1. Revisión sistemática y metaanálisis	175
7.1.1. Conclusiones de nuestros metaanálisis y de otros previos	175
7.1.2. Elementos metodológicos de nuestro metaanálisis	178
7.1.3. Limitación de los trabajos revisados	181
7.1.4. Resultado en estos últimos años y horizonte futuro	184
7.2. Análisis económico	186
7.2.1. Conclusiones	186
7.2.2. Trabajos farmacoeconómicos actuales	187
7.2.3. Factores del modelo que pueden sobreestimar el efecto	189
7.2.4. Factores del modelo que pueden infraestimar el efecto	191
7.2.5. Otros elementos discutibles del modelo	194
7.3. Recomendación GRADE	203
8. Conclusiones	207
9. Bibliografía	211
9.1. Citas bibliográficas	211
9.2. Estudios incluidos en el metaanálisis	218
10. Apéndice	231
10.1. Revisión sistemática y metaanálisis	231
10.1.1. Búsquedas en las distintas bases de datos para realizar la revisión sistemática y el metaanálisis	231
10.1.2. Tablas extendidas de descripción de características de los estudios	246
10.1.3. Otros datos del metaanálisis, al margen de los expuestos en el texto principal	265
10.1.4. Metaanálisis en red	285
10.2. Análisis económico	291
10.3. Recomendación GRADE	311
10.4. Discusión	312
10.5. Bibliografía restante	313
10.5.1. Lista de trabajos excluidos (observacionales, ensayos clínicos)	313

10.5.2. Estudios futuros pendientes de resultados	355
10.5.3. Otros metaanálisis	359

I. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico crónico, causado por alteraciones funcionales del corazón, generalmente del ventrículo izquierdo (VI). Es un importante problema de salud, con unas elevadas morbilidad y mortalidad en nuestro medio y en los países de nuestro entorno. Es una de las enfermedades cardiovasculares que causa más invalidez, más mortalidad y mayor gasto, sobre todo en los países de nuestro entorno. Afecta a más de 23 millones de personas en todo el mundo¹, sobre todo a los que padecen patologías como la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica.

Su aparición marca con frecuencia la fase final de estos dos prevalentes procesos, y los de otros como valvulopatías, miocardiopatías, etc. Y aunque en los últimos años se aprecia una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, simultáneamente se describe un aumento de la prevalencia, morbilidad y mortalidad de la IC². Probablemente como consecuencia del mejor tratamiento y mayor supervivencia de estas enfermedades, y del envejecimiento progresivo de la población, la prevalencia de esta patología es mayor. Su mortalidad es comparable a la de los cánceres más prevalentes y a la infección por VIH, con supervivencias a 5 años del 40 - 50%. Además se observa en trabajos recientes que muchos pacientes con IC fallecen por procesos sin relación a su patología cardiaca, como neoplasias, sepsis y problemas respiratorios³. En España, y también en el mundo industrializado cercano, supone la cuarta causa de muerte (actualizado a 2010)⁴.

La prevalencia en España es de 600.000 enfermos, sobre todo mayores de 65 años, y la incidencia anual es de 70.000 casos⁵. El estudio PRICE⁶ describe una prevalencia de IC en España del 7% en mayores de 45 años, y de hasta el 16% en mayores de 75 años, con una tendencia creciente en años venideros, como ya se ha dicho, por el paulatino envejecimiento de la población,

el aumento de la supervivencia de los pacientes con IC e infarto agudo de miocardio (IAM), y la mejora de tratamientos y tecnologías cardiovasculares⁷. La IC congestiva es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años^{4,8}, con estancias medias de 7,84 días, y costes medios por hospitalización superiores a 3.000 euros⁴, con dispendios elevados para los sistemas sanitarios^{9,10} –llega a suponer un 1,5¹¹ - 3,1%¹² del gasto del Sistema Nacional de Salud-, y con grandes pérdidas sociales (reducción de la productividad, defunciones prematuras, necesidad de cuidados por parte de los familiares, etc). Más del 50% de los costes asociados a los pacientes con IC se debe a ingresos hospitalarios por descompensación (hasta un 60% por ingresos hospitalarios, en comparación con el 20% por la atención domiciliaria por enfermería)¹³.

Estos datos abrumadores están ahí, pese a los tratamientos farmacológicos que en los últimos años se han desarrollado y que han mejorado mucho el pronóstico de estos enfermos. Estos fármacos intentan controlar los distintos mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la disminución del gasto cardiaco; se trata de diuréticos, inhibidores del enzima convertidora de angiotensiva (IECAs), antagonistas de los receptores de la angiotensiva (ARA2), betabloqueantes, digoxina, etc. Junto a ellos, se recomienda dieta hiposódica, ejercicio físico moderado –adecuado a las características del paciente-, prohibición de fumar y limitación en la toma de alcohol. Con estos tratamientos se logra reducir síntomas, mejorar la función cardiaca, retrasar su progresión, reducir ingresos hospitalarios, mejorar calidad de vida, e incluso reducir la mortalidad¹⁴. La eficacia en reducción de mortalidad de estos tratamientos se plasma numéricamente en valores de NNT de entre 7 (estudio CONSENSUS)¹⁵ y 22 (estudio SOLVD)¹⁶ para el tratamiento con IECAs, de 23 (estudio CIBIS2)¹⁷ y 14 (estudio COPERNICUS)¹⁸ para el tratamiento con betabloqueantes, y de 30 (estudio RALES)¹⁹ y 37 (estudio EMPHASIS HF)²⁰ con bloqueantes de la aldosterona (espironolactona y eplerenona, respectivamente), con seguimientos variables de 0,5 – 3,5 años. También se contempla la posibilidad del trasplante cardiaco en enfermos jóvenes, con procesos cardiacos irreversibles, sin otras

posibilidades de tratamiento alternativo, y con corta expectativa de vida.

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es una opción terapéutica más a plantear en estos enfermos. Se trata de un marcapasos tricameral, con electrodos localizados en aurícula derecha (AD), ventrículo derecho (VD) y en cara lateral de VI. Logra corregir la asincronía electromecánica ventricular, actuando sobre el retraso aurículo-ventricular (AV), interventricular, intraventricular e intermural, en enfermos con IC moderada – grave²¹. También produce un remodelado inverso del VI, con lo que aumenta la fracción de eyección del VI (FEVI) y disminuye la gravedad de la insuficiencia mitral asociada. Todo lo anterior se traduce en mejor tolerancia al esfuerzo, mejoría en la clase funcional, reducción del número de ingresos hospitalarios, mejoría de la calidad de vida, y también, reducción de la mortalidad.

El espectro de pacientes beneficiados por este tratamiento queda recogido en las recomendaciones efectuadas por las sociedades científicas. La indicación más habitual es la de pacientes ambulatorios con una miocardiopatía dilatada con FEVI reducida, anchura del QRS ≥ 120 ms –sobre todo con imagen de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (BCRIHH)-, ritmo sinusal y clase funcional de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) III – IV, que continúan sintomáticos pese al tratamiento médico - farmacológico óptimo (TMO) (indicación I, nivel de evidencia A)²² (pacing and CRT Guidelines 2007). En recomendaciones más recientes²³ (Dickstein, 2008) se añade que deben tener una razonable expectativa de vida (6 meses para los dispositivos TRC, y 12 meses para los dispositivos con TRC) y función de desfibrilador automático implantable (DAI), y ser ambulatorios. Además, en base a recientes trabajos, estas indicaciones se amplían a: pacientes con fibrilación auricular (FA) con/sin ablación del nodo aurículo-ventricular (AV), FEVI $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms, y clase NYHA III-IV ambulatoria; pacientes con marcapasos (MP) crónico en VD, FEVI $\leq 35\%$ y clase ambulatoria NYHA III-IV; e incluso pacientes con ritmo sinusal, FEVI $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 ms y clase funcional NYHA II. La utilidad de

estos dispositivos en enfermos con MP definitivo es entendible: la estimulación desde ápex de VD, con un patrón ECG similar al observado en pacientes con BCRIHH espontáneo, se acompaña de asincronía y retraso en la contracción del VI; en trabajos con estos enfermos se observa mejoría de la FEVI y de la clase funcional NYHA, pero sin reducciones de las tasas de hospitalización, morbilidad y mortalidad. Un subgrupo distinto es el de enfermos con FA permanente sintomática que se somete a ablación del nodo AV (para anular la influencia de la taquiarritmia en los síntomas del paciente) e implante de TRC.

La muerte súbita (MS) cardíaca ocurre en aproximadamente un 2 ‰ de adultos, más del 80% se creen debidas a taquiarritmias ventriculares (el restante 20% parecen relacionadas con miocardiopatías y otros defectos cardiacos estructurales, y bradicardias graves). Los enfermos con cicatrices en VI tienen una tendencia mayor a la MS, probablemente por taquiarritmias ventriculares²⁴. Los factores de riesgo para sufrir esta MS cardíaca, además de un episodio previo de MS de este origen, son un infarto de miocardio previo, arteriopatía coronaria, factores genéticos (historia familiar de MS cardíaca, síndrome de QT largo), mala función cardíaca (depresión de la FEVI) y fallo cardíaco. Los pacientes con fallo cardíaco tienen un riesgo de MS cardíaca 5 veces superior a la población general²⁴; varias series publicadas^{25, 26} muestran que un 30 – 50% de muertes cardíacas en pacientes con IC se pueden atribuir a MS cardíaca. En infinidad de trabajos se describe la eficacia de los dispositivos DAI para mejorar la mortalidad al interrumpir precozmente estas arritmias, tanto en pacientes que ya han sufrido una MS cardíaca reanimada (prevención secundaria) como en aquellos con un riesgo alto de sufrirla (prevención primaria). Por tanto, hay un conjunto de pacientes con fallo cardíaco moderado – importante, con depresión de la FEVI (y por tanto, con riesgo de MS cardíaca), sin historia de arritmias ventriculares graves / MS cardíaca previas, que pueden beneficiarse de algunos de estos dispositivos (TRC, DAI o una combinación de ambos).

Los dispositivos de estimulación cardíaca con función TRC, que reducen la

morbilidad y mortalidad asociadas a la IC, suponen un coste adicional, y su implementación puede suponer una sobrecarga importante para los sistemas de financiación sanitarios. La decisión de autorizar o no el implante de estos dispositivos debe basarse en evaluaciones económicas que valoren si compensan los beneficios de estos dispositivos (a medio plazo: mortalidad, reingresos hospitalarios) a sus costes sobre todo iniciales (precio del dispositivo, implante, revisiones, entre otros).

Los modelos son esquemas teóricos simplificados, generalmente matemáticos, de una realidad compleja –como los procesos sanitarios-, que se elaboran para estudiar su comportamiento y que permiten hacer simulaciones²⁷. Su objetivo es comparar la eficiencia –coste por unidad de efectividad- de 2 alternativas terapéuticas o preventivas. Esta simplificación permite concentrar los esfuerzos en los hechos relevantes del proceso sanitario y obtener una mejor visión del problema en su conjunto. La realización del modelo, la modelización, supone un compromiso entre la exactitud / precisión en la definición del problema, y la sencillez / comprensibilidad del mismo. Las características deseables del modelo son validez (fuentes de información adecuadas, con un nivel de calidad / “evidencia” adecuado), transparencia (fuentes de información y supuestos claros), reproducibilidad (obtención de los mismos resultados al “volver a hacer funcionar” el modelo), credibilidad (aceptabilidad dentro del estado actual del conocimiento) y flexibilidad (adaptable a distintas situaciones de asistencia y servicios sanitarios). Se debe definir el problema de análisis y objetivo, el decisor sanitario primario, el alcance y la perspectiva (la sociedad, el “pagador” –habitualmente el Sistema Nacional de Salud-, etc), la estructura (según la patología a evaluar), con asunciones transparentes y justificadas, y con comparación clara de estrategias.

El modelo se construye mediante estimaciones obtenidas a partir de datos procedentes de distintas fuentes de eficacia / efectos adversos (ensayos clínicos, metaanálisis, estudios observacionales) y de costes (revisión bibliográfica, guías

de práctica clínica, paneles de expertos), vinculados a la evolución natural de una patología, con desarrollo de distintos estadios, en la que existe más de una opción de tratamiento. Permite estimar el impacto de esas opciones sobre aspectos clínicos –morbimortalidad- y económicos –costes-. La síntesis plausible y racional de toda esa información en el modelo debe llevar a la toma de una decisión en cuanto al uso o no de cierto recurso sanitario.

Sin embargo, y como ya apunta el *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, la modelización no puede usarse como sustituto de ensayos clínicos de diseño y seguimiento adecuados, cuando ciertas limitaciones (por ejemplo, resultados intermedios) no permiten su aplicación; y no tienen la misma validez que los ensayos clínicos, aunque tienen la ventaja sobre éstos de ser menos costosos y de ejecución más rápida²⁷.

En la evaluación económica de un proceso sanitario se consideran dos posibles modelos: determinísticos y probabilísticos (o estocásticos). En los primeros no se considera la influencia del azar a lo largo del tiempo, ni la influencia de otros valores en el modelo; es decir, usa datos fijos no simulados, medias y no distribuciones. En cambio, en los modelos probabilísticos se usa la incertidumbre como parte del cálculo; se asume que el sistema cambia de forma aleatoria entre los distintos estados, simulando las probabilidades de distribución de los eventos que podrían darse por efecto del azar.

Los modelos de Markov son los modelos más habitualmente usados para representar la historia natural de la enfermedad²⁸. Son útiles para representar matemáticamente la historia natural de una enfermedad que cursa con estados de salud que cambian con el tiempo, y presentan eventos por exposición a riesgos. El modelo avanza mediante incrementos fijos del tiempo llamados ciclos; la duración ideal del ciclo es el menor intervalo de tiempo clínicamente significativo. En cada ciclo el paciente lleva a cabo el paso de un estado a otro según las probabilidades de transición especificadas para el estado y el ciclo en

que se halla. Algunos estados se definen como “absorbentes” o de no retorno (por ejemplo la muerte). El modelo funciona hasta que todos los individuos están en el estado absorbente o hasta que se alcanza el horizonte temporal fijado con anterioridad para el estudio. Tienen ventajas: se puede calcular la esperanza de vida por estado de salud; es fácil la representación matemática de elementos clínicos. Pero también tiene inconvenientes: se necesita disponer de información válida para rellenar todo su contenido; y sobre todo, existe una falta de memoria o asunción markoviana; es decir, el comportamiento de cada paciente en el modelo depende del estado en el que se encuentra, sin importar el tiempo transcurrido o los estados previos por los que ha pasado el paciente. La calidad del modelo depende de la calidad de los parámetros introducidos.

2. LO QUE NUESTRO TRABAJO APORTA

2. Lo que nuestro trabajo aporta

2.1. Revisión sistemática y Metaanálisis

- Inclusión de los trabajos más recientes en esta área.
- Ampliación de la búsqueda bibliográfica a varias bases de datos y varios potentes motores de búsquedas (HUB, EBSCO HOST).
- Se realiza la metarregresión en relación a variables “de peso”: tiempo de seguimiento de los trabajos, calidad metodológica, etc.
- Se añaden medidas ecocardiográficas de remodelado cardiaco inverso.
- Se efectúa un nuevo metaanálisis en red, con una comparación de las terapias de utilidad entre sí y confección de un “ranking” de utilidad.

2.2. Análisis económico

- Se trata de un modelo más simplificado que otras aproximaciones recientes.
- Los costes incluidos son próximos en el tiempo al momento de realización del modelo (2.013) y a nuestro entorno.
- El modelo se construye con 3 supuestos: determinístico, determinístico con probabilidades dependientes del tiempo, y probabilístico. La consistencia de resultados nos indica unos resultados fiables.

3. HIPÓTESIS

3. Hipótesis

Nuestro trabajo tiene 2 hipótesis:

- En pacientes con IC con disfunción sistólica y trastorno de conducción de tipo bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, el tratamiento con TRC es efectivo. Es decir, la relación entre objetivos y resultados para este tratamiento es adecuada en condiciones reales frente al mejor tratamiento médico o tratamiento médico óptimo (TMO).
- En estos enfermos el tratamiento con TRC es eficiente, o coste – efectivo. Es decir, este tratamiento logra una mejora de la relación recursos usados / resultados logrados frente a los correspondientes al TMO.

Para intentar contrastar estas hipótesis, se llevó a cabo una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados dirigidos a evaluar la eficacia de estas terapias; posteriormente se realizó a cabo un análisis económico, con la construcción de modelos que capturaron elementos de la revisión efectuada, para extraer resultados y conclusiones sobre la efectividad de estos dispositivos. Finalmente, se elaboró la recomendación para esta terapia de acuerdo con las normas GRADE.

4. OBJETIVOS

4. Objetivos

El objetivo de nuestro trabajo es valorar en pacientes adultos con deterioro de la función ventricular izquierda y fallo cardiaco sintomático la efectividad del tratamiento con estos dispositivos eléctricos, y en primer lugar de los dispositivos de TRC. Para ello, se llevó a cabo una revisión sistemática exhaustiva de los ensayos clínicos aleatorizados sobre este tema, valorando varios apartados: características basales de los pacientes incluidos, resultados medidos (de mayor “fortaleza” como la mortalidad, y de algo menor peso específico, como medidas ecocardiográficas), cointervenciones (toma de betabloqueantes) y la intervención misma (dispositivo de TRC biventricular; sólo estimulación en VI; y posible combinación con funcionalidad DAI).

En estudios de pacientes en periodo postoperatorio de cirugía cardiaca se valoraron resultados “a medio plazo”, no eventos perioperatorios o de manejo postquirúrgico inicial.

La utilidad del actual trabajo es doble:

- Incorporar los resultados de trabajos recientes, y valorar si hay modificación sustancial de los efectos ya descritos en revisiones previas; y
- Realizar un clasificación ordenada de los dispositivos usados para el tratamiento del paciente con fallo cardiaco con depresión de la función sistólica del ventrículo izquierdo.
- Todo ello con vistas a realizar un análisis económico sobre estas opciones de tratamiento.

Finalmente, tras la evaluación de la revisión sistemática y del metaanálisis, y una vez realizado el desarrollo del análisis económico, llevamos a cabo la elaboración de las recomendaciones GRADE relacionadas con el tratamiento con TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III-IV.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. Material y métodos

5.1. Revisión sistemática y Metaanálisis

Se llevó a cabo una revisión sistemática amplia, y se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados obtenidos con nuestra estrategia de búsqueda realizada en distintas bases de datos (ver más adelante). También se recuperaron ensayos clínicos de metaanálisis ya publicados sobre nuestro objetivo. Para realizar nuestro trabajo, se siguió las recomendaciones de la declaración PRISMA²⁹, con una explicación lo más clara y sencilla de los procedimientos realizados.

Con los datos antes mencionados de Población (pacientes con IC sintomática y depresión de la función sistólica del ventrículo izquierdo, más habitualmente -pero no exclusivamente- con datos de QRS ancho y/o asincronía / disincronía ecocardiográfica), Intervención (uso de dispositivos de TRC en un primer momento, y posteriormente combinación con desfibrilador automático implantable DAI , o incluso el uso de DAI en solitario) y resultados (mortalidad, datos de calidad de vida, complicaciones), se realizó una búsqueda de información relevante. Se realizó una búsqueda electrónica amplia. Se consultaron varias bases de datos (descritas adelante) con varias premisas: restringir la búsqueda a humanos; referirse de forma predominante a adultos (es decir, excluir de este trabajo a las cardiopatías congénitas con manejo instrumentalizado en los primeros años de vida); y sin limitación en cuanto al idioma de publicación del trabajo. Se revisó este tema sin limitación temporal, ya que la antigüedad probable de estos ensayos clínicos no es anterior al año 1.990.

Las citas logradas son de trabajos ya publicados, y en algunos casos, de trabajos en desarrollo sin resultados definitivos todavía.

Se descartaron para esta revisión las publicaciones previas de los protocolos iniciales de desarrollo de los ensayos clínicos, y los trabajos basados en análisis

de subgrupos de estudios ya incluidos.

Por último, se desestimaron trabajos con objetivo de prevención secundaria de mortalidad con DAI. En pacientes que han sufrido ya una arritmia ventricular grave / muerte súbita cardíaca reanimada, la indicación de DAI es “obvia”, Nuestro interés se dirige a pacientes con riesgo de padecer estas arritmias, es decir, que la indicación de estos dispositivos sea de prevención primaria.

Se consultaron varias bases de datos electrónicas (Figuras A–L del Apéndice). Las búsquedas se realizaron a través del acceso web que proporciona el *Servei de Biblioteques y Documentació* de la Universitat de València (Figura M del Apéndice).

- PUBMED / MEDLINE:

Se usó una estrategia de búsqueda amplia, definiendo con término MeSH la población, intervención y tipo de estudio de interés; no se incluyó en la estrategia de búsqueda el resultado (*outcome*).

((“*Electric Stimulation Therapy*”[Majr] OR “*Pacemaker, Artificial*”[Majr] OR “*Defibrillators, Implantable*”[Majr]) AND (“*Heart Failure/therapy*”[Majr] OR “*Ventricular Dysfunction/therapy*”[Majr])) AND (*Clinical Trial*[ptyp] OR *Meta-Analysis*[ptyp] OR *Randomized Controlled Trial*[ptyp] OR *Review*[ptyp])

Se complementó esta estrategia con el filtro metodológico “*Clinical Queries*”. Con el filtro “amplio” (“*resincroniz-clinicalquerybroad*”) –muy sensible y menos específico- se obtuvieron un número importante de citas (858); usando el filtro “estrecho” (“*clinical query therapy/narrow*”) se obtuvo un número de trabajos mucho menor (255). Para intentar no perder ningún trabajo interesante a priori, se optó por el filtro “amplio”.

Además, se guardaron estas búsquedas dentro de la página web de Pubmed “My NCBI” <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/>, con repeticiones automáticas y periódicas de esas búsquedas y alertas al correo electrónico personal sobre nuevos trabajos rastreados bajo el apartado “What’s new”.

- EMBASE:

La estrategia de búsqueda, análoga a la de PUBMED (usando los Emtree, que son similares a los términos MeSH de PubMed), fue la siguiente:

((“pacemaker”/exp/mj OR “heart pacing”/exp/mj OR “defibrillator”/exp/mj) AND “heart failure”/exp/mj) AND (“clinical trial”/de OR “controlled clinical trial”/de OR “controlled study”/de OR “human”/de OR “major clinical study”/de OR “randomized controlled trial”/de).

Con ello se obtuvieron 3.125 resultados.

- OVID:

La búsqueda en esta base de datos también se estructuró con los dos apartados principales anteriores, “población” e “intervención”.

(“cardiac resynchroni therapy”.mp OR “biventricular pacing”.mp.) AND (“heart failure”.mp OR “ventricular dysfunction”.mp)*

con varios límites: “Humans”, “Original articles”, *Clinical Queries Therapy (maximizes sensitivity)*, tipo de estudio “clinical trial, all” OR “controlled clinical trial” OR “meta analysis” OR “randomized controlled trial”, y con la especificación metodológica “original articles”.

Para no restringir en exceso la búsqueda, se añadió el término “mp”. Esta abreviatura nos indica dónde está el término de búsqueda (abstract, título, etc). En concreto, “mp” indica que los términos elegidos de búsqueda se encuentran en todas las localizaciones posibles .

[mp = hw, ab, ti, ct, sh, id, ot, nm, ps, rs, an, ui, tx]

Con todas esas especificaciones, se obtuvieron 3.413 citas de trabajos.

- CLINICALTRIALS. GOV

En el apartado “*Advanced Search*” se introdujeron de forma sucesiva 2 términos de búsqueda: “*Cardiac resynchronization therapy*” (con la que se obtuvieron 262 trabajos) y “*Biventricular pacing*” (80 citas). Ambas búsquedas se hicieron con limitación temporal: DESDE 01/01/1995 HASTA 13/09/2012.

En esta página web se cuelgan protocolos de trabajos en activo, e incluso resultados o enlaces para trabajos ya publicados. Los trabajos que se ajustaron a nuestro perfil de búsqueda, si no se disponían de resultados actuales, se buscaron de forma ampliada (en Google, PubMed y OVID) con la denominación del trabajo, o con el nombre del investigador principal.

- COCHRANE LIBRARY, con las bases de datos DARE (de revisiones sistemáticas) y CENTRAL (de ensayos clínicos)

En la “*Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials*” se realizó una búsqueda usando los términos MeSH, análogos a los de Pubmed: Introduciendo “*cardiac resynchronization therapy*”, dentro de su TREE árbol, se obtuvieron 49 ensayos clínicos y 20 revisiones.

Introduciendo el término “*biventricular pacing*”, remitió automáticamente a la búsqueda anterior.

Finalmente la introducción del término “*defibrillator implantable*” condujo a 595 ensayos clínicos y 51 revisiones.

La repetición de la búsqueda, realizada de forma indiscriminada en el apartado Búsqueda Sencilla (Search) con los términos “CRT” y “*defibrillator implan-*

table”, obtuvo 256 citas de ensayos clínicos y 716 citas de revisiones, aunque con una especificidad mucho menor, por lo que se desestimó.

- WEB OF KNOWLEDGE (WOK):

Se realizó el acceso primero a la *Web of Science*, y posteriormente a la casilla Búsqueda. Se introdujeron como términos de búsqueda: *heart failure /title AND Cardiac resynchronization therapy /title*. Otras búsquedas alternativas fueron *heart failure /title AND biventricular pacing /title*, y *heart failure /title AND defibrillator implantable /title*. No se añadió límite temporal a la búsqueda (las búsquedas en este portal son del año 2.000 en adelante). Tampoco se limitaron las bases de datos usadas (dentro de las 5 bases incluidas en WOK, la más probablemente relacionada en nuestra búsqueda es la *Science Citation Index*):

Obtuvimos:

- Con la primera combinación (*cardiac resynchronization therapy* y *heart failure* (titles): 692 citas, con 303 *abstracts de meetings* (resúmenes de reuniones), 274 *articles* (artículos originales) y 40 *reviews* (revisiones).
- Con *biventricular pacing* y *heart failure* (titles): 282 citas, con 132 *abstracts* y 115 *articles*.
- Con *cardioverter defibrillator* y *heart failure* (titles): 189 citas, con 96 artículos.

Tras revisar las citas de artículos originales, y descartar las citas repetidas, se obtuvieron 363 trabajos.

- TRIP DATABASE:

La búsqueda en este portal es muy intuitiva. Se seleccionó la opción *PICO search*, en el apartado *population* se escribió “*heart failure*” y en el apartado *Intervention* se incluyó de forma sucesiva “*cardiac resynchronization therapy*”, “*biventricular pacing*” y “*defibrillator implantable*”. Con estas estrategias complementarias de búsquedas se obtuvieron: 177 citas (18 revisiones sistemá-

ticas y 60 ensayos clínicos), 57 citas (5 y 31) y 78 citas (3 y 29), respectivamente.

- EBSCO HOST

También se revisó esta base de datos, con información científica sobre Medicina, Física, Química, Economía, etc, que incluye numerosas (> 200) bases de datos, y que incluye publicaciones electrónicas, títulos en bases de datos, libros electrónicos. Con los términos de búsqueda “*resynchronization*” OR “*biventricular pacing*” AND “*randomized*” se obtuvieron 192 citas.

- HUB

HUB es un metabuscador que indexa más de 376 millones de páginas web científicas de todo el mundo universitario. Integra la colección de revistas de *ScienceDirect*, la base de datos *Scopus* y otros contenidos de calidad que se incluyen en su motor de búsqueda *Scirus*.

La búsqueda se estructuró de la siguiente forma:

“resynchronization” and “randomized” and “heart failure” Limited to: Keywords: cardiac resynchronization therapy, heart failure, defibrillators | Content Sources: Journal | Subject Area: Medicine and Dentistry | Document Type: Full text articles |

Con este motor de búsqueda se consiguieron 964 citas.

- Búsqueda de tesis.

Para intentar lograr la mayor exhaustividad posible propia de las revisiones sistemáticas, también se buscaron tesis doctorales enfocadas a nuestro objetivo. La búsqueda se hizo a través de la página del *Servei de Biblioteques i Documentació* de la Universitat de València a través del enlace:

http://biblioteca.uv.es/castellano/servicios/tesis/tesis_formato_electronico.php

Se buscaron las tesis de la Universidad accesibles en formato electrónico, y también las presentes en bases de datos de tesis españolas y extranjeras. Introduciendo la palabra clave resincronización se obtuvieron 4 citas, ninguna de nuestro interés (hay una evaluación económica). En la pestaña de bases de datos españolas y extranjeras, con acceso a varios directorios, se intentó reproducir la búsqueda: en TDX (tesis doctorales en Xarxa, servicio con acceso íntegro a tesis doctorales leídas en Universidades catalanas y de otras comunidades autónomas); E-Prints (tesis de la Universidad Complutense de Madrid); DART-Europe (iniciativa de universidades y consorcios de bibliotecas universitarias europeas); Liber Liber (tesis doctorales italianas); CYBERTHÈSES / CYBERDOCS (tesis, de Universidades e Instituciones de todo el mundo, especialmente, del ámbito francófono); Virginia Tech (NDLTD -*Networked Digital Library Of Theses and Dissertations*-, con las tesis leídas en universidades de todo el mundo); MIT (*Massachusetts Institute of Technology*, colección de másters y tesis doctorales seleccionados del MIT). Sólo se incluyen los documentos escaneados por el servicio de documentación desde 1998.

También se accedió a la base de datos TESEO, que se encuentra en la web del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. <http://www.educacion.es/teseo>. En esta página web se encuentran referencias de tesis doctorales españolas desde el año 1976.

Pese a la revisión exhaustiva, se encontraron muchos documentos de interés, pero ningún trabajo que se ciñera a nuestra búsqueda: trabajos aleatorizados sobre la utilidad de la TRC frente a otras terapias de tratamiento.

Todas estas bases de datos se revisaron por última vez en los primeros 10 días de Octubre de 2012. La constante revisión del tema, y la recepción de alertas electrónicas desde PubMed permitió recibir algún trabajo adicional, ya del 2013, que se decidió incluir en el trabajo, dada la importancia de disponer de resultados

actualizados al máximo.

El manejo de las citas fue doble. Las bases de datos en las que las referencias se pueden trabajar con el gestor bibliográfico REFWORKS (*PubMed*, OVID y *Web of Knowledge*) (figura N del Apéndice); se volcaron y seleccionaron con este instrumento, se ordenaron por autor, y se descartaron las citas múltiples de un mismo trabajo. Con las restantes bases de datos, que carecen de la posibilidad de volcarse en este gestor, se hizo una revisión “manual” de título del trabajo, y si se creyó necesario, del texto del abstract del trabajo (tabla 1).

Base de datos	Estrategia de búsqueda	N
MEDLINE	<i>Therapy/Broad[filter] AND (“Electric Stimulation Therapy”[Majr] OR “Pacemaker, Artificial”[Majr] OR “Defibrillators, Implantable”[Majr]) AND (“Heart Failure/therapy”[Majr] OR “Ventricular Dysfunction/therapy”[Majr])) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])</i>	858
EMBASE	<i>(‘defibrillator’/exp/mj OR ‘heart pacing’/exp/mj OR ‘pacemaker’/exp/mj) AND ‘heart failure’/exp/mj AND (‘clinical trial’/de OR ‘controlled clinical trial’/de OR ‘controlled study’/de OR ‘human’/de OR ‘major clinical study’/de OR ‘randomized controlled trial’/de) AND (1995:py OR 1996:py OR 1997:py OR 1998:py ... OR 2012:py)</i>	2907
OVID	<i>(“cardiac resynchroni* therapy”.mp OR “biventricular pacing”.mp.) AND (“heart failure”.mp OR “ventricular dysfunction”.mp) Limits: “Humans”, “Original articles”, “Clinical Queries Therapy (maximizes sensitivity)”, “clinical trial, all” OR “controlled clinical trial” OR “meta analysis” OR “randomized controlled trial”, “original articles”.</i>	3088
<i>Clinicaltrials.gov</i>	Pestaña “Advanced Search”, 2 búsquedas sucesivas: “Cardiac resynchronization therapy” y “biventricular pacing”	262; 80
<i>Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials</i>	Dos búsquedas sucesivas: “cardiac resynchronization therapy” y “defibrillator implantable”. El término “biventricular pacing” te remite a la primera búsqueda.	49 ensayos + 20 revisiones; 595 + 51

Web of knowledge WOK	Opción <i>Web of Science</i> , casilla <i>Search</i> : “ <i>Cardiac resynchronization therapy</i> ” / “ <i>biventricular pacing</i> ” / “ <i>defibrillator implantable</i> ”/ <i>title AND “heart failure” /title.</i>	363 (274, 115 y 96 artículos)
tripdatabase	Opción <i>PICO search</i> : apartados <i>Intervention y Population</i> : 3 búsquedas consecutivas: “ <i>cardiac resynchronization therapy</i> ”/ “ <i>biventricular pacing</i> ” / “ <i>defibrillator implantable</i> ” y “ <i>heart failure</i> ”.	177 citas (18 revisiones y 60 ensayos), 57 (5 y 31) y 78 (3 y 29)
EBSCO HOST	Apartado “ <i>searching Library, Information Science AND Technology Abstracts</i> ”, términos de búsqueda: “ <i>resynchronization</i> ” OR “ <i>biventricular pacing</i> ” AND “ <i>randomized</i> ”	192
HUB	“ <i>resynchronization</i> ” and “ <i>randomized</i> ” and “ <i>heart failure</i> ” Limited to: Keywords: <i>cardiac resynchronization therapy, heart failure, defibrillators</i> Content Sources: <i>Journal</i> Subject Area: <i>Medicine and Dentistry</i> Document Type: <i>Full text articles</i>	964

Tabla 1. Resumen de las bases de datos consultadas, con la estrategia de búsqueda usada y el número de estudios conseguidos.

Toda esa información se complementó con dos fuentes más: los trabajos, antiguos y recientes, conocidos por los directores de tesis (FJChG y RRG) sobre el tema de la revisión; y, como ya se ha indicado, el rastreo de las citas bibliográficas de varias revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados (tanto globales, como enfocados a algún aspecto más concreto).

Se realizó la recogida de información básica de los trabajos (población, intervención y resultados), junto con datos de calidad metodológica.

Los eventos clínicos de interés fueron de dos tipos: variables discretas (mortalidad, reingreso hospitalario por fallo cardiaco) y continuas (distancia recorrida en el test de 6 minutos, fracción de eyección VI). Las variables de escala ordinal, como la escala de disnea de la *New York Heart Association* (NYHA) o la escala de IC de Minnesota (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* MLHFQ, figura Ñ y tabla A del Apéndice) se manejaron como

variables continuas. Las variables dicotómicas se combinaron con 2 tipos de medidas de riesgo, el riesgo relativo (RR), más intuitivo, y el odds ratio (OR), más útil por la posibilidad de hacer transformaciones matemáticas. Las variables continuas se combinaron como diferencia ponderada de medias. Dada la probable variabilidad / heterogeneidad entre estudios se asumió el modelo de efectos aleatorios; los cálculos se hicieron con el modelo de DerSimonian y Laird.

La representación gráfica de los resultados se hizo con los diagramas de árbol (*forest plot*), con una estimación final del resultado con forma de diamante.

La calidad de estos trabajos se valoró con el instrumento de evaluación de “riesgos de sesgo” (*risk of bias table*) del programa REVMAN de la Colaboración Cochrane. Se identifican 5 apartados: generación de la secuencia de aleatorización, ocultación de la secuencia de aleatorización (estos 2 primeros apartados definen el sesgo de selección), el cegamiento de los pacientes y los clínicos que los atienden (sesgo de diseño), el cegamiento en la evaluación de los resultados (sesgo de detección) y el seguimiento incompleto (sesgo por pérdidas). Cada apartado se definió como de riesgo de sesgo bajo, alto o poco claro, y se cuantificó numéricamente como +1, -1 ó 0; la suma de estos 5 números nos puede dar una estimación numérica de la calidad del trabajo. Calificamos los estudios como de buena calidad cuando la puntuación fue de 3 o superior. Esta evaluación de calidad es algo distinta en la cuantificación de los ítems que la escala clásica de Jadad³⁰, y además incluye el dato del cegamiento en la evaluación de los eventos.

Cuando se creyó conveniente, se efectuó una metarregresión (o regresión lineal con efectos aleatorios para investigar las posibles fuentes de heterogeneidad). Se describió gráficamente esta heterogeneidad con los gráficos de *L'Ábbé y Galbraith*. Se analizó el sesgo de publicación de varias formas; gráficamente, con el gráfico de chimenea “*funnel plot*”; y el de *Egger*; y numéricamente con el método de *Begg*. También se estimó el número de ensayos clínicos no

publicados con los métodos de *Glesser-Olkin* y *Rosenthal*.

Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa REVMAN 5.2 de la Colaboración Cochrane, con las calculadoras científicas realizadas por Joaquín Primo (incluidas en la web de CASP España www.redcaspe.org), con el programa STATA 10.0, el programa SPSS 15.0 y en ocasiones con sencillos cálculos en hojas de Excel.

Se evaluó en primer lugar la mortalidad global de los pacientes con tratamiento con TRC “activo” frente al TRC “inactivo” -o tratamiento control-. Aquí se incluyeron pacientes portadores de marcapasos, e incluso portadores de dispositivos dobles TRC + DAI. Se realizó un metaanálisis acumulado en el tiempo, para valorar el momento a partir del cual la evidencia acumulada a favor de la técnica es suficiente. Posteriormente se evaluaron las fuentes de heterogeneidad del resultado, haciendo análisis de subgrupos / estratificación en función de variables que se consideraron potenciales factores de confusión: aleatorización tras implante o implante tras aleatorización, duración del seguimiento larga (≥ 12 meses) o corta (menor), grupos paralelos versus cruzados, y calidad del trabajo valorado según los ítems del instrumento de evaluación del riesgo de sesgo del programa REVMAN.

Posteriormente se analizó la eficacia de los distintos tipos de tratamiento eléctrico de estos pacientes (TRC, DAI, dispositivos combinados TRC + DAI) comparados con TMO, y entre sí. Se evaluaron los 6 eventos clínicos de interés en la comparación de TRC frente a TMO, y la mortalidad en las otras comparaciones (DAI frente a TMO, TRC + DAI frente a DAI, TRC + DAI frente a TRC, y TRC + DAI frente a TMO).

En último lugar, se realizó un metaanálisis en red, combinando las comparaciones directas, obtenidas de ensayos clínicos, con comparaciones indirectas entre estudios con un comparador común, para intentar establecer un

orden de eficacia de tratamientos, aunque no haya estudios que comparen las 2 opciones terapéuticas de forma directa. Es importante remarcar que la evidencia indirecta es observacional, que puede tener problemas serios de validez interna, y que requiere evaluar las asunciones de transitividad (características de los estudios similares, y ausencia de factores modificadores de efecto). También se evaluó la transitividad (resultados aparentemente similares) y consistencia (coherencia matemática) de esta comparación múltiple y de sus resultados^{31, 32}.

Un último apunte metodológico tiene relación con los ensayos clínicos cruzados. Podemos disponer de resultados del primer periodo, antes del cruzamiento. A veces se dispone de los datos del grupo tratamiento y control al finalizar ambos periodos. En nuestro metaanálisis, y de acuerdo con las recomendaciones de la Colaboración Cochrane, se incluyeron los datos descritos por el autor, combinando los resultados disponibles del final del primer periodo de algunos trabajos, con los resultados del final del segundo periodo, tras el periodo cruzado, de otros estudios.

5.2. Análisis económico

Como continuación a nuestra primera parte del trabajo, se realizó un análisis de coste-utilidad, con comparación del mejor tratamiento médico para la insuficiencia cardiaca (TMO, opción 2) frente a la combinación de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) con ese mejor tratamiento médico (TRC + TMO, opción 1).

Se llevó a cabo este modelo de evaluación económica según las recomendaciones de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) de 2003³³.

El análisis matemático se desarrolló en varias fases. En primer lugar se desarrolló un modelo de Markov determinístico, de tipo cadenas de Markov, con probabilidades de transición fijas y constantes a lo largo del tiempo, y

con estimaciones puntuales de costes, utilidades y tasa de descuento también constantes, con lo que se obtuvo una determinación puntual. En segundo lugar, y en base al resultado previo, se desarrolló un análisis de sensibilidad determinístico, con estimaciones del efecto al modificar una variable “en el peor y en el mejor de los casos”, con lo que se construye un intervalo de confianza de ese resultado final. En tercer lugar, se llevó a cabo un modelo de tipo proceso de Markov con probabilidades dependientes del tiempo, en el que se promediaron las probabilidades de mortalidad y supervivencia a las tasas correspondientes al segmento de edad en que se desarrolla en el trabajo, ya que en enfermedades crónicas se produce generalmente un aumento de tasas de morbi y mortalidad con la edad. Finalmente se desarrolló un modelo de Markov probabilístico, en el que las probabilidades de transición, utilidades y costes, junto con el riesgo relativo de hospitalización, la tasa de descuento, etc, se introducen con una variabilidad / incertidumbre construida a partir de trabajos previos.

5.2.1. Patología y población objetivo del modelo

La población objetivo fueron pacientes con fallo cardiaco preferiblemente con disfunción sistólica (FEVI \leq 35%), estadio funcional para la disnea NYHA III-IV e intervalo QRS prolongado ($>$ 120 ms) en el electrocardiograma. Esta población es la indicación general de implante de estos dispositivos, donde se ha demostrado una significativa reducción de mortalidad y de ingresos hospitalarios. Tomamos como población base de nuestro modelo la incluida en el estudio CARE-HF ^{**16}. En este trabajo de ámbito europeo (participaron pacientes de nuestro país) se incluyeron 813 pacientes, en su mayoría en estadio NYHA III (94%), con una edad media de 65 años (rango intercuartil 59-72 años, con un 30% $>$ 70 años) y 27% de mujeres; el 88% de pacientes tiene el intervalo QRS \geq 150 ms; son pacientes tratados de su IC con varios fármacos: diuréticos (99%, incluido 56% espirolactona), IECA (80%) –ARA2 17%-, betabloqueantes (72%), digoxina (43%), estatinas (39%), AAS (44%) y anticoagulantes (34%).

5.2.2. Objetivo terapéutico y alternativas de tratamientos a comparar

Se compararon las 2 estrategias de intervención ya descritas: TRC (junto al TMO que se consideró adecuado para cada paciente), sin asociar DAI, frente al uso de TMO solo. Se consideraron como variables útiles la mortalidad general y la hospitalización por ICA.

En estos pacientes con fallo cardiaco sintomático los gastos se pueden atribuir a distintos apartados: hospitalizaciones –suponen hasta el 65-75% de gasto total¹¹, consultas externas / ambulatorias, pruebas diagnósticas, análisis de laboratorio y tratamiento farmacológico.

Los costes del implante de estos dispositivos, mantenimiento, tratamiento farmacológico, etc, se consultaron en trabajos científicos y en fuentes relacionadas con el ministerio de Sanidad, lo más cercanos posibles en el tiempo al momento de realización de este trabajo. El coste de la hospitalización por insuficiencia cardiaca se obtuvo de la web de la Red Española de Costes hospitalarios REDCHOSP; la otra fuente habitual, el coste por Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD), con un coste promedio mayor, se desestimó –el GRD suele ir asociado no a diagnósticos, sino a procedimientos-.

Para la valoración de los costes, se usó la perspectiva del pagador (el Sistema Nacional de Salud).

5.2.3. Modelo de evacuación económica

5.2.3.1. Estructura

Se consideraron 3 estados: insuficiencia cardiaca sintomática estadios NYHA III-IV (ICA), hospitalización (HOS) y muerte (MUE), con ciertas probabilidades de transición entre ellos. La duración del ciclo se fijó en 1 mes. El paciente puede pasar del estado ICA al HOS, al MUE, o permanecer en el estado ICA. El paciente en estado HOS, a su vez, puede pasar al estado ICA, pasar al estado MUE, o permanecer en el estado HOS. El estado absorbente de todos ellos fue el

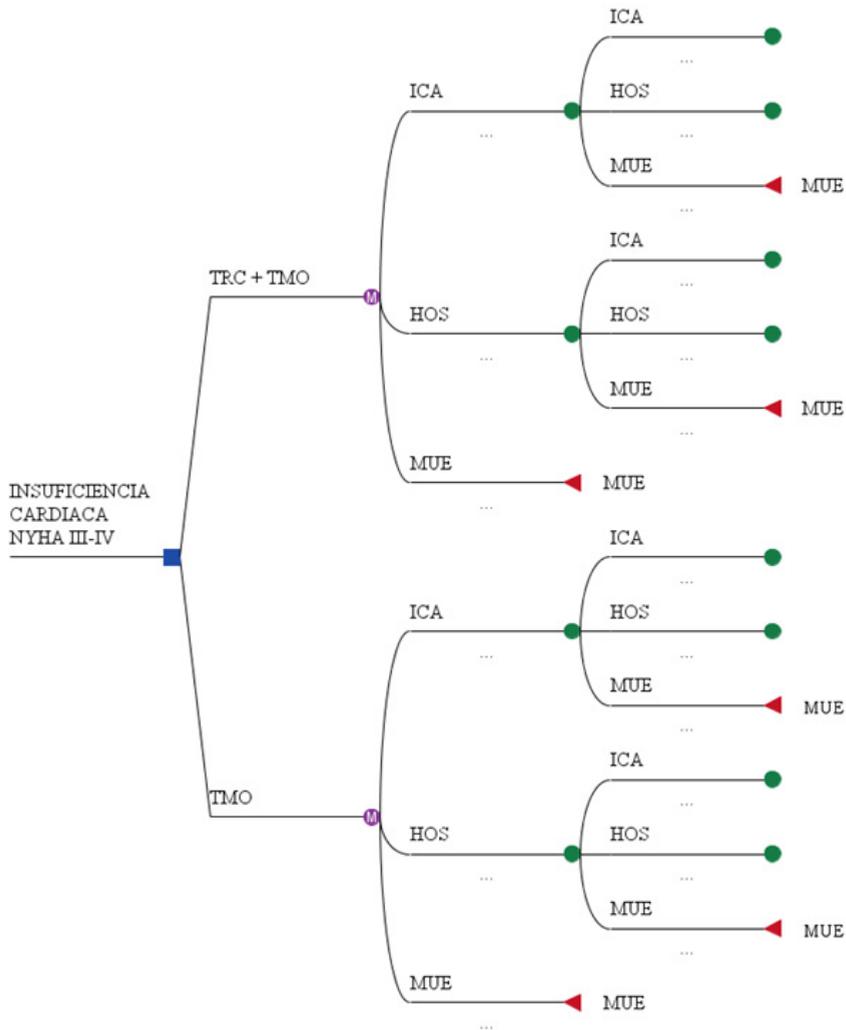


Figura 1. Estructura del modelo como modelo de Markov.

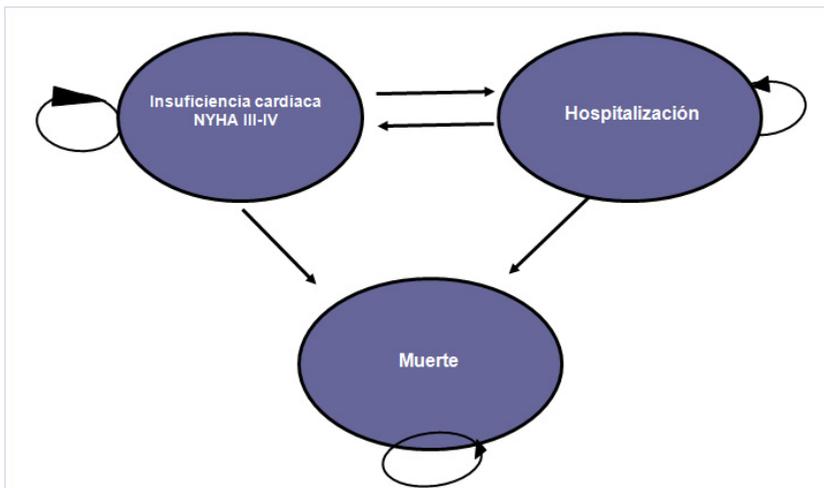


Figura 2. Estructura de bucle del modelo.

de muerte (MUE) (figuras 1 y 2).

Se confeccionaron 2 cohortes de 10.000 pacientes, cada una de ellas asignada a cada tratamiento. El modelo se inició con todos los pacientes incluidos en el estado ICA. No se tiene en cuenta la opción (muy poco probable, 5-10%) de implantes fallidos de TRC. Se aplica la corrección de medio ciclo.

5.2.3.2. Horizonte temporal

El alcance temporal del trabajo se definió como el tiempo de duración medio del generador del dispositivo –según series previas y opinión de expertos-, establecida en 7 años (84 meses). Se descarta por poco frecuente el escenario de recambio de generador de estos dispositivos.

5.2.3.3. Soporte estadístico

Se usó el programa DATA TREE-AGE para la realización del árbol de Markov. Se utilizaron las hojas de cálculo en EXCEL (versión 2007) y VISUAL BASIC confeccionadas por Carlos Crespo y José Manuel Rodríguez para la realización y resolución de los modelos. Para tal efecto se contó con su consentimiento expreso.

5.3. Recomendación GRADE

No es habitual que médicos y pacientes, de forma individual, realicen juicios sobre qué tratamiento elegir, la calidad de evidencia que respalda cada opción, cómo evaluar esa calidad, y si una opción aporta más beneficios que riesgos frente a otra, incluso si el incremento en beneficios en salud justifica los costes adicionales. Como apoyo en estas situaciones se dispone de las Guías de Práctica Clínica.

A lo largo de los últimos años se crean varios sistemas de clasificación de medidas de Atención Sanitaria que se integran dentro de esas Guías Clínicas: *U.S. Preventive Services Task Force –USPSTF-*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network –SIGN-*, *Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford –CEBM-*, etc³⁴. Las diferencias y limitaciones de estos complejos sistemas pueden confundirnos e impedir una comunicación eficaz.

La iniciativa GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)³⁵ surge en el año 2.000 como un intento de abordar las deficiencias de los sistemas previos de clasificación de la atención sanitaria. Pretende desarrollar un sistema común y razonable con un enfoque sistemático y explícito para calificar la calidad de las pruebas recogidas sobre la utilidad de un tratamiento / prueba diagnóstica (*quality of evidence*) y la fuerza de las recomendaciones (*strength of recommendations*), llevando a cabo juicios más consistentes. La comunicación de estos juicios respalda las opciones mejor fundamentadas en la atención sanitaria.

La calidad de la evidencia indica hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto es correcto. La fuerza de la recomendación indica en qué medida podemos confiar en que poner en práctica la recomendación conllevará más beneficio que riesgo. Para llevar a cabo juicios sobre la calidad de la evidencia se necesita valorar la validez de los resultados de los estudios individuales para los resultados importantes. Debemos disponer de una pregunta definida con

claridad, en términos de a quién va dirigido el tratamiento / intervención y cointervención / resultados medidos (PICO) -considerando todos los resultados probablemente importantes para las personas afectas-, e incluso el ámbito donde se plantea la utilidad de esa opción terapéutica (hospitalario, Atención Primaria, etc).

Las etapas a desarrollar permiten realizar juicios secuenciales sobre:

- Calidad de evidencia en los diferentes estudios para cada uno de los resultados importantes;
- Resultados clave para una decisión;
- Balance entre beneficios y riesgos;
- Y fuerza de las recomendaciones.

Al valorar la calidad de la evidencia, se deben considerar varios elementos importantes³⁶:

- Diseño del estudio, es decir, considerar los trabajos como ensayos clínicos o estudios observacionales. En general los estudios observacionales están más sujetos a sesgos, por lo que se prefieren los ensayos clínicos aleatorizados a éstos en presencia de ambos resultados; sin embargo, estudios observacionales con metodología adecuada y con resultados clínicos muy significativos pueden aportar una alta calidad de evidencia;

- Su calidad: es decir, los métodos realizados en su elaboración. La mala calidad en la planificación y ejecución de los ensayos clínicos puede conllevar una alta probabilidad de sesgos. Se debe evaluar la calidad para cada resultado importante. En ensayos clínicos aleatorizados se valora la adecuada ocultación de la secuencia de aleatorización, el enmascaramiento y el seguimiento –“pérdidas”-. Se deben explicar de forma explícita los motivos para bajar el nivel de calidad.

- La consistencia: es decir, la similitud en las estimaciones del efecto entre los estudios. Cuando en los resultados hay una inconsistencia inexplicada importante, disminuye nuestra confianza en el estimador de efecto para este

resultado. Las diferencias en la dirección del efecto, su magnitud e importancia ayudan a determinar, quizá en ocasiones de forma arbitraria, si hay una inconsistencia importante. Cuando la inconsistencia se explique de forma consistente por pertenecer a un subgrupo distinto, la magnitud del efecto se debe estimar por separado.

- Y si la evidencia es directa o indirecta. Se refiere a si nuestros pacientes, las intervenciones y las medidas de resultado (PICO) son similares a los de nuestros estudios. Si la evidencia procede de ensayos clínicos realizados en poblaciones similares, pero no idénticas a mi población objetivo, se debería considerar una evidencia indirecta, y se tendría que reducir el nivel de evidencia según el grado de incertidumbre sobre la aplicabilidad a una población determinada. Esto tiene interés en cuanto a la generabilidad del efecto de fármacos del mismo grupo farmacéutico al nuestro (“efecto de clase”), o la generabilidad de estudios que se plantean en base a resultados intermedios, o incluso comparaciones indirectas entre tratamientos que no se han planteado directamente con anterioridad (citadas en el metaanálisis en red).

Tras una primera categorización del diseño de los estudios en ensayos clínicos –evidencia alta- u observacionales –evidencia baja-, se valora si tienen limitaciones importantes en su diseño, inconsistencias importantes en sus resultados o si hay incertidumbre en cuanto a si la evidencia es directa. Las clasificaciones de la calidad de evidencia las encontramos en las tablas resumen de hallazgos (*Summary of Findings, SOF*):

- Calidad alta: es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que tenemos en el resultado estimado.

- Calidad moderada: es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado estimado, y que éstos puedan modificar el resultado.

- Calidad baja: es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado estimado, y que éstos puedan modificar el resultado.

- Calidad muy baja: cualquier resultado estimado es muy incierto.

Los estudios que tienen limitaciones importantes en su calidad, inconsistencias en resultados o incertidumbre sobre evidencia directa puede disminuir el grado de evidencia; también la presencia de datos imprecisos o escaso, y el riesgo elevado de sesgo de información pueden ir en la misma dirección. Al contrario, hay razones que pueden aumentar la calidad de la evidencia, como el hallazgo de una asociación muy fuerte –RR elevado de una rama de tratamiento frente a otra-, la presencia de un gradiente dosis – respuesta, y el descubrimiento de factores de confusión que podrían reducir el efecto.

Finalmente, al llevar a cabo las recomendaciones, se considera el balance entre beneficios y riesgos. Este balance conlleva asignar implícita o explícitamente un valor relativo a cada resultado. Se deben tener en cuenta el balance entre beneficios y riesgos (según la magnitud de efecto estimada, los intervalos de confianza y la importancia relativa de cada resultado), la calidad de la evidencia, el traslado a una práctica clínica en un ámbito concreto, y la incertidumbre sobre el riesgo basal de la población de interés.

Las categorías sugeridas son: “hazlo” o “no lo hagas” –es la decisión que tomaría la mayoría de las personas bien informadas”, y “probablemente hazlo” o “probablemente no lo hagas”, - es la decisión que tomaría la mayoría de personas bien informadas, aunque una minoría considerable no lo haría.

En base a las pruebas – hallazgos (“evidencia”) disponibles, si los clínicos están muy seguros de que los beneficios son claramente superiores a los riesgos e inconvenientes, o por el contrario, están muy seguros de que no lo son, llevarán a cabo una recomendación fuerte. En cambio, en base a la evidencia disponible, si los clínicos creen que beneficios, riesgos e inconvenientes mantienen un equilibrio estrecho, o existe una incertidumbre apreciable sobre la magnitud de beneficios y riesgos, deben ofrecer una recomendación débil. Además, cada vez

es mayor la importancia de los valores y preferencias de los pacientes en la toma de decisiones clínicas; cuando en un conjunto de pacientes completamente informados, éstos se decantan por opciones distintas, las guías deberían ofrecer una recomendación débil.

Por último, nos tenemos que plantear si los costes adicionales de esa intervención están justificados por los beneficios para la salud. Los costes, el valor monetario de los recursos usados, son un factor importante en la valoración, pero son específicos de cada contexto, cambian con el tiempo y son difíciles de cuantificar. Aún con esa dificultad en contabilizar los costes, se recomienda por GRADE que el aumento de coste de las alternativas se considere explícitamente junto con los beneficios en salud y los riesgos esperados.

En nuestro trabajo evaluamos la calidad de la evidencia en torno a la utilidad de los dispositivos de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática NYHA III - IV. Nos centramos en la valoración amplia: dispositivo TRC (que puede o no llevar acoplado funcionalidad DAI) versus TMO / dispositivo TRC apagado “*off*” (con o sin funcionalidad DAI, al igual que en la comparación anterior). Los resultados a considerar fueron, en un orden decreciente aproximado de importancia: mortalidad, reingresos hospitalarios por fallo cardiaco, estadio funcional para la disnea NYHA, calidad de vida (medido por la escala de Minnesota MLWHF), distancia recorrida en el test de marcha de 6 metros y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) valorada según pruebas de imagen. Usamos para ello el software GRADE profiler versión 3.6 de distribución libre a través de Internet. La capacitación adecuada para el uso de esta herramienta se logra tras la consulta de los tutoriales encontrados en la página web de la Universidad McMaster <http://cebgrade.mcmaster.ca/>

6. RESULTADOS

6. Resultados

6.1. Revisión sistemática y metaanálisis

Con nuestra estrategia de búsqueda se obtuvieron finalmente 49 ensayos clínicos dirigidos a nuestra hipótesis de trabajo (figura 1), junto con otros 58 ensayos que no se ciñen a nuestro objetivo de estudio, 40 ensayos en curso (la mayoría obtenidos de la web clinicaltrials.gov), 136 estudios observacionales y 47 metaanálisis previos.

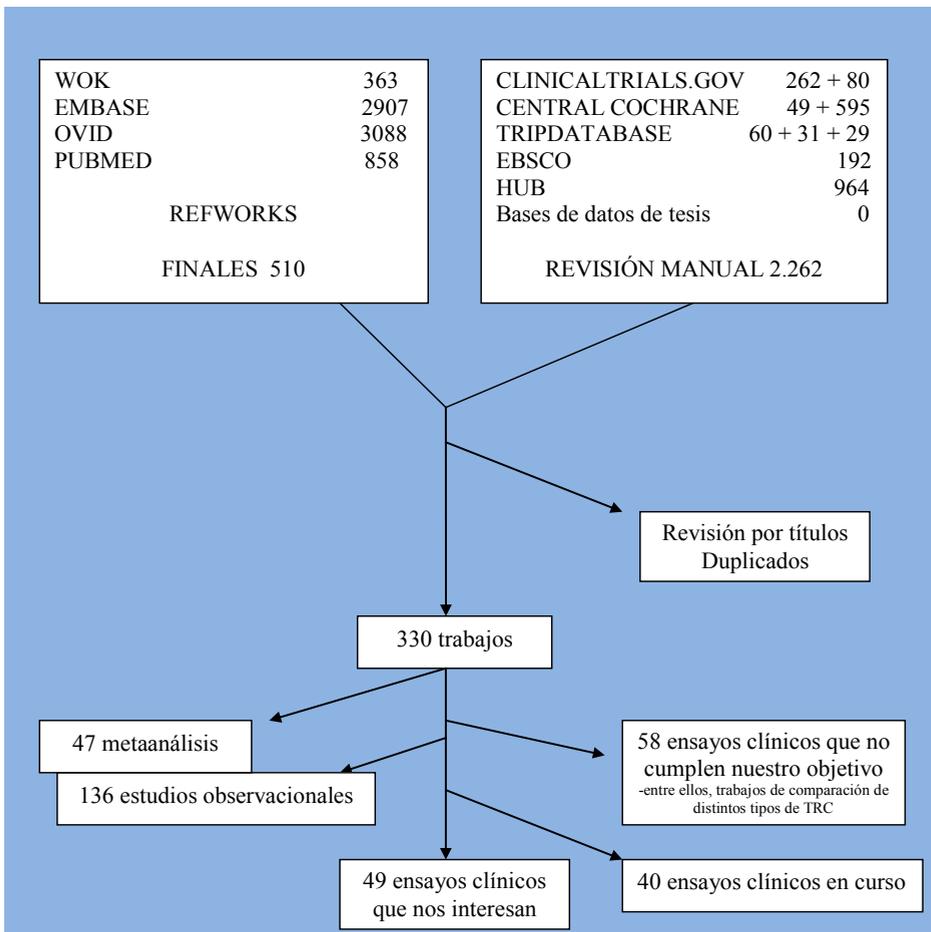


Figura 3. Diagrama de flujo que muestra las referencias iniciales, con el conjunto final de trabajos revisados e incluidos en la revisión.

En el apartado “Características de los estudios incluidos en el metaanálisis” del Apéndice (tablas A, B, C y D) se describen las características principales de los trabajos incorporados a esta revisión, repartidas en los apartados “material y métodos”, “población”, “intervención” (que incluye el periodo medio de seguimiento), “resultados” y “notas” (información adicional sobre retiradas y pérdidas, cruzamiento entre las ramas de tratamiento, y apoyo económico por las compañías farmacéuticas).

En la figura 4 y en la tabla 2 se describe la calidad metodológica de los estudios revisados, en la primera de forma conjunta, y en la segunda de forma pormenorizada en cada ensayo. Globalmente, en nuestro conjunto de artículos, se observan porcentajes elevados de trabajos (alrededor del 70%) con dudoso o inadecuado cegamiento de pacientes e investigadores (doble ciego), cifra análoga a la de trabajos con cegamiento dudoso en la evaluación del resultado, con mecanismo de aleatorización poco claro y con ocultación dudosa de la secuencia de aleatorización.

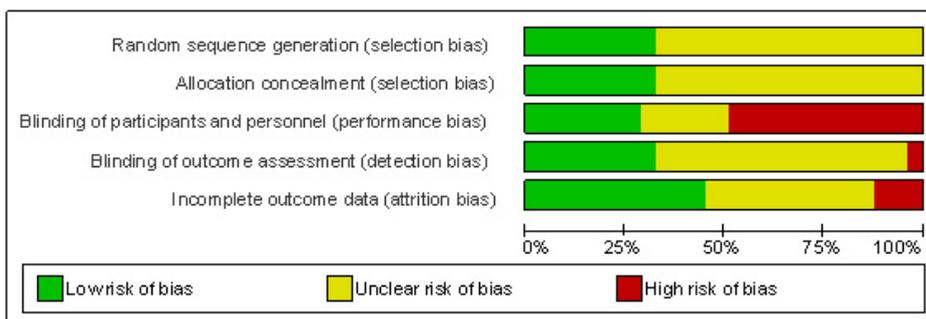


Figura 4. Diagrama de barras apiladas que muestra visualmente el porcentaje del total de estudios con riesgo bajo, indeterminado o alto de sesgo en cada ítem de valoración de calidad metodológica del instrumento de la Colaboración Cochrane.

	Generación secuencia aleatorización (Sesgo de selección)	Ocultación de secuencia aleatorización (sesgo de selección)	Cegamiento de pacientes y clínicos (sesgo de selección)	Cegamiento de evaluación del resultado (sesgo de detección)	Seguimiento incompleto / análisis por intención de tratar
Abraham 2002 MIRACLE	+	+	+	+	+
Abraham 2004 MIRACLE ICD II	+	+	+	+	+
Albertsen 2008	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Auricchio 2003 PATH-CHF	+	+	-	+/-	+/-
Bänsch 2002 CAT	+	+	-	+/-	+/-
Bardy 2005 SCD-HeFT	+	+	-	+	+
Beshai 2007 RethinQ	+	+	+	+/-	+/-
Bigger 1997 CABG Patch	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Brignole 2005 OPSITE	+/-	+/-	-	+/-	-
Brignole 2011 APAF	+	+	-	+	+
Bristow 2004 COMPANION	+/-	+/-	-	+	+
Buxton 1999 MUSTT	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Cazeau 2001 MUSTIC-SR	+/-	+/-	-	+/-	-
Cleland 2005 CARE-HF	+/-	+/-	-	+	+/-
Curtis 2013 BLOCK HF	+/-	+/-	+	+	+
Diab 2011	+	+	+	+/-	+
Doshi 2005 PAVE-VecTOR	+/-	+/-	-	+/-	-
Foley 2011 RESPOND	+	+	-	+/-	+
Goscinska 2008	+/-	+/-	-	+/-	+/-
Higgins 2003 CONTAK-CD	+/-	+/-	+	+/-	+/-
Hohnloser 2004 DINAMIT	+	+	-	+	+
Höijer 2006	+/-	+/-	+	+/-	+
Kadish 2004 DEFINITE	+/-	+/-	+/-	+	+/-
Kindermann 2006 HOBIPACE	+/-	+/-	-	+/-	+
Leclerq 2002 MUSTIC-AF	+/-	+/-	-	+/-	+/-
Leclerq 2007 RD-CHF	+/-	+/-	-	+/-	-
Linde 2008 REVERSE	+/-	+/-	+	+	+/-
Lozano 2000 VENTAK/CONTAK	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Martinelli 2002	+/-	+/-	-	-	+/-

	Generación secuencia aleatorización (Sesgo de selección)	Ocultación de secuencia aleatorización (sesgo de selección)	Cegamiento de pacientes y clínicos (sesgo de selección)	Cegamiento de evaluación del resultado (sesgo de detección)	Seguimiento incompleto / análisis por intención de tratar
Martinelli 2010 COMBAT	+	+	+	-	+/-
Moss 1996 MADIT	+/-	+/-	-	+/-	+/-
Moss 2002 MADIT II	+/-	+/-	-	+/-	+/-
Moss 2009 MADIT-CRT	+/-	+/-	+/-	+	+
Orlov 2010 AVAIL CLS/CRT	+/-	+/-	-	+/-	+
Piccirillo 2006	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Piepoli 2008	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Pinter 2009	+/-	+/-	-	+	+
Pokushalov 2010	+	+	-	+/-	+
Res 2007 BRIGHT	+/-	+/-	-	+/-	+/-
RHYTHM ICD 2004	+/-	+/-	+	+/-	+/-
Saxon 2002 VIGOR	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Steinbeck 2009 IRIS	+	+	-	+	+/-
Stockburger 2011 PREVENT HF	+	+	+/-	+/-	-
Strickberger 2003 AMIOVIRT	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Tang 2010 RAFT	+/-	+/-	+	+/-	+
Thibault 2013 LESSER-EARTH	+/-	+/-	+	+	+
Van Geldorp 2010	+/-	+/-	-	+	+
Young 2003 MIRACLE ICD	+	+	+	+/-	+/-
Yu 2009 PACE	+	+	+	+	-

Tabla 2. Descripción de los distintos aspectos de calidad metodológica en cada estudio incluido en la revisión. El código de colores usado es el mismo que en la figura 4 (“verde” bajo riesgo de sesgo, “rojo” alto riesgo de sesgo, y “amarillo” riesgo indeterminado).

6.1.1. Comparación TRC con o sin DAI versus TRC inactivo oTMO (TRC “on” versus TRC “off”)

La primera comparación realizada es la de tratamiento con TRC frente a TMO o TRC inactivo. Esto incluye distintas opciones ya descritas: tratamiento con marcapasos para tratar bradicardias sintomáticas, e incluso tratamiento combinado TRC+DAI frente a DAI solo.

Resumimos las características de los estudios incluidos en los siguientes subgrupos: comparación de TRC frente a TMO (tabla 3); comparación de TRC frente a TMO en pacientes con marcapasos definitivo (tabla 4); y comparación de dispositivos TRC+DAI frente a dispositivos solo con funcionalidad DAI (tabla 5). Las tablas ampliadas B-E del Apéndice muestran otros datos de interés de estos trabajos.

Estudio	Pacientes	Diseño/seguimiento	Resultado
MIRACLE 2002	N=453, ICC moderada grave (NYHA III 93%), QRS \geq 130ms, miocardiopatía isquémica 53%	TRC versus TMO Seguimiento 6 meses	Clase funcional NYHA, calidad de vida según escala Minnesota, distancia en 6 minutos.
VIGOR 2002	N=53, IC sintomática NYHA II-IV, QRS>120ms, 80% no isquémicos.	TRC –MP biventricular con función en VDD-activo versus inactivo. Cruzado. Seguimiento a 6 semanas.	Consumo pico O2 durante ejercicio
PATH-CHF 2003	N=89, miocardiopatía dilatada de cualquier causa (38% isquémica), QRS>120ms, sin ningún ingreso hospitalario por ICC en último mes	MP TRC inactivo versus activo. Diseño cruzado. Seguimiento a 6 meses.	Consumo pico O2 en ejercicio, distancia en 6 minutos, escala Minnesota
COMPANION 2004	N=1520, IC sintomática (3,5 años), NYHA III, isquémica (54%), QRS \geq 120 ms	TRC+DAI versus TRC versus TMO. Seguimiento 12 meses.	Combinado de mortalidad de toda causa y hospitalización.
CARE-HF 2005	N=813, IC por disfunción sistólica NYHA III (93%), FEVI \leq 35%, QRS \geq 150 ms (o 120-149ms con datos ecocardiográficos de disincronía)	TRC versus TMO. Seguimiento 37,4 meses	Muerte de toda causa u hospitalización no planeada por evento CV importante
Piepoli 2008	N=89, IC sintomática estable -NYHA III(89%)-, QRS>150ms, 58% isquémicos, FEVI 24%.	TRC (hasta 43% con función DAI) versus TMO. Seguimiento a 12 meses	Índices de pruebas de esfuerzo, concentración de BNP, estadio NYHA
Goscinska 2008	N=23, cirugía programada de bypass aortocoronario, NYHA III-IV,	Cruzado. Dos periodos de TRC activo versus TRC inactivo-MP defensivo a 40 lat/min. Seguimiento 12 meses	Clase NYHA, distancia recorrida en 6 minutos, calidad de vida.
Pokushalov 2010	N=164, miocardiopatía isquémica, NYHA III-IV, FEVI \leq 35%, QRS \geq 120 ms, ecocardiografía de disincronía	Cirugía de bypass aortocoronario sola o con TRC. Seguimiento 29,4-31,4 meses	Mortalidad global.

RESPOND 2011	N=60, IC NYHA III-IV, QRS<120ms, FEVI<35%, no indicación MP ni c. isquémica aguda No indicación MP ni c. isquémica aguda	TRC versus TMO (ayuda RM para localizar electrodo). Seguimiento 6 meses	Distancia recorrida en 6 minutos
--------------	--	---	----------------------------------

Tabla 3. Características de estudios (población, intervención, seguimiento y resultado principal medido) de comparación de TRC versus TMO - ritmo propio (sin marcapasos definitivo)

Estudio	Pacientes	Diseño/seguimiento	Resultado
M U S T I C 2001(SR) / 2002 (AF)	N=48 y 43, IC grave NYHA III al menos 1 mes, FEVI<35%, QRS>150ms, sin indicación de MP definitivo (pacientes en ritmo sinusal SR) y en FA permanente (AF)	MP inactivo versus activo –la parte del estudio con pacientes en FA puede incluir pacientes con ablación del nodo AV-. Diseño cruzado, 2 fases de 3 meses cada una	Distancia recorrida a los 6 minutos
M a r t i n e l l i 2002	N=24 IC avanzada NYHA III-IV, miocardiopatía irreversible de causa variada	Estimulación biventricular versus VD. Diseño cruzado. Seguimiento 2 años	FEVI, clase NYHA
PAVE-VecToR 2005	N=252 FA>30 días, con indicación de ablación nAV y MP, IC NYHA I-III, m isquémica 30- 38%,	Estimulación biventricular versus VD. Seguimiento a 6 meses	Cambio en distancia recorrida a 6 minutos
OPSITE 2005	N=56 FA permanente a los que se decide ablación nAV con MP definitivo, m isquémica 30%, NYHA I-III	Estimulación biventricular versus VD, diseño cruzado, seguimiento de 3 meses cada periodo	Calidad de vida (Minnesota) y distancia tras 6 minutos
Höijer 2006	N=10 IC NYHA III - IV, sin BCRIHH, ritmo de MP dominante	Pacientes con MP crónico con implante de un electrodo adicional en VI. Cruzado. Seguimiento de 2 meses cada periodo	Distancia recorrida tras 6 minutos, score de síntomas, medidas ecocardiográficas y modo estimulación preferido
H O B I P A C E 2006	N=30 bradicardia sintomática y alteración conducción AV que precisa MP definitivo,	Estimulación biventricular versus VD. Cruzado, seguimiento de 3 meses cada grupo	Valores ecocardiográficos (también FEVI), consumo pico O2, escala Minnesota
BRIGHT 2007	N=42 IC grave NYHA III-IV, m isquémica 52%, FEVI<35%, QRS≥120ms, BCRIHH	TRC bifocal (ápex y tracto de salida VD) versus TMO (MP VVI defensivo a 40 lat/min), cruzado, 2 periodos de 3 meses cada uno	FEVI
RD-CHF 2007	N=44 IC NYHA III- IV, FEVI<35%, MP definitivo hace 49 meses, disincronía intra e interventricular, QRS 207ms	Actualización de MP VD a biventricular. Diseño cruzado, estimulación desde VD versus biventricular, 2 grupos de 3 meses	NYHA, distancia recorrida tras 6 minutos, calidad vida (Minnesota)

Albertsen 2008	N=50, IC variable (NYHA I-II 90%), c hipertensiva, indicación de primoimplante de MP definitivo	MP bicameral (AD y VD en tracto salida) versus TRC (3er electrodo en seno coronario). Seguimiento 1 año	FEVI
PACE 2009	N=177 FEVI \geq 45%, indicación estándar de MP definitivo, 12% antecedente de fallo cardiaco,	Estimulación desde VD versus biventricular. Seguimiento a 1 año	Medidas ecocardiográficas (FEVI, VTDVI)
C O M B A T 2010	N=60 IC NYHA II-III-IV, FEVI<40%, QRS150ms, Chagas / isquémica / idiopática	Estudio cruzado, periodos sucesivos de estimulación VD – biventricular. Seguimiento 17 meses	Clase NYHA, calidad vida (Minnesota), distancia a los 6 minutos, consumo pico de O2
AVAIL CLS/ CRT 2010	N=127 FA persistente/ permantente con mal control de frecuencia ventricular, con ablación nodoAV + implante MP definitivo, IC NYHA II-III, FEVI \leq 45%	3 ramas: estimulación biventricular con 2 algoritmos, y estimulación desde VD. Seguimiento a 6 meses	Medidas ecocardiográficas, calidad de vida (Minnesota), distancia a 6 minutos
Van Geldorp 2010	N=36, estimulación permanente (>95% latidos) por MP definitivo, VTDVI>55mm o FEVI<40%, sin indicación estricta TRC	Tras mejora de MP VD a biventricular, activación VD versus biventricular en 2 periodos cruzados de 6 meses	Medidas ecocardiográficas (incluida FEVI), estadio NYHA
PREVENT-HF 2011	N=108 indicación de MP definitivo con pacing VD>80% latidos, FEVI>35%, NYHA I-II	Estimulación VD desde ápex versus biventricular. Seguimiento a 12 meses	Medidas ecocardiográficas (VTDVI)
APAF 2011	N=186 FA permanente, indicación de ablación nAV, fallo VI refractario, función VI deprimida, QRS ancho, NYHA I-III	Ablación nodo AV con implante de TRC. Estimulación biventricular versus VD. Seguimiento 20 meses	Resultado combinado: muerte por IC, hospitalización por IC o empeoramiento de IC
B L O C K - H F 2013	N=691 con indicación de MP definitivo, NYHA I-III, sin indicación clásica de TRC	Estimulación biventricular versus VD. Seguimiento 37+7-23 meses	Resultado combinado: muerte de cualquier causa, hospitalización por IC y mejora índice de VTSVI

Tabla 4. Características de estudios de comparación de TRC versus TMO con ritmo de marcapasos (definitivo)

Estudio	Pacientes	Diseño/seguimiento	Resultado
V E N T A K / CONTAK 2000	N=490, IC (NYHA II-III), miocardiopatía isquémica (68%) o no, FEVI≤35%, ritmo sinusal, TV o FV e indicación de DAI	DAI con función de MP biventricular (TRC) on versus función DAI off. Estudio cruzado. Medidas al finalizar el primer periodo cruzado (3 meses)	Mortalidad por cualquier causa
MIRACLE-ICD 2003	N=369 ICC NYHA III-IV, miocardiopatía isquémica (70%) o no, FEVI≤35%, QRS>130ms, con alto riesgo de arritmias graves e indicación de DAI	CRT “on” versus CRT “off”. Seguimiento a 6 meses	Cambios en calidad de vida, clase funcional NYHA y distancia recorrida a los 6 minutos
CONTAK -CD 2003	N= 490, IC NYHA III-IV, c isquémica 68%, FEVI≤35%, QRS ≥120ms, indicación de implante de DAI		Resultado combinado de progresión de IC: mortalidad de cualquier causa, hospitalización por empeoramiento de IC y TV que precisan tratamiento eléctrico
MIRACLE-ICD II 2004	N=186. IC crónica NYHA II, 57% c isquémica, FEVI≤35%, QRS≥130ms, con indicación de implante de DAI		Consumo pico de O ₂ , estadio NYHA, calidad de vida (Minnesota) y distancia recorrida en 6 minutos
RHYTHM ICD 2004	N=87, IC avanzada (NYHA III-IV), m. isquémica (74%) o no, FEVI≤30%, QRS ≥150ms, indicación de implante de DAI		Consumo pico de O ₂ , eficacia de la desfibrilación, clase NYHA, calidad vida, distancia recorrida en 6 minutos
Picirillo 2006	N=31, IC estable, NYHA III-IV (68%), FEVI≤35%, QRS>120ms,	DAI+TRC versus DAI. Seguimiento a 12 meses	Arritmias ventriculares, clase NYHA, FEVI
RethinQ 2007	N=172, IC moderada NYHA III, m. isquémica (52%), FEVI≤35%, QRS<130ms, indicación de implante de DAI	DAI+TRC versus DAI (TRC “off”). Seguimiento a 6 meses	Consumo pico de O ₂

REVERSE 2008	N=610, IC leve NYHA I-II, m isquémica 79%, FEVI \leq 40%, QRS \geq 120ms	DAI+TRC versus DAI (TRC "off"). Seguimiento a 12 meses	Resultado combinado: empeoramiento de IC
MADIT - CRT 2009	N=1820 IC leve NYHA I-II, m isquémica 55%, con indicación de implante de DAI	DAI+TRC versus DAI (TRC "off"). Seguimiento medio 2,4 años	Resultado combinado de muerte de cualquier causa y evento de IC fatal
Pinter 2009	N=72, IC leve-moderada, elevado riesgo de MS, cardiopat estructural irreversible, QRS $>$ 120ms, criterios estándar de implante de DAI pero no de TRC	DAI+TRC versus DAI (TRC "off"). Seguimiento 6 meses	Variación del VTSMV según gammagrafía
RAFT 2010	N= 1798, IC moderada NYHA II-III, m isquémica 67%, FEVI \leq 30%, QRS \geq 120ms, indicación de DAI	DAI+TRC versus DAI (TRC "off"). Seguimiento medio 40 \pm 20 meses	Resultado combinado: mortalidad cualquier causa u hospitalización por IC
Diab 2011	N=44, IC avanzada NYHA III-IV, m isquémica 80%, FEVI $<$ 35%, QRS \geq 120ms, indicación DAI	Pacientes sin disincronía ecocardiogr, DAI+TRC versus DAI (TRC "off"). Seguimiento a 6 meses	Clase NYHA, calidad de vida (Minnesota), hospitalizaciones, FEVI
LESSER - EARTH 2013	N=85 IC sintomática (NYHA III-IV), m. isquémica 69%, QRS $<$ 120ms, indicación DAI	DAI+TRC versus DAI (TRC "off"). Seguimiento 12 meses	Duración del ejercicio sub-máximo en tapiz rodante

Tabla 5. Características de estudios de comparación de TRC + DAI versus DAI con función de TRC "off"

6.1.1.1. Mortalidad

Las figuras 5 y 6 muestran la comparación de la mortalidad observada con estas opciones de tratamiento. Se evalúan 33 estudios con un total de 11.145 pacientes y un seguimiento promedio de 16,8 meses. La mortalidad total es del 11,3 % en la rama TRC y del 15,4% en la rama TMO. La OR global es del 0,72 (0,64 – 0,81), con RR=0,76, reducción relativa del riesgo (RRR)=24%, reducción absoluta del riesgo (RAR)=4,06%. Y la estimación del número necesario para tratar (NNT) es de 26 (intervalo de confianza al 95% 20-37). Es decir, se evita una

muerte en ese seguimiento de 21,15 meses por cada 26 implantes de dispositivo con función TRC (hasta 37 implantes “en el peor de los casos”).

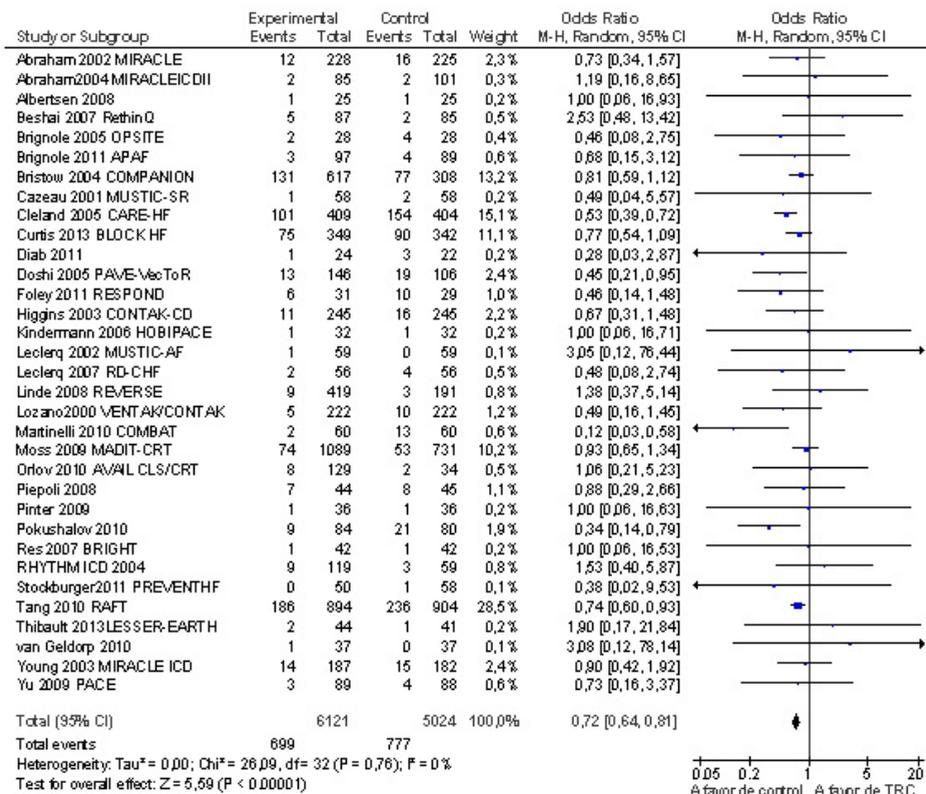


Figura 5. Comparación de mortalidad en estudios con TRC (en sus distintas combinaciones) versus TMO o TRC inactivo.

Nº de estudios incluidos:	30	Grupo experimental		
		Evento	No evento	Total
2000 Lozano VENTAK	1	5	217,0	222
2001 Cazeau MUSTIC SR	2	1	57,0	58
2002 Abraham MIRACLE	3	12	216,0	228
2002 Leclerq MUSTIC SR+AF	4	2	115,0	117
2003 Higgins CONTAK CD	5	11	234,0	245
2003 RHYTHM	6	9	110,0	119
2003 Young MIRACLE ICD	7	14	173,0	187
2004 Abraham MIRACLE ICD II	8	2	83,0	85
2004 Bristow COMPANION	9	131	486,0	617
2005 Brignole OPSITE	#	3	94,0	97
2005 Cleland CARE HF	#	101	308,0	409
2005 Doshi PAVE VecToR	#	13	133,0	146
2007 Beshai RethinQ	#	5	82,0	87
2007 Leclerq RD CHF	#	2	54,0	56
2007 Res BRIGHT	#	1	41,0	42
2008 Albertsen	#	1	24,0	25
2008 Linde REVERSE	#	9	410,0	419
2008 Piepoli	#	1	35,0	36
2009 Moss MADIT CRT	#	74	1.015,0	1.089
2009 Pinter	#	1	35,0	36
2009 Yu PACE	#	3	86,0	89
2010 Martinelli COMBAT	#	2	58,0	60
2010 Orlov AVAIL CLS/CRT	#	8,0	121,0	129,0
2010 Pokushalov	#	9,0	75,0	84,0
2010 Tang RAFT	#	186,0	708,0	894,0
2011 Brignole APAF	#	3,0	94,0	97,0
2011 Diab	#	1,0	23,0	24,0
2011 Foley RESPOND	#	6,0	25,0	31,0
2013 Curtis BLOCK	#	75,0	274,0	349,0
2013 Thibault LESSER EARTH	#	2,0	42,0	44,0
Total:		693,0	5.428,0	6.121,0
Tasa de eventos:		11,32%		
Q de heterogeneidad:		24,14	con	29 g.l.
p:		0,72216		
			IC 95%	
I²:		-20%	0% a 29%	
23/03/2014 10:43				

Grupo control			OR	IC 95%	z	p	Peso (%)
Evento	No evento	Total					
10	212,0	222	0,49	0,16 a 1,45	1,29	0,19768	1,5
2	56,0	58	0,49	0,04 a 5,57	0,57	0,56619	0,3
16	209,0	225	0,73	0,34 a 1,57	0,81	0,41579	2,3
2	115,0	117	1,00	0,14 a 7,22	0,00	1,00000	0,3
16	229,0	245	0,67	0,31 a 1,48	0,98	0,32490	2,3
3	56,0	59	1,53	0,40 a 5,87	0,62	0,53737	0,6
15	167,0	182	0,90	0,42 a 1,92	0,27	0,78762	2,1
2	99,0	101	1,19	0,16 a 8,65	0,17	0,86158	0,3
77	231,0	308,0	0,81	0,59 a 1,12	1,29	0,19620	12,1
4	85,0	89,0	0,68	0,15 a 3,12	0,50	0,61782	0,6
154	250,0	404,0	0,53	0,39 a 0,72	4,10	0,00004	17,4
19	87,0	106,0	0,45	0,21 a 0,95	2,09	0,03700	3,0
2	83,0	85,0	2,53	0,48 #####	1,09	0,27530	0,3
4	52,0	56,0	0,48	0,08 a 2,74	0,82	0,41023	0,6
1	41,0	42,0	1,00	0,06 #####	0,00	1,00000	0,1
1	24,0	25,0	1,00	0,06 #####	0,00	1,00000	0,1
3	188,0	191,0	1,38	0,37 a 5,14	0,47	0,63534	0,6
1	35,0	36,0	1,00	0,06 #####	0,00	1,00000	0,1
53	678,0	731,0	0,93	0,65 a 1,34	0,37	0,70875	8,8
1	35,0	36,0	1,00	0,06 #####	0,00	1,00000	0,1
4	84,0	88,0	0,73	0,16 a 3,37	0,40	0,68953	0,6
13	47,0	60,0	0,12	0,03 a 0,58	2,65	0,00795	1,9
2,0	32,0	34,0	1,06	0,21 a 5,23	0,07	0,94500	0,4
21,0	59,0	80,0	0,34	0,14 a 0,79	2,50	0,01239	2,9
236,0	668,0	904,0	0,74	0,60 a 0,93	2,65	0,00812	27,7
4,0	85,0	89,0	0,68	0,15 a 3,12	0,50	0,61782	0,6
3,0	19,0	22,0	0,28	0,03 a 2,87	1,08	0,28073	0,4
10,0	19,0	29,0	0,46	0,14 a 1,48	1,31	0,19018	1,2
90,0	252,0	342,0	0,77	0,54 a 1,09	1,49	0,13737	10,6
1,0	40,0	41,0	1,90	0,17 #####	0,52	0,60463	0,1
770,0	4.237,0	5.007,0					
15,38%							

	OR	IC 95%	z	p
Pooled odds-ratio (Mantel-Haenszel):	0,71	0,63 a 0,80	5,76	0,00000
		IC 95%		
Tasa basal de eventos:	15,00%	NNT: 26	21 a 38	
Índice de tolerancia de Rosenthal:	273			

Figura 6. Cálculo de RRR, RAR y NNT en la comparación TRC “on” versus TRC “off”.

6.1.1.1.1. Metaanálisis acumulado

El metaanálisis acumulado en el tiempo de los mismos trabajos (listado de STATA figura O del Apéndice y figura 7) muestra que a partir del año 2005, con los trabajos publicados, se obtiene un valor de OR acumulado menor de 1 de forma significativa. Todos los trabajos posteriores no varían esa tendencia, y sólo modifican mínimamente esa estimación de disminución de mortalidad. Aunque hay que mencionar que algunos trabajos recientes (RAFT**54, RESPOND**21, PACE**58) se dirigen a subpoblaciones concretas (NYHA II, QRS < 0,12 s, función sistólica normal con indicación de MP definitivo).

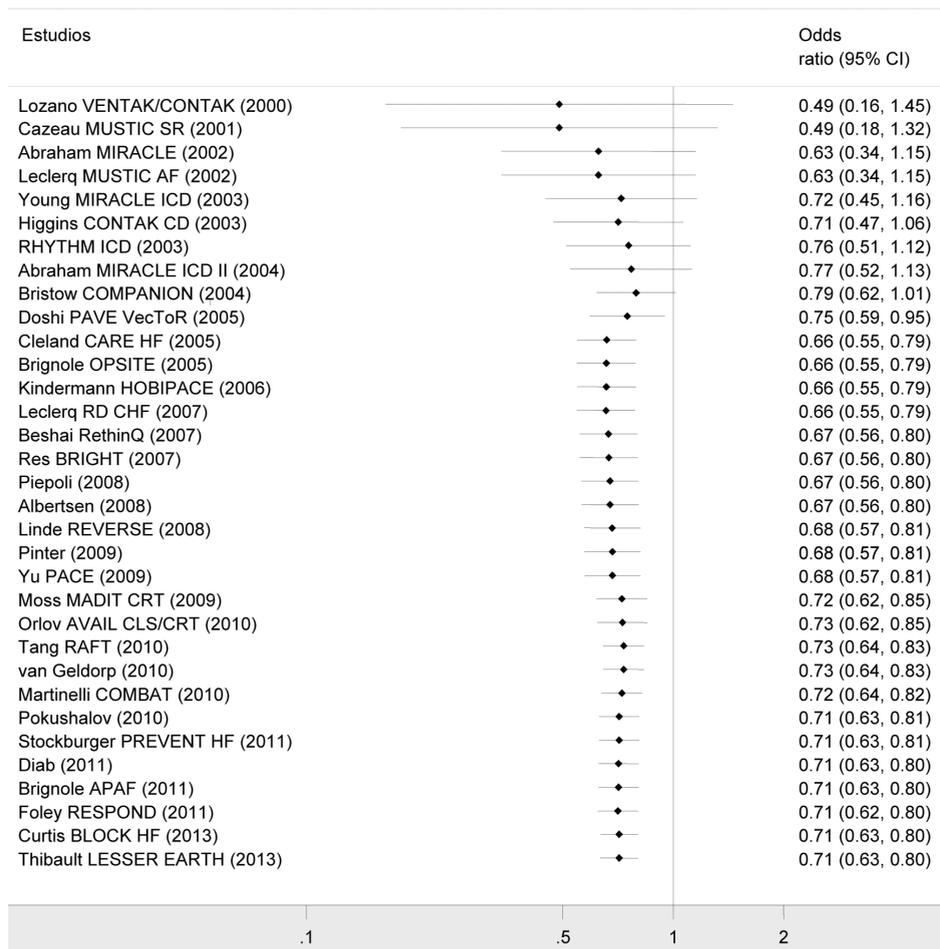


Figura 7. Metaanálisis acumulado de comparación de TRC “on” versus TRC “off”

6.1.1.1.2. Evaluación del sesgo de publicación

No todos los trabajos científicos tienen la misma probabilidad de ser publicados, y esta discriminación en la extensión del conocimiento derivado de los trabajos (o sesgo de publicación) puede tener relación con distintos motivos: popularidad /difusión del tema, patrocinio por una casa farmacéutica, idioma de población, etc; y también sentido del efecto logrado (se publican más los trabajos que confirman el beneficio de un tratamiento que los que muestran ausencia de beneficio) y grado de significación estadística del resultado. Debemos intentar hacer una búsqueda amplia y sin restricciones para intentar minimizar el riesgo de ese sesgo, aunque sólo con eso no podemos estar seguros de haberlo evitado.

La presencia de sesgo de publicación se puede valorar de varias formas:

- Gráfico de embudo (*funnel plot*)

Visualmente el “gráfico de embudo” (*funnel plot*) representa a los estudios como una nube de puntos cuyas coordenadas son la precisión de la estimación (error estándar del logaritmo de la OR, en ordenadas) y la estimación del efecto (logaritmo de la OR, en abscisas) (figura 8). Se observa una distribución aparentemente simétrica de los distintos estudios a ambos lados de la estimación global puntual del efecto (OR 0,72).

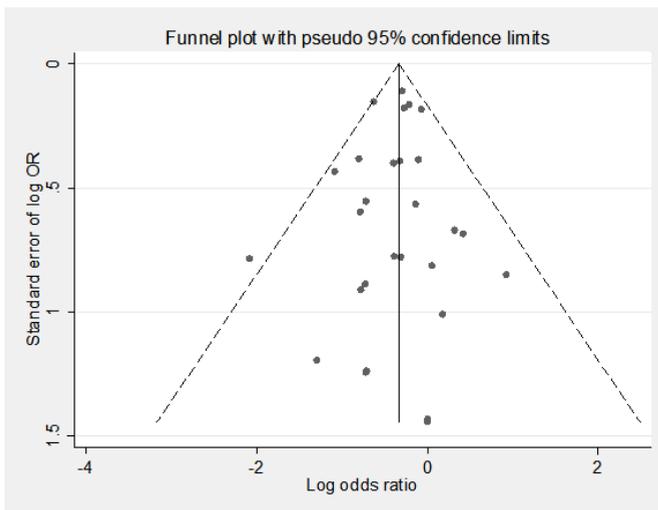


Figura 8. Gráfico de embudo (*funnel plot*) de estudios de comparación de TRC “on” versus TRC “off”

- Test de correlación de rangos de Begg

Otra forma más objetiva de evaluar el sesgo de publicación es la prueba de correlación de rangos de Begg. En ella se estudia la presencia de asociación entre las estimaciones de los efectos y sus varianzas. Si hay correlación entre ellas, el riesgo de sesgo es elevado. En nuestro caso (listado con SPSS):

Begg's test for small-study effects:

Rank correlation between standardized intervention effect and its standard error adj.

<i>Kendall's Score (P-Q)</i>	=	-14
<i>Std. Dev. of Score</i>	=	64.54
<i>Number of Studies</i>	=	33
<i>z</i>	=	-0.22
<i>Pr > z </i>	=	0.828
<i>z</i>	=	0.20 (continuity corrected)
<i>Pr > z </i>	=	0.840 (continuity corrected)

Los valores de TAU de correlación de rangos entre OR estandarizada y la varianza dan valores muy cercanos a cero (-0,22, p =0,82) lo que sugiere ausencia de sesgo de publicación. Al correlacionarlo con el nº de estudios (33) tampoco presenta un valor estadísticamente significativo (TAU 0,20 con p 0,84). Este resultado parece indicar la ausencia de sesgo de publicación. Sin embargo el problema de esta prueba es su poca potencia estadística, sobre todo cuando el número de estudios primarios es bajo.

- Método de Egger

Una segunda manera gráfica de evaluar el sesgo de publicación, más específica que la de Begg, es mediante el método gráfico de Egger. Se trata de representar gráficamente la recta de regresión entre la medida estandarizada del efecto (cociente entre valor de magnitud del efecto y su error estándar, variable dependiente) y la precisión de los estudios (inverso del error estándar de la

medida del efecto, variable independiente). Cuando no hay sesgo de publicación, la recta de regresión se origina en el cero del eje Y, y cuanto más se aleje de cero, mayor evidencia de sesgo de publicación; además su pendiente (lnOR) es el valor real de la magnitud del efecto. En nuestro metaanálisis (figura 9) la recta de regresión lineal pasa por el origen de coordenadas; por lo tanto se confirma la ausencia de sesgo de publicación.

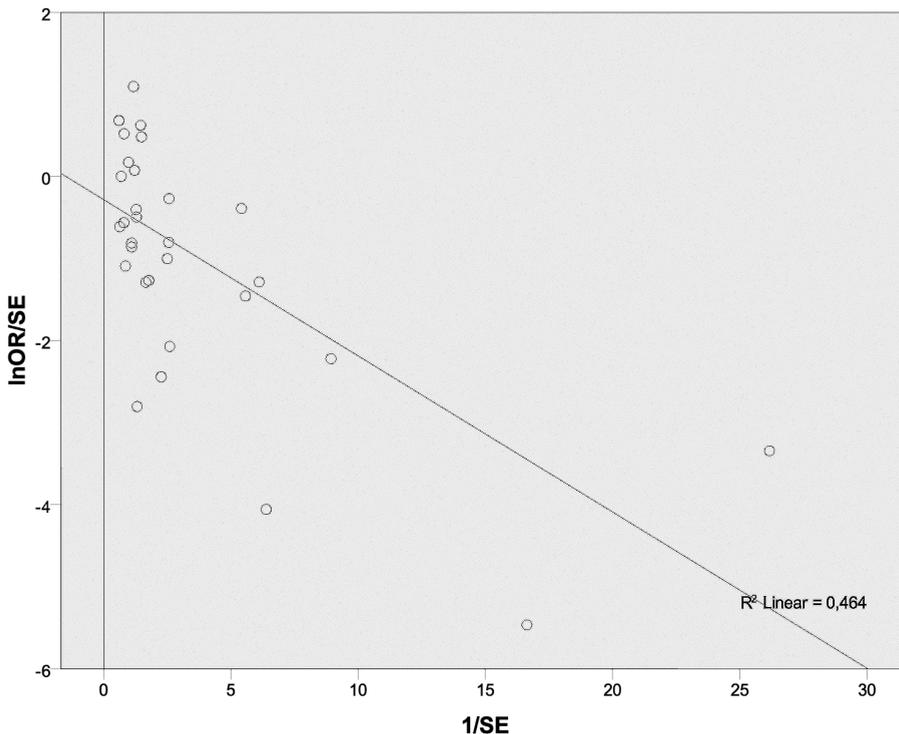


Figura 9. Gráfico de Egger

- Cálculo del número de estudios no publicados: índice de Rosenthal y método de Glesser - Olkin.

Un aspecto complementario en la valoración del sesgo de publicación es el cálculo del número de estudios no publicados, es decir, el número de trabajos que deberíamos encontrar para cambiar de forma significativa la tendencia de nuestro resultado final. Hay dos métodos aceptados.

El índice de Rosenthal se construye a partir del nivel de significación estadística “p” de los estudios incluidos en el metaanálisis, y es el número adicional de estudios no significativos necesarios para que la significación encontrada desaparezca. En nuestro caso (figura 10, tabla de Excel) el valor es elevado (273), y por tanto, muy improbable.

1.29	1,29				
0.57	0,57				
0.81	0,81				
0.00	0				
0.98	0,98				
0.62	0,62				
0.27	0,27				
0.17	0,17				
1.29	1,29				
0.50	0,5				
4.10	4,1				
2.09	2,09				
1.09	1,09				
0.82	0,82				
0.00	0				
0.00	0				
0.47	0,47				
0.00	0				
0.37	0,37				
0.00	0				
0.40	0,4				
2.65	2,65				
0.07	0,07				
2.50	2,5				
2.65	2,65				
0.50	0,5				
1.08	1,08				
1.31	1,31				
1.49	1,49				
0.52	0,52				
	28,61	28.61 **2 = 818.53			
		818.53 / 2.706 - 30 =	272,48	273	

Figura 10. Cálculo del índice de Rosenthal

La segunda forma de evaluar ese número de estudios no publicados es el método de Glesser Olkin. En este método se tienen en cuenta los ensayos encontrados, que se ordenan según el valor de significación de p. En nuestro caso (tabla de Excel de calculadora de metaanálisis de J Primo, figura 11) se encuentra una estimación puntual de estudios no encontrados (de 78) pero con una estimación del límite inferior del intervalo de confianza negativo (-24), que se interpreta como ausencia de sesgo de publicación.

MÉTODO DE GLESSER-OLKIN PARA EL CÁLCULO DEL NÚMERO DE ESTUDIOS NO PUBLICADOS				
m	5	Nº de estudios con valores más significativos		
p _m	0,03700	Valor p del estudio m (ordenar en sentido creciente los valores p y elegir el punto de corte)		
k	30	Nº de estudios localizados		
N	78	Nº estimado de estudios no publicados		$N = [(m - 1) / p_m] - k$
Límite inferior del IC 95%. Se estima aplicando el siguiente proceso iterativo: $N_L = q - k + m$				
Siendo q el menor número entero positivo ($q \geq 0$) que cumple la condición: $F_{2m;2(q+1);\alpha} < [(q+1)(1-p_m)] / (m \times p_m)$				
donde $F_{2m;2(q+1);\alpha}$ es el percentil α de la distribución F de Snedecor con $\alpha=0,05$, $gl_1=2m$ y $gl_2=2(q+1)$ grados de libertad.				
gl ₁	q	gl ₂	F de Snedecor	$[(q+1)(1-p_m)] / (m \times p_m)$
10	1	4	7,09	10,41
N _L :		-24		

Figura 11. Método de Glesser Olkin

6.1.1.1.3. Evaluación de la heterogeneidad estadística

Para hacer un metaanálisis, es preciso que la variabilidad entre los ensayos que queremos combinar sea la menor posible. Por lo tanto, antes de confeccionar un resultado combinado, debemos valorar distintos aspectos de esos estudios como las diferencias entre los tratamientos, la variabilidad de las poblaciones, las diferencias entre los diseños, etc, y ello nos permitirá decidir hasta qué punto los resultados que provienen de distintos estudios pueden ser resumidos en una única medida (“mezclarchurras con merinas”).

La prueba inicial para valorar la heterogeneidad es la Q de Cochran (o Chi², como se refleja en la figura 3). Nuestra hipótesis nula planteada es que las diferencias encontradas se deben al azar; la presencia de una p significativa nos

induce a rechazar esa hipótesis nula, o sea, que las diferencias encontradas no se deben al azar. Pese a su sencillez de cálculo, es de baja potencia (sobre todo con un número bajo de ensayos incluidos); tampoco cuantifica ni da razones de heterogeneidad; y en general es conservadora y puede haber un error tipo II, o sea, la falta de heterogeneidad estadística no se puede considerar evidencia de homogeneidad. Puede ser nuestro caso, con un valor de Q (Chi^2) de 26,09, con 32 grados de libertad equivale a una p no significativa ($0,76 > 0,05$).

El siguiente estadístico calculado, I^2 , pretende estimar la variabilidad entre estudios respecto a la variabilidad total; o dicho de otra manera, la proporción entre la variabilidad por diferencias reales entre los estimadores usados y la variabilidad debida al azar. Complementa a la Q de Cochran. El valor que nos da (0 %, figura 5) es indicativo de heterogeneidad estadística baja. Sin embargo, adolece esta segunda prueba también de falta de potencia estadística, es decir, que el no poder demostrar heterogeneidad no quiere decir que los ensayos sean homogéneos.

Debido a estas limitaciones, estas pruebas deben complementarse con alguna representación gráfica que permita una inspección visual de la magnitud de la variabilidad entre estudios. Las más utilizadas son el gráfico de Galbraith, aplicable a cualquier tipo de estudio (observacional y experimental) y el de L'Abbé, aplicable sólo a metaanálisis de ensayos clínicos.

- Gráfico de Galbraith

El gráfico radial o de Galbraith representa la precisión de cada estudio $-1/SE$ ($\ln OR$), inverso del error estándar del logaritmo neperiano de la OR - frente al efecto estandarizado $-\ln OR/SE$ ($\ln OR$)-, junto con la recta de regresión ajustada a estos puntos y una banda de confianza. Los estudios que caen fuera de esa banda contribuyen más a la heterogeneidad. La posición de los estudios en el eje de abscisas permite visualmente identificar aquellos con mayor peso en el metaanálisis. Se prueba si la ordenada en el origen es distinta de 0 de forma

estadísticamente significativa ($p < 0,1$); si la recta de tendencia pasa por ese origen -la coordenada (0,0) – la heterogeneidad es poco probable. Es de nuevo nuestro caso (figura 12). Hemos representado con STATA un gráfico análogo, el de Harbord, donde Z es el coeficiente de eficiencia, V es la varianza de ese coeficiente y $\text{sqrt}(V)$ es su error estándar.

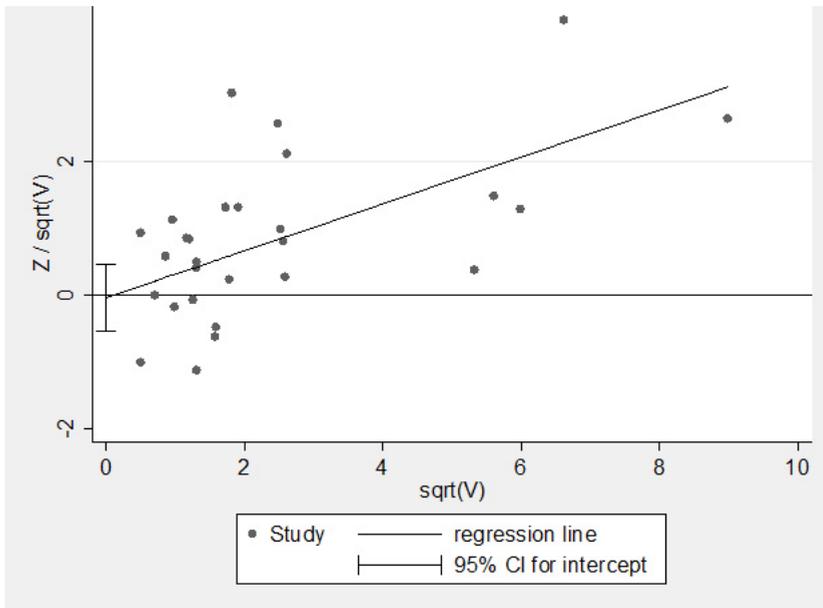


Figura 12. Gráfico de Galbraith modificado (Harbord)

- Gráfico de L'Abbé

Representa la tasa de eventos del grupo tratamiento frente a la tasa del grupo control, con el área de estimación del efecto de cada estudio directamente proporcional a su tamaño muestral N . Este gráfico sólo se construye cuando la variable resultado es binaria. En nuestro caso (figura 13) se representa en ordenadas la tasa de eventos en el grupo TRC y la tasa de eventos en el grupo control/TMO, con un número importante de estudios con un cociente de tasa de eventos en ambos grupos cercanos a 1, y con otros estudios (son 11) con una tasa de eventos claramente mayor en la rama control (es decir, con “efecto protector” de mortalidad en la rama TRC). No parece haber visualmente estudios

muy alejados de esa nube de puntos principal ni de la bisectriz con un efecto más o menos equivalente de ambos tratamientos.

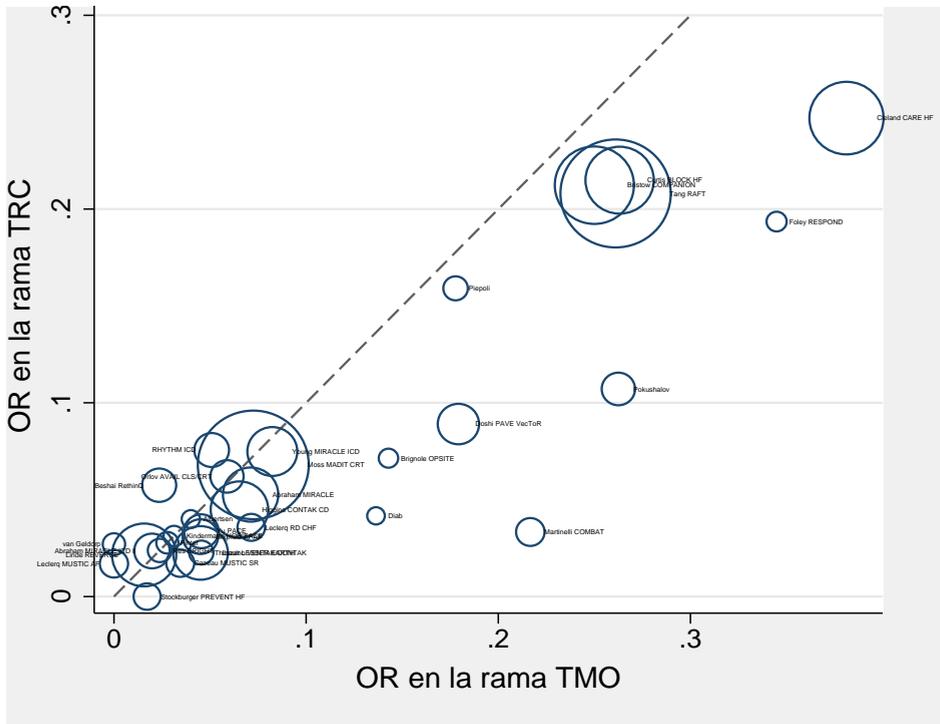


Figura 13. Gráfico de L'Abbé

6.1.1.1.4. Evaluación de la heterogeneidad clínica. Análisis de sensibilidad y análisis de subgrupos

El siguiente paso es valorar la teórica heterogeneidad clínica de nuestros resultados. De nuevo, podemos realizar ese cometido de distintas formas.

La primera opción es, pese a la heterogeneidad, combinar todos los datos y obtener una medida resumen, y calcular luego medidas de variabilidad entre ensayos.

Otra opción, “menos agradecida”, es no dar una estimación combinada,

aduciendo que los ensayos son demasiado distintos para justificar esta medida conjunta.

La opción más sencilla es el análisis de sensibilidad. Se suele realizar en metaanálisis con un número de estudios incluidos reducido, pero con heterogeneidad estadística (Q o I^2) elevada. Se trata de retirar del cálculo global a algún estudio individual que puede justificar esa heterogeneidad (por diferencias metodológicas, o por un resultado obtenido algo dispar del resto de trabajos), y comprobar si la nueva estimación de efecto es diferente y con una menor heterogeneidad estadística que la estimación inicial. En esta primera evaluación, con 33 ensayos disponibles, es algo que se antoja complicado de realizar. En posteriores análisis de subgrupos si se usará esta opción.

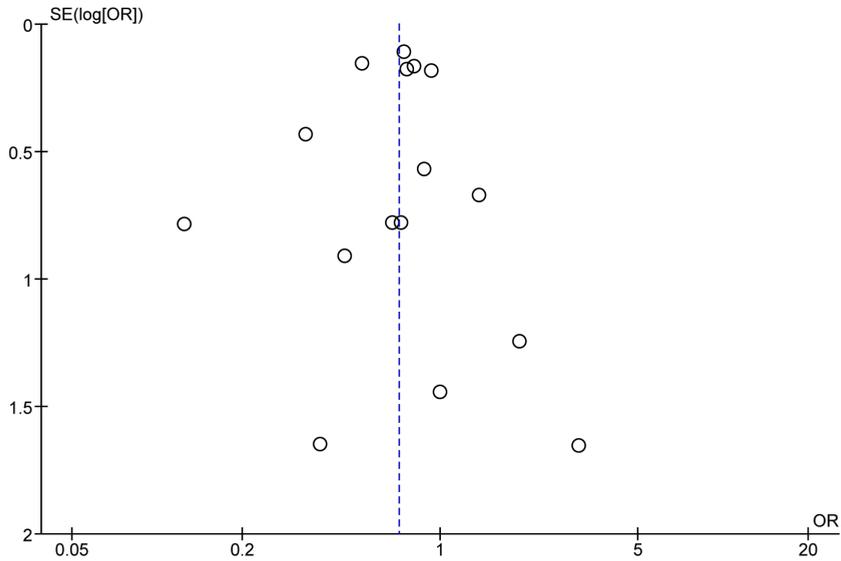
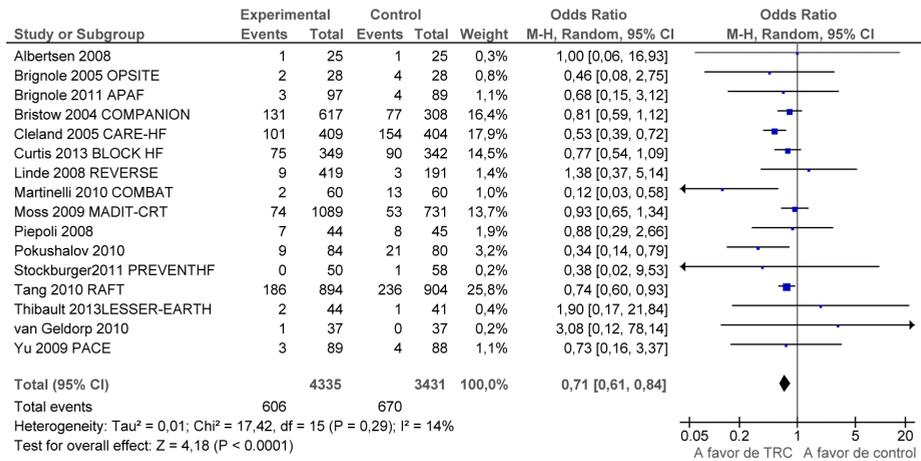
Y finalmente, otra opción es realizar análisis estratificado o de subgrupos. Se trata de clasificar a los ensayos en función de variables distintivas –que suelen ser dicotómicas- que pueden tener repercusión en el resultado final, medir los estimadores de cada grupo por separado y compararlos, tanto visualmente como estadísticamente con el índice I^2 para valorar cómo influyen en el resultado final. Cuando la variable explicativa de esa heterogeneidad es continua, se puede realizar una metarregresión; es decir, construir un modelo de regresión en el que expliquemos nuestra variable dependiente (el resultado medido, OR, o incluso RAR) en función de nuestra variable independiente explicativa continua.

- Duración del seguimiento

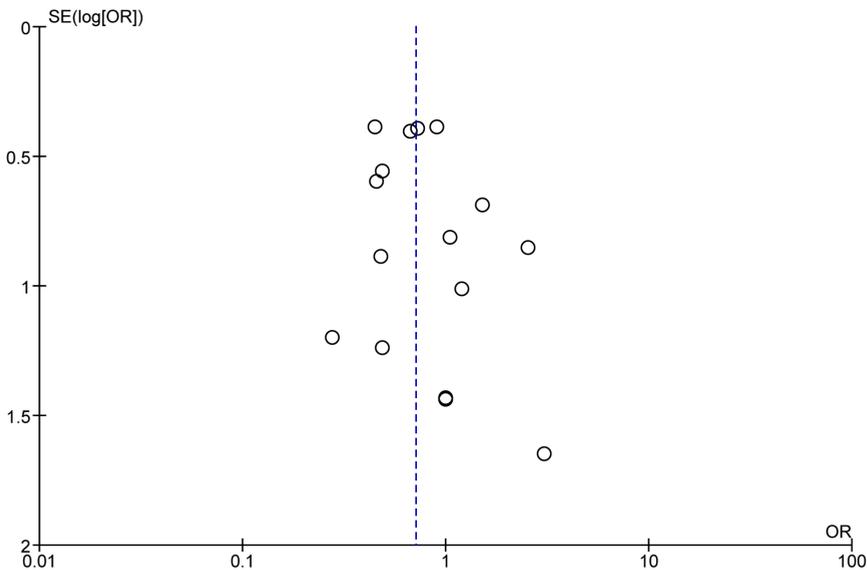
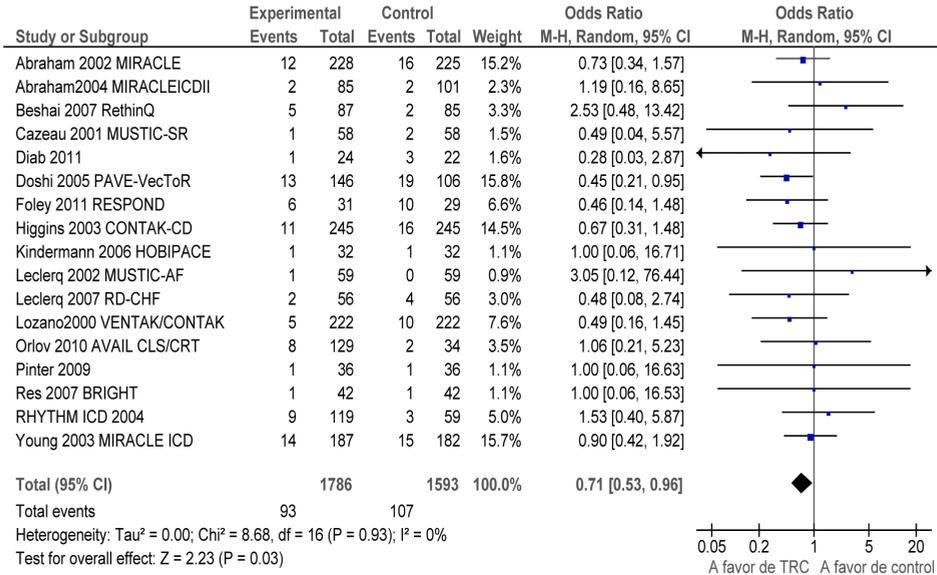
La primera variable de comparación por análisis de subgrupos es la duración del seguimiento clínico. Consideramos un trabajo de larga duración si su periodo de seguimiento es de al menos 12 meses; los trabajos con seguimiento menor los consideramos de corta duración. Las figuras 14 y 15 muestran la estimación conjunta y el *funnel plot* de los estudios en el análisis de subgrupo de los estudios de larga duración; la tasa de eventos en la rama TRC es del 14,24% y del 20,05% en la rama control; estos datos se traducen en una OR de 0,71 (0,61 – 0,84),

una estimación puntual del RR de 0,77 (o dicho de otro modo, una reducción relativa de riesgo del 23%), una RAR del 5,81% y un NNT de 21 (16-31) en un seguimiento medio de 27,95 meses. Las siguientes figuras, 16 y 17, muestran el estudio correspondiente a los estudios de corta duración; la tasa de eventos en la rama TRC es del 5,33%, y en la rama control es del 6,98%, lo que supone una OR puntual similar, aunque con un intervalo de confianza más disperso -0,71 (0,53 – 0,96) -, una estimación puntual del RR de 0,72 (es decir, una reducción relativa de riesgo del 28%), una RAR de 1,65% y unos valores “menos buenos” de NNT - 52 (32 – 289) – durante un seguimiento medio de 5,50 meses. La explicación de este galimatías numérico es sencillo: pese a una estimación puntual de OR similar (los OR y RR son estimaciones relativas) en ambos grupos, las estimaciones de NNT son mucho mejores cuanto mayor es el seguimiento del trabajo. Dicho de otra forma, estos dispositivos son más eficaces en el seguimiento a largo plazo.

La comparación de ambos tipos de trabajos es favorable a los de larga duración, con una heterogeneidad estadísticamente significativa (p 0,032). Hasta un 17% de la variabilidad de mortalidad puede depender de la mayor o menor duración del estudio.



Figuras 14 y 15. Forest plot y funnel plot de mortalidad en estudios de larga duración (≥ 12 meses)



Figuras 16 y 17. Forest y funnel plot de mortalidad en estudios de corta duración (< 12 meses)

Un enfoque matemático alternativo a estos resultados es evaluar la eficacia del trabajo en función de la duración del seguimiento con una metarregresión. La figura 18 muestra una relación de pendiente positiva entre el efecto (RAR) y el seguimiento –aunque con un efecto no estadísticamente significativo–; en esta

última gráfica la estimación puntual de la reducción absoluta de riesgo a los 40 meses es de aproximadamente 0,13, lo que corresponde a un NNT en torno a 8. (El listado STATA se adjunta en el Apéndice, figura P). La figura Q del Apéndice muestra la relación del parámetro relativo (logOR) frente al seguimiento del estudio en meses; la relación de ambas variables se describe con una línea más horizontal.

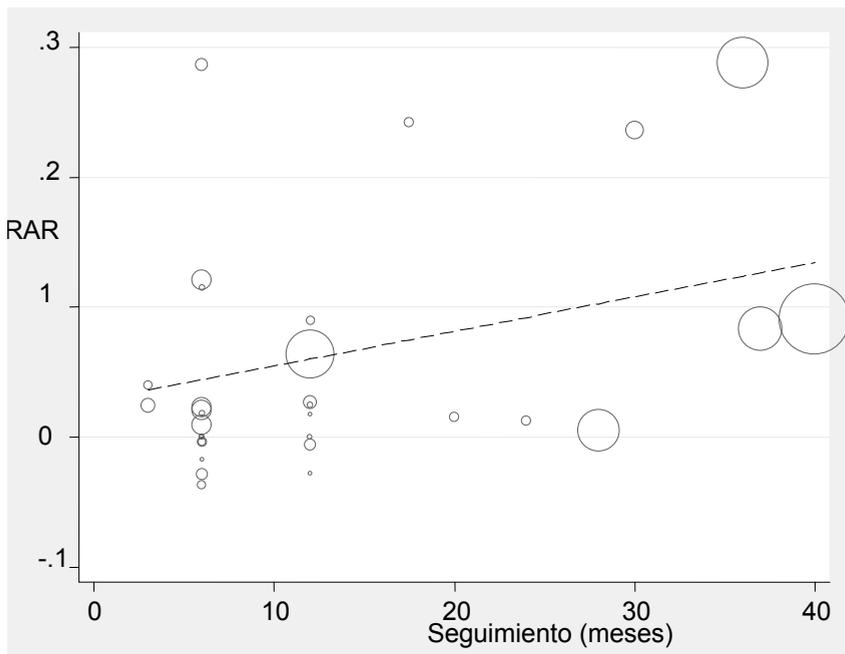


Figura 18. Nube de puntos de metarregresión sobre relación entre la reducción absoluta de riesgo (RAR) de cada estudio y el periodo de seguimiento

- Año de publicación del estudio

Un enfoque estadístico interesante, y complementario al metaanálisis acumulado ya descrito, es evaluar el efecto del tratamiento en función del año de publicación. Para ello realizamos una metarregresión, siendo la variable en ordenadas el efecto (relativo $-\log\text{OR}$ - o absoluto $-\text{RAR}$ -) y la variable en abscisas el año de publicación. El listado de STATA es la figura R del Apéndice. La representación gráfica entre $\log\text{OR}$ y año de publicación está en la figura S

del Apéndice. La relación entre la RAR y el año de publicación está representada en la figura 19. Se puede extraer como conclusión que no hay relación estadística entre los 2 pares de variables, y la pendiente en ambos casos no es significativamente distinta de 0.

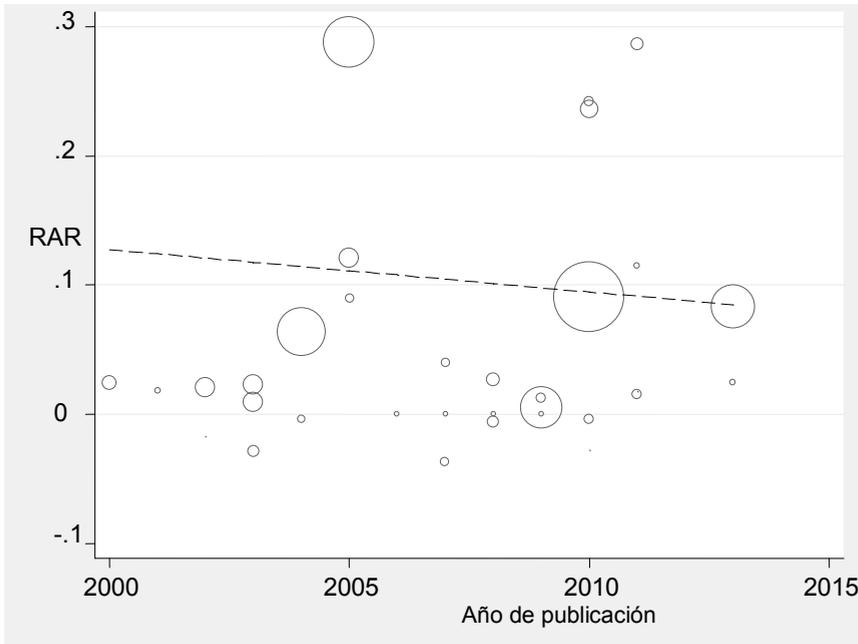


Figura 19. Gráfico de nube de puntos (metarregresión) sobre la relación entre la magnitud del efecto en términos absolutos (RAR) en función del año de publicación.

- Calidad metodológica

Una comparación que se antoja obligada en estos trabajos es la valoración por separado de trabajos con mejor calidad metodológica frente a otros con algo menor rigor metodológico, y por tanto, más sujetos a sesgo. Las figuras 20 - 23 presentan visualmente los resultados desagregados de estos 2 grupos. Los trabajos de mejor calidad evaluados de forma conjunta dan una OR 0,80 (0,61-1,06) con unas probabilidades de evento en cada rama de 9,83% y 11,66%, con una RRR de 15,69%, una RAR de 1,83% y un NNT calculado a partir de esa estimación puntual de 49 (25-172) durante un seguimiento de 17,10 meses; al ser el intervalo de confianza un valor > 1 , el valor de NNT correspondiente será

infinito. Para trabajos de peor calidad tenemos unas estimaciones mejores: OR 0,70 (0,61-0,79), con un riesgo de evento en cada rama de 12,12 y 17,29%, una RRR de 29,90%, una RAR de 5,17% y un NNT estimado de 22 (17-32) durante un seguimiento medio de 22,24 meses. La comparación de estudios de buena y mala calidad por metaanálisis arroja un resultado no significativo (p 0,174), con una variabilidad del resultado medido (mortalidad) explicable en un porcentaje bajo (5,6%) por la calidad de los estudios. Visualmente, no se aprecia un sesgo de publicación evidente en ninguno de ambos subgrupos de trabajos.

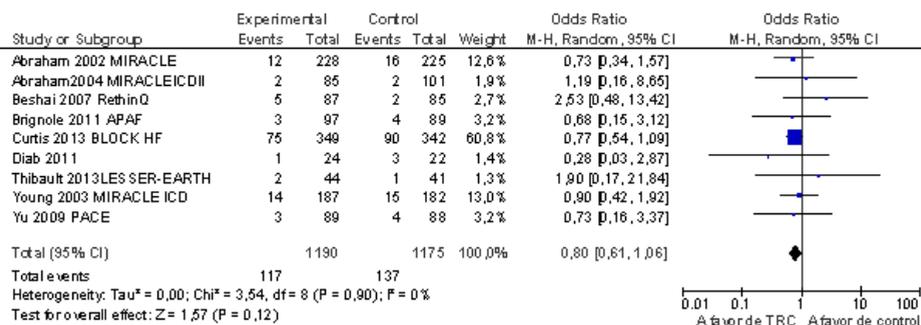


Figura 20. Mortalidad en estudios de buena calidad (puntuación Cochrane >= 3 puntos)

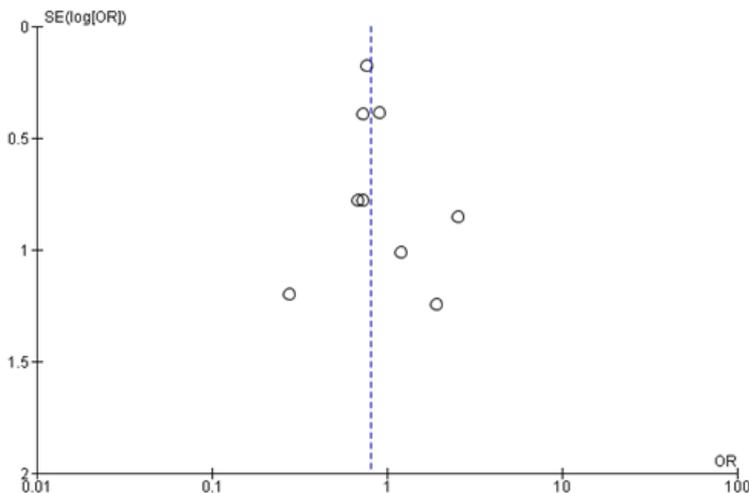


Figura 21. Funnel plot de estudios de buena calidad

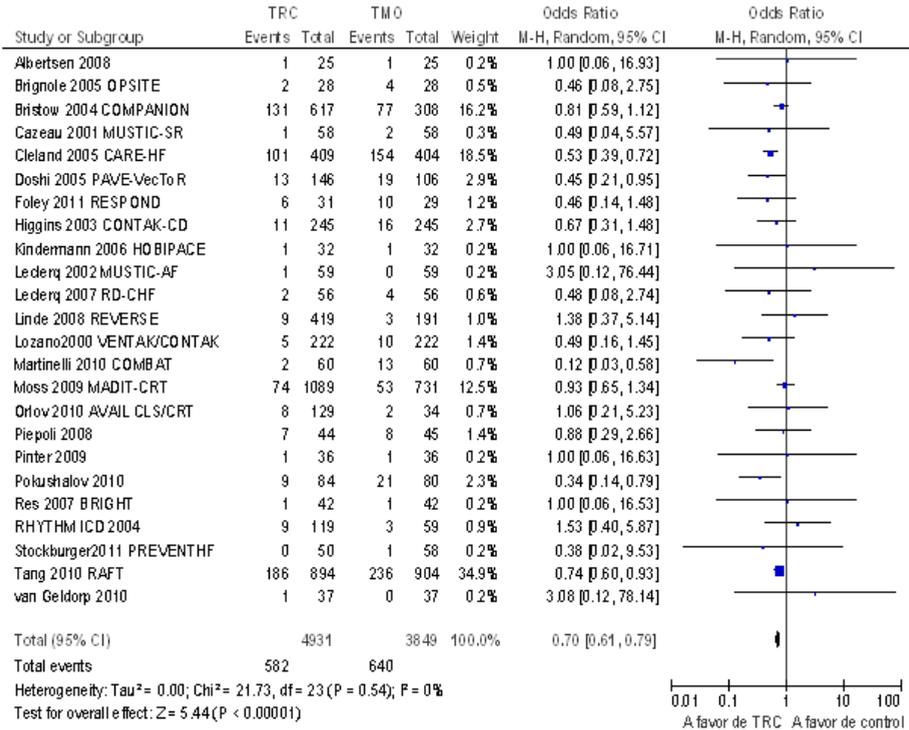


Figura 22. Mortalidad en estudios de mala calidad (puntuación Cochrane < 3 puntos)

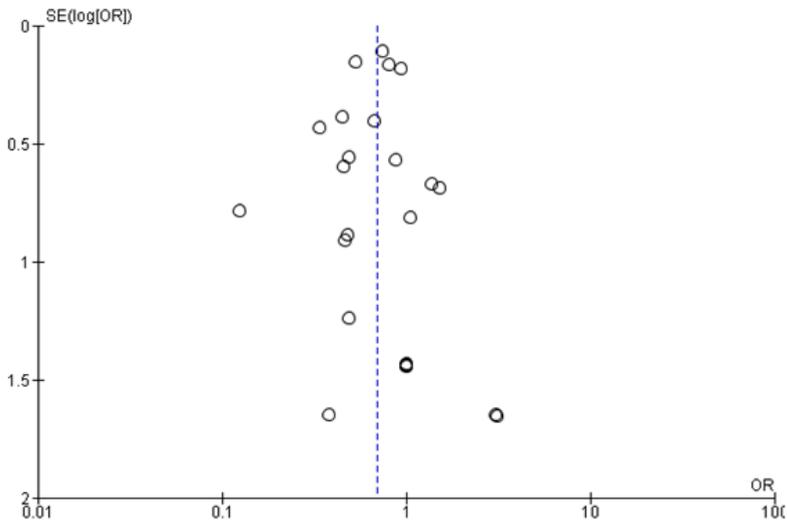


Figura 23. Funnel plot de estudios de mala calidad

Si valoramos esa calidad metodológica como una variable continua, podemos evaluarla con los datos de nuestros trabajos mediante una metarregresión. La figura 24 muestra la relación entre la variable de efecto (RAR) en ordenadas, y la calidad metodológica en abscisas (el listado de STATA se muestra en la figura T del Apéndice). Se observa una nube de puntos, con una línea de tendencia de pendiente negativa, es decir, los efectos mayores (RAR más alejado de 0) se dan en estudios con menor calidad (puntuación -2). Una estimación puntual extrema de $RAR = 0,2$ (dicho de otra forma, NNT de 5) corresponde a una mala calidad del trabajo (-2). En el Apéndice (figura U) también se incluye el gráfico de nube de puntos de la metarregresión de la otra estimación absoluta del efecto (logOR) frente a la valoración de la calidad metodológica, con una tendencia en este caso positiva. De todos modos, en ninguna de las 2 regresiones se observa significación estadística; es decir, hay una tendencia “llamativa” pero sin importancia numérica (en el caso de logOR la p es de 0,087).

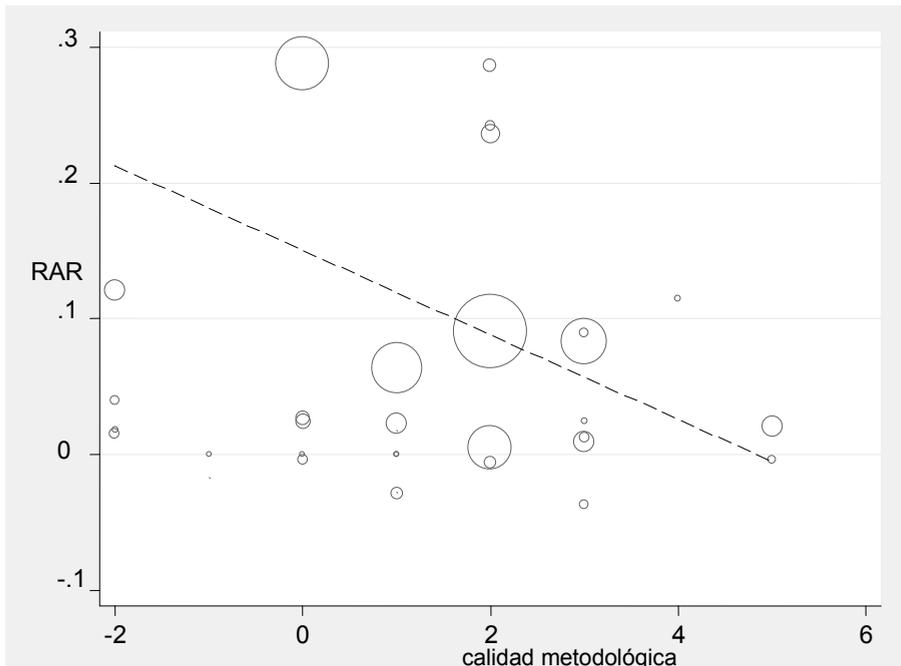


Figura 24. Gráfico de nube de puntos sobre la relación entre la RAR y la calidad metodológica

- Estudios de grupos cruzados versus grupos paralelos

Otro análisis de sensibilidad de interés en la evaluación de estos trabajos es la comparación de estudios cruzados, frente a no cruzados o de grupos paralelos. Los primeros suelen ser trabajos de corta duración con un número de eventos reducido, mientras los segundos deben ser largos y con mayor probabilidad de eventos. La comparación visual de ambos gráficos (figuras V y X del Apéndice) y los cálculos de RAR y NNT da resultados análogos.

Para los trabajos cruzados: OR 0,48 (0,25-0,89) con 2,81% de eventos en el grupo TRC, 7,03% de eventos en el grupo TMO, con una RRR del 60,02%, una RAR del 4,22% y una estimación de NNT de 24 (19-53) para un seguimiento medio de 6,79 meses. Para los trabajos de diseño no cruzado o de grupos paralelos tenemos estimaciones más ajustadas, con intervalos de confianza más estrechos (probablemente en relación a seguimientos más largos): OR 0,73 (0,65-0,82) con 12,47% de eventos en el grupo TRC, 16,95% en el grupo TMO, una RRR de 26,43%, una RAR de 4,48% y un NNT de 25 (19-38) durante un seguimiento medio de 22,86 meses.

La valoración de heterogeneidad entre ambas comparaciones da una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Hasta un 46% de la variabilidad de mortalidad depende del diseño del estudio, paralelo o cruzado.

- Implante tras aleatorización versus aleatorización tras implante

La primera variable de valoración por subgrupos es la relación temporal entre la aleatorización a una opción de tratamiento (TRC en sus distintas formas) u otra (TMO u TRC inactivo) y el implante. La opción más “recomendable” y “cercana a la realidad diaria” es la de implante tras aleatorización, ya que hay un número de pacientes (en torno al 10% según los trabajos) en los que no se puede completar el implante del dispositivo de TRC, quizá por una situación de gravedad basal mayor, y que no figuran en las estadísticas de los trabajos con la propuesta contraria, la de aleatorización tras implante (dicho de otro modo, la

opción de aleatorización tras implante puede sobreestimar el efecto potencial de la intervención). Sin embargo esta segunda posibilidad permite realizar un cegamiento del paciente y del clínico con garantías sobre el tipo de dispositivo. Este cegamiento es importante en medidas de efectos que pueden estar sujetas a subjetividad (calidad de vida, distancia recorrida, etc), pero no debe tener influencia sobre variables más duras como la mortalidad.

En nuestro trabajo obtenemos ese análisis de subgrupo para esa variable con las figuras 25 y 26. Los resultados en ambas comparaciones son favorables a TRC con resultados estadísticamente significativos. En los trabajos con implante tras aleatorización se obtiene una OR 0,68 (0,57-0,81), con probabilidades de evento de 15,62 y 21,79%, una RRR de 28,31%, una RAR de 6,17% y un NNT de 18 (14-27) durante un seguimiento medio de 28,20 meses. En los estudios con aleatorización tras el implante se observa una OR 0,79 (0,62-0,99), con una probabilidad de evento de 6,47 y 8,74%, una RRR de 25,97%, una RAR de 2,27% y una estimación de NNT de 52 (31-282) en un seguimiento medio de 12,35 meses. Según estos resultados, el beneficio mostrado en los estudios con implante tras aleatorización (teóricamente, con menos pérdidas de pacientes y “metodológicamente mejor”) es mayor. La fiabilidad de estos resultados también depende de que se realice análisis por intención de tratar (los pacientes se analizan en el grupo al que fueron asignados aleatoriamente, independientemente de que se lograra finalmente o no el implante de un dispositivo funcional). El aspecto del análisis por intención de tratar se describe de forma individual en cada estudio en un apartado anterior. La comparación de ambos resultados con el estadístico de heterogeneidad arroja una diferencia no significativa. Si realizamos los gráficos de chimenea de ambas opciones (figuras Y y Z del Apéndice) observamos que en la opción “más beneficiosa” (estudios con implante tras aleatorización) no hay estudios en el área derecha de la chimenea (estudios con un efecto “menos positivo”); por lo tanto, se desplaza el efecto global hacia un OR menor (un logOR más negativo, más a la izquierda).

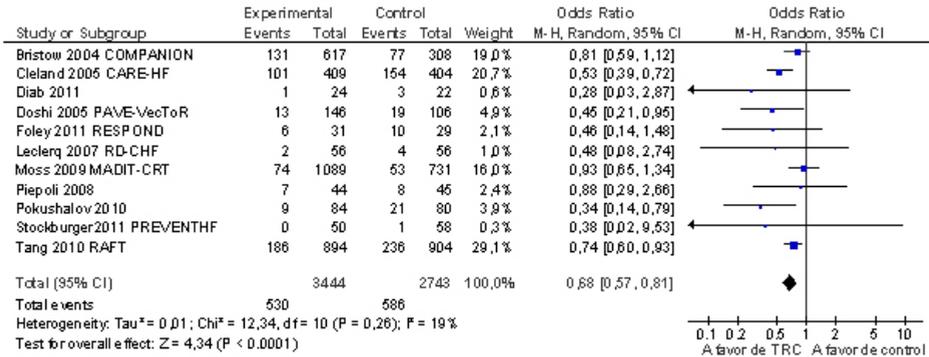


Figura 25. Mortalidad en estudios con implante tras aleatorización

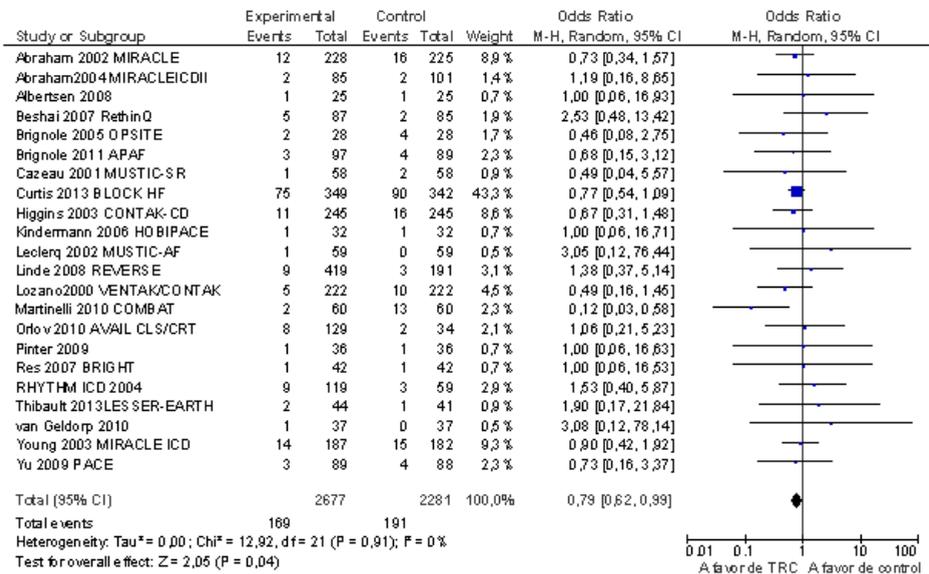


Figura 26. Mortalidad en estudios con aleatorización tras implante

- Estadio funcional NYHA

La siguiente variable para realizar análisis de subgrupos en la evaluación de la TRC es el estadio funcional leve-moderado (I-II) frente al avanzado (III-IV) (figuras 27 y 28). Los funnel plot se incluyen en el Apéndice (figuras AA y AB).

En la primera estimación (figura 27) se incluye el estudio de Tang**54 que incluye sólo un 20% de pacientes en estadio funcional III, aunque el restante 80% es de esa población con estadio funcional bajo. Las estimaciones puntuales en el primer caso son las siguientes: probabilidades de eventos en rama TRC y control 14,83 y 20,35%, con RRR 27,12%, OR 0,79 (0,68-0,93), RAR 5,52% y NNT 25 (16-72).

En el segundo caso (figura 28) nos encontramos probabilidades en rama TRC y control de 14,99 y 20,44%, con OR 0,64 (0,50-0,83), RRR 26,66%, RAR 5,45% y un NNT 16 (12-25). Si hacemos análisis de sensibilidad y quitamos del primer grupo de estudios el de Tang, el efecto deja de ser estadísticamente significativo: OR 0,86 (0,68-1,10). Por tanto, los valores comparativos de estudios avanzados de disnea son mejores que los obtenidos para estadios funcionales bajos, aunque con una sorprendentemente similar probabilidad de eventos en los estudios de ambos tipos de estadios (la tasa de eventos baja de forma sensible y se hace más “lógica” tras excluir los datos del estudio de Tang).

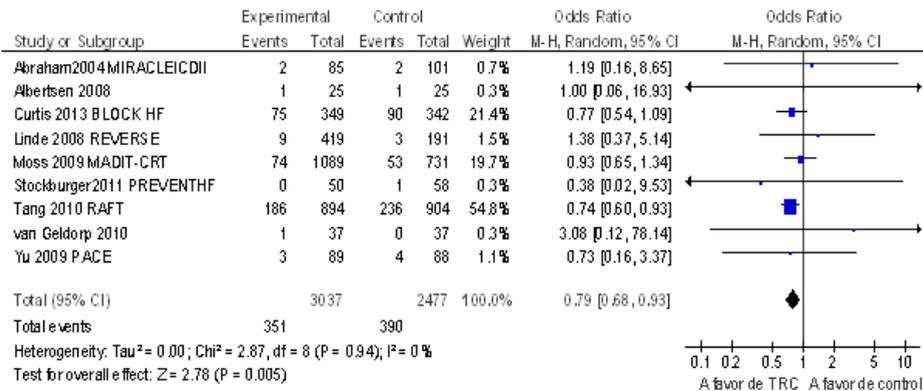


Figura 27. Comparación del efecto de TRC “on” versus TRC “off” sobre mortalidad en pacientes con estadio funcional leve (NYHA I-II)

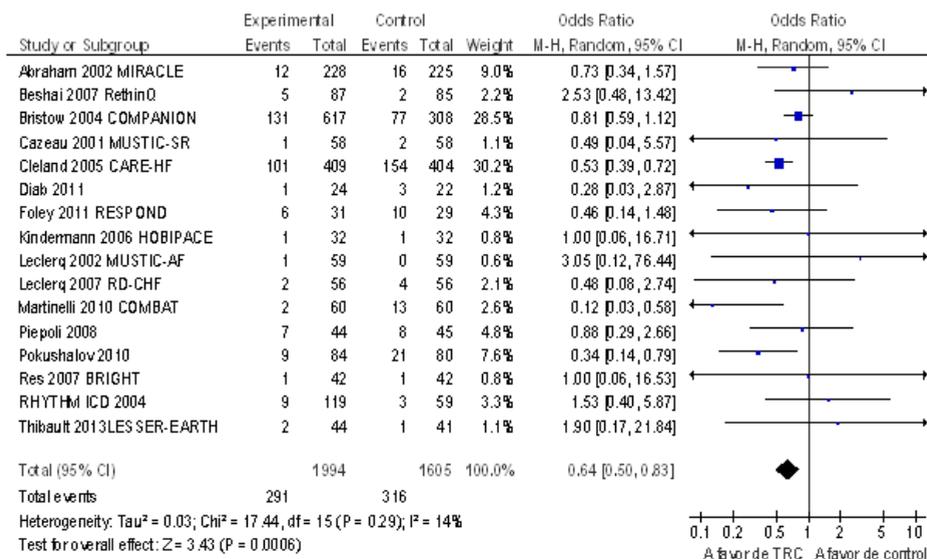


Figura 28. Comparación del efecto de TRC “on” versus TRC “off” sobre mortalidad en pacientes con estadio funcional avanzado (NYHA III-IV).

Cuando recogemos información conjunta de resultados de menos peso que la mortalidad, se obtiene información también interesante.

6.1.1.2. Hospitalización por IC

La figura 29 muestra los resultados de reingresos hospitalarios por fallo cardiaco en este grupo de estudios. Esta comparación global arroja unos resultados ligeramente mejores que los de mortalidad; probabilidad de eventos del 15,46% y 24,03% en ambas ramas, con OR 0,58 (0,48-0,70), RRR 35,66%, RAR 8,57% y NNT estimado de 13 (11-16) en un seguimiento medio de 25,11 meses.

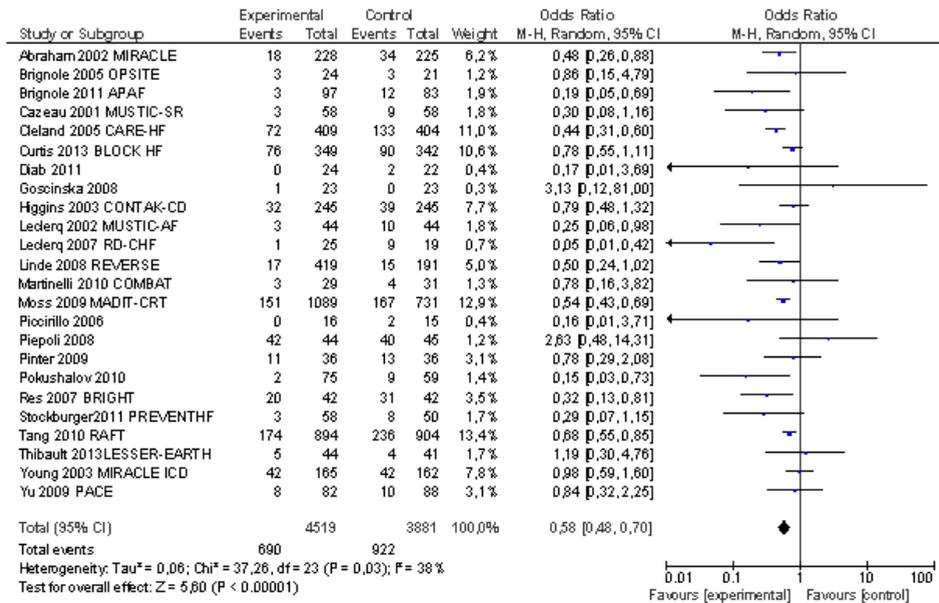


Figura 29. Comparación de reingresos hospitalarios por fallo cardiaco en pacientes con TRC “on” versus TRC “off”.

La comparación de estudios de duración larga frente a corta (con las definiciones aceptadas anteriormente) (figura 30 y 31) no arroja diferencias con esta estimación inicial global. En estudios de larga duración se aprecian valores de probabilidad de eventos en ambas ramas de 15,47 y 24,45%, OR 0,58 (0,47-0,73), RRR 36,72%, RAR 8,98% y una estimación de NNT de 12 (11-16) con un seguimiento medio de 29,25 meses. En estudios de corta duración se observan resultados superponibles o mínimamente peores, aunque con un tamaño muestral global menor: probabilidades de evento de 15,42 y 22,50%, OR 0,52 (0,34-0,79), RRR 31,47%, RAR 7,08% y una estimación de NNT de 14 (10-25) para un seguimiento corto promedio de 5,38 meses. Es decir, la mejoría en cuanto a ingresos hospitalarios por fallo cardiaco evitados es incluso previa a la mejoría observada en mortalidad, en los estudios de corta duración.

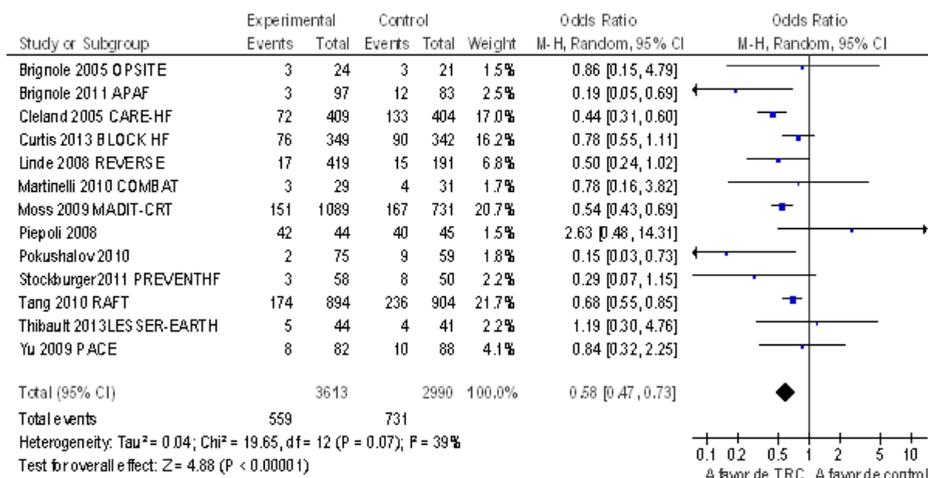


Figura 30. Análisis de subgrupo de reingresos hospitalarios por fallo cardiaco en estudios de larga duración

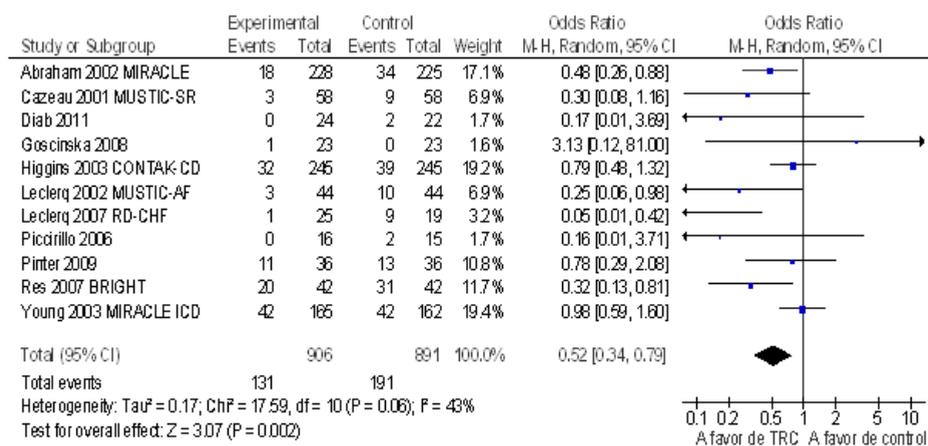


Figura 31. Análisis de subgrupo de reingresos hospitalarios por fallo cardiaco en estudios de corta duración

La comparación de estudios en función del estadio funcional previo para la disnea nos puede aportar un prisma de enfoque distinto. La figura 32 muestra los resultados de estudios con estadio NYHA poco avanzado. Las probabilidades de eventos en ambas ramas son de 12,77 y 20,68%, con un OR 0,61(0,49-0,76), una RRR 38,25%, una RAR 7,91% y una estimación de NNT de 15(11-21). La figura

siguiente (33) muestra los resultados correspondientes con estadio funcional NYHA III-IV. Las probabilidades de eventos en cada rama son mayores (18,72 y 27,58%), con un OR estimado mejor (0,52 (0,38-0,73)), una RRR de 32,12%, una RAR de 8,86% que permite estimar un NNT de 11 (9-15). Por tanto, la utilidad de la TRC para “evitar ingresos hospitalarios por fallo cardiaco” es algo mayor en estadios funcionales más avanzados (III – IV).

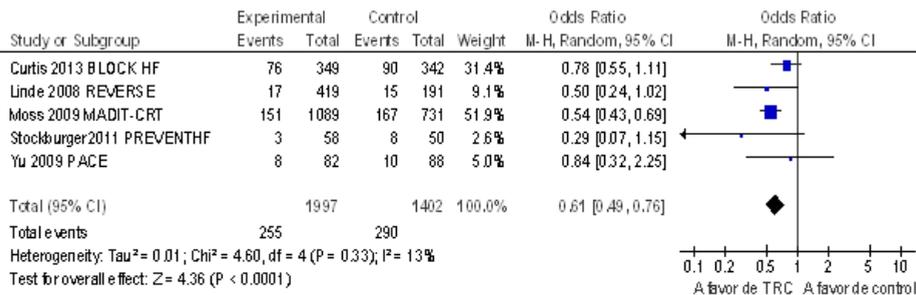


Figura 32. Valoración de reingreso hospitalario por fallo cardiaco en estudios con pacientes con estadio funcional poco avanzado NYHA I-II.

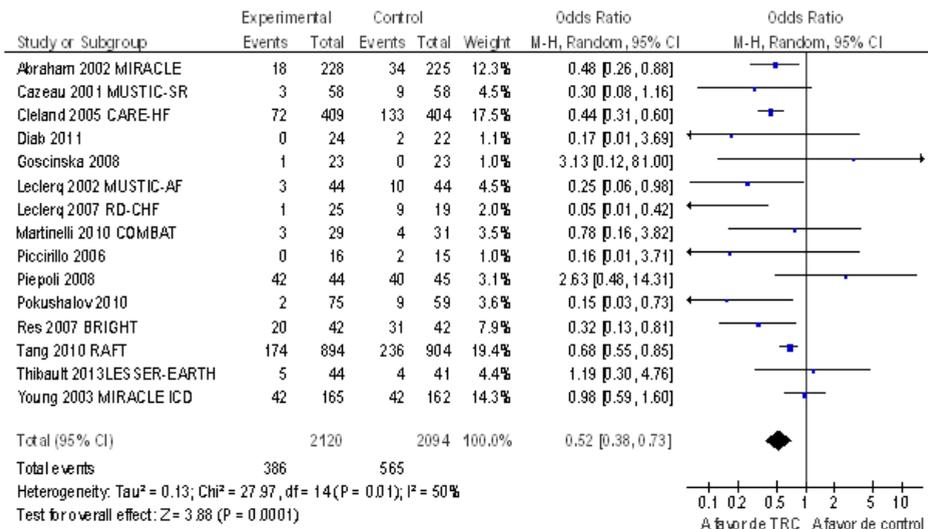


Figura 33. Reingreso hospitalario por fallo cardiaco en estudio de pacientes con estadio funcional avanzado NYHA III-IV.

6.1.1.3. Estadio funcional NYHA (como variable continua)

La valoración del estadio funcional final para la disnea NYHA como variable continua, expuesto como diferencia entre la medida final en el grupo TRC frente al grupo TMO, es otra variable de interés en estos pacientes. La evaluación global (figura 34) muestra una mejoría de estadio funcional de -0,45 (-0,61 a -0,29), es decir, “medio estadio funcional” en pacientes que tienen estadio funcional basal de entre 1,5 y 2,5, a lo largo de un seguimiento medio de 22,45 meses. Sin embargo, numéricamente ($I^2 = 76\%$) y gráficamente se observa una gran heterogeneidad en los resultados. Se realiza de nuevo análisis de subgrupos, valorando por una parte los estudios de larga duración y por otra los de corta duración. Los resultados están disponibles en las figuras 35 y 36. En resumen, los resultados en el grupo de estudios de larga duración son algo mejores (-0,49 (-0,66 , -0,33) durante 29,25 meses) que los de corta duración (-0,41 (-0,70, -0,11) para 5,38 meses), y también con un intervalo de confianza más estrecho por el mayor tamaño poblacional evaluado. Sin embargo en esas 2 estimaciones por subgrupo sigue existiendo una elevada heterogeneidad estadística (I^2 del 66 y 80%), probablemente por la población presumiblemente heterogénea de ambos grupos.

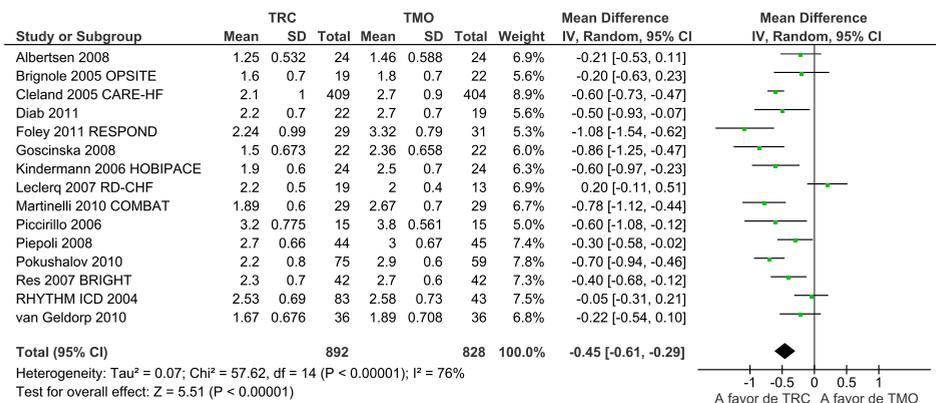


Figura 34. Evaluación del estadio funcional NYHA final como variable continua

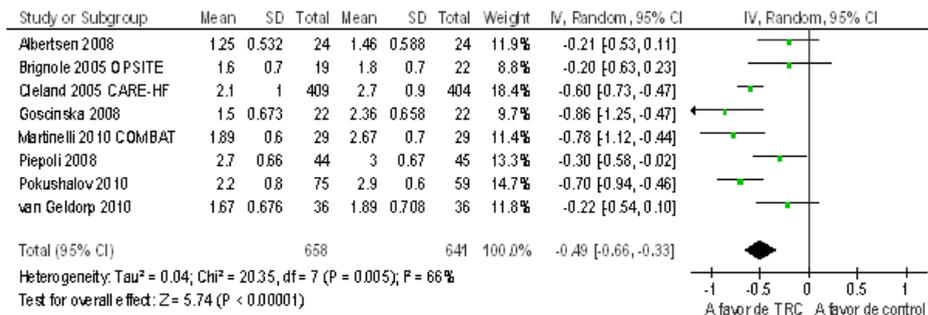


Figura 35. Evaluación del estadio funcional NYHA final como variable continua en estudios de larga duración

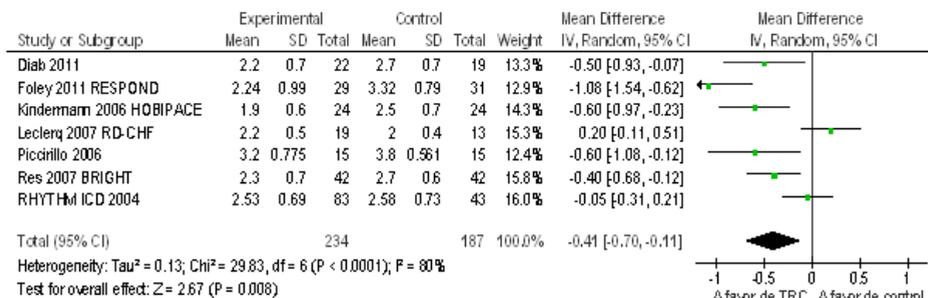


Figura 36. Evaluación del estadio funcional NYHA final como variable continua en estudios de corta duración

Si evaluamos sólo los estudios con estadio funcional basal avanzado (NYHA III-IV), la mejoría de estadio funcional es similar (-0,50 (-0,58, -0,43)) con una heterogeneidad todavía significativa ($I^2 = 72\%$) (figura 37). La valoración conjunta de los 2 estudios con estadio funcional bajo arroja un resultado no significativo (-0,21 (-0,44 , 0,01). Por tanto, parece que esa mejoría se produce sobre todo debido a los estudios con mayor afectación basal.

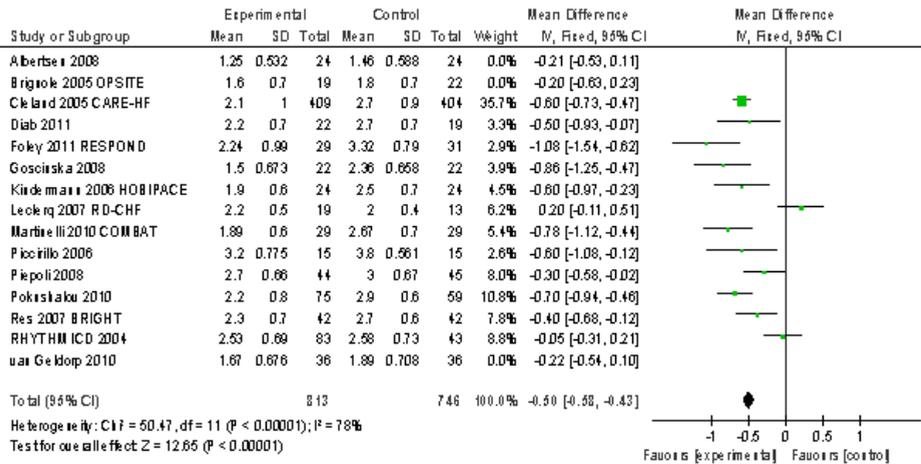


Figura 37. Estimación conjunta del estadio funcional según la NYHA final como variable continua en pacientes con estadio funcional basal avanzado (III-IV)

6.1.1.4. Test de Minnesota (MLHFQ)

La siguiente variable medida es la calidad de vida al final del seguimiento según la escala de Minnesota MLHFQ. La calidad de vida relacionada con la salud es la forma en que el paciente percibe su enfermedad. El MLHFQ es un instrumento válido para el estudio de la calidad de vida, ya que tienen una buena correlación con la clase funcional y con el SF-36 (versión corta del cuestionario genérico de salud SF-36 “Short Form-36 Health Survey”)³⁷.

El metaanálisis de esta variable continua (figura 38) nos arroja un resultado conjunto favorable a la TRC (disminución de 5,75 puntos) aunque sin ser estadísticamente significativo (IC 95% entre - 12,45 y + 0,96) durante un seguimiento medio de 17,05 meses. De todos los estudios incluidos, la inmensa mayoría tienen estadios funcionales avanzados. El resultado del metaanálisis de los estudios con estadios avanzados es similar al descrito previamente (resultado puntual de -6,71, IC 95% de -14,89 a +1,48, para un seguimiento medio de 20,91 meses) (figura AC del Apéndice), con una heterogeneidad estadística visible en el forest plot poco elevada.

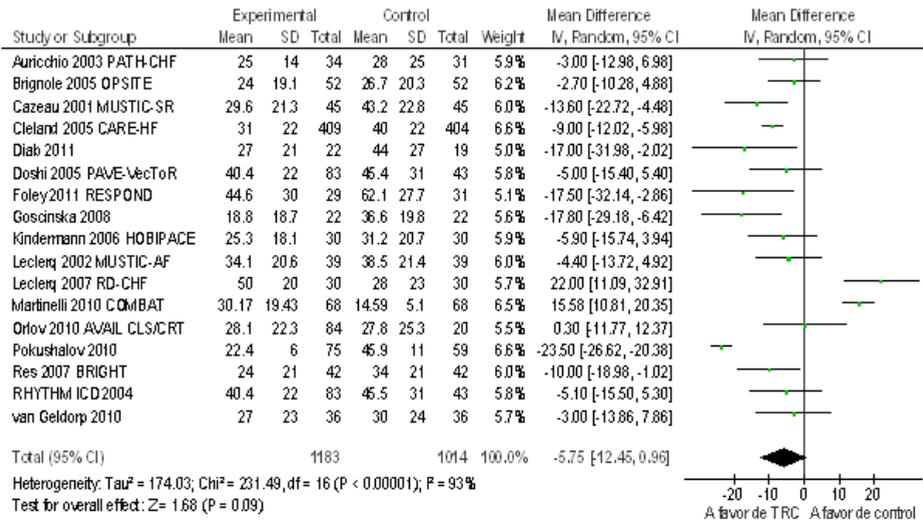


Figura 38. Valoración de la calidad de vida según la escala de Minnesota en la comparación global de estudios con TRC “on” versus TRC “off”.

6.1.1.5. Test de marcha de seis minutos

La siguiente variable que evaluamos en esta valoración conjunta es la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos. El estimado conjunto es favorable, y también sus intervalos de confianza (figura 39, diferencia media de 39,92 m, IC al 95% de 4,98 a 74,86 m, en un seguimiento medio de 11,41 meses), aunque a costa de una heterogeneidad estadística elevada –probablemente motivada por la mezcla de estudios muy diferentes metodológicamente y en cuanto a población objetivo-. Como en la medición anterior, la mayoría de estos trabajos son de estadios funcionales avanzados, y la estimación conjunta de esos trabajos con estadios funcionales avanzados es similar a la descrita. Para los 2 estudios incluidos con estadios bajos (Albertsen^{**3}, Yu^{**58}) las medidas de mejoría en la distancia recorrida es prácticamente nula.

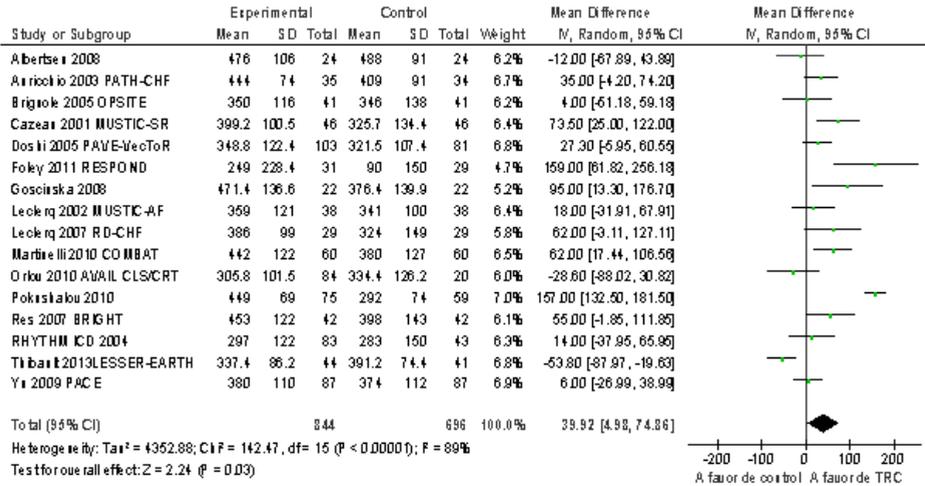


Figura 39. Valoración de la distancia recorrida en el test de 6 minutos de marcha

6.1.1.6. Fracción de eyeción VI (FEVI)

Otra variable de interés en esta comparación conjunta es la fracción de eyeción VI medida por ecocardiografía. Se trata de una variable subrogada habitual en la valoración de estas terapias. Para que la valoración de esta variable sea óptima, es necesario ser rigurosos en la adquisición de las imágenes, e incluso se promueve la creación de unidades específicas dedicadas al análisis de exploraciones ecocardiográficas³⁸. Pese a todo, es esperable cierto grado de variabilidad entre observadores -inherente a todas las pruebas de imagen-, y a ésta se añade la heterogeneidad de los estudios valorados, ya apuntada en anteriores comparaciones. La estimación conjunta (figura 40) es de mejoría de la FE (5,08% (2,29-7,86%)) durante un seguimiento medio de 11,69 meses, con una heterogeneidad estadística y visual enorme. La mayoría de este resultado se debe a estudios de estadios avanzados, con una estimación de mejora de FE análoga a la descrita (5,44% (1,80-9,07%)) durante 10,22 meses (figura AD del Apéndice). En los 3 trabajos con estadios funcionales bajos (Albertsen^{**3}, Stockburger^{**53} y Yu^{**58}) se observa un valor puntualmente mejor que el de estadios funcionales avanzados, pero con enorme solapamiento de intervalos de confianza (6,85 (2,67-11,03) durante 18,34 meses).

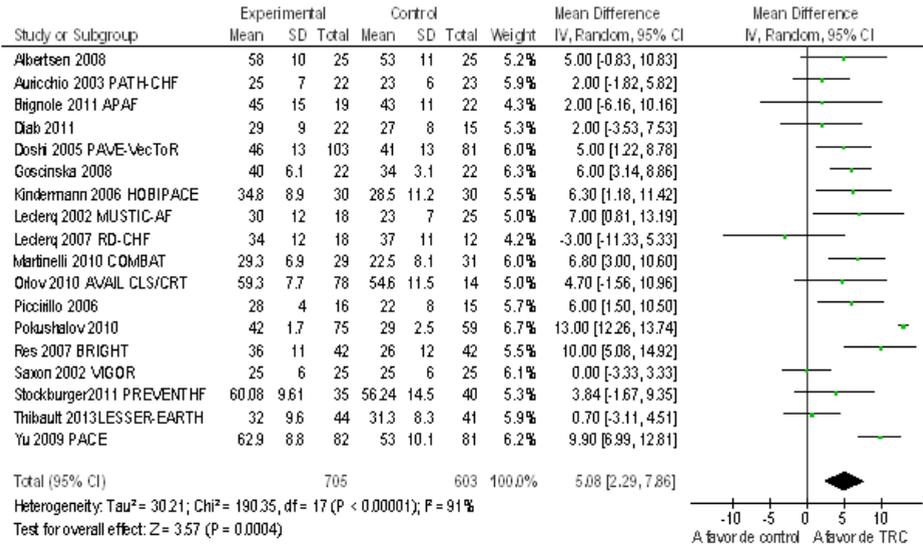


Figura 40. Valoración por ecocardiografía de la fracción de eyección VI al final del periodo activo

6.1.1.7. Medidas ecocardiográficas de remodelado inverso

Valoramos a continuación el aspecto del remodelado inverso inducido por esta terapia, con varias medidas ecocardiográficas reflejadas en estos trabajos. Se puede definir este concepto como la mejoría de parámetros geométricos del VI (volúmenes, diámetros, grado de insuficiencia mitral, etc) que conllevan mejoría de la estimación de la función VI y una mejoría final esperable de datos de morbimortalidad asociada.

La figura 41 muestra la variación del volumen telediastólico de VI (VTDVI), expresada como diferencia entre el valor medido al final del seguimiento y el medido a la inclusión en el trabajo. El *funnel plot* correspondiente se muestra en la figura AE del Apéndice. Se encuentra una diferencia (-16,64 ml) con un IC 95% que es estadísticamente significativa (IC95% de -27,03 a -6,24), durante un seguimiento medio de 17,78 meses.

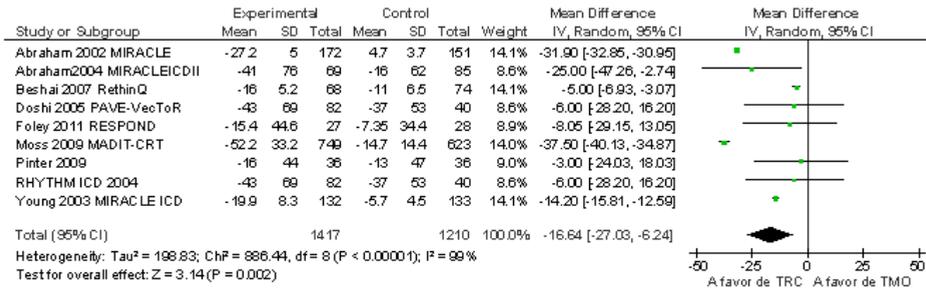


Figura 41. Variación del VTDVI (periodo final menos periodo inicial) en pacientes con TRC “on” versus TRC “off”

La figura 42 muestra la comparación de las medidas de VTDVI al final de cada periodo activo en cada rama de tratamiento. Se observa un importante grado de heterogeneidad estadística, visualmente atribuible al estudio COMBAT³⁴, y una estimación de descenso de ese parámetro de -22,14 mm que no llega a ser significativa (IC 95% -44,49 a 0,21) para un seguimiento medio de 16,05 meses.

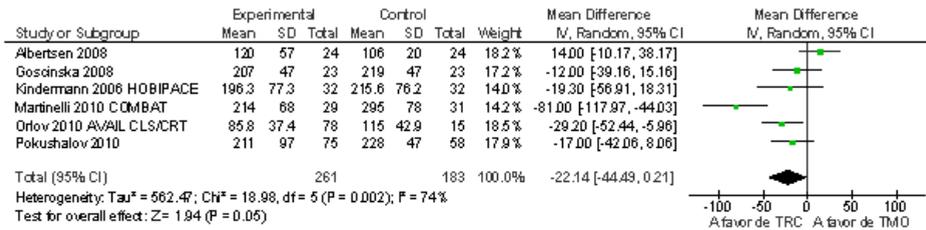


Figura 42. Medida de VTDVI final en pacientes con TRC “on” versus TRC “off”

La figura 43 expone la comparación de la variación del volumen telesistólico del VI (VTSVI) entre el final y el principio de tratamiento para cada rama de tratamiento (la figura AF del Apéndice es el *funnel plot* de estos estudios). Se aprecia una gran heterogeneidad visual. Con ese grado de dispersión, el resultado conjunto obtenido es de 16,47 ml (IC 95% de -25,22 a -7,71 ml) para un periodo de seguimiento medio de 17,72 meses.

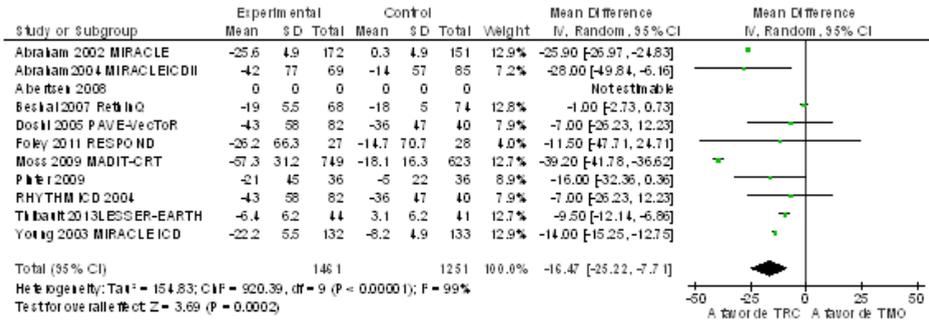


Figura 43. Variación del VTSVI (periodo final menos inicial) en pacientes con TRC “on” versus TRC “off”

La figura 44 muestra la comparación de las medidas de VTSVI al final del tratamiento activo en cada rama de tratamiento. Se aprecia una gran heterogeneidad (explicada aparentemente por los resultados dispares del estudio de Martinelli³⁴), con una estimación final de -16,99 ml (IC 95% -26,10 a -7,87 ml) durante un seguimiento medio de 16,62 meses.

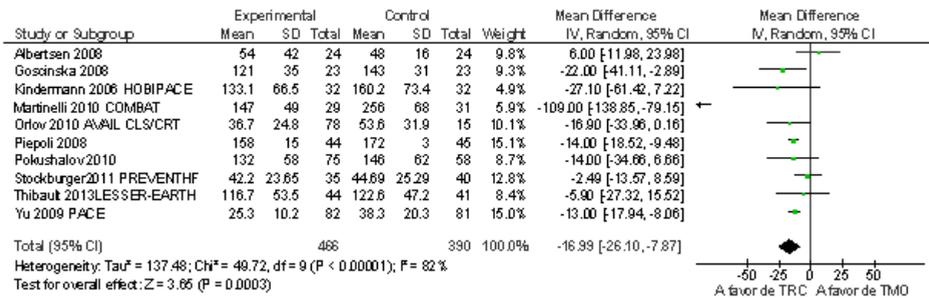


Figura 44. Medida de VTSVI final en pacientes con TRC “on” versus TRC “off”

Otra medida ecocardiográfica de interés en la valoración del remodelado inverso es la diferencia del diámetro telesistólico del VI (DTSVI) del final del seguimiento frente al inicio. En la figura AG del Apéndice se aprecia un descenso no significativo en este parámetro (estimación puntual de -1,40 mm, con un intervalo de confianza que sobrepasa el 0) durante un seguimiento medio

de 10,69 meses.

La figura AH del Apéndice muestra la variación del diámetro telediastólico VI del final del periodo activo menos el inicio en ambos tratamientos (TRC “on” versus TRC “off”). El resultado conjunto muestra una reducción estadísticamente significativa de -3,16 mm (IC 95% -4,15 a -2,16 mm) durante un seguimiento medio de 6,98 meses.

Y finalmente la figura AI del Apéndice muestra la variación del diámetro telesistólico VI del momento final del tratamiento frente al inicio en ambas ramas de tratamiento. Se obtiene una diferencia ponderada de medias de -3,50 mm (IC 95% -4,27 a -2,73 mm) durante un seguimiento medio de 7,38 meses.

Pasamos a describir otras comparaciones entre los otros tipos de tratamiento.

6.1.2. Comparación TRC versus TMO

6.1.2.1. Mortalidad

Al comparar dispositivos de TRC frente a TMO, nos quedamos sólo con estudios en los que de forma mayoritaria no se implantan dispositivos con función DAI. Por tanto, no se parte basalmente del teórico beneficio de supervivencia por mortalidad arrítmica que confiere el desfibrilador.

La comparación de mortalidad de todos los estudios se valora en la figura 45; el *funnel plot* se muestra en el apéndice (figura AJ). Se encuentran probabilidades del evento del 15,13 y 21,21%, con una OR de 0,65 (0,55-0,76), RRR 28,66%, RAR 6,08%, y NNT de 16 (12-23) durante 19 meses de seguimiento medio.

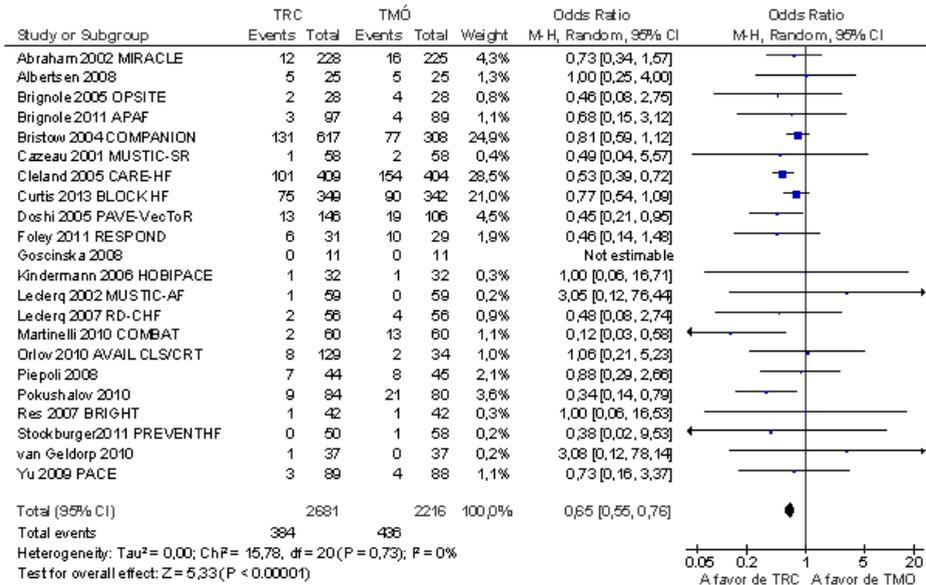


Figura 45. Forest plot de mortalidad TRC versus TMO global (en pacientes con ritmo propio y de marcapasos)

Al desglosar los resultados en pacientes con marcapasos definitivo propio y sin él, obtenemos los siguientes resultados (figuras 46 y 47). En el primer caso se obtienen probabilidades de evento del 10,44 y 15,52%, con OR 0,68 (0,52-0,89), RRR 32,73%, RAR 5,08% y NNT 21 (14-50) para un seguimiento medio de 19,75 meses. En el segundo caso se obtienen probabilidades de evento en ambas ramas del 18,83 y 26,21%, con OR 0,62 (0,48-0,80), RRR 28,16%, RAR 7,38%, con un NNT de 13 (10-21) para un seguimiento medio de 18,21 meses. Es decir, con estos resultados se puede decir que el beneficio de la terapia, en cuanto a mortalidad, es algo mayor en pacientes con ritmo propio que en enfermos con marcapasos definitivo previo.

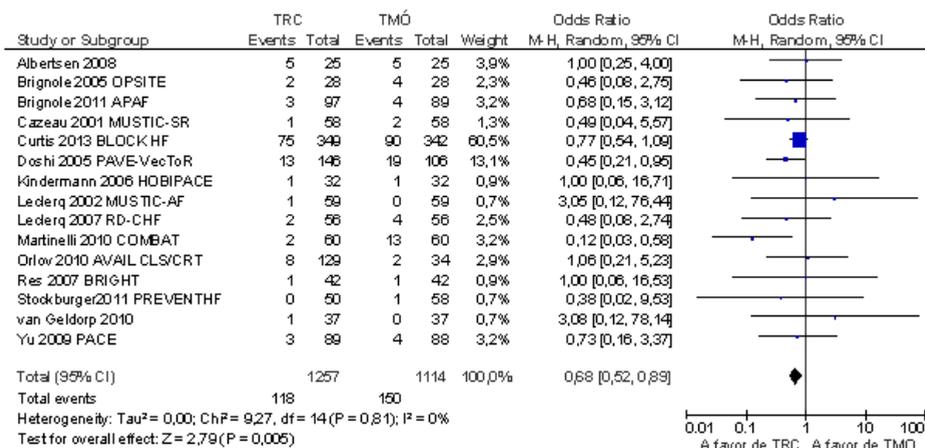


Figura 46. Mortalidad TRC versus TMO en pacientes con marcapasos definitivo

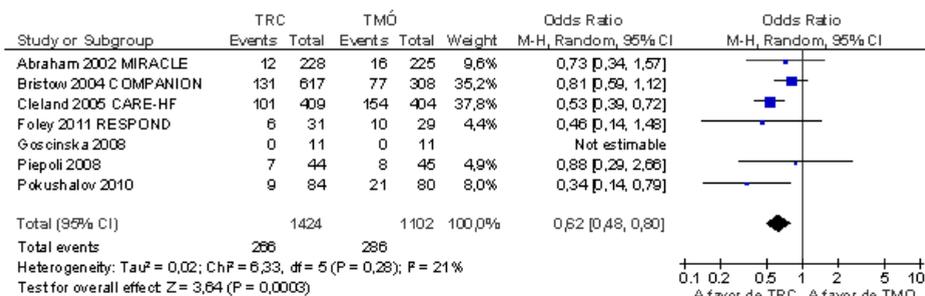


Figura 47. Mortalidad TRC versus TMO en pacientes con ritmo propio, sin marcapasos definitivo

La valoración de mortalidad por IC en esta comparación de alternativas (TRC versus TMO) se expone en la figura 48. Se aprecia una reducción significativa de la mortalidad por insuficiencia cardiaca en portadores de dispositivos TRC, con probabilidades de eventos de 6,09 y 11,82%, OR 0,50 (0,35-0,73), RRR 48,47%, RAR 5,73% y un NNT estimado de 18 (14-33) para un seguimiento medio de 21,72 meses.

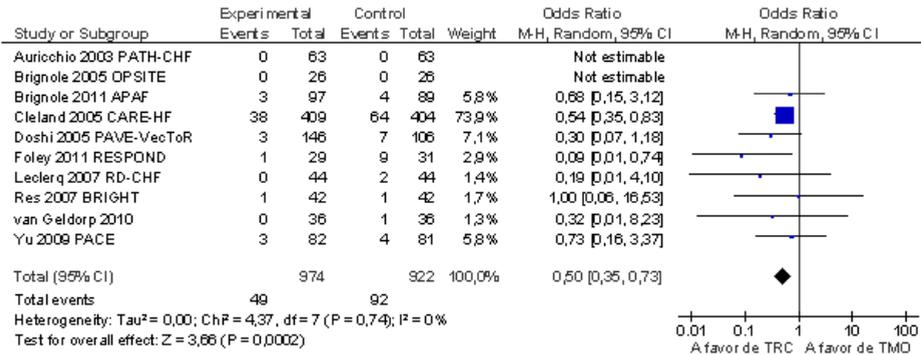


Figura 48. Muerte por IC en la comparación TRC versus TMO.

Y por último, la comparación de mortalidad en enfermos portadores de marcapasos definitivo en los que se decide una “mejora o actualización” a función TRC (añadiendo un electrodo en VI) se exponen en la figura AK del Apéndice. Se tienen datos de 3 ensayos de pequeño tamaño. Por tanto, los números de pacientes incluidos, el número de eventos y el seguimiento medio (6,58 meses) son bajos, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas.

6.1.2.2. Reingresos hospitalarios

La valoración de reingresos hospitalarios por fallo cardiaco se explica en las siguientes gráficas (49 a 51). La estimación global de efecto se describe en la figura 49; el *funnel plot* se expone en el apéndice (figura AL). El OR estimado de 0,47 (0,33-0,65) corresponde a unas probabilidades de evento de 16,43 y 26,60%, RRR 38,23%, RAR 10,17%, con una NNT estimada de 9 (8-12) para un seguimiento medio de 23,22 meses.

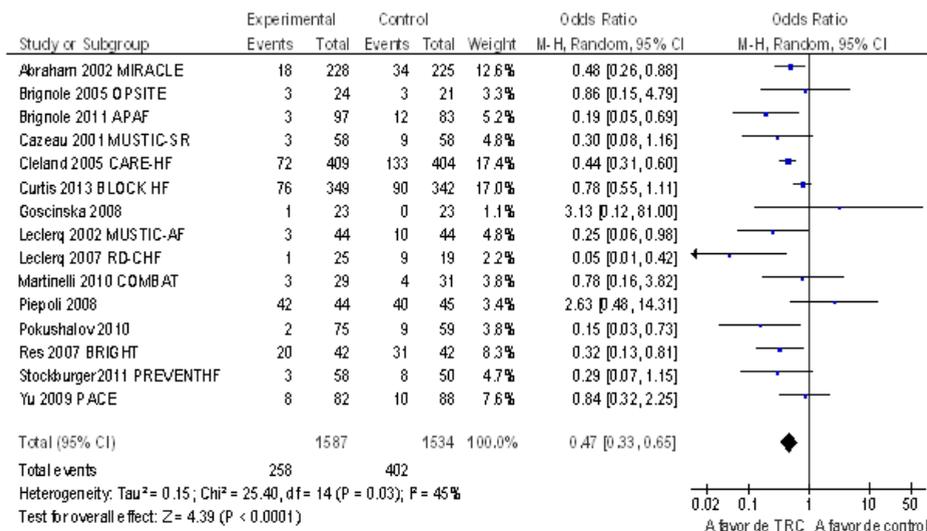


Figura 49. Valoración de la eficacia de la TRC versus TMO en reingresos hospitalarios por fallo cardiaco.

La valoración de reingresos hospitalarios en los subgrupos de marcapasos definitivo y de ritmo propio (figuras 50 y 51) muestran datos superponibles al anterior y similares entre sí, aunque ligeramente mejores en el grupo de pacientes con ritmo propio no portadores marcapasos definitivos. En portadores de marcapasos definitivo se observa una probabilidad de eventos del 15,22 y 23,91%, con RRR 36,34%, RAR 8,69% y un NNT 11 (9-19) para un seguimiento medio de 21,95 meses. En los pacientes con ritmo propio las probabilidades son mayores (17,72 y 29,47%), con RRR 39,87%, RAR 11,75% y NNT de 8 (6-11) en un seguimiento mayor, de 24,65 meses.

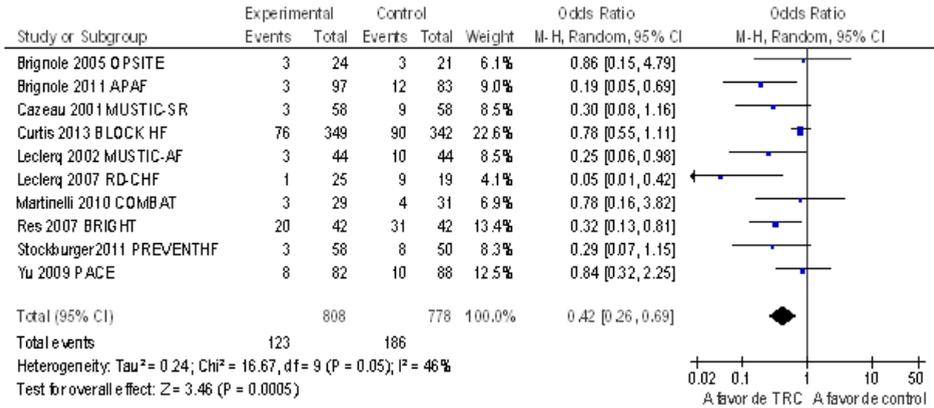


Figura 50. Valoración de reingresos hospitalarios por fallo cardiaco. Comparación TRC versus TMO con ritmo de marcapasos definitivo

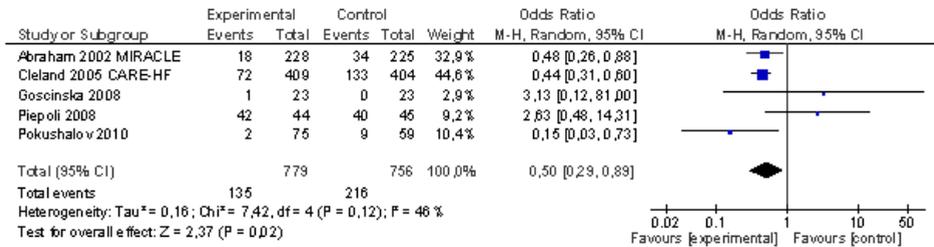


Figura 51. Reingresos hospitalarios por fallo cardiaco. Comparación TRC versus TMO con ritmo propio

6.1.2.3. Estadio funcional NYHA

En la figura 50 (con el *funnel plot* expuesto en el apéndice, figura AM) se observa la evaluación del estadio funcional NYHA en esta comparación TRC versus TMO de forma global, en pacientes con ritmo propio y con ritmo de marcapasos. La estimación global (figura 67) muestra una reducción de “medio” estadio funcional (-0,47 (-0,64 a -0,30)) para un seguimiento medio de 24,32 meses.

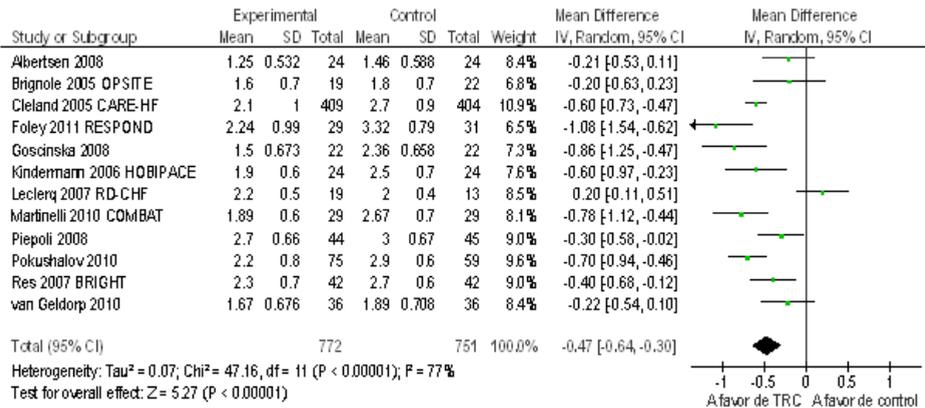


Figura 52. Valoración del estadio funcional NYHA final como variable continua en la comparación TRC versus TMO

Como se aprecia en las figuras AN y AO del Apéndice, esa mejoría de estadio funcional es de algo mayor cuantía en el grupo en ritmo propio (estimación puntual -0,66, para un seguimiento de 30,89 meses) que en pacientes con ritmo de marcapasos (estimación puntual -0,31, seguimiento medio de 10,59 meses), aunque en los 2 casos se logra significación estadística.

6.1.2.4. Calidad de vida según el MLHFQ

La siguiente variable comparada entre ambas opciones de tratamiento es la calidad de vida medida por la escala de Minnesota. La evaluación global de todos estos estudios de comparación se puede observar en la figura 53. Se observa mejoría en ese parámetro en el grupo TRC, aunque no llega a ser estadísticamente significativa (el intervalo de confianza tiene extremos con signo positivo y negativo, “corta” la línea “0” de ausencia de efecto clínico) durante un seguimiento medio de 19,37 meses; además, esa diferencia puntual no parece de entidad clínica. También la heterogeneidad estadística es elevada ($I^2 = 94\%$).

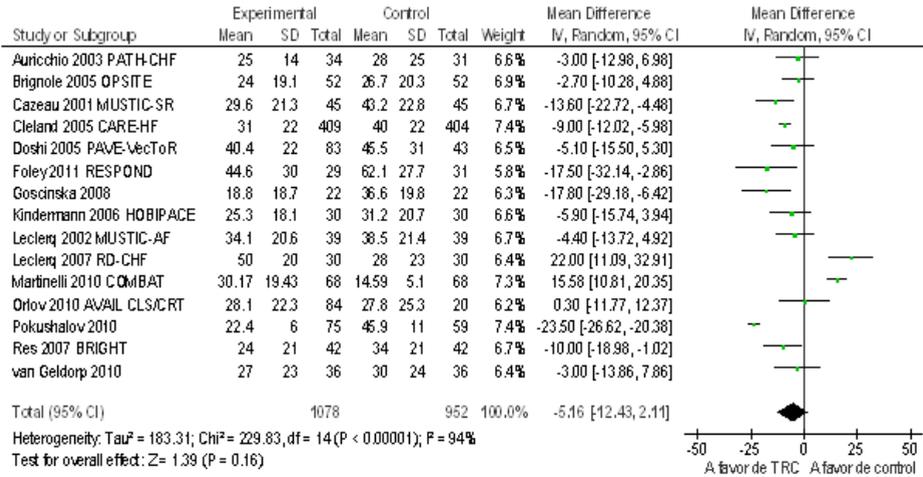


Figura 53. Valoración de la calidad de vida según la escala de Minnesota en pacientes con tratamiento con TRC versus TMO.

Al hacer análisis de subgrupos y considerar de nuevo por separado los pacientes portadores de marcapasos definitivo y los que no (figuras AP y AQ del Apéndice) se observan resultados distintos. En pacientes sin marcapasos definitivo se observa una diferencia media estadísticamente significativa (-14,19 (-23,22 a -5,16)) tras un seguimiento medio de 30,88 meses, y esta diferencia parece de cierta entidad clínica. En cambio, en pacientes portadores de marcapasos definitivo no se observa tal diferencia numérica (la mayoría de estudios y la estimación final coinciden sobre la vertical de ausencia de efecto diferencia = 0) tras un seguimiento medio de 7,96 meses. Por tanto, esa diferencia de efecto se observa en pacientes con ritmo propio, y no en los pacientes con marcapasos definitivo.

6.1.2.5. Distancia recorrida en 6 minutos

La siguiente variable evaluada en esta comparación de estrategias terapéuticas es la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos, una variable del grado de independencia funcional del paciente (por ejemplo, “el paciente puede o no salir a pasear a la calle” aunque sean distancias cortas).

En la figura 54 se muestra el efecto de esta terapia en pacientes con ritmo propio y en portadores de marcapasos definitivo. El resultado obtenido (diferencia media de 48 m, tras un seguimiento medio de 12 meses) se antoja interesante, por lo que supone de calidad de vida adicional.

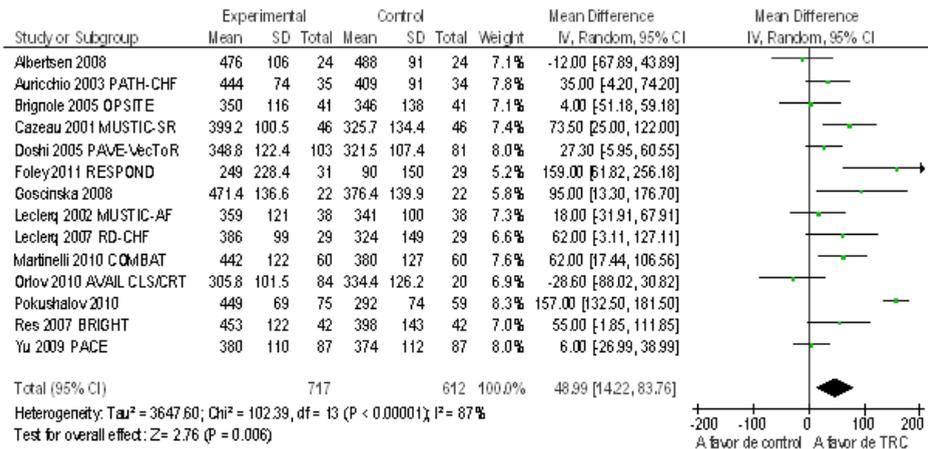


Figura 54. Distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos en pacientes con TRC versus TMO

Al hacer análisis de subgrupos y considerar por separado los resultados en pacientes portadores de marcapasos y con ritmo propio, obtenemos los siguientes resultados (figuras AR y AS del Apéndice). La diferencia media de la distancia recorrida entre pacientes con TRC versus pacientes con TMO es de 26,75 m (IC 95% 6,80 – 46,70 m) tras un seguimiento medio de 10,48 meses en pacientes con marcapasos definitivo, y de 109,32 m (IC 95% 33,81 – 184,83 m) tras un seguimiento medio de 18,5 meses en pacientes con ritmo propio. Aunque ambos intervalos de confianza están solapados, visualmente el efecto logrado en pacientes con ritmo propio parece mayor.

6.1.2.6. FEVI

La siguiente variable de interés en esta comparación es la fracción de eyección ventricular izquierda valorada por ecocardiografía. La estimación conjunta de

esta variable (figura 55) es de una diferencia media de 5,52 % (3,54-7,50%) estadísticamente significativa, durante un seguimiento medio de 11,83 meses.

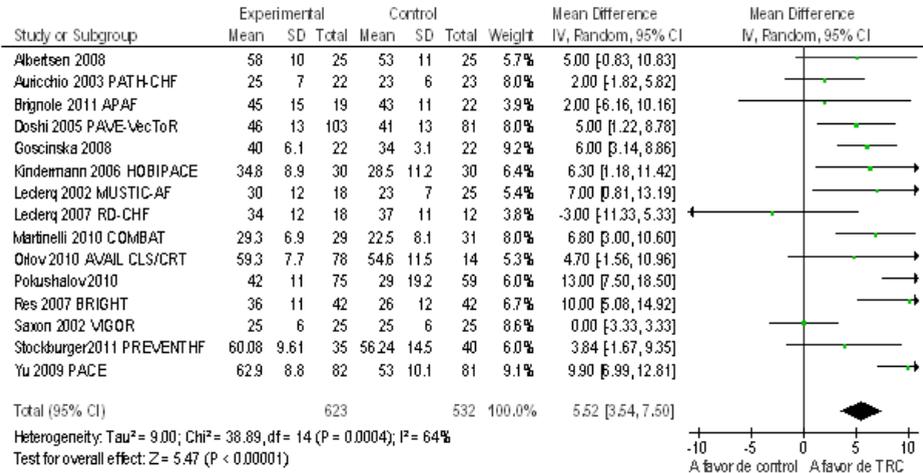


Figura 55. Valoración global de la FEVI en pacientes tratados con TRC versus TMO

El análisis de subgrupos (figuras AT y AU del Apéndice) muestra un efecto algo mayor en pacientes con marcapasos definitivo (diferencia puntual de medias de 6,19 durante 10,39 meses) que en enfermos sin marcapasos (4,91%, con un intervalo de confianza más amplio que casi alcanza el 0, en un seguimiento medio de 18,19 meses).

6.1.2.7. Variables ecocardiográficas que evalúan el remodelado inverso

Finalmente, evaluamos de forma numérica y gráfica 2 variables ecocardiográficas de remodelado inverso que están recogidas en un número representativo de estudios con nuestra actual comparación de estrategias de tratamiento: VTSVI y VTDVI.

La figura 56 muestra el metaanálisis del VTSVI final en pacientes con TRC

(grupo experimental) y TMO (control), junto con valores de desviación estándar y tamaño muestral. Se aprecia una reducción estadísticamente significativa de este parámetro en pacientes con TRC, con un valor puntual de -18,13 ml. En esta figura se aprecia un mayor mucho mayor del estudio de Martinelli**³⁴ frente a los restantes incluidos en el cálculo conjunto. En esa estimación están incluidos los trabajos con ritmo propio y los pacientes con marcapasos previo.

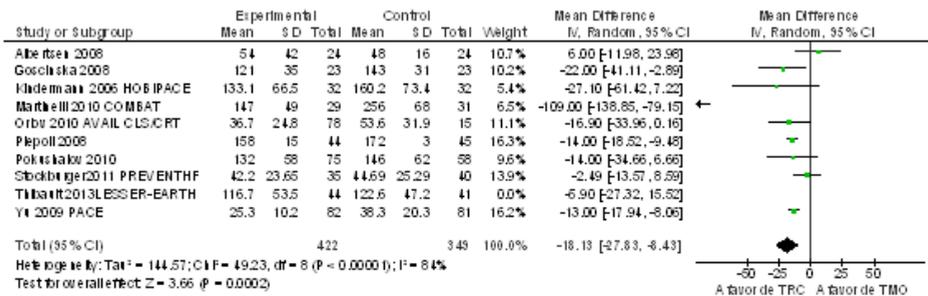


Figura 56. Medida de VTSVI final en pacientes tratados con TRC y TMO

La valoración del VTDVI al final del tratamiento activo en varios ensayos clínicos (estimación conjunta, en pacientes con implante previo de marcapasos definitivo y en pacientes con ritmo propio sin marcapasos) se refleja en la figura 57. Se observa una tendencia a disminuir esta variable tras TRC aunque sin llegar a alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. El dato discordante lo aporta el estudio de Goscinska**²², con unos valores finales de VTDVI más elevados para los pacientes con TRC; sin embargo, en este trabajo también los valores iniciales de VTDVI son mayores en el grupo de pacientes con TRC, y por tanto, no hay un efecto claramente beneficioso de esta terapia en los pacientes incluidos en este trabajo.

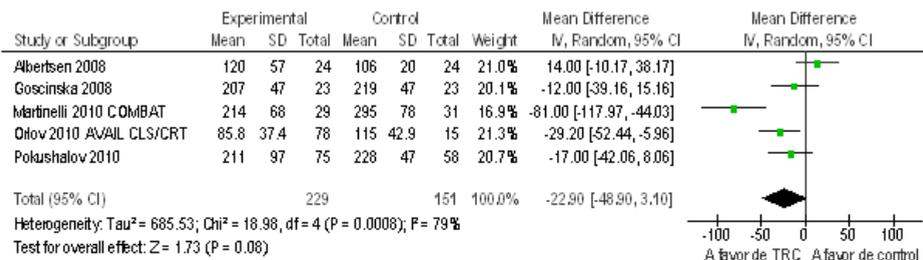


Figura 57. Valoración de VTDVI al final del seguimiento en pacientes tratados con TRC y TMO

La evaluación de estos dos parámetros en los subgrupos de ritmo propio y de marcapasos definitivo se muestran en el Apéndice (figuras AV, AW, AX y AY). Las estimaciones finales son similares, y quizá algo mayores en el subgrupo de estudios con ritmo de marcapasos por el trabajo de Martinelli^{1**34} ya referido.

6.1.3. Comparación TRC+ DAI versus DAI

La siguiente comparación de terapias que evaluamos es la de dispositivos con función doble (TRC y DAI) cuando ambos están operativos, frente a la opción de mantener la TRC inactiva.

6.1.3.1. Mortalidad

Una lectura de esta comparación sería la del beneficio de supervivencia (o de otras variables) que confiere la TRC a pacientes que ya disponen de DAI. La estimación global de esta comparación la podemos valorar en la figura 58. Se observa una reducción de eventos en la rama TRC + DAI (9,24 versus 12,24%) con una OR 0,81 (0,68-0,96), RRR 24,51%, RAR 3% y NNT de 48 (29-214) en un seguimiento medio de 22,82 meses.

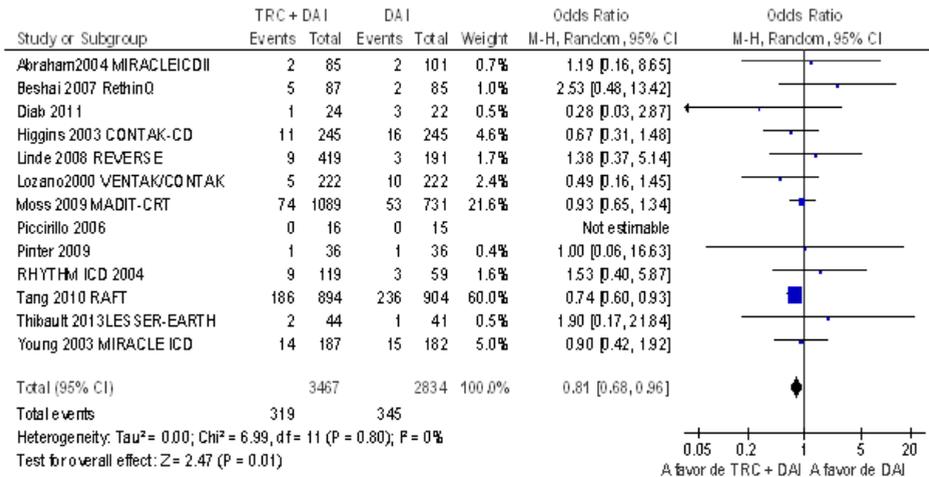


Figura 58. Evaluación de la mortalidad global en pacientes con dispositivo TRC+DAI versus pacientes con dispositivo DAI

Si evaluamos la anterior figura, observamos que el único estudio con efecto estadísticamente significativo, y el de mayor tamaño es el de Tang^{**54}. De hecho, este trabajo supone un “peso” en la estimación final del 60%. Si hacemos análisis de sensibilidad, y rehacemos la estimación tras eliminar el estudio de Tang (figura AZ del Apéndice), pasamos a una situación en la que el efecto positivo desaparece (OR 0,91, IC 95% de 0,70 a 1,19; probabilidades de eventos de 5,69 y 5,20%, RRR 8,6%, RAR 0,49%, y una estimación puntual de NNT de 215 para un seguimiento medio de 15,91 meses). La evaluación en profundidad de este estudio (su validez interna “metodológica” y su validez externa “como aplicabilidad o similitud a nuestro paciente”) nos dará la clave a la hora de valorar si tiene sentido o no realizar este análisis de sensibilidad.

Un análisis de subgrupos interesante es el comparar la eficacia de esta terapia combinada (TRC y DAI) en pacientes con estadio funcional NYHA bajo (I-II) frente a moderado-alto (III-IV). En la primera evaluación (figura 59) los datos son interesantes, con un OR menor de 1 (OR 0,80 con IC 95% de 0,67 a 0,96), RRR 28,57%, RAR 4,36 % y NNT de 38 (22-215) en un seguimiento medio de

30,08 meses. Sin embargo, al retirar los datos del estudio de Tang, pasamos a la ausencia de efecto (OR 0,97, IC 95% 0,69 a 1,38).

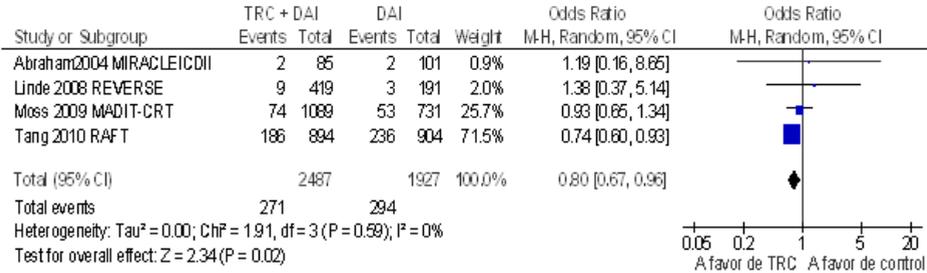


Figura 59. Mortalidad de los pacientes en los trabajos con predominio de stadios funcionales pocoavanzados para disnea (NYHA I-II)

En la figura 60 se aprecia ausencia de efecto de esta terapia combinada frente a DAI sola en pacientes con estadios funcionales avanzados para la disnea. El OR estimado es de 1,09 (0,61-1,94) para un seguimiento medio de 6,78 meses. Pero es llamativa una tasa de eventos en ambas ramas insólitamente bajas (6,72 y 6,17%), lo que hace pensar que la representatividad de los pacientes incluidos en los estudios no es la adecuada (es poco plausible una mortalidad tan baja en pacientes con un estadio funcional tan avanzado).

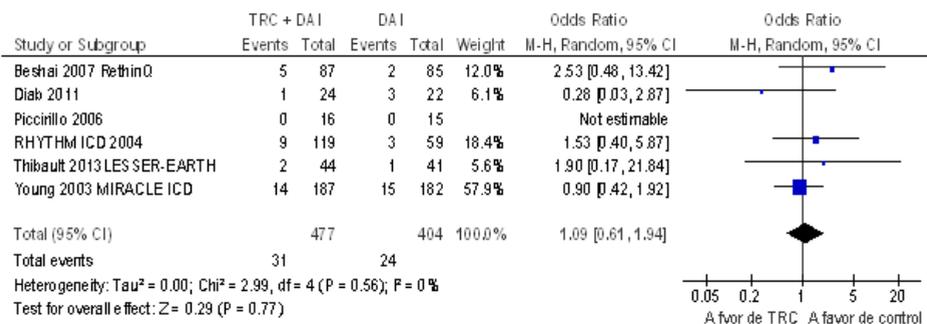


Figura 60. Mortalidad de los pacientes en los trabajos con predominio de estadios funcionales avanzados para disnea (NYHA III-IV)

Otro ítem interesante es la mortalidad cardiaca definida como no súbita, que incluye la mortalidad por empeoramiento de fallo cardiaco. Estamos en una situación similar a la descrita con anterioridad, con trabajos cortos, de corta duración –seguimiento medio de 5,14 meses- con una tasa de eventos baja, y que permite estimar una OR puntual de 0,52 no significativa (IC 95% de 0,22 a 1,27) (figura 61).

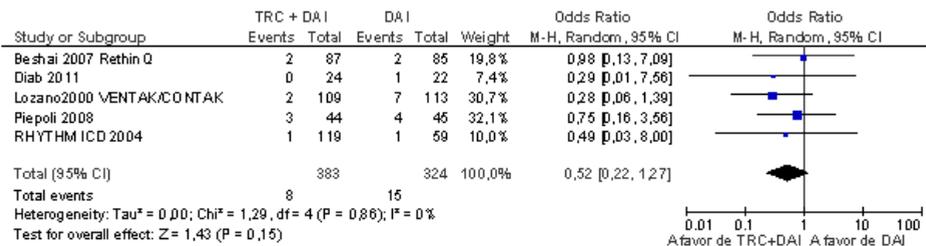


Figura 61. Mortalidad cardiaca no súbita (incluye muerte por fallo VI) en la comparación TRC+DAI versus TRC

6.1.3.2. Reingresos hospitalarios por IC

La siguiente comparación es de reingresos hospitalarios por fallo cardiaco en cada rama (figura BA del Apéndice). Se observan valores interesantes en esta figura, con una buena estimación de OR (0,65, con IC 95% de 0,56 a 0,76), con probabilidades de evento en ambas ramas de 14,94 y 22,34%, con RRR 33,12%, RAR 7,40% y NNT estimado de 16 (13-23) para un seguimiento medio de 26,19 meses.

6.1.3.3. Estadio funcional NYHA

Un análisis obligado, pero de poca potencia dada la poca información disponible, es la valoración de la disnea final según la NYHA en estos pacientes (figura BB del Apéndice). Se obtiene una reducción de ¼ de estadio funcional (-0,25) con un intervalo de confianza significativo, durante un periodo de seguimiento de 6,71 meses.

6.1.3.4. Calidad de vida según escala Minnesota (MLHFQ)

La figura BC del Apéndice nos muestra la diferencia de la calidad de vida valorada según la escala de Minnesota. Según este cálculo, los pacientes con tratamiento combinado TRC+DAI tienen un descenso de 6,8 puntos (IC 95% de 10,56 a 3,04) en la diferencia de valoración final frente a inicial, con un seguimiento medio de 8,07 meses. Esta diferencia es estadísticamente significativa, pero parece menos clínicamente importante que las referidas en otros apartados de esta revisión.

6.1.3.5. Distancia recorrida en 6 minutos

En la figura BD del Apéndice se aprecia el resultado comparativo de estas terapias sobre la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos. El resultado final es de ausencia de efecto, con la mayoría de trabajos “cruzando” la línea vertical ($X=0$) de ausencia de efecto; todo ello para un seguimiento medio de 8,59 meses. Este resultado es distinto al esperado, ya que en la valoración conjunta ya referida de los trabajos que comparan TRC activo frente a inactivo (opción 1) sí se observa una respuesta al menos estadísticamente significativa. Quizá la explicación vaya en la misma dirección de lo ya apuntado en la anterior comparación, y se traten de pacientes sorprendentemente “poco enfermos” para someterse al implante de un dispositivo doble TRC + DAI.

6.1.3.6. FEVI

La figura BE del Apéndice muestra la comparación de la variación de FEVI de ambos grupos de pacientes. La estimación final es de aumento de poca cuantía (1,39%) y con un intervalo de confianza que llega a ser nulo (-0,24 a 3,02%), por lo tanto, sin significación estadística. Todo ello para un seguimiento medio de 6,43 meses.

6.1.4 Comparación DAI versus TMO

La comparación de estas 2 opciones de tratamiento, el DAI y la optimización del tratamiento médico, siempre con intención de prevención primaria –sin

episodios previos de arritmias graves o de muerte súbita reanimada de presumible origen arritmico- se expone en el siguiente apartado.

Encontramos 10 ensayos clínicos dirigidos a ese fin. Las características principales de estos trabajos se describen en la tabla siguiente. Los datos ampliados están en la tabla F del Apéndice.

Estudio	Pacientes	Diseño/seguimiento	Resultado
MADIT 1996	N=196, IAM previo ≥ 3 semanas, FEVI $\leq 35\%$ y TV no sostenida asintomática, sin relación con IAM previo e inducible en EEF. NYHA II-III	DAI versus TMO. Seguimiento 27 meses	Muerte de cualquier causa
CABG Patch 1997	N=900, c. isquémica que se somete a cirugía electica de bypass aortocoronario, con FEVI $\leq 35\%$ y riesgo elevado de MS	DAI profiláctico epicárdico en el momento de cirugía bypass versus TMO. Seguimiento 32 +/- 16 meses	
MUSTT 1999	N=704, c. isquémica crónica (< 1 año hasta > 3 años), TV no sostenida asintomática e inducible en el EEF	Tratamiento antiarrítmico versus tratamiento según el EEF - en segunda rama se asignan a fármacos antiarrítmicos y a DAI-. Seguimiento 39 meses	Parada cardiaca o muerte arritmica.
MADIT II 002	N=1232, miocardiopatía isquémica (≥ 1 mes tras IAM, FEVI $\leq 30\%$, enfermedad coronaria documentada) QRS $> 0,12s$,	DAI versus TMO. Seguimiento 7,6 años	Muerte por cualquier causa
CAT 2002	N=104, miocardiopatía dilatada de reciente diagnóstico (< 9 meses) y FEVI $\leq 30\%$, no IAM previo	DAI versus TMO. Seguimiento 23 meses	
AMIOVIRT 2003	N=103, miocardiopatía dilatada no isquémica de 3,5-4 +/- 4 años, TV no sostenida asintomática, FEVI $\leq 35\%$	DAI versus TMO que incluye amiodarona. Seguimiento a 1 y 3 años	

DEFINITE 2004	N=458, miocardiopatía dilatada no isquémica, FEVI≤35%, complejos ventriculares prematuros o TV no sostenida	DAI versus TMO –se desaconseja uso fármacos antiarrítmicos-. Seguimiento 29+/-14 meses	Muerte por cualquier causa
DINAMIT 2004	N=674, supervivientes de un IAM (6-40 días), FEVI≤35% -en 65% hubo estrategia de reperfusión-	DAI versus TMO. Seguimiento 30 +/- 13 meses	
SCD-HeFT 2005	N=2521, pacientes ambulatorios NYHA II-III estables, 52% isquémicos, FEVI≤35%,	DAI, TMO o TMO -incl amiodarona- Seguimiento medio 45,5 meses	
IRIS 2009	N=898, pacientes con IAM reciente (5-31 días) considerados de riesgo de MS (FEVI≤40%, >90 latidos/ min y/o TV no sostenida en Holter	DAI versus TMO. Seguimiento medio 37 meses	

Tabla 6. Características de estudios de comparación de DAI (prevención primaria) versus TMO

En esta comparación de tratamientos sólo vamos a evaluar mortalidad.

La expresión gráfica del efecto combinado de estos trabajos en cuanto a mortalidad global se expone en la figura 62; el funnel plot se expone en la figura BF del Apéndice –la distribución de los estudios es algo “anárquica”, probablemente por la heterogeneidad de los estudios incluidos-. Se describe una probabilidad de eventos en ambas ramas del 19,62 y 27,62%, con una OR de 0,69 (0,52 – 0,92), RRR 28,96%, RAR 8,0% y una estimada de NNT 18 (13-26) para un seguimiento medio de 46,58 meses.

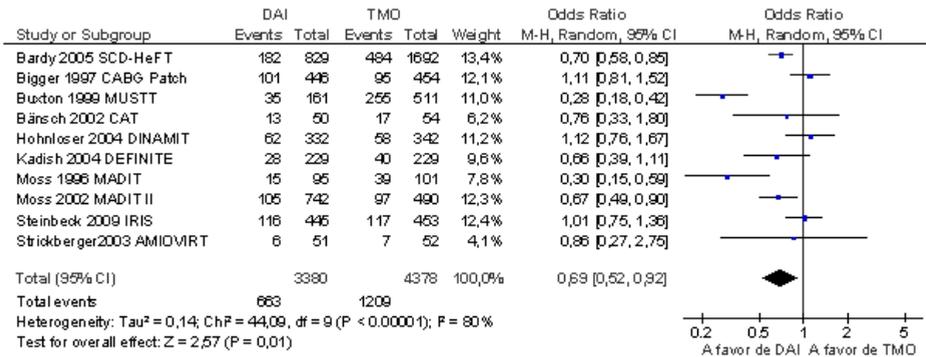


Figura 62. Mortalidad de pacientes con DAI versus TMO

Visualmente se aprecia un efecto de la terapia mucho mayor en el ensayo de Buxton^{**14}. La metodología del ensayo es compleja, y no es una aleatorización de los pacientes a rama DAI versus rama TMO, sino que se aleatorizan los pacientes a tratamiento antiarrítmico guiado por estudio electrofisiológico (y éstos podrían llevar tratamiento farmacológico antiarrítmico o DAI, y éste último no se implanta en base a una aleatorización). En algunos metaanálisis previos (Theuns, Nanthakumar) se cita este trabajo, pero no se incluye en la evaluación matemática conjunta del metaanálisis. La reelaboración del cálculo se expone en la figura BG del Apéndice, con probabilidades de evento algo distintas (19,51 y 24,67%), OR similar aunque algo mayor (0,79 con IC 95% de 0,64 a 0,98) y estadísticamente significativo, RRR 20,91%, RAR 5,16 % y NNT estimado de 25 (18-50) en un seguimiento similar -47,31 meses-.

- Mortalidad en pacientes con cardiopatía no isquémica

La siguiente figura (63) evalúa el efecto de esta terapia en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica. En todos los trabajos se aprecia una tendencia al beneficio, aunque sólo se aprecia significación estadística en el trabajo de mayor tamaño (el subgrupo de pacientes del trabajo SCD-HeFT^{**7} con miocardiopatía dilatada), sin heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). La estimación conjunta muestra una probabilidad de eventos en ambas ramas de 18,29 y 25,02%, con

OR 0,72 (0,57-0,90), RRR 26,90%, RAR 6,73% y NNT de 18 (11-54) en un seguimiento medio de 39,70 meses.

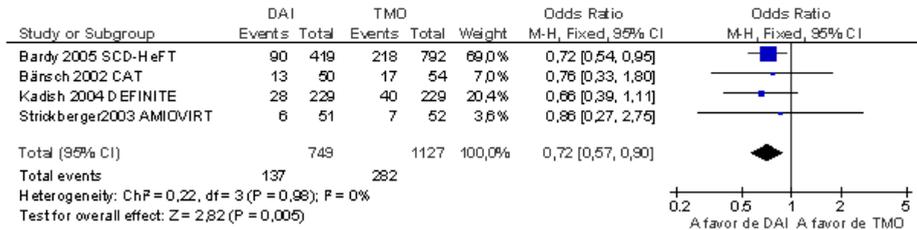


Figura 63. Mortalidad en pacientes con DAI versus TMO en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica

- Mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica

Por el contrario, en la figura 64 se expone la comparación de estos tratamientos en pacientes con cardiopatía isquémica. En esta comparación no hay visualmente la misma homogeneidad, con algunos trabajos sobre la vertical de “ausencia de efecto” y con otros con efecto positivo. La estimación conjunta (con un grado de heterogeneidad importante, $I^2 = 86\%$) ofrece un resultado más ajustado, pero aún positivo, con una probabilidad de eventos en ambas ramas de 22,44 y 32,04%, OR 0,69 (0,48-0,97), RRR 29,96%, RAR 9,60% y NNT de 17 (13-29) para un seguimiento medio de 48,86 meses. Al retirar de esta estimación el estudio MUSTT¹⁴ (figura BH del Apéndice), con las pegas metodológicas ya descritas, nos encontramos peores estimaciones, con pérdida de la significación del efecto para un seguimiento medio incluso mayor (50,08 meses).

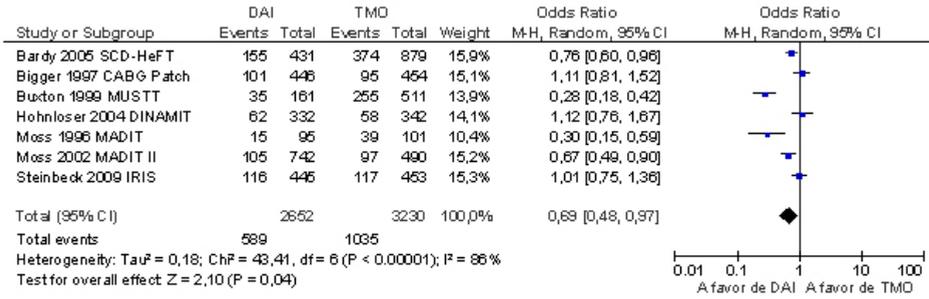


Figura 64. Mortalidad en pacientes con DAI versus TMO en pacientes con cardiopatía isquémica

Como se apunta en algunos trabajos, los pacientes con cardiopatía isquémica aguda – subaguda (primeras semanas tras IAM) no parecen beneficiarse de esta terapia. Si rehacemos el cálculo con los estudios con cardiopatía isquémica no aguda, obtenemos unos resultados que se exponen en la figura 65: probabilidades de eventos de 21,69 y 38,62%, OR 0,48 (0,29-0,78), RRR 43,84%, RAR 16,93% y un NNT estimado de 9 (7-12) para un seguimiento medio de 60,27 meses. Al retirar de este análisis el controvertido trabajo de Buxton**14 (figura BI del Apéndice) el resultado sigue siendo “interesante” aunque con menos potencia (probabilidades de evento de 21,69 y 34,69%, con OR 0,61 (0,42-0,88), RRR 37,47%, RAR 13% y NNT de 13 (9-22) para un seguimiento medio de 65,61 meses.

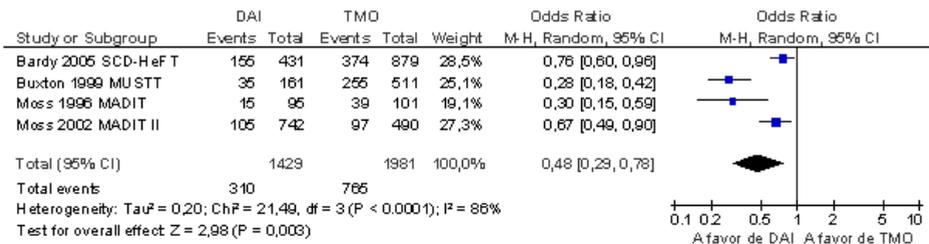


Figura 65. Mortalidad en pacientes con DAI versus TMO en pacientes con cardiopatía isquémica no aguda

Un último análisis que parece interesante es la evaluación del tipo de muerte que previenen estos dispositivos. Dicho de otro modo, valorar si la reducción de muertes observadas se deben más al tipo de muerte súbita arrítmica, o no súbita probablemente en relación al fallo cardiaco. Este tema se evalúa en las gráficas 66 y 67.

La figura 66 muestra una reducción de la muerte súbita en pacientes con DAI, con una probabilidad de eventos de 4,42 y 15,64%, OR 0,32 (0,24-0,44), RRR 71,74%, RAR 11,22% y NNT estimado de 10 (9-12) en un seguimiento de 34,11 meses. Los datos obtenidos al excluir los resultados del estudio MUSTT son similares aunque de menor cuantía (figura BJ del Apéndice) (OR 0,38 con IC95% 0,26 a 0,54; probabilidad de eventos de 3,99 y 10,03% con NNT de 17 (14-23) en un seguimiento de 32,66 meses.

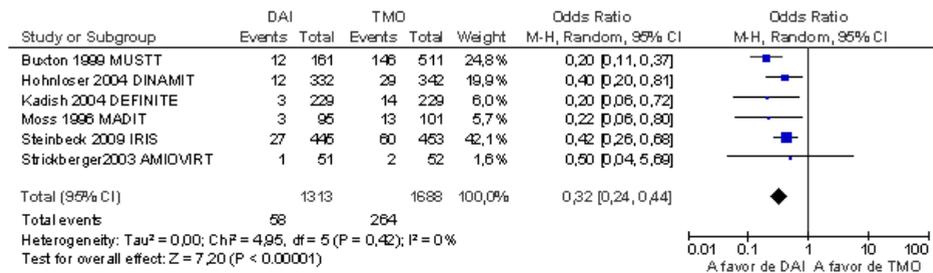


Figura 66. Muerte súbita cardiaca en pacientes con DAI versus TMO

Al contrario, y como se puede observar en la figura 67, de los 3 estudios de los que se puede extraer el dato de la muerte de forma no súbita, es decir, probablemente relacionada por deterioro de fallo cardiaco o por otras causas, se desprende que estos dispositivos ni disminuyen ni aumentan la probabilidad de fallecer por estos mecanismos. La estimación por intervalo de confianza del efecto (OR) está muy cerca de la unidad, es decir, no hay efecto de estos dispositivos ni protector ni significativamente “dañino” en el seguimiento medio de esos trabajos (30,23 meses).

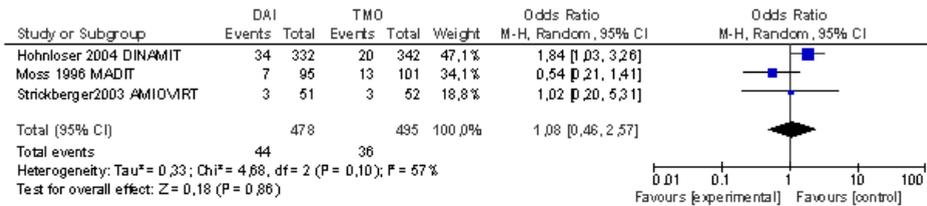


Figura 67. Muerte cardiaca no súbita, incluida muerte por fallo cardiaco, en pacientes con DAI versus TMO

6.1.5. Comparación TRC+DAI versus TRC (mortalidad)

La siguiente comparación es útil, pero no se han planteado trabajos específicamente dirigidos a este problema. Acaso, el estudio COMPANION**¹³ se planteó como una comparación de las 2 ramas de tratamiento activo (TRC, y TRC+DAI) frente al TMO, pero no para establecer una comparación directa entre las 2 ramas “activas” (entre otras cosas por insuficiente potencia estadística). Sin embargo, de entre toda la bibliografía revisada, el único trabajo en el que se tienen esas 2 ramas de tratamiento es el descrito. Por lo tanto, la estimación conjunta de esta comparación de tratamientos coincide con la estimación del estudio COMPANION (figura 68), con una reducción de mortalidad en la rama TRC+DAI que no llega a ser estadísticamente significativa para un seguimiento de pacientes de 12 meses.

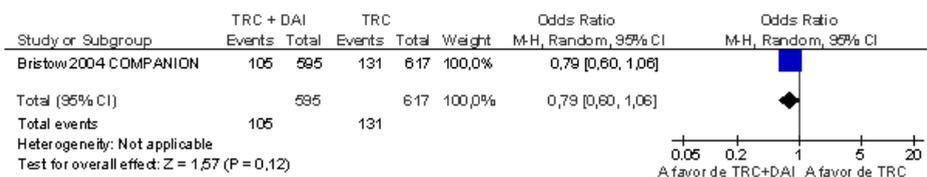


Figura 68. Valoración de mortalidad para pacientes tratados con TRC+DAI versus TRC.

6.1.6. Comparación TRC+DAI versus TMO (mortalidad)

Con la siguiente comparación tenemos el mismo problema que con la anterior. No se encuentran comparaciones directas de estas 2 opciones de tratamiento al margen de la encontrada en el trabajo de Bristow**¹³ ya citado. Se obtiene por

tanto (figura 69) una reducción de mortalidad con OR de 0,64 con IC 95% de 0,46 a 0,90, con una probabilidad de eventos de 17,65 y 25%, con RRR 29,40%, RAR 7,35% y NNT estimado de 14 (9-51) para ese seguimiento de 12 meses.

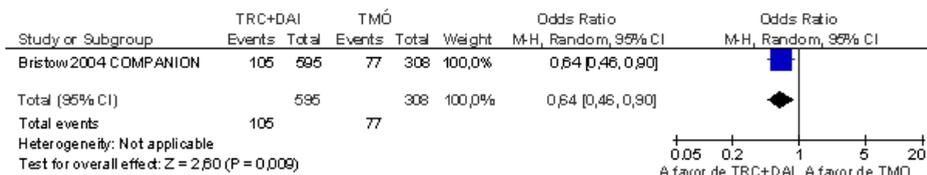


Figura 69. Valoración de mortalidad para pacientes tratados con TRC+DAI versus TMO

6.1.7. Comparación TRC versus DAI

No se encuentran estudios que comparen directamente la eficacia de ambos tipos de tratamiento.

6.1.8. Metaanálisis en red

Posteriormente se construyó la red (figura 70), con los estudios de comparación de los distintos tratamientos. Se realizó una metarregresión multivariante, y se calcularon inicialmente las medidas de efecto de las comparaciones directas, sus varianzas y la covarianza del estudio de 3 ramas (listado de STATA en la figura BK del Apéndice). Se obtuvieron estimaciones directas de las comparaciones del efecto de las distintas opciones terapéuticas frente a TMO:

- TRC versus TMO: OR 0,6169 (0,4759 – 0,7996);
- DAI versus TMO: OR 0,6955 (0,5590 – 0,8654)
- TRC + DAI versus TMO: OR 0,5807 (0,4198 – 0,8033)

Las restantes comparaciones se evaluaron con comparaciones indirectas – cuando no hubo estudios que evaluaron directamente 2 opciones de tratamiento-. Al cumplirse los supuestos de consistencia estadística, se agregaron los resultados de comparaciones directas e indirectas dando lugar a estimaciones mixtas. Se

realizó un gráfico de red modificado (figura 71) con las estimaciones de las distintas comparaciones de las distintas opciones de tratamiento.

La tabla 7 muestra las comparaciones 1 a 1 de las distintas opciones de tratamiento.

	TMO (A)	TRC (B)	DAI (C)	TRC+DAI (D)
TMO	XXX			
TRC	0,616 (0,475-0,799)	XXX		
DAI	0,695 (0,559-0,865)	1,127 (0,814-1,56)	XXX	
TRC+DAI	0,580 (0,419-0,803)	0,94 (0,64-1,383)	0,834 (0,628-1,109)	XXX

Tabla 7. Tabla de doble entrada de comparación de las distintas opciones de tratamiento entre sí en el metaanálisis en red

En base a las estimaciones del modelo de metarregresión multivariante realizado, y con un modelo de simulación, se establece un orden de prioridad (1º la opción terapéutica con mayor OR de muerte frente a TMO, es decir, “la peor”, y en lugares siguientes opciones progresivamente mejores). Se obtiene que el tratamiento C (DAI) es el peor, con una probabilidad de mayor mortalidad (mayor OR) del 70,1%; seguido del tratamiento con TRC (22,6%) y finalmente del TRC+DAI (7,3%). Dicho de otra forma, valorando de forma global las 3 opciones de tratamiento “de dispositivo eléctrico” frente a TMO, se prefiere en primer lugar el tratamiento con TRC+DAI, seguido del tratamiento con TRC, y en último lugar el tratamiento con DAI. Si introducimos en el modelo la estimación de efecto conjunta tras quitar el estudio MUSTT**¹⁴, el beneficio de esta opción es menor, con lo que el orden de prioridades establecido es el mismo.

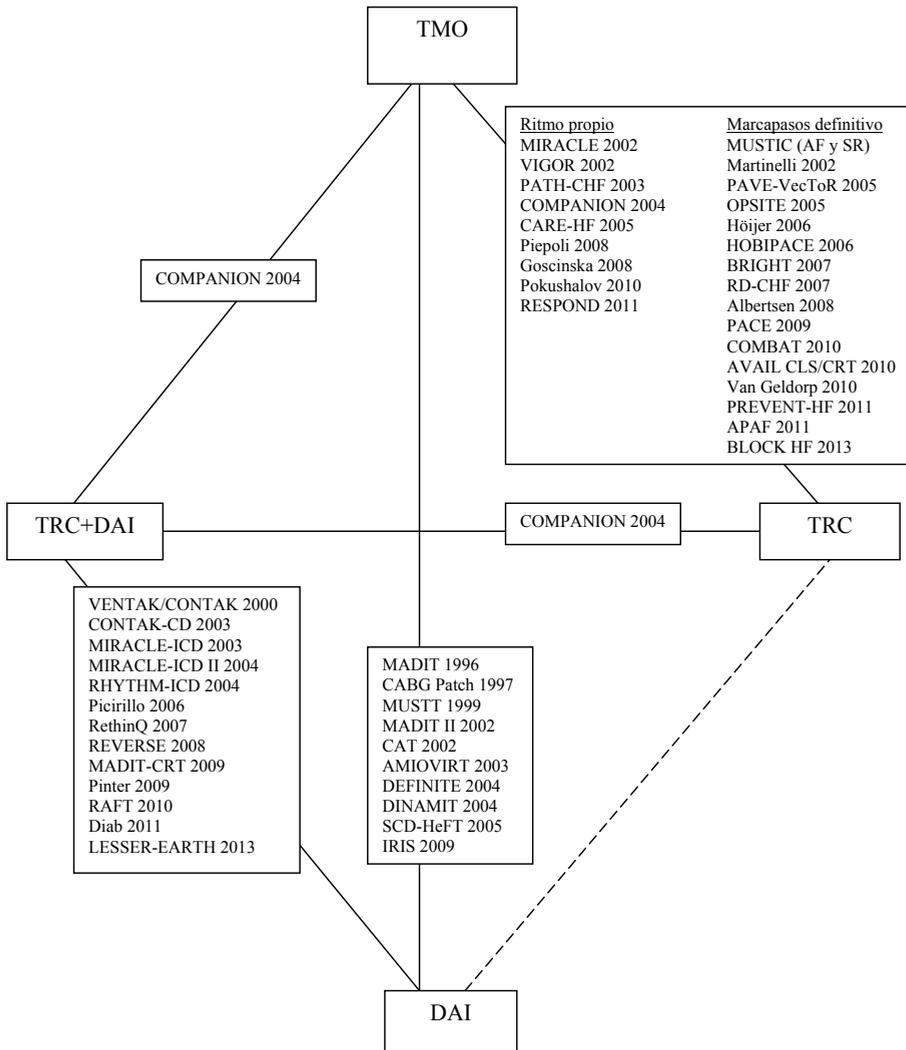


Figura 70. Esquema del metaanálisis en red con los estudios incluidos

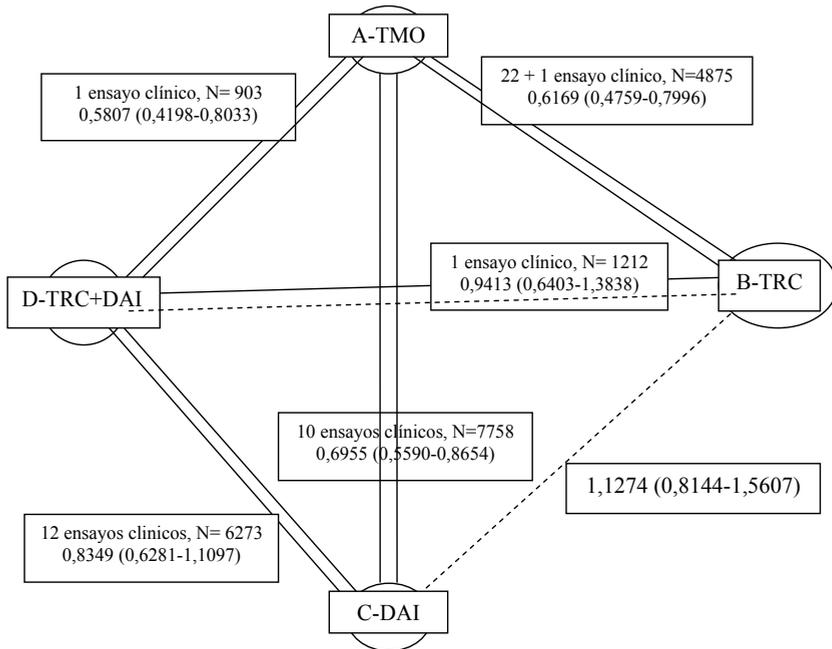


Figura 71. Descripción de la red. Las comparaciones con líneas dobles son directas. Las comparaciones indirectas se representan con líneas discontinuas (no hay ensayos que las comparen directamente). Dos comparaciones disponen sólo de los resultados del estudio COMPANION (TRC+DAI frente a TMO, y TRC frente a TRC+DAI). La comparación directa TRC versus DAI no existe, sólo es indirecta (línea discontinua).

6.2. Análisis económico

6.2.1. Modelo determinístico

En primer lugar llevamos a cabo un modelo determinístico, con estimaciones fijas de los distintos parámetros.

Los parámetros incluidos en este modelo se describen en la tabla 1.

Parámetros	Estimación	Fuente
PICAHOS1	0,01232952	CARE – HF
PICAHOS2	0,02046082	
PICAMUE1	0,00751459	CARE-HF extendido
PICAMUE2	0,01268361	
PHOSHOS1 = PHOSHOS2	0,07013761	RAIC
PHOSMUE1 = PHOSMUE2	0,02953011	
Ctto1	9.398 €	Neyt
Ctto2	0 €	Arbitrario, por convenio
CICAr	101,72 €	Neyt
CICAm	83,86 €	
CHOS	2.911 €	RECHOSP
CMUE	0 €	Por convenio
UICArm	0,62	Feldman / COMPANION
UICAr36	0,78	
UICAm36	0,68	
UICAr	0,79	
UICAm	0,6	
UHOS	0,51	
UMUE	0	Por convenio
Edad	65 años	
Descuento	3 %	

Tabla 8. Parámetros del modelo determinístico

Las probabilidades de transición del estado ICA a los estados HOS y MUE en ambas ramas de tratamiento -PICAHOS 1 ó 2 y PICAMUE 1 ó 2- se obtuvieron a partir de las tasas obtenidas del trabajo CARE-HF. Con el uso de la fórmula $P = 1 - e^{-rt}$ (siendo P la probabilidad de transición, y rt la tasa de ocurrencia anual en tanto por ciento) se logra la conversión de tasas (proporciones) a probabilidades de transición (figura BL del Apéndice).

Las probabilidades de transición que parten del estado HOS (PHOSICA 1 ó 2, PHOSHOS 1 ó 2 y PHOSMUE 1 ó 2) se obtienen a partir del estudio observacional español RAIC³⁹. Se trata de un trabajo observacional prospectivo,

realizado en 2.006 en hospitales andaluces, que incluye a N=674 pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. Se excluyen de entrada pacientes con valvulopatía grave. Los estadios funcionales NYHA predominantes son III y IV (43 y 39,8%). Se describe un 50,5% de pacientes con depresión de la función sistólica de ventrículo izquierdo (FEVI < 45%). Como dato a destacar, sólo hay un 5,6% de pacientes con indicación de TRC, una cifra menor que la observada por otros trabajos (10% en la referencia de Willerson⁴⁰). En este trabajo se describen tasas de mortalidad del 8,6% y de reingreso hospitalario del 19,6%, ambas a 3 meses. Se asume inicialmente que estas probabilidades de transición que parten del estado HOS en ambas ramas son iguales; en el análisis de sensibilidad univariante variará este supuesto hacia unas tasas “mejores” en la rama TRC –ver más adelante-.

Los costes asumidos en el modelo se explican a continuación. El tratamiento 2, TMO, es el mejor tratamiento médico que pueda recibir el paciente para su insuficiencia cardiaca sintomática; esos costes ya están incluidos en los costes mensuales por estado, por lo que al no suponer un coste adicional frente al tratamiento 1, el coste la opción TMO, $C_{tto2} = 0$.

En el coste del tratamiento 1- TRC (C_{tto1}) están incluidos los apartados antes descritos. Según los costes aceptados recientemente por la consellería de Sanitat de Valencia para el año 2.013, el coste del dispositivo de TRC asciende a 5.752 €, desglosado como: sondas electrodos de aurícula derecha y ventrículo derecho, 403 € cada una; sonda electrodo de ventrículo izquierdo 1.198 €; y generador 3.748 €. A ellos hay que añadir los costes del implante; las estimaciones más cercanas a nuestro medio que hemos encontrado corresponden a la Comunidad de Madrid –año 2010⁴¹- con un coste de hora de quirófano de 989,98 €; la duración aproximada de los implantes es de 2 – 3 horas; las estancias hospitalarias tras el implante suelen ser cortas, menores que las de un ingreso por empeoramiento de insuficiencia cardiaca. El coste aproximado de este conjunto, implante – hospitalización periimplante, parece ajustarse bastante bien al valor apuntado

por Neyt en el estudio belga⁴², 9.398 €, que es el que hemos adoptado finalmente en nuestro modelo.

El apartado de los costes hospitalarios es de difícil cuantificación. En varios hospitales de nuestro entorno –por ejemplo, el hospital de Sagunto- no se conoce por contabilidad interna el coste del ingreso hospitalario por GRD de insuficiencia cardiaca. La revisión de la página de la Red Española de Costes Hospitalarios (RECHOSP) (fig BM del Apéndice) arroja un valor –mediana- de 2.911 € (el valor de la media es algo mayor, 3.330 €); La consulta del GRD de insuficiencia cardiaca (127) de la página web del Ministerio de Sanidad (figura BN del Apéndice) arroja unos valores similares a los descritos (3.218 €). Finalmente optamos por 2.911 € como valor de coste por hospitalización por insuficiencia cardiaca (CHOS).

Los costes por estado, ICA con tratamiento médico o tratamiento 2 (CICAm) e ICA con TRC (CICAr), se exponen a continuación. Los costes estimados por tratamientos farmacológicos para insuficiencia cardiaca en nuestro medio ^{8, 41, 42} son de 30 - 40 € mensuales (algo mayores si el enfermo es isquémico y lleva alguno de los nuevos antiagregantes), con 2,5-2,9 ± 1 fármacos de media⁴³. Los costes por control médico de estos pacientes –Atención Primaria, revisiones en policlínica de Cardiología, exploraciones complementarias- son de muy difícil cuantificación. Una estimación de costes que realiza el Servicio de Salud de Castilla la Mancha SESCAM⁴⁴ es de: Urgencias en Atención Primaria 38,38 – 95,64 €, Urgencias hospitalarias 222,73 €, y consultas externas por especialistas entre 68,75 y 143,25 € (varían en función de que la visita sea primera o sucesivas); en los portadores de dispositivos TRC se establecen revisiones con una cadencia de 3 – 6 meses. En función de todo ello, y también por lógica, los costes serán algo mayores en los pacientes portadores de dispositivos TRC. En el estudio de Neyt⁴² se describen costes mensuales por visitas a especialista, pruebas diagnósticas adicionales, etc, de 52,98 y 71,87 € para el año 2008, muy similares a los esperables, para los datos previos, en nuestro entorno y en la actualidad.

Por lo tanto, se asumen los mismos costes globales por estado CICAr y CICAm que en este trabajo (101,72 y 83,86 €). Se valorará en el análisis de sensibilidad univariante la influencia que puede tener cada estimación en el resultado final del modelo.

El coste asociado al estado MUE se asume de 0, como en otros trabajos farmacoeconómicos. La opción alternativa es que los pacientes en estadio MUE tengan un coste al menos igual (si no superior) al de su situación basal, CICAm o CICAr. Esta asunción, discutible, se valora en el análisis de sensibilidad univariante.

Las utilidades empleadas en este trabajo se han consultado de 2 fuentes principales. El estudio económico de Feldman⁴⁵, basado en el ensayo COMPANION^{**13}, muestra unas utilidades diferenciadas para pacientes con TRC y con TMO (claramente mayores en los pacientes sometidos a TRC) y también diferenciadas en el tiempo. Se revisó también la CUA Database, de la Tufts University (figura BO del Apéndice). Es una base de datos antes localizada en el Centro de análisis de riesgos de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard, creada inicialmente como un registro electrónico de estudios coste-efectividad que emplean utilidades y registra intervenciones sanitarias con efectos sobre la salud que han usado años de vida ajustados a calidad de vida (AVAC); se encuentra en la web: <http://www.tufts-nemc.org/cearegistry/>. Se encontraron varias estimaciones de utilidades de estos pacientes, con cierta disparidad entre ellos. Finalmente se optó por adoptar los valores presentados por Feldman en su trabajo, y al igual que en parámetros previos, valorar en el análisis de sensibilidad univariante la influencia de esta estimación en los resultados logrados.

También se admitió como tasa de descuento el 3% (con la probabilidad de realizar análisis de sensibilidad univariante para las opciones de 0 y 6%) y la edad de inicio del modelo los 65 años (las probabilidades de transición y los

restantes parámetros introducidos los hemos definido como independientes de la edad del paciente, con lo que no está indicado realizar en este caso un análisis de sensibilidad con edades distintas).

Los valores obtenidos en este modelo se reflejan en la siguiente figura (figura 72). El coste medio por paciente es de 17.429,42 € con la alternativa 1 (TRC +TMO) frente a 7.009,64 € (TMO). Se logran 4,79 años de vida ganados (AVG) y 3,73 AVAC en pacientes con TRC, frente a 3,98 AVG y 2,38 AVAC en pacientes sólo con TMO. Estas cifras se traducen en unos valores de Ratio Coste-Efectividad Incremental (RCEI) de 7.702 € por AVAC y de 12.917 € por AVG.

RESULTADOS	Costes (€)	AVGs	AVACs
Alternativa 1	17.429,42 €	4,79	3,73
Alternativa 2	7.009,64 €	3,98	2,38
Diferencia	10.419,78 €	0,81	1,35
RCEI			
Alternativa 2 vs. 1		12917	euros / AVG
		7702	euros / AVAC

Figura 72. Resultados del análisis determinístico

La siguiente figura (fig 73) muestra la representación clásica de los estudios económicos, el plano coste-efectividad. En él se expresa la RCEI como diferencia de costes de ambas opciones terapéuticas (eje Y) en función del coste incremental que supone (eje X). La presencia de una línea de tendencia horizontalizada, próxima al segundo cuadrante, supone un tratamiento coste-efectivo.

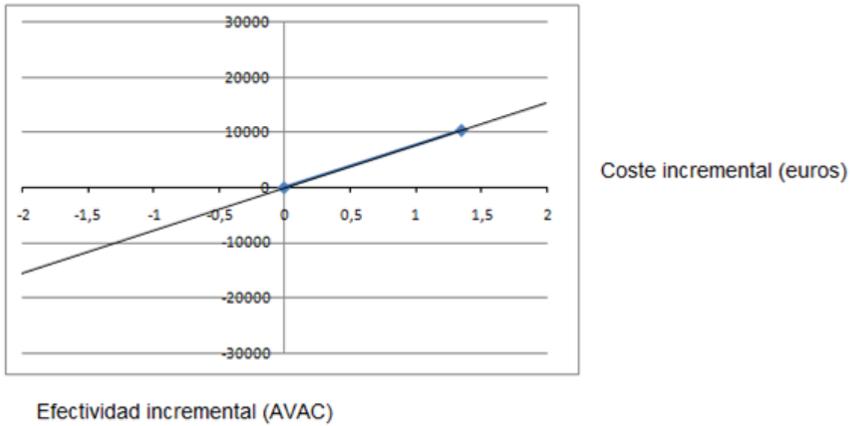


Figura 73. Plano coste-efectividad (euros/AVAC) del análisis determinístico

La figura 74 muestra las tendencias en cuanto a supervivencia, mortalidad y hospitalizaciones de ambas opciones terapéuticas, a lo largo de los sucesivos ciclos -98 ciclos, 7 años- (la figura BP del Apéndice muestra el dato complementario de supervivencia a lo largo de esos 7 años). A destacar que las tasas de mortalidad y de ingreso hospitalario en la rama de tratamiento TRC son menores del 50 y 85% respectivamente, mientras que en pacientes con TMO estas tasas están en torno al 70 y 110% -esto es, más de 1 ingreso hospitalario en los 7 años de seguimiento-.

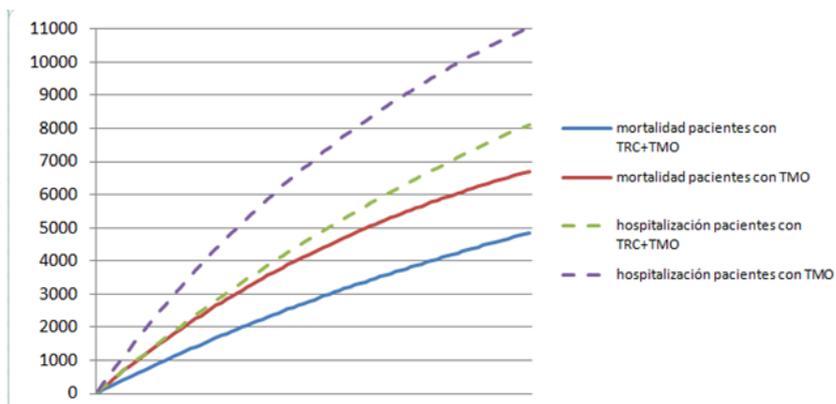


Figura 74. Curvas de mortalidad (continuas) y hospitalización por fallo cardiaco(discontinuas)

- Análisis de sensibilidad determinístico univariante

Como ya se ha indicado, a continuación se realizó un análisis de sensibilidad univariante, con modificación una a una de las variables definidas en el modelo, y dejando las restantes variables fijas, para evaluar la influencia de las distintas variables en la estimación final de la eficacia. Se modificaron varios aspectos: la duración del generador del dispositivo TRC (5-8 años); la tasa de descuento (0-6%); los costes y utilidades de los distintos estados definidos; también se valoró la opción de que el coste del estado MUE fuese distinta de cero (y equivalente a CICAr o CICAm). Se introdujeron en ese análisis de sensibilidad varias estimaciones de probabilidades de transición distintas de las del estudio CARE-HF**16; en primer lugar, las probabilidades PICAHOS1 / 2 y PICAMUE 1 / 2 derivadas del metaanálisis previamente efectuado por nosotros –algo menores que las descritas en el trabajo de Cleland**16. con un descenso de estos valores 1,66 y 1,69 veces-; y en segundo lugar, se introdujeron las probabilidades PICAHOS 1 / 2 y PICAMUE 1 / 2 aumentadas proporcionalmente frente a la estimación del CARE-HF –multiplicadas por tanto por 1,66 y 1,69-; y en tercer lugar se valoró la opción de que en la rama de tratamiento TRC+TMO las probabilidades que parten del estado HOS, PHOSHOS1 y PHOSMUE1, fuesen análogas a las probabilidades que parten del estado ICA, PICAHOS1 y PICAMUE1 –y por tanto, menores, o “mejores”- a las probabilidades del tratamiento TMO PHOSHOS2 y PHOSMUE2.

Los datos obtenidos de estos análisis los hemos recogido en dos tablas (tablas G y H del Apéndice) y en dos gráficas (figura 75 –RCEI con AVAC- y figura BQ del Apéndice –RCEI con AVG-).

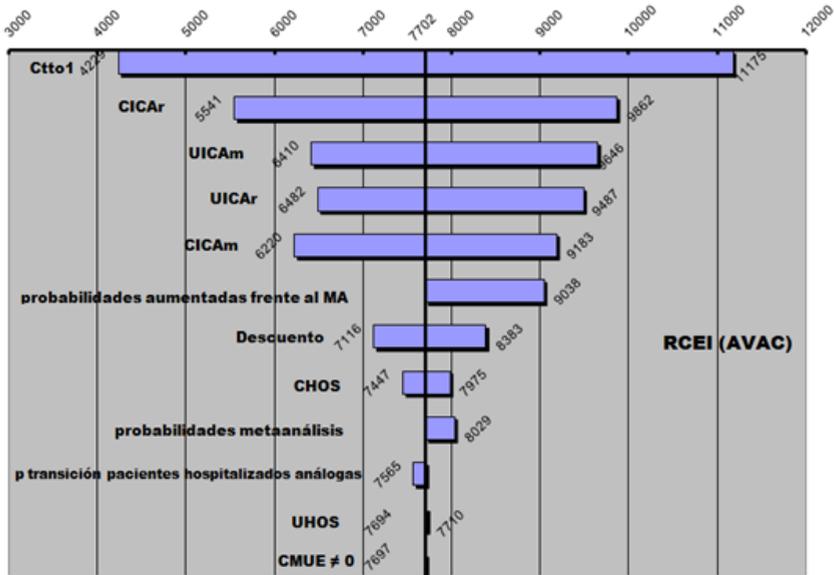


Figura 75. Gráfico de tornado de análisis de sensibilidad univariante de variación de RCEI (con AVAC).

A la vista de estos gráficos, podemos decir que las variables que introducen mayor incertidumbre, o mayor variación en sus estimaciones, son: el coste del dispositivo TRC (Ctto1) y los costes y utilidades de los estadios de ICA tratados con TRC y con TMO (ICAm e ICAm), para la valoración del RCEI con AVAC; y las probabilidades conseguidas en nuestro metaanálisis, Ctto1 y la duración del seguimiento, para la valoración del RCEI con AVG.

6.2.2. Modelo determinístico con probabilidades dependientes del tiempo

La evolución de estos pacientes, con esta patología con prevalencia y gravedad creciente con la edad, no se ve claramente reflejada en el modelo determinístico “estático” previo. Por tanto, llevamos a cabo en segundo lugar un modelo determinístico aunque con probabilidades dependientes del tiempo.

Las diferencias frente al modelo previo son 2: el riesgo relativo de hospitalización (RRHOS1 y RRHOS 2), definidos como 1 el primero, y el

segundo como riesgo relativo obtenido a partir del estudio CARE-HF^{**16}

- $(384 / 404) / (222/409) = 1,7511$ -; y la definición de probabilidades de transición en función de la edad y de ese RRHOS previamente definido.

Se confeccionó una tabla con probabilidades dependientes de edad y sexo para: mortalidad total, hospitalización por insuficiencia cardiaca y mortalidad hospitalaria por insuficiencia cardiaca. Estos datos se obtuvieron de enlaces web de las páginas del Instituto Nacional de Estadística (INE) y del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social (usando el conjunto mínimo de datos a nivel hospitalario, CMBD-H) (figuras BR, BS, BT, BU, BV y BW del Apéndice).

Se consiguieron los datos de probabilidades de transición desde el estado de ICA al estado HOS (PICAHOS) a partir de las probabilidades de hospitalización por fallo cardiaco (columna hospICA de la figura BX del Apéndice). Suponemos que la probabilidad de transición PHOSHOS, es decir, probabilidad de un nuevo ingreso hospitalario partiendo de una situación inicial de hospitalización, es al menos similar a la probabilidad de hospitalización partiendo de una situación de ICA (PICAHOS); por tanto, se estima a partir de la misma columna hospICA.

Por último, suponemos que todos los pacientes que fallecen por insuficiencia cardiaca están hospitalizados; por tanto, los datos de mortalidad hospitalaria por insuficiencia cardiaca se construyeron como probabilidad condicionada de mortalidad por insuficiencia cardiaca en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca (es decir, cociente de tasa de muerte por insuficiencia cardiaca entre tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca, $MuerteICA / hospICA$). Además, y como consecuencia lógica, los pacientes que pasan directamente del estado ICA al MUE (PICAMUE) fallecen no por insuficiencia cardiaca, sino por la mortalidad “que les corresponde” por pertenecer a cierto segmento de edad y sexo (columna “Muerte Todas” de la figura BX del Apéndice).

Con esas tasas se confecciona la tabla de probabilidades de transición (figura

BY del apéndice).

Todos los datos que se consultaron fueron referidos al año 2.011.

Los resultados globales de este modelo se exponen en las figuras 76-77. Se obtiene una RCEI de 8.739 € / AVAC y de 10.540 € / AVG del tratamiento TRC añadida al TMO. En líneas generales, y tras esos ajustes por riesgo relativo de hospitalización y por tasas dependientes del tiempo, los resultados son análogos a los obtenidos con el modelo determinístico fijo.

RESULTADOS ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

Modelo determinístico

RESULTADOS	Costes (€)	AVGs	AVACs
Alternativa 1	14.520,43 €	3,74	2,92
Alternativa 2	3.389,70 €	2,68	1,64
Diferencia	11.130,73 €	1,06	1,27
RCEI			
Alternativa 2 vs. 1		10540 euros / AVG	8739 euros / AVAC

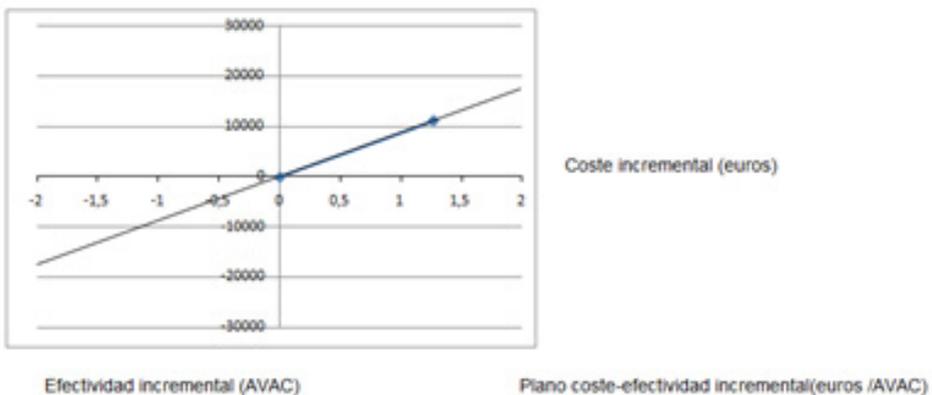


Figura 76-77. Resultados del modelo determinístico con probabilidades dependientes del tiempo

Las curvas de mortalidad y hospitalización se exponen a continuación (figura 78). Se observa, al contrario que en el anterior modelo, que las curvas

de mortalidad están “por encima” (tasas mayores) que las de hospitalización. Al introducir en el modelo la influencia de la edad, la mortalidad por insuficiencia cardiaca es mayor, y que hay por tanto menos pacientes “en riesgo” de ingresar por empeoramiento de insuficiencia cardiaca.

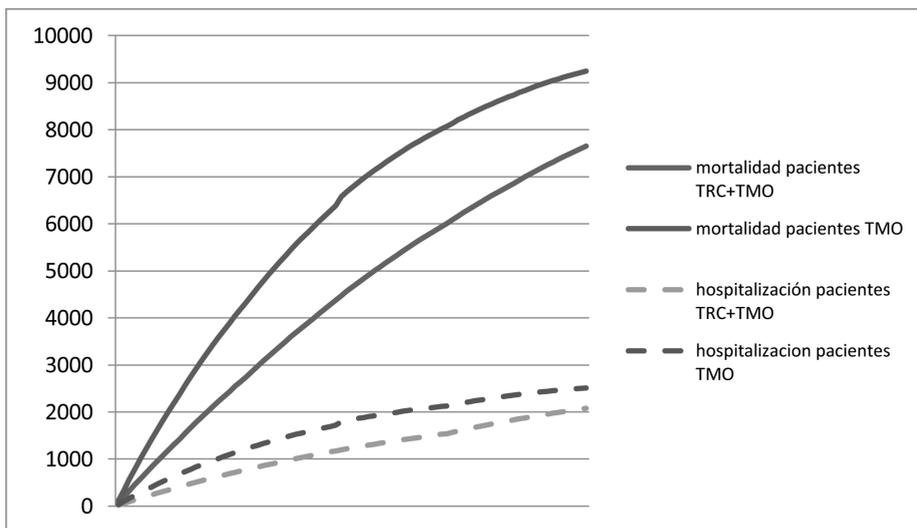


Figura 78. Curvas de mortalidad y hospitalización por fallo cardiaco en el modelo determinístico con probabilidades dependientes del tiempo

Un análisis de sensibilidad necesario es el de las probabilidades y los riesgos relativos obtenidos a partir de nuestro metaanálisis. Se asignan valores numéricos a los riesgos relativos de hospitalización: 1 al RRHOS1 y el valor obtenido del riesgo relativo de hospitalización obtenido de nuestro metaanálisis $((690/4618)/(922/3881) = 0,62893807)$ como valor de RRHOS2. También el valor de las probabilidades de transición está en función de la edad y del RRHOS previamente definido. Las estimaciones obtenidas con este planteamiento se observan en la figura BZ del Apéndice. Éstas son algo menos positivas (RCEI de 12.947 €/AVG y 9.404 €/AVAC), pero apuntan a un efecto beneficioso mantenido pese a que el efecto global estimado con el metaanálisis es menor que con el estudio CARE-HF**16.

6.2.3. Modelo probabilístico

A continuación llevamos a cabo el modelo probabilístico. Algunas variables que componen el modelo llevan asociadas una función de distribución, de forma que cada vez que ejecutemos el modelo, cada una de estas variables tomará un valor distinto en base a los parámetros y la función que le hayamos asignado. Por convención, las probabilidades siguen distribuciones de tipo BETA, los riesgos tienen distribuciones LOG NORMAL, y los costes distribuciones GAMMA y también distribuciones UNIFORMES o LOG NORMAL. Los intervalos de confianza se definieron de forma análoga a trabajos recientes^{38, 39}. Para datos sin ninguna distribución conocida, se optó por incluir el valor inicial con un intervalo de confianza de $\pm 50\%$. Se desarrolló una simulación de 2º grado de Monte Carlo, generando 10.000 ensayos con variación de las distintas variables en el rango descrito.

Un parámetro importante a la hora de valorar tecnologías sanitarias es el umbral de la predisposición a pagar (*willingness to pay*, WTP). Es un valor arbitrario que se define por convención. Se trata del “precio que se estaría dispuesto a pagar” para conseguir un AVAC adicional. La sugerencia de la OMS es tomar el valor de la renta per cápita anual y multiplicarlo por 3 (esto sobre todo es aplicable en países con un desarrollo medio o que están en vías de desarrollo). Adoptamos para nuestro modelo un valor similar al admitido por Sacristán⁴⁶ en su trabajo de hace años (30.000 €/AVAC).

Los parámetros del modelo probabilístico se presentan en las figuras 79 y 80.

0	Selecciona '0' para modelo determinístico y '1' para modelo probabilístico					
PARÁMETROS DEL MODELO						
ALTERNATIVA 1						
Probabilidades	<i>Valor en el modelo</i>	<i>Determinístico</i>	<i>Probabilístico</i>	<i>distribución</i>	<i>a</i>	<i>b</i>
PICAICA1	0,983004068	0,983004068	0,981712581			
PICAHOS1	0,00383164	0,00383164	0,010588467	Beta	123	9877
PICAMUE1	0,013164292	0,013164292	0,007698952	Beta	75	9925
PHOSICA1	0,939152899	0,939152899	0,897465114			
PHOSHOS1	0,00383164	0,00383164	0,073563874	Beta	701	9299
PHOSMUE1	0,057015461	0,057015461	0,028971013	Beta	295	9705
Costes Transición					Min	Max
Cto1	9398	9398	9370,002873	Uniforme	7500	12000
RR hospitalización					Media Ln(x)	Desv típ Ln(x)
RRHOS1	1	1	1,009200137	Lognormal	0	0,125
ALTERNATIVA 2						
Probabilidades						
PICAICA2	0,970361547	0,970361547	0,969424879			
PICAHOS2	0,00670007	0,00670007	0,019298004	Beta	204	9796
PICAMUE2	0,022938383	0,022938383	0,011277117	Beta	127	9873
PHOSICA2	0,895606264	0,895606264	0,900134135			
PHOSHOS2	0,00670007	0,00670007	0,070614126	Beta	701	9299
PHOSMUE2	0,097693666	0,097693666	0,029251739	Beta	295	9705
Costes Transición					Media Ln(x)	Desv típ Ln(x)
Cto2	0	0	0,152027099	Lognormal	-2,3	0,5
RR hospitalización					Media Ln(x)	Desv típ Ln(x)
RRHOS2	1,75113728	1,75113728	1,911502268	Lognormal	0,560265451	0,125
PARÁMETROS COMUNES						
COSTES POR ESTADO					Media Ln(x)	Desv típ Ln(x)
CICAr	101,72	101,72	55,50537431	Lognormal	4,6222239	0,32359
CICAm	83,86	83,86	96,27998993	Lognormal	4,42914874	0,30426
CHOS	2911	2911	2702,777116	Lognormal	7,9762519	0,65903
CMUE	0	0	0			
UTILIDADES					Media	Desv típ
UICArm	0,62	0,62	0,599340153	Normal	0,62	0,025
UICAr36	0,78	0,78	0,790865474	Normal	0,78	0,025
UICAm36	0,68	0,68	0,708986221	Normal	0,68	0,025
UICAr	0,79	0,79	0,780296962	Normal	0,79	0,025
UICAm	0,6	0,6	0,63737153	Normal	0,6	0,025
UHOS	0,51	0,51	0,484798677	Normal	0,51	0,025
UMUE	0	0	0			
OTROS PARÁMETROS						
Edad	65	65				
Sexo	0	0				
Ajustesexo	0	0			Min	Max
Descuento	0,03	3%	0,046869742	Uniforme	0%	6%
Umbral de eficiencia	30.000	euros / AVAC				

Figuras 79 y 80. Parámetros del modelo probabilístico

Los resultados del modelo probabilístico se exponen en las figuras 81 y 82. Los resultados logrados con esta aproximación estadística son similares a los modelos previos, con valores de RCEI de 6.627 € /AVAC y de 17.472 € /AVG. La representación gráfica de este modelo no es un único punto con una línea de tendencia, sino una nube de puntos con las distintas simulaciones. Se aprecia gráficamente que en el 21% de las simulaciones la opción de TRC es dominante sobre el TMO (es menos costoso y además logra más AVAC), y en un

78% es coste-efectiva (logra valores de AVAC por debajo del umbral descrito / “pendiente” de 30.000 € /AVAC.

RESULTADOS ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD
Modelo probabilístico

RESULTADOS	Costes (€)	AVGs	AVACs
Alternativa 1	24.596 ± 585,9611	2,49 ± 0,003	1,92 ± 0,004
Alternativa 2	21.147 ± 887,3029	2,28 ± 0,003	1,39 ± 0,003
Diferencia	3.449 ± 403,5867	0,20 ± 0,003	0,53 ± 0,005
RCEI (Alternativa 2 vs. 1)		C/AVG 17.472 ± 2.241	C/AVAC 6.627 ± 776
% Dominado		36%	0%
% Coste-Efectivo		43%	78%
% Dominante		21%	21%

Figura 81. Resultados del modelo probabilístico

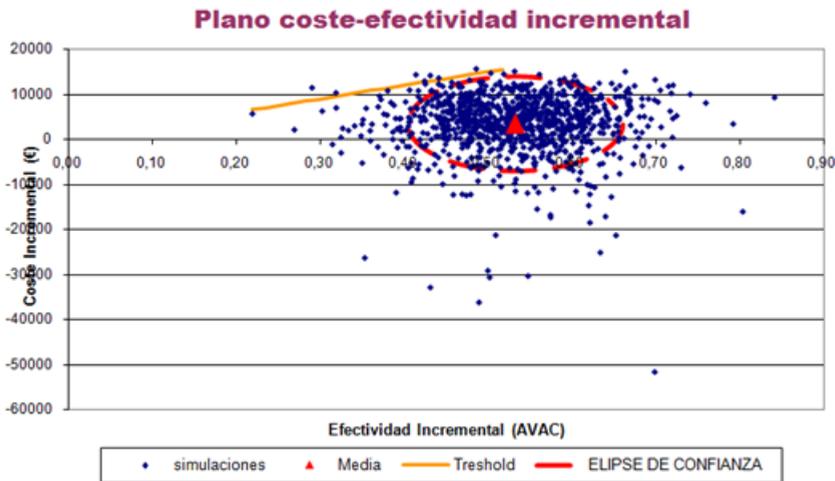


Figura 82. Plano coste efectividad con estimación media y elipse de confianza.
 Límite de eficiencia: 30.000 € por AVAC.
 La elipse de confianza encierra el 95% de las simulaciones.

Estas estimaciones de efecto son muy similares (consistentes) a las logradas con las características derivadas de nuestro metaanálisis (figuras CB y CC del Apéndice). Los valores que conseguimos en este caso son de 6.602 €/AVAC y 18.807€/AVG con porcentajes de estimación de simulaciones coste-efectivas o dominantes similares a las previamente citadas.

A continuación se realizó la curva de aceptabilidad -figura 83- En esta gráfica se representa en ordenadas la probabilidad de que la nueva terapia (en nuestro caso, la TRC añadida al TMO) sea más coste-efectiva que al tratamiento “basal” (TMO), y en ordenadas la disponibilidad a pagar. Lo que observamos gráficamente es que para un coste de 23.000 € la opción TRC es aceptable, o preferible, a la opción TMO, con un más de un 95% de probabilidad; la probabilidad es superior al 99% para un coste de 29.000 €. El valor complementario (5%, 1%) es la probabilidad de cometer un error cuando aceptamos la estrategia complementaria en este caso, el TMO. (Figura CD del Apéndice).

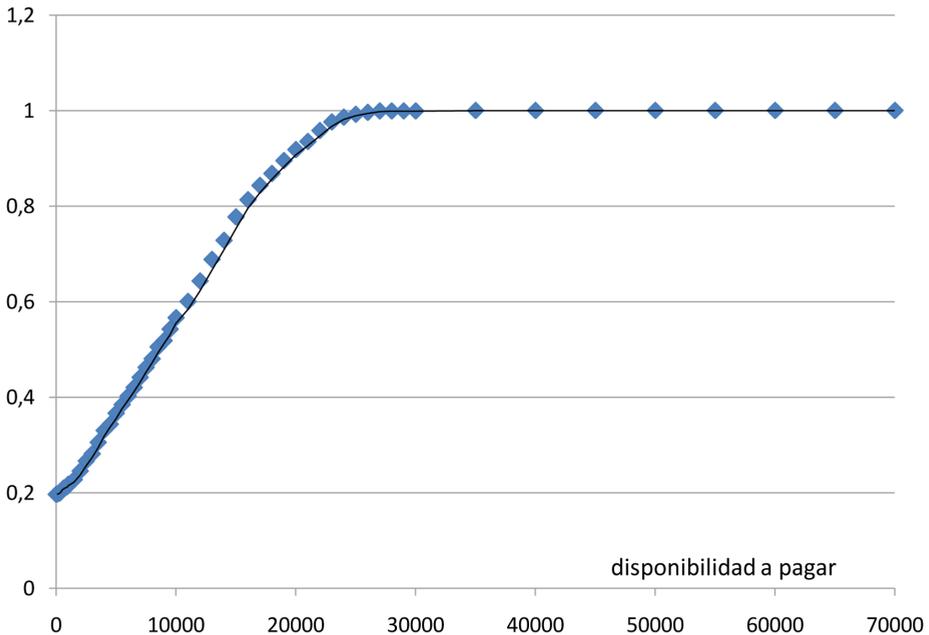


Figura 83. Curva de aceptabilidad

Otro concepto muy relacionado con la aceptabilidad para pagar es el de Beneficio Neto Sanitario (BNS). Lo podemos definir, intuitivamente, como lo que estamos dispuestos a pagar para que el beneficio adicional que obtenemos con la terapia que estamos comparando ($\Delta AVAC * WTP$) sea mayor que el coste al que tengo que incurrir ($\Delta Costes$). Matemáticamente, se define por la relación $BNS = \Delta AVAC * WTP - \Delta costes$. Si el valor es >0 es una opción adecuada; es más, la terapia aporta un mayor BNS cuanto mayor sea lo que estamos dispuestos a pagar frente al coste producido. En la estimación puntual de los valores presentados en la tabla de resultados del modelo probabilístico (figura 81) obtenemos un valor adecuado: $0,53 * 30.000 - 3.449 = 12.451 \text{ €}$.

Y finalmente se calcula el Valor Esperado de la Información Perfecta (VEIP). Se trata del valor máximo que el decisor (en nuestro caso, el Sistema Nacional de Salud) debería pagar por conseguir información adicional antes de actuar, para eliminar toda incertidumbre en la decisión entre una alternativa –TRC- u

otra –TMO-. Es un indicador de las oportunidades perdidas, o del coste medio de la oportunidad por la incertidumbre. Si el VEIP es grande, es señal de que se debe buscar otra alternativa distinta de la considerada. En nuestro caso, figuras 35, 36 y 37, obtenemos un valor medio de VEIP de 1.271,34 € para un umbral de eficiencia WTP de 30.000€; en la gráfica se aprecia un valor máximo de VEIP de 5.088 € por persona para una disponibilidad a pagar de 15.000 € (figura CE del Apéndice).

6.3. Recomendación GRADE

La evaluación de la calidad de la evidencia (*quality assessment*) del primer resultado, la mortalidad, se expone en la figura 84. En la valoración de aspectos que pueden reducir la calidad de la evidencia (columna de la izquierda) o aumentarla (columna de la derecha), se constata cierto grado de heterogeneidad estadística y clínica (*inconsistency*), aunque la observación de un resultado bueno (RRR 21,26%) que podría ser mayor de no ocurrir esa heterogeneidad hace que mejoremos por ese aspecto la calidad de la evidencia. Con esas observaciones, obtenemos una calidad de evidencia ALTA para la valoración del resultado “mortalidad”.

The screenshot shows the GRADEPRO software interface. The main window is titled 'GRADEpro [TRC.grd]' and 'ver 3.6.20110531'. The interface is divided into several sections:

- Profiles tree:** A hierarchical list of outcomes and studies. The outcome 'Mortalidad' is selected.
- Edit panel:** A form for editing the outcome 'Mortalidad'. It includes fields for 'Name of outcome', 'Short name', 'Importance', 'Assessed/measured with', 'No of studies' (33), 'Study design' (randomised trials), and 'Length of follow up' (0).
- Downgrade/Upgrade quality of evidence:** A section with dropdown menus for 'Risk of bias' (no), 'Inconsistency' (serious (-1)), 'Indirectness' (no), 'Imprecision' (no), and 'Publication bias' (undetected). It also includes 'Upgrade quality of evidence' options for 'Large effect' (large (+1)), 'Plausible confounding would change the effect' (no), and 'Dose-response gradient' (no). The resulting 'Quality of evidence' is 'HIGH'.
- Summary table:** A table showing the overall quality of evidence and anticipated absolute effects. The table is as follows:

Participantes (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95%CI)	Anticipated absolute effects	
							With control	With TRC "on" con/sin D		Risk with control	Risk difference with TRC "on" con/sin DAI versus TRC "off" con/sin
11145 (33 studies)	no serious risk of bias	serious	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	High	777/5024 (15.5%)	699/6121 (11.4%)	OR 0.72 (0.64 to 0.81)	155 per 1000	38 fewer per 1000 (from 26 fewer to 50 fewer)
										59 per 1000	16 fewer per 1000 (from 11 fewer to 20 fewer)

The table also includes a 'Footnotes' section with two entries: '1. No explanation was provided' and '2. La disminución de mortalidad con RRR del 26,4% pese a heterogeneidad clínica y estadística, hace este hallazgo relevante.'

Figura 84. Captura de programa GRADEPRO.
Evaluación de calidad (quality assessment) del resultado “mortalidad”

A continuación, pasamos al apartado Resumen de Hallazgos (Summary of Findings, SOF) (figura 85). En la parte superior de la pantalla definimos las propiedades del resultado medido: “mortalidad”, variable dicotómica, resultado agregado, número de pacientes y porcentajes en el grupo intervención, y una estimación de riesgo en el grupo control -que puede ser bajo / moderado / o alto en relación a la estimación de riesgo a partir del resultado de los estudios-. Optamos por una estimación de riesgo moderada, algo menor que la estimada a partir del conjunto de los estudios. En nuestro caso, la estimación de riesgo de mortalidad en el grupo control es de 5,9%, inferior al cálculo basal (11,4%). La mitad inferior de la pantalla nos da “un primer apunte” de la tabla de Resumen

de Hallazgos (SOF), con la descripción de cada ítem de valoración de calidad (riesgo de sesgo, inconsistencia, etc), calidad de la evidencia para esa variable estimada, y cálculos de los riesgos en cada rama, OR y diferencias de riesgos en tantos por 1.000.

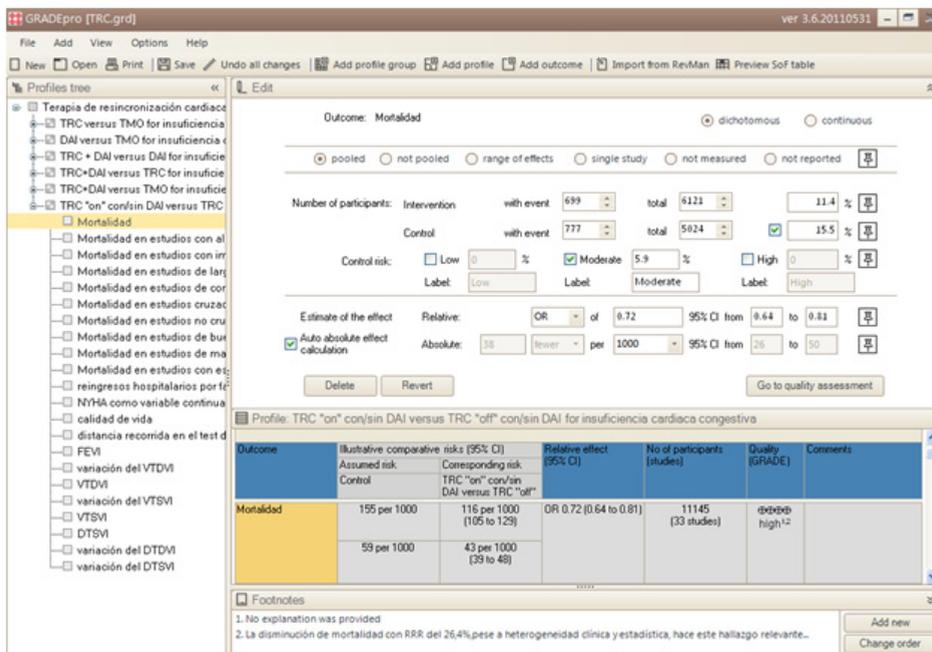


Figura 85. Captura de programa GRADEPRO. Resumen de Hallazgos (SOF)

Los resultados encontrados para el resultado “hospitalización por fallo cardiaco” son similares a los encontrados en el resultado “mortalidad”. Las estimaciones son ligeramente mejores que las referentes a mortalidad, y los aspectos de calidad metodológica DAI son similares a los encontrados en la evaluación de la mortalidad.

Los restantes resultados se evalúan a continuación. En éstos se aprecian niveles de evidencia menores, y en ocasiones con resultados que no llegan a ser estadísticamente significativos (calidad de vida valorada según la escala de Minnesota).

El siguiente paso es, a partir de la pantalla Resumen de Resultados, confeccionar la tabla de Resumen de Resultados (tabla 9). En ella quedan reflejados, para cada resultado clínico medido, de forma ordenada y con un esquema visual muy intuitivo, los distintos resultados medidos –ordenados, colocando en primer lugar los de mayor importancia clínica-, las estimaciones de riesgos –probabilidades de que aparezca el resultado de interés- en el grupo de comparación “basal” y en el grupo intervención, la estimación de efecto relativo (OR para las variables dicotómicas, y diferencias de medias ponderadas para las variables numéricas continuas), el número de pacientes –y el número de estudios- a partir de los que se obtuvieron estas estimaciones, el grado de evidencia (mensaje –ALTA, MODERADA, BAJA Y MUY BAJA- y representación gráfica (++++, +++-, +--+ y +---) y comentarios (aclaraciones sobre las escalas de medida usadas, análisis de subgrupos, etc). Las aclaraciones sobre la calidad de evidencia que define cada resultado se aclara en las notas a pie de figura Footnotes. En nuestra valoración, observamos una reducción de las tasas de mortalidad global y de hospitalización por fallo cardíaco, ambas con una calidad de evidencia alta; y mejoría del resto de los resultados medidos (estadio funcional NYHA, calidad de vida, distancia recorrida durante 6 minutos y FEVI por ecocardiografía) con menor calidad de evidencia: moderada para la mejoría del estadio NYHA, y baja o muy baja para el resto de resultados.

TRC "on" con/sin DAI versus TRC "off" con/sin DAI**Población:** pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva NYHA III-IV**Ámbito:** medio extrahospitalario**Intervención:** TRC "on" con/sin DAI versus TRC "off" con/sin DAI

Resultados	Datos de riesgo comparado (IC 95%)	Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgobasal Riesgo grupo intervención Control TRC "on" con/sin DAI versus TRC "off" con/sin DAI				
Mortalidad global Seguimiento medio 16.8 meses	Población de estudio 155 por 1000 116 por 1000 (105 - 129) Riesgo moderado 59 por 1000 43 por 1000 (39 - 48)	OR 0.72 (0.64 - 0.81)	11145 (33 estudios)	ALTA ^{1,2,3}	El efecto es conjunto, e incluye distintos tipos de trabajos: de larga (>= 12 meses) y corta duración, calidad metodológica, aleatoriz pre/post implante, etc. Pese a la previsible heterogeneidad clínica, dado el importante efecto clínico, la calidad de evidencia es alta (ALTA)
Reingresos hospitalarios por fallo cardiaco Seguimiento medio 25,11 meses	Población de estudio 238 por 1000 153 por 1000 (130 - 179) Riesgo moderado 157 por 1000 97 por 1000 (82 - 115)	OR 0.58 (0.48 - 0.7)	8400 (24 estudios)	ALTA ^{2,4}	Ver apartado anterior
NYHA (estadios I - IV) Seguimiento medio 22.45 meses	El estadio NYHA como variable continua en el grupo intervención fue 0.48 menor (0.55 - 0.4 menor)		1631 (14 estudios)	MODERADA ⁵	En los resultados clínicos distintos de la mortalidad o el ingreso hospitalario, es muy difícil de evaluar el sesgo de reporte selectivo de resultados. El estadio funcional NYHA se valora como variable numérica continua
Calidad de vida Escala Minnesota (MLWHF) (0 - 105 puntos) Seguimiento medio 17.05 meses	La puntuación media recorrida en el grupo intervención fue 5.75 puntos menor (12.45 menor - 0.96 mayor)		2197 (17 estudios)	MUY BAJA	Se observa un riesgo de sesgo apreciable en los trabajos que evalúan esta variable (según la <i>Cochrane risk of bias tool</i>), importante heterogeneidad estadística en su estimación y probable heterogeneidad clínica, y su estimación por intervalo de confianza pasa de un efecto positivo a un efecto negativo.
Distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos (metros) Seguimiento medio 11.44 meses	La distancia media recorrida en el test de marcha de 6 minutos en el grupo intervención fue 39.92 mayor (4.98 - 74.86 mayor)		1540 (16 estudios)	BAJA ²	En este apartado y en el siguiente el bajo (LOW) grado de evidencia están en relación con la importante heterogeneidad estadística y clínica (indirectness)
Fracción de eyección VI (%)	La fracción media de		1308 (18 estudios)		Ver apartado anterior "Comentarios" / distancia

Ecocardiografía / ventriculografía / RM Seguimiento medio 11.69 meses	eyección de ventrículo izquierdo en el grupo intervención fue 5.08 mayor (2.29 - 7.86 mayor)	BAJA ^{2,7}	recorrida test marcha
---	--	----------------------------	-----------------------

*La base para el cálculo del **riesgo basal** (por e.j. la mediana de riesgo del grupo control entre estudios) se explica en los gráficos del metaanálisis previo. El **riesgo del grupo intervención** (y su intervalo de confianza al 95%) se calcula a partir del riesgo basal en el grupo control y el **efecto relativo** de la intervención (y su IC al 95%).
IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio;

Calidad de la evidencia del *GRADE Working Group*

Calidad alta: es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que tenemos en el resultado estimado.

Calidad moderada: es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado estimado, y que éstos puedan modificar el resultado.

Calidad baja: es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado estimado, y que éstos puedan modificar el resultado.

Calidad muy baja: cualquier resultado estimado es muy incierto.

¹ Los resultados más importantes son mortalidad y reingreso hospitalario

² La principal pega metodológica de estos trabajos es el cegamiento inadecuado o poco claro, con un importante sesgo de selección. Los otros criterios con los que se evalúa la calidad metodológica (generación secuencia aleatorización, ocultación de esa secuencia, cegamiento en la evaluación del resultado y seguimiento incompleto / análisis por intención de tratar) son aceptables.

³ Se logra una RRR del 26,21%

⁴ Se logra una apreciable RRR del 35,73%

⁵ Importante heterogeneidad en la estimación de esta variable - $I^2 = 76\%$ -

⁶ Importante heterogeneidad, I^2 del 93%

⁷ Importante heterogeneidad estadística. $I^2 = 91\%$

Tabla 9. Tabla de Resumen de Resultados (SOF)

Y en último lugar vamos a la pantalla de Recomendación (figura 86). Se valora en ella el grado de incertidumbre sobre varios aspectos adicionales: la evidencia de alta calidad –previamente evaluada en cada resultado de interés-; la relación entre beneficios, por una parte, y riesgos limitaciones de la terapia por otra; la posibilidad de que haya distintos valores o preferencias que la terapia objetivo de evaluación en la valoración de esa terapia por un conjunto de pacientes a priori perfectamente informados –es decir, que esa nueva terapia no es tan perfecta para esos pacientes correctamente informados sobre las alternativas terapéuticas-; y que los beneficios globales justifiquen los costes económicos.

La parte siguiente de este cuadro reproduce la opción –no desarrollada en nuestro caso- de configurar un panel de expertos para decidir la evidencia / aplicabilidad práctica de esta terapia, con la posibilidad de voto por parte de cada experto por 1 de las 5 opciones previstas: fuertemente a favor de la intervención, débilmente a favor de la intervención, sin recomendación específica, débilmente en contra de la intervención, y fuertemente en contra de la intervención.

La calidad de la evidencia descrita en la anterior tabla (ALTA o HIGH en la evaluación global), y la combinación con estos 4 aspectos adicionales, hace que finalmente podamos establecer una recomendación en los términos “recomendamos el tratamiento con TRC frente a la alternativa TMO” (y no sólo “sugerimos” esta opción), ya que “tiene una gran utilidad en evitar mortalidad y hospitalizaciones por fallo cardiaco” frente a un relativo “bajo valor de complicaciones y costes”. La valoración conjunta de la calidad de la evidencia como ALTA, como ya hemos explicado, obedece a la mejoría demostrada con los resultados “de mayor importancia para el paciente” (mortalidad y necesidad de ingreso hospitalario por fallo cardiaco”). Pese a que los restantes resultados no alcanzan esta valoración de calidad de evidencia tan buena, éstos son menos importantes para los pacientes; además, en algunos trabajos observacionales se pueden encontrar datos de estos resultados mucho más positivos, análogos a los demostrados para mortalidad y reingreso hospitalario por fallo cardiaco, por lo que se puede argumentar que aunque no encontremos una mejoría de calidad de estos parámetros, por analogía podríamos argumentar que el no encontrar una mejoría de peso de estos resultados no quiere decir que no exista en realidad. Recordamos en este punto las bajas tasas de imposibilidad de implante y de complicaciones graves asociadas a este procedimiento quirúrgico, y la demostración efectuada en nuestro análisis económico de que esta terapia es coste – efectiva.

The screenshot shows the GRADEpro software interface for a recommendation profile. The question is: "TRC 'on' con/sin DAI versus TRC 'off' con/sin DAI for insuficiencia cardiaca congestiva". The quality of evidence is set to "high". The evidence profile shows four items, all set to "no" with "Explanation" buttons. The voting results are: Strong for intervention (empty), Weak for intervention (empty), No specific recommendation (empty), Weak against intervention (empty), and Strong against intervention (empty). The strength of recommendation is set to "strong".

The profile summary table is as follows:

Outcome	Illustrative comparative risks (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk TRC "on"/con/sin DAI versus TRC "off"/con/sin			
Mortalidad	155 per 1000	116 per 1000 (105 to 129)	OR 0.72 (0.64 to 0.81) 11145 (33 studies)	extreme high ^{1,2}	

Footnotes:

- No explanation was provided
- La disminución de mortalidad con RRR del 26,4% pese a heterogeneidad clínica y estadística, hace este hallazgo relevante...

Figura 86. Captura de programa GRADEPRO. Recomendación.

En función de nuestro interés en establecer recomendaciones de esta terapia en escenarios concretos de pacientes (NYHA II, fibrilación auricular permanente, pacientes con marcapasos previo o con indicación concomitante de implante de marcapasos), deberemos reproducir el mismo procedimiento, pasando de los resultados preliminares del manejo matemático, a las conclusiones e implicaciones en la práctica, en un proceso sistemático y de la mayor transparencia.

La consulta de la reciente actualización de las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología²³ nos da resultados análogos a los obtenidos por nosotros. Usan la tipificación de la clase de recomendación y del nivel de evidencia del Center for Evidence Based Medicine de Oxford (<http://www.cebm.net/>), con clases de recomendación I, II (a y b) y III, y niveles de evidencia A, B y C (figuras CF y CG del Apéndice). La recomendación de la terapia TRC en pacientes con estadio NYHA III-IV, FEVI \leq 35%, tratamiento médico óptimo –y un addendum

reciente, los pacientes en estadio NYHA IV deberían tener aún movilidad más o menos autónoma (ambulatory)- es de clase I nivel A (figura CM del Apéndice).

7. DISCUSIÓN

7. Discusión

7.1. Revisión sistemática y Metaanálisis

7.1.1. Conclusiones de nuestro metaanálisis y de otros previos

En cuanto a las conclusiones de la revisión sistemática / metaanálisis:

- El tratamiento de TRC frente a TRC inactivo o TMO, en sus distintas modalidades, aporta una estimación de tratamiento de moderada eficacia en cuanto a prevención de muerte de cualquier causa (NNT 26 para un seguimiento de 21 meses), con poco probable sesgo de publicación; también reduce la posibilidad de reingreso por fallo hospitalario en mayor medida (NNT 13 para un seguimiento de 25 meses); el beneficio es mayor en ambos casos para estadios funcionales avanzados. También se observa una mejoría de la fracción de eyección VI (media del 5%, IC 95% del 2 al 8%), y de la distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos (una media de alrededor de 40 metros).

- La comparación directa de TRC frente a TMO produce estimaciones de beneficio algo mejores a esta comparación conjunta, con mejores valores en pacientes con ritmo propio que con marcapasos definitivo previo; NNT para mortalidad de 16 (23 en pacientes con ritmo de marcapasos, y 13 en pacientes con ritmo propio), distancia recorrida en 6 minutos 48 metros (109 en pacientes con ritmo propio y 26,7 en ritmo de marcapasos), mejoría de la escala de Minnesota en pacientes con ritmo propio (14 puntos) y sin beneficio en pacientes con marcapasos definitivo; y disminución de la tasa de reingreso hospitalario por fallo cardíaco (NNT de 11 en pacientes con marcapasos definitivo y de 8 en ritmo propio). Quizá parte de esta menor eficacia en pacientes con marcapasos definitivos tenga que ver con la inclusión de trabajos en pacientes con fibrilación auricular refractaria que se someten a la opción de ablación del nodo AV seguida de TRC o marcapasos –en estos trabajos el beneficio del TRC parece ser menor que el debido en sí a la ablación del nodo AV-.

- La comparación DAI / TMO arroja beneficios de supervivencia ostensibles, algo mayores en miocardiopatía dilatada no isquémica.

- La comparación de TRC+DAI versus DAI aporta un beneficio de menor cuantía que la comparación TRC versus TMO, con mayores NNT para mortalidad y reingreso hospitalario, con menor beneficio en la escala de Minnesota y sin beneficio en la distancia recorrida en 6 minutos. Sin embargo, este resultado puede ser distinto, o complementario, al encontrado por trabajos recientes⁴⁷ en los que se aboga por un beneficio de supervivencia de los dispositivos TRC+DAI sobre todo a partir del segundo año de implante, por mejoría del remodelado y por reducción de la tasa de muerte súbita cardiaca. Esto tiende a orientar la indicación de las terapias en función de variables como la comorbilidad, la edad y el estadio funcional previo –por ejemplo, un paciente de mayor edad con graves comorbilidades limitantes para la vida debería implantarse un dispositivo TRC sin DAI-.

- Otras medidas estimadas distintas de la mortalidad (como reingreso hospitalario, o estado funcional NYHA -medido como porcentaje de pacientes con mejoría sintomática que llegan a un estadio funcional al menos inferior al previo-) apuntan en la misma dirección de mejoría clínica, y dan una sensación de coherencia, o de que todas las medidas apuntan a una mejoría indudable de esta terapia en los distintos aspectos valorables.

- El resultado del metaanálisis en red propone por un orden de beneficio: 1º TRC+DAI, 2º TRC, 3º DAI, 4º TMO. Las distintas estimaciones de efecto por intervalos de confianza están bastante solapadas, pero apoyan el orden propuesto por este metaanálisis en red. Los datos conseguidos son bastante similares, o “coherentes”, con los resultados mostrados por el metaanálisis de Lam 2007. Debemos recordar, no obstante, que en este tipo de análisis la preferencia por una u otra opción no se acompaña de una evidencia directa de que la primera opción mejore la supervivencia frente a los dos siguientes tratamientos.

Los hallazgos de nuestra revisión sistemática y metaanálisis son similares a los encontrados en trabajos previos. Los metaanálisis iniciales (Bradley 2003, Mc Allister 2004, Freemantle 2006), dirigidos a pacientes con estadios funcionales NYHA avanzados III-IV, muestran reducción de mortalidad por IC y reducción

de mortalidad global, inicialmente no significativa por valorar trabajos con seguimientos cortos (Bradley) y posteriormente ya significativa con mayor periodo de observación (Freemantle, OR puntual 0,72, seguimiento medio de 29,4 meses). Los trabajos más recientes (Lam 2007, Wells 2011) van en la misma dirección de los trabajos más antiguos (RR 0,73 en el trabajo de Wells). También se describen tasas de éxito en el implante cercanas al 95% (Pinto de Lemos 2009), mejores (97-99%) lógicamente en estudios recientes (Lubitz 2010).

En los metaanálisis encontrados que valoran exclusivamente estadios funcionales NYHA poco avanzados, los resultados son buenos y análogos a los nuestros. En el metaanálisis de Tu 2011 se describe una mejoría de VTSVI, como traducción anatómica de la mejoría funcional encontrada en estos pacientes.

Los datos encontrados sobre la comparación de eficacia de DAI, en prevención primaria, frente a TMO, son análogos a los hallados en metaanálisis previos dirigidos específicamente a este aspecto (Nanthakumar 2004, Theuns 2010). Nosotros evaluamos su eficacia, con vistas a configurar el metaanálisis en red. Al no haber estudios en los últimos 3-5 años dirigidos a esta combinación de terapias, los resultados y conclusiones son necesariamente análogos.

Los hallazgos del metaanálisis en red de Lam son análogos a los encontrados en nuestras estimaciones. Los valores de OR de este trabajo son de 0,57 (0,40 – 0,80) en la comparación TRC+DAI / TMO, 0,82 (0,57 – 1,18) en la comparación TRC+DAI/DAI y 0,85 (0,60-1,22) en la comparación TRC+DAI/ TRC. Estos datos también van en la misma dirección que nuestras conclusiones, con tendencia a superioridad de la combinación TRC+DAI frente a DAI sólo, y también tendencia a superioridad (aunque de menor cuantía) de la combinación de TRC+DAI frente TRC. Estas conclusiones no pueden ser rotundas, sobre todo en la última comparación, por varios motivos: no hay trabajos de comparación directa entre estas opciones –sólo el trabajo COMPANION, aunque parece que este trabajo se planteó como una comparación “a 2 bandas” de TRC frente a

TMO y TRC+DAI frente a TRC, y no de valoración de los 2 tipos de TRC entre sí; y también la naturaleza “observacional” de esta comparación indirecta está más sujeta a sesgos que la directa derivada de ensayos clínicos “bien planteados”.

Una simplificación necesaria a la hora de realizar el metaanálisis en red es la de incluir en un mismo nivel la TRC y el DAI. La situación ideal de partida de esos metaanálisis en red es la de comparar, tanto con evidencia directa de trabajos, como de evidencia derivada de comparaciones indirectas, las distintas opciones de tratamiento para un problema de salud. Sin embargo, de las guías clínicas se desprende que los TRC y los DAI se pueden implantar a espectros de pacientes en ocasiones similares, pero no siempre coincidentes. Se observa en este sentido una importante heterogeneidad en el diseño de los estudios centrados en la utilidad de la TRC frente a los ensayos dirigidos a los DAIs. Por tanto, la aplicabilidad clínica de ese metaanálisis en red se referiría, en sentido estricto, a pacientes a los que se les podía implantar TRC y/o DAI –éste último siempre con indicación de prevención primaria-.

La interpretación del metaanálisis en red es peculiar. Con la combinación de datos publicados, con esa posibilidad de sesgo de publicación inherente, y con la realización de comparaciones indirectas observacionales en base a esas comparaciones directas potencialmente imperfectas, nos puede aportar datos más sujetos a sesgos que los obtenidos de metaanálisis clásicos. Sin embargo, son útiles como herramientas exploratorias en campos de investigación aún no desarrollados, ante disyuntivas de tratamiento no planteadas / planteables en la práctica (el dilema de “qué le puede beneficiar más a mi paciente, un TRC, un DAI o ambos”), o de apoyo a estudios de evaluación económica de estos tratamientos.

7.1.2. Elementos metodológicos de nuestro metaanálisis

La evaluación de calidad metodológica de los trabajos incluidos en nuestra revisión, con los apartados incluidos en la herramienta de valoración del

sesgo del programa REVMAN - aleatorización, ocultación de la secuencia de aleatorización, cegamiento de pacientes y clínicos, cegamiento en la evaluación del resultado, y seguimiento/ análisis por intención de tratar-, y la posibilidad de implante PRE o POST aleatorización, muestra resultados dispares. La única mención del trabajo como “aleatorizado” no permite evaluar en muchos de ellos las adecuadas generación y ocultación de la secuencia de aleatorización en más de un 60% de los trabajos. También hasta en un 70% de los trabajos no hay cegamiento adecuado de pacientes y clínicos –por ejemplo, en pacientes con implante de dispositivo tras aleatorización a TRC / dispositivo versus TMO-, y sólo se produce una adecuada evaluación del resultado –sobre todo con la creación de comités de evaluación de eventos- en más de un 35% de los estudios. La evaluación adecuada de resultados, con descripción adecuada de pérdidas y la presencia de análisis por intención de tratar, está presente en menos del 50% de trabajos. Estos datos indican la probabilidad al menos moderada a priori de sesgos (de selección, de realización, de detección y de pérdidas “*attrition*”) que pueden magnificar el resultado de la terapia. Como consecuencia de esa evaluación, se realiza una cuantificación numérica de la calidad, y se obtiene un valor numérico de la puntuación de los distintos dominios de la herramienta descrita del programa REVMAN, en un intento de mejorar la propuesta de evaluación de Jadad³⁰; la pega principal de esta nueva clasificación es que, aún siendo probablemente útil, no está estandarizada.

Un problema importante de este trabajo, y de otros similares, es la imposibilidad para calcular la potencia estadística de los trabajos en la evaluación de mortalidad, al no ser ésta nunca un objetivo primario. Los trabajos se plantean con un cálculo de tamaño muestral que implican variables combinadas, e incluso resultados secundarios (ecocardiográficas, estadio funcional NYHA, etc). El obtener un resultado agregado de una variable no primaria está justificado, ya que el mantenimiento de una adecuada aleatorización garantiza que los resultados sean fiables. Pero se echa en falta el planteamiento de trabajos específicamente dirigidos específicamente a la mortalidad como objetivo primario.

La utilidad de estos dispositivos se puede medir con variables “duras” (mortalidad, ingreso hospitalario, incluso calidad de vida) y variables “intermedias” como las medidas ecocardiográficas. Históricamente los primeros trabajos se plantearon con objetivos de resultados basados en variables subrogadas (por ejemplo consumo pico de O₂), y progresivamente han ido incorporando variables “de mayor peso”. La utilidad clínica de las medidas ecocardiográficas en la práctica es escasa. Sin embargo, cada vez es mayor el número de trabajos que valoran estos indicadores, probablemente buscando un sentido fisiopatológico de los hallazgos ecocardiográficos. Podemos enumerar varios problemas en este tipo de trabajos: la variabilidad interobservador, la no correlación exacta de estas variables con otras análogas –ventriculografía, resonancia cardiaca, etc-; y la ausencia de un patrón oro o *gold standard* que nos describa de forma inequívoca el fenómeno del remodelado inverso. Hemos intentado recoger la información disponible en estos trabajos sobre variables ecocardiográficas de una forma meramente descriptiva.

El cálculo del número necesario a tratar (NNT) como índice de eficacia está ampliamente reconocido en los ensayos clínicos, y tiende a usarse cada vez más en el ámbito de los metaanálisis. La naturaleza misma del metaanálisis nos debe llevar a replantearnos su significado en este tipo de trabajos, además de recordar su significado de “promedio”. En estos trabajos “de combinación” lo que obtenemos al final es una media ponderada de resultados de distintos trabajos. Los trabajos incluidos deben ser lo suficientemente similares entre sí para que tenga sentido ese resultado combinado. Ésa es la principal fortaleza, y la principal debilidad del metaanálisis. Por tanto, el número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento se refiere a la población en la que se realiza la estimación, y también el seguimiento medio de los pacientes durante esos trabajos. No es lo mismo evitar un evento en un periodo corto o largo de seguimiento. Y también hay ciertas “trampas matemáticas” de difícil comprensión, como la paradoja de Simpson⁴⁸ – el cálculo de ese NNT ponderado no es fiable si hay un gran desbalance numérico entre la población N de ambos tratamientos-. Sin embargo, dentro de las distintas

variables medibles, la más intuitiva y práctica, sobre todo de cara a la economía de recursos, es el NNT. La combinación de resultados de trabajos que se realizan en grupos poblacionales algo distintos (QRS normal, FEVI normal) con menor respuesta clínica puede hacer que baje el impacto beneficioso de estas técnicas, no por la falta de efecto, sino por una indicación inadecuada.

Un aspecto interesante es la posibilidad de sobreestimación del efecto en los ensayos clínicos frente a lo observado “en el mundo real”. Esto tiene que ver con que los criterios de implante habitual de los enfermos están basados, lógicamente, en los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos, con un perfil más benigno que el de la práctica diaria; lo anterior conlleva una importante selección de los pacientes incluidos, con infrarrepresentación de pacientes con bradiarritmias, fibrilación auricular, nefropatía crónica, trastornos de conducción distintos del BCRIHH, etc. También está el hecho del frecuente implante del dispositivo tras la aleatorización, con lo que se debe sobreestimar el beneficio potencial e infraestimar sus riesgos potenciales⁴⁶. Por el contrario, el beneficio de estas terapias (TRC) es similar al logrado por IECAs y betabloqueantes, y son añadidos a los efectos de éstos –la mayoría de los pacientes incluidos en estos trabajos ya los llevan como parte de ese TMO-. Todo ello relanza, en este caso, la utilidad de los registros observacionales de pacientes con TRC, como fuente de comprobación de los datos “de laboratorio” de los ensayos clínicos.

7.1.3. Limitación de los trabajos revisados

Un dato no explotado en el análisis es que la mayoría de los trabajos publicados se refieren a pacientes en ritmo sinusal. Los enfermos en fibrilación auricular inicialmente se excluyeron de esta terapia, y posteriormente se han incluido con algún tratamiento adicional –ablación nodo AV-. Cada vez son más frecuentes los trabajos de valoración de estas terapias en “nuevas indicaciones”, como pacientes con BCRDHH, QRS no ancho, etc, y se pretende afinar más en la indicación de la técnica y en la detección precoz de los no respondedores. Estos apartados no se han valorado en nuestro trabajo.

La FA y la IC crónica son 2 eventos cardiovasculares de importancia, con frecuencia creciente en los últimos años. La prevalencia de ambos es superior al 1% en la población general, aunque varía de forma paralela según grupos de edad: menor del 1% en menores de 60 años, y en torno al 8% en mayores de 80 años. Por tanto, ambos problemas coexisten, e incluso pueden predisponer a uno la presencia del otro; en IC leve – moderada (NYHA II-III) la prevalencia de la FA es del 10-15%, mientras que en IC grave (NYHA IV) está presente en hasta el 50% de pacientes. Además, la interacción entre FA e IC congestiva podría constituir un círculo vicioso⁵⁰. Pese a esta prevalencia, los pacientes con FA están poco presentes en los grandes ensayos sobre TRC. Sin embargo, a la vista de resultados recientes la TRC puede ser eficaz, incluso en pacientes con indicación estándar de MP definitivo (HOBIPACE^{**28}). Y en pacientes sin indicación de MP definitivo, la TRC puede ser eficaz tras la ablación del nodo AV⁵¹. En un metaanálisis reciente (Wilton 2011) se sugiere una respuesta positiva atenuada de la TRC en pacientes con FA frente a enfermos en ritmo sinusal.

El “talón de Aquiles” de estos dispositivos es la ausencia de respuesta en muchos enfermos. Alrededor del 30-40% de los pacientes no tienen respuesta clínica (Bristow ^{**13}, Cleland^{**16}), y más del 40% no muestran una respuesta de remodelado inverso⁵². Varios factores influyen en esa ausencia de respuesta: la presencia de una gran escara miocárdica –sobre todo localizada en cara inferior-, y la escasa reserva contráctil de VI –valorada con el test de estrés con dobutamina, o con RM-, están relacionados.

Los algoritmos de manejo de estos enfermos incluyen varios aspectos: que la estimulación biventricular suponga un valor lo más cercano posible al 100% de los latidos, incluso durante el ejercicio; la valoración de patologías concomitantes (anemia, insuficiencia renal); el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente; la valoración objetiva (radiográfica, test de marcha de 6 minutos) de la IC. La optimización de los intervalos AV y VV gracias a la ecocardiografía

es el paso final; se da la paradoja de que la evaluación ecocardiográfica de la disincronía ayuda a predecir la disincronía en centros de referencia, pero esos resultados no se pueden trasladar a estudios multicéntricos⁵³. Sin embargo, si persiste la ausencia de respuesta y la estimulación biventricular supone más del 95% de latidos, se debe considerar el reposicionamiento del electrodo VI y/o la colocación de un nuevo electrodo en VI⁵². Todos estos datos de posible ausencia de respuesta deben sopesarse con la opción antes descrita de “interrupción de progresión natural de la enfermedad”.

El concepto de “beneficio clínico de la TRC” también está sujeto a controversia⁵⁴. La mejoría clínica de los enfermos tras el implante del dispositivo, medible de varias formas como hemos mostrado (estadio NYHA, distancia recorrida de 6 minutos, escala Minnesota, etc) es el resultado clínico esperable con esta terapia. Pero también puede haber pacientes estabilizados en el estadio funcional III, que no progresan o se ententece su progresión a estadio IV; la posibilidad de empeoramiento repentino de los enfermos “mantenidos” en un estadio funcional a los que se les anula la función TRC está recogida en la literatura⁵⁵. Y también se describe, como en un metaanálisis citado (Ather 2011), una mejoría de la TA que permite aumentar el tratamiento farmacológico (IECAs, betabloqueantes, espirolactona, etc). Puede incluso existir la posibilidad de que nos encontremos en una situación de “no retorno”, con afectación miocárdica crónica e irreversible, en la que la TRC ya no sea eficaz.

La evaluación numérica del remodelado inverso cardiaco es compleja. El concepto de remodelado inverso mecánico abarca las mejorías de diámetros y volúmenes telesistólicos y diastólicos VI; esa mejoría geométrica conlleva una mejoría de función ventricular, y una mejora de la morbimortalidad. En algunos trabajos se indican valores al final del periodo activo, en otros se indica la diferencia de valores entre el final del periodo de seguimiento y el momento inicial, y en otros se exponen valores indexados (cocientes de los valores absolutos por la superficie corporal en metros cuadrados). También la opción de ritmo de

marcapasos definitivo o de ritmo propio plantea problemas de heterogeneidad a priori. Para intentar aclarar este galimatías numérico se ha optado por indicar las variables ecocardiográficas más frecuentes. En algunas citas⁵⁶ se define el remodelado inverso como la disminución del 15% del DTDVI, con un aumento de FEVI del 6%, al cabo de al menos 6 meses. Sin embargo no se ha alcanzado un consenso aceptado, y las definiciones de los indicadores ecocardiográficos de disincronía ventricular son arbitrarias, y los intentos recientes de arrojar luz sobre este tema no han aclarado el tema. El estudio PROSPECT⁵³ nos da como conclusiones la significativa discordancia, o pobre correlación, entre la disincronía eléctrica (duración del QRS) y la disincronía mecánica –llega a haber disincronía mecánica en el 30% de pacientes con QRS > 150 ms, y hasta un 50% de pacientes con QRS de 120-150 ms-. Los parámetros ecocardiográficos no son útiles para predecir la respuesta clínica, pero sí tienen cierta utilidad para seguimiento. Las variables más “contrastadas” son el VTSVI y el VTDVI.

No hay contraindicaciones formales para la TRC⁵⁷. Sin embargo, hay perfiles de pacientes con escaso beneficio, como aquellos con descompensación aguda o dependencia de catecolaminas; en cambio los pacientes clase IV ambulatorios son totalmente elegibles. La presencia de cicatrización extensa en pared lateral libre de VI puede considerarse una contraindicación relativa –varios estudios retrospectivos pequeños-. No es contraindicación, pero habrá que demostrar en mayor medida el beneficio de estos dispositivos en pacientes con BCRDHH, ya que están infrarrepresentados en todos los estudios. En algunos trabajos se ha visto disincronía mecánica VI en pacientes con BCRDHH.

7.1.4. Resultados en estos últimos años, y horizonte futuro

Hay muy pocas comparaciones, y probablemente no las habrá, entre tratamiento con TRC versus TRC+DAI. Se ha llevado a cabo una búsqueda específicamente dirigida a este aspecto, y no se han encontrado ensayos clínicos adicionales. Lo que se puede desprender de todo esto es que en el único trabajo de comparación directa en el que se describen como ramas de tratamiento

alternativas (COMPANION**¹³) la terapia combinada TRC+DAI parece aportar una discreta ventaja en cuanto a supervivencia, y que las comparaciones indirectas parecen apuntar en la misma dirección de superioridad de esta terapia combinada. En un metaanálisis previo (Jiang 2012) que combina el resultado del COMPANION con trabajos observacionales, la dirección de resultado es la misma, con beneficio de esta opción combinada.

La necesidad de combinar TRC y DAI surge de la presencia de MS residual en pacientes a los que se les implanta un dispositivo TRC, y de que muchos candidatos a DAI se pueden beneficiar de la TRC. Aunque los DAIs son muy efectivos en prevenir la MS, no todos los pacientes se benefician de ellos²⁴. En los estudios CARE-HF y COMPANION se describen hasta 1/3 de muertes como súbitas. El estudio COMPANION**¹³ mostró una reducción similar de mortalidad en las ramas de tratamiento con TRC y TRC+DAI a los 3 años, aunque hay una mayor reducción de mortalidad inicial en el grupo de TRC+DAI. Estos datos sugieren que el DAI previene la MS inmediatamente tras el implante, frente a un efecto diferido de la TRC que probablemente dependa del remodelado ventricular inverso inducido por ella. Se describe que en pacientes respondedores a TRC hay una disminución de episodios arrítmicos, de arritmias inducibles, e incluso de muerte súbita, junto con la eventual mejora de la FEVI, por lo que teóricamente se puede limitar la necesidad de DAI. Se ha planteado la posibilidad de implante único de TRC en algunos pacientes, ya que otras series han demostrado –sin comparación directa frente a DAI– una disminución de episodios arrítmicos y MS. Como esta opción es teórica, y al no poder predecirse esta respuesta, en las guías recientes (2008) se decantan en general por ofrecer la terapia combinada TRC+DAI a los pacientes con disfunción grave VI, indicación de DAI y criterios de implante de TRC⁵⁸. Recientemente⁵⁹ se opta por: dispositivo TRC+DAI en pacientes con NYHA II –la mayoría de pacientes incluidos en los estudios tienen este perfil–; pacientes con NYHA III-IV se indica CRT+DAI si tienen una expectativa de vida razonable con buena situación funcional durante al menos 1 año o para prevención secundaria por DAI. La única forma de dirimir este

aspecto sería realizar un ensayo clínico con potencia suficiente, pero ya que la mayoría de pacientes tienen una indicación IA de DAI, aspectos éticos podrían prohibir la ejecución de dicho trabajo. Finalmente la decisión de implantar el dispositivo recae en el sentido común de su médico, con el apoyo de las guías clínicas que generalmente apoyan el implante de dispositivos combinados más que sólo TRC.

En los últimos años cada vez son más frecuentes trabajos que se dirigen a evaluar distintas formas de terapia de resincronización al margen de la clásica con 3 electrodos en AD, VD y seno coronario – VI. Las otras formas de tratamiento resincronizador (biventricular con 2 cables en VD, biventricular con 2 electrodos en VI, TRC con 1 electrodo exclusivamente en VI, etc) son opciones que se están explorando. Pero como queda expresado en Material y métodos, sólo se han incluido en este trabajo los ensayos clínicos de comparación de las distintas opciones de tratamiento expuestas, y no los trabajos de comparación entre sí de dos tipos de TRC. Referir que ya se han publicado metaanálisis que comparan varias formas de tratamiento con resincronización (Liang 2011, Boriani 2012).

En el horizonte de estas terapias se divisan varios dilemas, y están en marcha trabajos para intentar dilucidarlos: pacientes con clase funcional NYHA I, pacientes con QRS estrecho en los que hay disincronía, pacientes sin IC con indicación de marcapasos definitivo -por bradicardia-, localización del electrocatéter en pared libre de VI o en otros puntos, papel de las técnicas de imagen como ayuda en el implante, estimulación múltiple de VI (2 electrodos en VI frente al electrodo único “clásico”), sistemas de seguimiento remoto, etc. El tiempo nos dirá hacia dónde vamos con estas terapias.

7.2. Análisis económico

7.2.1. Conclusiones

Las conclusiones que podemos resaltar de nuestro trabajo son claras. La TRC es una técnica coste-efectiva; y esa afirmación es consistente, ya que se mantiene

con pocos cambios en los distintos modelos llevados a cabo. Las estimaciones de RCEI menores de 10.000 €/AVAC son muy positivas y claramente aceptables para cualquier decisor sanitario. Y como ya se comentó en el metaanálisis previo, estos dispositivos son eficaces en cuanto a mejoría de supervivencia y calidad de vida, y esta eficacia es similar y añadida a otros tratamientos farmacológicos ya aceptados con anterioridad en el tiempo para estos pacientes: IECAs (reducciones relativas de mortalidad del 20-25%), betabloqueantes (30-35%), espironolactona (35%). La diferencia en este caso es que la eficacia de la TRC se demuestra en pacientes tratados con estos fármacos que ya producen una mejoría de supervivencia. El contrapunto a esta afirmación es que el implante de estos dispositivos sólo está indicado en muy pocos pacientes con fallo cardiaco sintomático (en torno a un 7,5% en algunos trabajos⁵⁷).

7.2.2. Trabajos farmacoeconómicos actuales

Hay varios trabajos publicados similares al nuestro en los últimos años.

En el trabajo de Muñoz⁸, basado en un modelo de simulación de eventos discretos, se obtiene una estimación de RCEI similar o algo más alta a la nuestra (14.877 €/AVAC); los costes incluidos -5150 € por dispositivo de TRC, 36,90 € de coste en medicación al mes, 9.125 € de coste total por implante de dispositivo (que incluye dispositivo, implante y estancia hospitalaria)- son similares a los incluidos en nuestro trabajo, aunque el coste de hospitalización por insuficiencia cardiaca (489 €) es mucho menor al nuestro.

Un estudio del mismo año⁴¹, que se basa en un complejo modelo de Markov previamente publicado por Fox⁶⁰ –en el que figuran complicaciones peri y postoperatorias, incidencias tardías, complicaciones arrítmicas e incluso trasplante cardiaco como tratamiento final del fallo cardiaco-, muestra valores de RCEI mucho más altos (28.612 €/AVAC), aunque se pueden encontrar algunas deficiencias metodológicas que pueden explicar esa sobreestimación (costes de implante de TRC próximos a 20.000 €, el doble de otras estimaciones, entre ellas la nuestra; valoración de la utilidad a partir del estudio observacional

INCA –compuesto de pacientes mayoritariamente sin síntomas de fallo cardiaco moderado-grave; etc).

El propio trabajo de Fox⁶⁰, realizado para la NICE en 2.007, muestra valores de RCEI de 22.603 £/AVAC para la comparación TRC versus TMO, y 34.664 £/AVAC para la comparación TRC+DAI versus TMO.

El estudio realizado por Neyt en 2.011⁴² desde la perspectiva del sistema sanitario belga se basa en un modelo de Markov más sencillo que los previos, con la posibilidad de progresión a TRC+DAI. Los datos de probabilidades de transición se extraen del estudio COMPANION^{**13}, con valores buenos pero algo menos que los del CARE-HF ^{**16}. El valor del RCEI es de 11.200 € /AVAC para los dispositivos TRC, y de 57.000 €/AVAC para la combinación de TRC + DAI, en ambos casos frente a TMO. Los costes medios por hospitalización son más elevados que en nuestro trabajo (5.529 €). Varios de los parámetros incluidos en nuestro trabajo se han extraído de este análisis económico.

Feldman et al⁴⁵ realizan un modelado de los datos obtenidos del estudio COMPANION. Realiza una proyección de supervivencia, desde los datos obtenidos en el trabajo (seguimientos de 11,9 y 16,2 meses en las ramas TMO y TRC). En función de las puntuaciones del score de Minnesota de fallo cardiaco (MLHFQ), obtienen unos valores de utilidad, que son los que hemos empleado en nuestro trabajo. Obtiene unos valores de RCEI de 19.600 \$ /QALY y 28.100 \$/AVG. Con todos los trabajos basados en ensayos clínicos tenemos la posibilidad de que ese seguimiento interrumpido por el fin del ensayo pueda infraestimar la efectividad de la TRC.

Bertoldi et al⁶¹ desarrollan, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de Brasil, un modelo mixto, consistente en un análisis de decisión a corto plazo, y un Markov a medio-largo plazo (un seguimiento de hasta 20 años), e incluye la comparación de TMO, DAI, TRC+DAI y DAI. Obtiene unos RCEI de 29.411 \$ / AVG y 15.723 \$ / AVAC para la comparación de TRC versus TMO, y

62437 \$ /AVG y 84.345 \$ / AVAC para la comparación TRC+DAI versus TRC.

Heerey et al⁶² desarrollan un análisis de coste – utilidad desde la perspectiva de la sociedad en el año 2.006. Usan un modelo con 3 estados análogos a los aceptados por nosotros (no hospitalización, hospitalización y muerte). Desarrollan un estudio de seguimiento de pacientes de la Cleveland Clinic Foundation previamente aleatorizados a TRC o TMO durante 4 años, en aras de “lograr una mejor estimación de la efectividad de la TRC en la práctica real diaria”. El horizonte temporal que alcanzan es de 1 y 5 años (ésta segunda es la estimación de vida media de la batería que realizan). Los costes estimados son del año 2.004. Obtienen que tanto en la estimación de 1 año, como en la de 5 años, la opción del TRC domina sobre la de TMO; es decir, que ésta última es más cara y menos efectiva que la de TRC.

7.2.3. Factores del modelo que pueden sobreestimar el efecto

Las condiciones del modelo, expuestas anteriormente de forma razonada, son las que hemos admitido. Éstas pueden en ocasiones conducir a una estimación de efectividad mejor, “más positiva” que en otros trabajos; dicho de otra manera, cierta sobreestimación de su efecto. Los motivos pueden ser varios.

Un hecho relevante es la simplicidad del modelo. El horizonte temporal planteado en nuestro trabajo es el de la duración media del generador, de unos 7 años (opinión de expertos, y algunas series), con un análisis de sensibilidad planteado entre una opción de duración menor (5 años) y otra de tiempo algo superior (8 años). La opción de recambio de generador en estos enfermos “en la vida diaria” es poco habitual, y por ello no se contempla en nuestro trabajo el prolongar el seguimiento de estos pacientes tras el recambio. Si optásemos por la opción del horizonte temporal de la expectativa de vida del enfermo, deberíamos incluir un nuevo estadio “recambio de generador TRC”, con mucha mayor complejidad, aunque con probabilidad muy baja de que ocurriera el evento (20-30% de supervivientes a 7 años). Debemos ser conscientes, por tanto, que supone

una supervaloración del coste-efectividad de la TRC.

El no incluir las opciones de imposibilidad de implante, o las complicaciones precoces o tardías del implante (dislocación de electrodos, infección, complicaciones mecánicas), al suponer todas ellas un aumento de los costes, puede influir en esa estimación “benigna” de la relación coste/beneficio. La tasa de fracaso de implantes es baja, y alcanza en algunas series recientes el 5-10%; este porcentaje tiende a disminuir con la pericia creciente de los equipos implantadores, y podría disminuirse más incluso con los nuevos accesos del electrodo de ventrículo izquierdo –endocárdico transeptal, o incluso apical, en lugar del tradicional a través de seno coronario⁵⁹- pero supondría costes añadidos. Estas incidencias pueden encarecer el resultado final, aunque su bajo porcentaje hace que probablemente, pese a ellas, esta opción terapéutica siga siendo coste-efectiva.

En muchos trabajos de evaluación económica la cuantificación del coste de la estancia hospitalaria HOS se efectúa a partir del coste estimado por GRD por la autoridad sanitaria, en nuestro caso el Ministerio de Sanidad. En nuestro caso, la estimación de coste es de 3.218,22 €, del año 2.010, algo mayor que la obtenida de la web RECHOSP. Un problema de esa estimación es que la clasificación por GRD se orienta en la práctica más a procedimientos que a diagnósticos. El beneficio de la estimación de RECHOSP es que se trata de pacientes ingresados en nuestro país, con una contabilización de costes exhaustiva, y con mayor proximidad temporal a nuestra evaluación (2011). Tanto una como otra estimación resultan un tanto “benévolas” frente a la valoración del trabajo de Neyt⁴² (> 5.000 €). Esta disparidad de valoraciones hace que el análisis de sensibilidad tenga interés. No obstante, pese a esa variación numérica, las estimaciones son muy similares y dentro del rango de valores coste-efectivos.

El aspecto de las utilidades estáticas o cambiantes puede generar controversia. En el estudio COMPANION⁴⁵, y también en la experiencia de muchos expertos, la

TRC supone una rápida y radical mejoría de la calidad de vida de estos enfermos. En cambio los pacientes a los que se les administra sólo TMO se quedan con una calidad de vida similar a la basal. Lo lógico sería que en ambas ramas terapéuticas hubiera una progresión de síntomas, más rápida en el grupo TMO; y esa progresión podría ser mayor o menor en función del tiempo transcurrido, y también de la edad en el momento del implante. Con un enfoque probablemente a favor de la TRC, y sobre todo para no enrevesar más el modelo, se ha optado por mantener las utilidades, “estáticas” durante todo el seguimiento, obtenidas del estudio COMPANION**13 (un estudio con un seguimiento no excesivamente largo).

Los costes incluidos en el modelo están en su mayoría obtenidos en el año 2011. Los resultados esperables para 2013 deben ser similares, aunque en sentido estricto, algo mayores. La variación del IPC en los 2 años últimos (3,889% en 2 años) es menor del descuento esperable medio (3% en 1 año) (figura CH del Apéndice). La variación de costes real en estos últimos 2 años, a la vista de este dato, es pequeña. Y el análisis de sensibilidad realizado en el Markov determinístico, y el Markov probabilístico, con variaciones en los costes mayores de ese 3,889%, mostraría valores de RCEI algo mayores, pero seguro que coste-efectivos.

7.2.4. Factores del modelo que pueden infraestimar el efecto

No todos nuestros supuestos iniciales hacen nuestra opción más favorable. Hay también condiciones del modelo que pueden conducir a una infraestimación del efecto; es decir, no es desdeñable la opción de que “nos quedemos cortos” o que hayamos sido “demasiado conservadores” al valorar un parámetro.

Nuestra suposición de que las probabilidades de progresión a hospitalización y a muerte desde una situación previa de hospitalización son similares en ambos grupos de tratamiento (TRC+TMO y TMO) es discutible, aunque está basado en el hecho de que no hay datos extraíbles de ensayos clínicos o estudios

observacionales de pacientes hospitalizados en los que se comparen estas dos opciones de tratamiento. Lo esperable es que los enfermos resincronizados se comporten mejor y tengan probabilidades de transición menores a estos estados de hospitalización o muerte. Por lo tanto, nuestra posición de base es la de un análisis “en el peor de los casos”.

El análisis de sensibilidad univariante muestra que la opción con “probabilidades de transición en pacientes hospitalizados” similares a las encontradas en pacientes ambulatorios en el estudio CARE-HF muestra una discreta mejoría de resultados –disminución del RCEI por AVAC hasta 7.565 €, y hasta 12.467 € por AVG-.

Las situaciones descritas en nuestras simulaciones, con unos bajos porcentajes de hospitalizaciones, con gastos asociados a las mismas también disminuidos, parecen algo distintas del escenario real. Fuera del contexto de un ensayo clínico, estos pacientes reingresan por insuficiencia cardiaca más veces que las descritas en este trabajo (en el modelo determinístico poco más de 1 vez para un seguimiento de 7 años). Este dato lo podemos achacar a la selección de pacientes “más sanos” que se produce en el estudio CARE-HF, en relación a sus criterios de exclusión y a las edades relativamente bajas. En el modelo determinístico, los gastos asociados al estado HOS en la rama de TMO son de 23.197.150’56 €, un 44% del total de gastos de ese tratamiento (70.096.363,47 €). En la rama de TRC+TMO los costes asociados al estado HOS son de 23.197.150’56 €, un 13,3% del total de gastos; aunque si incluimos los gastos asociados al implante del dispositivo en estos pacientes (93.980.000 €) el montante global aumenta (117.177.150,56 €) y también lo hace el porcentaje de gasto asociado a la hospitalización hasta un 67,22%, un valor quizá exiguo tras incorporar una terapia costosa en comparación con el tratamiento médico basal. El ahorro de mayor número de hospitalizaciones, y de los costes asociados, debería hacer a la TRC una terapia “más coste – efectiva” que lo reflejado en los resultados de nuestros modelos.

Un hecho llamativo en nuestro modelo es que el valor numérico del RCEI por AVAC es mejor que el obtenido por AVG. En otros trabajos revisados^{8, 42, 61} se observa la misma circunstancia. Esto es así por la expectativa de vida de los enfermos con esta patología, y sobre todo, por su calidad de vida basal y tras el implante del dispositivo. No se han encontrado trabajos de seguimiento de pacientes con TRC frente a pacientes sin TRC. La opinión de los expertos consultados es que los pacientes con TRC tienen un beneficio clínico mayor en cuanto a supervivencia que el mostrado en el estudio CARE-HF¹⁶ o en nuestro metaanálisis.

En el extremo se encuentran el análisis económico de Heerey⁶² que encuentra que la opción TRC domina sobre el TMO incluso en el seguimiento a un año, y el trabajo observacional ya citado de Hernández Madrid² que describe que tras 14,6 meses se amortiza el coste inicial de los dispositivos TRC.

Otra posibilidad es la de que el estadio funcional del paciente (III-IV) mejore tras el implante del dispositivo. Como ya se ha comentado en el metaanálisis, se aprecia una mejoría discreta, de “medio estadio NYHA” en términos globales, y de menos de 6 puntos en la escala de Minnesota de calidad de vida. La posibilidad de que los pacientes con estadios funcionales avanzados mejoren hasta una mejor situación (I-II) se ha encontrado en un estudio observacional⁶³, aunque se trata de un trabajo pequeño (N=16) con muchas limitaciones (cohorte de enfermos con TRC, valoración PRE – POST implante). Por tanto, la posibilidad de añadir un nuevo estadio (“ICA I-II”) aumentaría la complejidad, y se asignarían posibilidades de transición no apoyadas por ningún trabajo de relevancia. En resumen, la opción de no incluir el paso a estadios menores implícitamente supone una subestimación de la eficiencia, aunque de muy pequeña cuantía.

Un hecho llamativo en nuestro modelo es que el valor numérico del RCEI por AVAC es mejor que el obtenido por AVG. En otros trabajos revisados^{8, 42,}

⁶¹ se observa la misma circunstancia. Esto es así por la expectativa de vida de los enfermos con esta patología, y sobre todo, por su calidad de vida basal y tras el implante del dispositivo. No se han encontrado trabajos de seguimiento de pacientes con TRC frente a pacientes sin TRC. La opinión de los expertos consultados es que los pacientes con TRC tienen un beneficio clínico mayor en cuanto a supervivencia que el mostrado en el estudio CARE-HF^{**16} o en nuestro metaanálisis. En el extremo se encuentran el análisis económico de Heerey⁶² que encuentra que la opción TRC domina sobre el TMO incluso en el seguimiento a un año, y el trabajo observacional ya citado de Hernández Madrid² que describe que tras 14,6 meses se amortiza el coste inicial de los dispositivos TRC.

Otra posibilidad es la de que el estadio funcional del paciente (III-IV) mejore tras el implante del dispositivo. Como ya se ha comentado en el metaanálisis, se aprecia una mejoría discreta, de “medio estadio NYHA” en términos globales, y de menos de 6 puntos en la escala de Minnesota de calidad de vida. La posibilidad de que los pacientes con estadios funcionales avanzados mejoren hasta una mejor situación (I-II) se ha encontrado en un estudio observacional⁶³, aunque se trata de un trabajo pequeño (N=16) con muchas limitaciones (cohorte de enfermos con TRC, valoración PRE – POST implante). Por tanto, la posibilidad de añadir un nuevo estadio (“ICA I-II”) aumentaría la complejidad, y se asignarían posibilidades de transición no apoyadas por ningún trabajo de relevancia. En resumen, la opción de no incluir el paso a estadios menores implícitamente supone una subestimación de la eficiencia, aunque de muy pequeña cuantía.

7.2.5. Otros elementos discutibles del modelo

Nuestro modelo se ha confeccionado con varias asunciones que pasamos a aclarar.

Se han elegido en el diseño de los modelos ciclos de 1 mes de duración. La variabilidad clínica de estos enfermos justifica estos ciclos cortos. Otros ciclos de mayor duración (por ejemplo 3 meses) no reflejan totalmente la “agudeza”, y la posibilidad de cambios o transiciones entre estados, de esta patología. La

posibilidad contraria, elegir ciclos de 15 días –la duración esperable de un ingreso hospitalario-, podría tener sentido; pero la estimación de costes no variaría apenas (el coste de una estancia hospitalaria -2.911 €- es mucho mayor que el coste mensual del estado ICA en el grupo TRC -101,72 €- o en el grupo TMO -83,86€; el coste de medio mes sería la mitad del reflejado, y supondría entre un 1,5 y un 2% del valor numérico total de la hospitalización, una cifra mínima-; y tampoco la situación funcional en calidad de vida o utilidad parece óptima en los primeros días de un enfermo dado de alta, sino que esa merma en calidad se va recuperando gradualmente con ayuda de rehabilitación en el domicilio del paciente. En otros trabajos⁴² se contempla la opción de ciclos mensuales, pero no quincenales.

Este trabajo se ha llevado a cabo desde la perspectiva del financiador (el Sistema Nacional de Salud). Ésta es la opción más habitual en estas evaluaciones económicas. El usar una perspectiva más amplia, como es la del paciente, es muy complicado. La contabilización de costes indirectos como la morbilidad prematura asociada a la enfermedad, o la pérdida de productividad laboral por incapacidad o muerte prematura, es muy difícil; la edad media de estos enfermos hace muy probable que estén fuera de “la edad productiva”; y además no tiene sentido usar esta perspectiva al comparar esta opción terapéutica de reciente adquisición con otra de eficacia ya demostrada.

No existe un umbral único de disponibilidad para pagar (WTP). A nivel internacional⁶⁴ tenemos varias estimaciones: 20.000 – 30.000 £/AVAC (NICE, UK), 50.000 – 62.000 US\$/ AVAC (EEUU), 80.000 €/AVAC (Holanda). Al tratarse de un valor incierto, su valor puede presentarse en valoraciones económicas en términos de incertidumbre, mediante curvas de aceptabilidad, que dan valores de probabilidad para cada valor monetario de AVAC. En un trabajo reciente⁶⁵ en España se aporta como valor razonable al rango entre 30.000 y 45.000 € / AVAC –partiendo de la estimación previa de 30.000 €/AVG del trabajo de Sacristán⁴⁶-, aunque se remarca que sería deseable una definición

explícita de disposición a pagar por la sociedad mediante un amplio consenso. En algunas citas⁶¹ se menciona el valor de 3 veces el producto interior bruto de la nación (PIB) per cápita para el WTP por AVAC. Con estas aproximaciones, y con nuestras estimaciones, podríamos decir que el tratamiento con TRC es claramente coste-efectivo.

A diferencia de otros trabajos, en nuestro análisis de sensibilidad univariante no hemos introducido “probabilidades de transición” variables, sino dos escenarios distintos: uno, nuestro metaanálisis, con probabilidades de transición y beneficios algo menores de las encontradas en el CARE-HF; y un segundo, con probabilidades y probabilidades de transición “mejoradas” frente al CARE-HF. Observamos que, como en otros trabajos^{41, 61}, estas probabilidades de transición o escenarios son menos importantes en cuanto a los RCEI obtenidos que otros factores como el coste del dispositivo TRC o la vida del generador.

Un defecto metodológico de este modelo, también presente en otros⁶², es la extrapolación a largo plazo (vida completa del generador) de los seguimientos a medio plazo (1-3 años) de los estudios que demuestran la eficacia de los dispositivos de TRC (COMPANION^{**13}, CARE-HF^{**16}). Al no haber estudios de seguimiento mayor, se trata de una suposición. Sin embargo, parece ser la más plausible biológicamente; los pacientes tienen un empeoramiento clínico paralelo a la mayor edad, y lo más probable es que el beneficio en supervivencia que aporta el dispositivo TRC se mantenga a un plazo mayor.

Otra crítica que puede tener nuestro trabajo es incluir datos globales de los pacientes del estudio CARE-HF, y no desglosados por estadio funcional NYHA. En algunos subestudios a posteriori de estos pacientes con estadio NYHA IV de este trabajo CARE-HF, y también del COMPANION⁶⁶ se describe el peor pronóstico de los pacientes con estadio funcional IV, y la mayor mejoría sintomática en estos pacientes de esta terapia TRC. Sin embargo, en sentido estricto, la mayoría de pacientes (93%) incluidos en este trabajo están en estadio

III, por lo que podemos generalizar las conclusiones de nuestro trabajo a los estadios III-IV, pero en mayor medida a los pacientes en estadio III. En algunos trabajos se describe costes en pacientes con estadio funcional NYHA IV 8-30 veces superiores a los correspondientes a enfermos con formas más leves de enfermedad I-II ⁶⁷.

Una limitación de este trabajo, y en general de otras evaluaciones similares, es la dificultad para obtener datos lo más aproximado posibles a los presentes “en nuestro entorno”. No hay ensayos clínicos planteados para evaluar la eficacia de estos dispositivos en pacientes exclusivamente españoles. Con esta tesitura hemos usado datos del estudio CARE-HF, confeccionado en pacientes europeos –con datos remitidos desde hospitales españoles-, y hemos hecho un análisis de sensibilidad repitiendo el modelo con probabilidades y riesgos relativos de nuestro metaanálisis. Otra dificultad la tenemos a la hora de obtener datos de costes de nuestro entorno. En datos para los que resulta complicado establecer estimaciones conjuntas, hemos adoptado los valores usados por el estudio belga de Neyt⁴², corroborando después con expertos la aplicabilidad práctica de esa estimación.

Un dato que define a los modelos de Markov, pero que limita su capacidad de ser reflejo de la realidad, es la falta de memoria o asunción markoviana. Es decir, todos los pacientes que se encuentran en un estado de salud concreto en un momento dado tienen el mismo pronóstico, independientemente de su estado previo; este modelo no se ajusta a la realidad de numerosas enfermedades, también las cardiovasculares, por la que el pronóstico del enfermo –la probabilidad de transición a estados de muerte y hospitalización- “empeora” –la probabilidad es mayor- con el paso del tiempo. En nuestros modelos (el segundo determinístico y el probabilístico) con probabilidades dependientes del tiempo el “peso” de la mayor edad se traduce en probabilidades de transición diferentes y crecientes; pero siguen siendo modelos “sin memoria”. Las opciones matemáticas disponibles, para dotar a nuestros datos de “memoria”, son tan complejas que

harían perder mucha sencillez a nuestros modelos.

Los datos de probabilidades de transición de los que partimos en nuestro modelo determinístico se extraen del ensayo clínico europeo CARE-HF ^{**16} y del estudio observacional español RAIC³⁹.

Los pacientes incluidos en el primero son de entrada ambulatorios, con lo que obtenemos de él las probabilidades cuyo primer estado es el basal ICA. Del estudio observacional obtenemos las transiciones cuyo estado inicial es el de estar hospitalizado HOS, ya que no encontramos ensayos clínicos de los que extraer estos datos. De todos modos, los datos de los ensayos clínicos aleatorizados suelen provenir de pacientes seleccionados y tratados “en condiciones de laboratorio”, con ciertos aspectos que pueden condicionar escasa validez interna; en esta misma línea, los registros hospitalarios prospectivos pueden ser útiles.

En nuestro medio encontramos varios trabajos similares. La búsqueda realizada no encuentra datos evolutivos de pacientes con implantes de dispositivos TRC en nuestro medio.

Disponemos de los resultados de varios estudios observacionales recientes de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca.

El estudio GALICAP⁶⁸, realizado en 2.006, incluyó a N=1.195 pacientes gallegos, con una edad media de 76 ± 10 años, diagnosticados de insuficiencia cardiaca durante una estancia hospitalaria previa, con un estadio NYHA II-III (47-30%). Un 61% de estos pacientes tienen una función sistólica conservada. Toman una media de 4,3 fármacos, y un 57% tienen ingreso hospitalario durante el último año –un 45% de causa cardiovascular-.

El estudio BADAPIC⁶⁹ se desarrolla a lo largo de los años 2.000-2.002, y realiza un seguimiento de 13 ± 4 meses de N = 3.909 pacientes con insuficiencia

cardiaca con depresión de la función sistólica (FEVI 25-28 ± 13%), con cierta afectación del estadio funcional (NYHA III-IV de 43%), con seguimiento en Consulta Externa de Insuficiencia Cardiaca. Describen tasas de mortalidad y de ingreso hospitalario a 24 meses del 13 y 20%, e incluso un 50% de pacientes ambulatorios sin ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca, cifras menores de las presentes en otros registros.

El estudio PRICE⁶ se desarrolla con la intención de comprobar si una atención especializada ambulatoria puede reducir la tasa de reingreso hospitalario –esa tasa en series previas llega a ser del 29-59% en los primeros 6 meses-; el punto de partida es junio de 1.999, y realizan el seguimiento de N=174 pacientes de esta forma, frente a N=164 con manejo habitual, durante una mediana de 17 meses (12-21,6 meses); se describe una reducción significativa –prácticamente a la mitad- del número de ingresos hospitalarios y del número de días de estancia hospitalaria; se describen costes de 5.417 € por ingreso en el grupo control, frente a 2.912 € en el grupo de atención especializada ambulatoria –una cifra similar a la discreta en nuestro modelo de coste de hospitalización-.

El estudio INCA⁷⁰ valoró N= 2.161 pacientes con insuficiencia cardiaca reclutados durante junio de 2.006, con una edad media de 71 ± 10 años, con predominio de estadios funcionales NYHA II (53%) y III (28%), y con predominio de nuevo de pacientes con función sistólica conservada (61,7% de pacientes con FEVI > 45%). Los fármacos más usados en estos enfermos son los bloqueantes del sistema renina – angiotensina – aldosterona (89,4%), diuréticos (84,9%) y betabloqueantes (44%). La media de fármacos usados fue de 2,6 ± 1, y esta cifra aumentó en pacientes con depresión de la función sistólica (2,9 frente a 2,5 si la función estaba conservada), y con mayor clase funcional NYHA. También se apreció que estos pacientes recibían un mayor número de fármacos si eran seguidos por Cardiología que si eran controlados exclusivamente por Atención Primaria. No se recogen datos de mortalidad o ingreso hospitalario.

El estudio de Pons³ sigue una cohorte de N=960 enfermos con insuficiencia cardiaca con una edad mediana de 69 años, de causa mayoritariamente isquémica (55%), y predominio de clases funcionales NYHA II-III (55-37%), durante 36 meses. Se registran 351 éxitus (36,5%), mayoritariamente de origen cardiovascular (66%), con predominio de insuficiencia cardiaca (33%) y muerte súbita (16%); hasta un 27% de pacientes fallecieron por una causa no cardiovascular. Se aprecia una mortalidad anual aproximada del 10% en los primeros 3 años de seguimiento, y posteriormente un 5% adicional en los 4 años siguientes, lo que puede apuntar al impacto positivo sobre el pronóstico de los programas de manejo ambulatorio de la insuficiencia cardiaca. Pese al manejo adecuado, la mortalidad de estos pacientes es del 51% a 7 años, variable según la edad y el perfil de riesgo previo del enfermo.

El estudio MUSIC⁷¹ sigue una cohorte de N=992 pacientes, de 65±12 años, con insuficiencia cardiaca con estadios NYHA II-III (78 y 22%) durante 44 meses (mediana). En este trabajo se registran tasas de mortalidad del 26,9% y de mortalidad cardiaca de 21,5%.

Encontramos varios trabajos observacionales de ámbito hospitalario en nuestro medio.

El estudio RAIC³⁹ ya citado, realizado en 2.006, incluyó a N=674 pacientes andaluces ingresados por insuficiencia cardiaca, con estadios funcionales NYHA previos III-IV (43-39,8%). Se excluyen enfermos con valvulopatías graves. Un 50,5% de pacientes tuvieron una FEVI < 45%. Se describieron tasas a 3 meses de mortalidad y reingreso hospitalario del 8,6 y 19,6%, respectivamente. En sólo un 5,6% se cumplían criterios de TRC –cifra sensiblemente menor que la aceptada hasta ahora, en torno al 10%⁴⁰.

Carrasco et al⁷² recogen de forma prospectiva datos de N=218 pacientes hospitalizados por fallo cardiaco con FEVI normal y edad avanzada. Un 39,5% de

ellos tienen un estadio funcional NYHA avanzado III-IV. 3 fallecen durante este ingreso hospitalario, y un 32% fallecen al año (con tasas mayores en mayores de 80 años, 43% frente a un 26% en menores de esa edad); en ese grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI conservada predominan el sexo femenino, la edad avanzada, la importante comorbilidad y la etiología hipertensiva.

Al lado de los anteriores trabajos observacionales de pacientes con fallo cardiaco en nuestro medio, encontramos pocas referencias de estudios observacionales de pacientes con implante de dispositivos TRC. El trabajo de Peinado⁷³ recoge la evolución de 34 pacientes consecutivos ingresados por insuficiencia cardiaca sintomática NYHA III-IV (55-45%) en un hospital de Madrid entre 1.998 y 2.004, con un seguimiento medio de $21 \pm 19,9$ meses. Se describen 5 fallecimientos, y mejorías en parámetros como la FEVI (del 24 al 33,8%), en los diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (de 70,4 y 61,1 a 66,1 y 55,3 mm), la tasa anual de reingreso hospitalario (de $2,1 \pm 1$ a $0,29 \pm 0,54$) y la estancia media (de $25,1 \pm 20$ días a $2,1 \pm 5,3$ días).

Referimos aquí el estudio *European CRT Survey*⁷⁴. Este trabajo recoge N=2.438 pacientes, de 68 – 71 años de media, con estadio funcional NYHA III-IV de 73%, de 13 países europeos –entre ellos España- a los que se les ha implantado con éxito un dispositivo TRC entre 2008 y 2009. Los pacientes con cardiopatía isquémica de base son algo mayores (mediana de edad 71 años) que los que no tienen esta cardiopatía (mediana de 68 años, con intervalos muy solapados). Los dispositivos con función TRC y DAI son algo más frecuentes que los dispositivos TRC. En este registro se incluyen pacientes con escasa representación en los ensayos clínicos, como pacientes de mayor edad, con dispositivo previamente implantado, fibrilación auricular o QRS < 0,12 s. En ese seguimiento (media de 12 meses) se citan unas tasas de mortalidad y de hospitalización cardiovascular del 10 y 16% respectivamente. La tasa de complicaciones es baja (10,3%) e incluye: desplazamiento de electrodos (3,3%), estimulación del nervio frénico (3,1%), infección (1,6%), arritmias relacionadas con el dispositivo, malfunción

del aparato y necesidad de reemplazo del mismo.

El trabajo de Hernández Madrid ya citado² recoge de forma prospectiva los datos de N=164 pacientes consecutivos ingresados en un hospital madrileño con insuficiencia cardiaca NYHA III-IV , alteraciones marcadas de la conducción intraventricular y disfunción sistólica grave entre los años 2.000 y 2.004. A unos (64) se les implantó dispositivo TRC, y al resto (100) sólo siguieron TMO. Se contabilizaron los gastos generados por los ingresos hospitalarios, las visitas a urgencias, las estancias en las unidades de cuidados intensivos, las pruebas diagnósticas realizadas y el tratamiento farmacológico seguido. Durante el seguimiento medio de 15-16 ± 9 meses. El número de ingresos por año fue de 1,55 (TRC) versus 3,1 (TMO), y el número de días de ingreso por año fue de 23,1 versus 40,5. Con el cálculo de los costes mensuales de seguimiento de cada alternativa (659,68 € en el grupo TRC y 1896,68 € en el grupo TMO), se amortiza el coste inicial de los dispositivos con TRC a los 14,6 meses de seguimiento.

Los datos del modelo los debemos contrastar con los obtenidos de estudios observacionales actuales. Los del trabajo europeo ya citado⁷⁴ muestran datos algo discordantes a nuestra simulación, con tasas de reingreso mayor y de mortalidad menor (figura CI del Apéndice). Los datos obtenidos, un 9,8% de mortalidad y un 16,39% de rehospitalización por fallo cardiaco, muestran una tendencia algo distinta a la esbozada por el estudio CARE-HF. Los motivos pueden ser varios: pese a que no parece haber sesgo de selección en ese trabajo –se aclara que los pacientes incluidos en este trabajo son candidatos consecutivos al implante de dispositivo TRC-, se describen importantes pérdidas antes del análisis (se tiene referencia de 2.428 pacientes, pero finalmente se analizan 2.111, con 327 pérdidas); también puede haber cierto sesgo de seguimiento o de inclusión en un estudio, lo que influiría en una mayor tasa de hospitalización y en una menor mortalidad al tratárseles de una forma mejorada. El inconveniente importante en estos trabajos es el seguimiento corto de los enfermos, con lo que la opción a extrapolar los resultados puede ser problemática.

Los resultados de índole farmacoeconómico (BNS, VEIP) son, como ya se ha explicado, adecuados. El valor de BNS se traduce en el “ahorro” que logramos con esta terapia frente a lo que consideramos un límite de uso de recursos; ese valor elevado, “muy positivo”, frente a la diferencia de costes “algo menor”, es la comprobación numérica de que esta técnica es coste-efectiva “por mucha diferencia”. El concepto de VEIP es mucho más abstracto; es el valor máximo que el decisor querría pagar para eliminar toda la incertidumbre en la decisión. Un dato numérico “no demasiado elevado” nos indica que el tomador de la decisión no debe buscar otra alternativa, y debe aceptar como válida la opción de tratamiento con TRC.

Y finalmente, la opción de usar dispositivos combinados con función TRC y DAI es de aplicación cada vez mayor en estos pacientes. Esta opción ya se comentó en el apartado del metaanálisis. En trabajos publicados^{42, 75} se comentan valores de RCEI mayores que los logrados con dispositivos de TRC. Sin embargo, la evaluación económica de estos dispositivos pretende informar en la toma de decisiones sobre la inclusión de tecnologías en la cartera de servicios, y no sustituir el juicio de los profesionales en la práctica asistencial⁴¹. En la actualidad la política de la mayoría de los servicios implantadores de estos dispositivos es valorar individualmente la indicación de cada dispositivo; podría haber poblaciones con un riesgo específico en los que se podría encontrar un beneficio mayor con estos dispositivos dobles.

7.3. Recomendación GRADE

La consecuencia óptima de los resultados es una recomendación fuerte a favor de estos dispositivos. Se observa un efecto uniformemente positivo en los distintos resultados medidos, y en los 2 outcomes de mayor peso (mortalidad y reingreso hospitalario), el beneficio es aún mayor. Las tasas de imposibilidad de implante y de complicaciones graves son muy bajas. Y también sabemos que estos dispositivos son coste – efectivos. Por tanto, sólo queda efectuar la recomendación “con fuerza” de implante de estas terapias en los casos indicados.

8. CONCLUSIONES

8. Conclusiones

- La TRC es una terapia eficaz en el tratamiento de pacientes con IC sintomática, depresión de la función sistólica y trastorno de conducción del tipo BCRIHH, ya que reduce la mortalidad (RRR 24%) y la necesidad de reingreso hospitalario (RRR 35,6%) y mejora la calidad de vida de estos enfermos. Esta mejoría se observa en pacientes con estadios funcionales NYHA tanto avanzados (III-IV) como leves – moderados (I-II).

- La TRC es un tratamiento coste – efectivo en la situación actual, con valores de coste – efectividad estimados de 6.627 – 8.739 € por cada año de vida ajustado a calidad de vida conseguido. La inclusión en estos dispositivos de la funcionalidad DAI no ha sido valorada en nuestro modelo.

- Por lo tanto, en este espectro de pacientes, y en base a estos hallazgos, es recomendable el tratamiento con TRC añadido al TMO.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. Bibliografía

9.1. Citas bibliográficas

1. Mc Murray JJ, Petrie MC, Murdoch DR et al. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl P): P9 – 16.
2. Hernández Madrid A, Escobar Cervantes C, Marín Marín I, Bernal Morell E. Resincronización cardiaca. Impacto socioeconómico sanitario. Mortalidad del procedimiento. Relación coste - beneficio. Impacto en la clase funcional / calidad de vida. Pronóstico y seguimiento. *Investigación Cardiovascular*, 2005; 8 (2): 135-50.
3. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (3): 303-14.
4. Martí Sanchez B, Rubio Sanz J, Balaguer Recena J. Importancia de incorporar nuevos algoritmos de programación en la terapia de resincronización cardiaca. ¿Podemos obtener ahorros gracias a la innovación que nos ofrecen las nuevas tecnologías? *Gest y Eval Cost Sanit* 2014; 15 (1): 41 – 51.
5. Rodríguez – Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guayar Castellón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (2): 163 – 70.
6. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso – Pulpón L, Muñiz García J en representación de los investigadores del estudio PRICE. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (10): 1041 – 9
7. Ujeyl A, Stevenson LW. Populations for CRT devices. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1373 – 7.
8. Muñoz R, Martínez-Ferrer J, Delgado J, Rodríguez Barrios JM, Caro JJ, Guo S. ¿Compensa añadir la resincronización cardiaca al tratamiento farmacológico optimizado en pacientes con insuficiencia cardiaca en España?

Pharmacoeconomics –Spanish Research Articles 2010; 7 (1): 13-25.

9. Mathers C, Fat DM, Boerma JT. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, Switzerland: Word Health Organization; 2008.

10. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(3): 423-8.

11. Cosín J. Análisis económico y de coste – beneficio de los tratamientos en cardiología. Enfoque en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 136-8.

12. Antoñanzas Villar F, Antón Botella F, Juárez Castelló CA, Echevarría Echarri L. Costes de la insuficiencia cardiaca en España. *An Med Int* 1997; 14: 9 – 14.

13. Macías-Gallego A, Ruiz-Granell R. Terapia de resincronización cardiaca: el punto de vista económico. *Revf Esp Cardiol Supl.* 2005; 5: 18B – 23B.

14. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 26: 2388 – 2442.

15. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study *N Engl J Med.* 1987 Jun 4; 316(23): 1429-35.

16. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992 Sep 3; 327(10): 685-91.

17. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353(9146): 9-13.

18. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, Mohacsi P, Krum H, Katus HA, Fowler MB, Coats AJ, Castaigne A, Scherhag A, Holcslaw TL, Packer M; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(8): 1423-9.

19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of

spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.

20. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (EPHESUS) Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.

21. Díaz Infante E, Hernández Madrid A, Brugada – Terradellas J et al. Consenso sobre indicaciones de resincronización cardiaca del Grupo de Resincronización Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2005 Supl; 03B – 11B.

22. Pacing and CRT 2007 Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256 – 95.

23. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010; 31: 2677 – 87.

24. Dorian P. Effective and efficient use of implantable defibrillators: sometimes it's over when it's over. *CMAJ* 2009; 180 (6): 599 – 600.

25. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB et al. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998; 136 (2): 205 – 12.

26. Mosterd A, Cost B, Hoes AW et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22 (15): 1318 – 27.

27. Rubio C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp* 2000; 24 (4): 241-7.

28. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospide A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit* 2010; 24 (3): 209-14.

29. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2010;

135(11): 507–511

30. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials*. 1996;17(1):1-12.

31. Catalá-López F, Tobías A. Evidencia clínica procedente de comparaciones indirectas y mixtas: algunas consideraciones prácticas. *Farm Hosp* 2012; 36 (6): 125-32.

32. Salanti G, Higgins JPT, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Statistical Methods in Medical Research* 2007; 17: 279-301.

33. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J et al. principles of good practice of decision analytic modelling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modelling Studies. *Value Health* 2003; 6: 9-17.

34. Morcillo C, Aguado O, Delás J, Rosell F. Utilidad del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire en la evaluación de la calidad de vida en enfermos con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (10): 1093 – 6.

35. San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R, Sánchez PL, Agudé-Bruix S, Bermejo J et al. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. *Fundamentos y metodología*. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (5): 535-51.

36. García Pinilla JM, Jiménez Navarro MF, Anguita Sánchez M, Martínez Martínez A, Torres Calvo F. ¿Cuántos pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca son elegibles para terapia de resincronización cardiaca? Análisis del estudio RAIC Registro Andaluz de Insuficiencia Cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (1): 38-44.

37. Willerson JT, Kereiakes DJ. Cardiac resynchronization therapy: helpful now in selected patients with CHF. *Circulation*. 2004;109: 308-9.

38. Callejo D, Guerra M, Hernández-Madrid A, Blasco JA. Evaluación cardiaca de la terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (11): 1235-43.

39. Neyt M, Stroobandt S, Obyn C, Cambertin C, Devriese S, De Laet C

et al. Cost – effectiveness of cardiac resynchronisation therapy for patients with moderate-to-severe heart failure: a lifetime. *BMJ Open* 2011;1:e000276 doi:10.1136/bmjopen-2011-000276

40. De Rivas Otero B, Permanyer-Miralda G, Brotons Cuixart C, Aznar Costa J, Sobreviela Blázquez E. perfil clínico y patrones de manejo ambulatorio en los pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos ambulatoriamente en España: estudio INCA. *Aten Primaria* 2009; 41 (7): 394 - 401.

41. Precios a aplicar por los Centros sanitarios a terceros obligados al pago o a usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. Lista de precios pública por parte del SESCAM. Enlace web: <http://www.defensamedica.org/?p=738>

42. Feldman AM, Lissovoy G, Bristow MR, Saxon LA, de Marco T, Kass DA et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial. *JACC* 2005; 46 (12): 2311- 21.

43. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 334-43.

44. Jiang M, He B, Zhang Q. Comparison of CRT and CRT-D in heart failure: systematic review of controlled trials. *Int J Cardiol* 2012; 158 (1): 39-45.

45. Paradoja de Simpson. Enlace web: http://es.wikipedia.org/wiki/Paradoja_de_Simpson

46. Delgado JF, González-Mansilla A, Sánchez V, Ruiz Cano MJ. Insuficiencia cardiaca y arritmias: una interacción compleja que requiere un abordaje interdisciplinario. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2010; 10: 60A - 68A.

47. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, Schotten U, van Gelder IC, Allessie MA, Böhm M. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 2568 – 77.

48. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 734 – 43.

49. Yu Ch-M, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013. *European Heart J* (avance 2013). Doi: 10.1093/eurheartj/ehs454
50. Chung ES, León AR, Tavazzi L et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608 – 16.
51. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art. Cost versus benefit. *Circulation* 2004; 109: 300 – 7.
52. Cleland JGF, Tavazzi L, Daubert JC, Tageldien A, Freemantle N. Cardiac resynchronization therapy. Are modern myths preventing appropriate use? *JACC* 2009; 53: 608 – 11.
53. Acena M, Regoli F, Auricchio A. Terapia de resincronización cardiaca. Indicaciones y contraindicaciones. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65 (9): 843 – 9.
54. Martínez-Ferrer J, Quesada A. Resincronización en la insuficiencia cardiaca. ¿Con o sin desfibrilador? *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005; 5: 46B – 52B.
55. Holzmeister J, Leclercq C. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *Lancet* 2011; 378: 722 – 30.
56. Galizio NO, Pesce R, Valero E, Gonzalez JL, Favaloro RR, Favaloro L, et al. Which patients with congestive heart failure may benefit from biventricular pacing? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:158-61.
57. Fox M, Mealing S, Anderson R, Dean J, Stein K, Price A et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronization (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2007; vol II: No. 47
58. Bertoldi EG, Rohde LE, Zimmerman LI, Pimentel M, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: the perspective of a middle-income country's public health system. *Int J Cardiology* (2011), doi:10.1016/j.ijcar.2011.06.046
59. Heerey A, Lauer M, AlSolaiman F, Czerr J, James K. Cost effectiveness of biventricular pacemakers in heart failure patients. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6 (2): 129 - 37
60. Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Rydén L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 399 – 406.

61. Threshold values for cost-effectiveness in healthcare. KCE reports 100C. Centre Federal d'expertise des soires de sanité. Belgian Health Care Knowledge Centre 2008
62. De Cock E, Miravittles M, González Juanetey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics -Spain Research Article-* 2007; 4 (3): 97-107
63. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association Class IV Heart Failure. *Circulation* 2007; 115: 204 – 212.
64. Berry C, Murdoch DR, Mc Murray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 283 – 91.
65. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández-Villaverde JM, del Álamo-Alonso A, et al. Estudio gallego de insuficiencia cardiaca en Atención Primaria (estudio GALICAP). *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (4): 373 - 83.
66. Anguita Sánchez M e investigadores del registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas externas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (12): 1159 – 69.
67. Rivas Otero B, Permanyer Miralda G, Brotons Cuixart C, Aznar Costa J, Sobreviela Blázquez E. perfil clínico y patrones de manejo en los pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos ambulatoriamente en España: estudio INCA. *Aten Prim* 2009; 41 (7): 394 – 401.
68. Vázquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavón R et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30: 1088-96.
69. Carrasco-Sánchez FJ, Páez-Rubio MI, García-Moreno JM, Vázquez-

García I, Araujo-Sanabria J y Pujo-de la Llave E. Variables predictoras de mortalidad en pacientes ancianos hospitalizados por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. *Med Clin (Barc)* 2013;141:423-9.

70. Peinado AM, González A, Silvestre J, Sobrino JA. Resincronización ventricular en pacientes con disfunción ventricular severa. ¿Existen variables que puedan predecir el resultado a largo plazo? ¿Qué impacto económico tendría la resincronización en pacientes seleccionados según estos criterios? *Investigación cardiovascular* 2006; 9 (2): 79-92.

71. Bogale N, Priori S, Cleland JGF, Brugada J, Linde C, Auricchio A et al. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 61-73.

72. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 2007; 28 (1): 42-51.

73. Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. GRADE Working Group. *Aten Prim* 2006; 37 (1): 40 – 50.

74. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día*; 2003, vol 2 – nº 2: 39 – 42.

75. Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of randomized controlled trials. En Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. London: BMJ Books: 2001. P. 87 – 121.

9.2. Estudios incluidos en el metaanálisis

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845-53.

2. Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR; Multicenter InSync MIRACLE ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2864-8.
3. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Egeblad H. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace*. 2008 Mar;10(3):314-20.
4. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Böcker D, Krahnfeld O, Kirkels H. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–33.
5. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF II) Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 17;42(12):2109-16.
6. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002 Mar 26;105(12):1453-8.
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart

failure. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225-37. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2146.

8. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ; RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med.* 2007 Dec 13;357(24):2461-71.

9. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27;337(22):1569-75.

10. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, Boersma E, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 5;48(11):2243-50.

11. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2011 Oct;32(19):2420-9.

12. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, Vardas P, Bongiorni MG, Bergfeldt L, Menozzi C, Musso G; Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005 Apr;26(7):712-22.

13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2140-50.

14. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT)

Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Dec 16;341(25):1882-90. Erratum in: *N Engl J Med* 2000 Apr 27;342(17):1300.

15. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC SR) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344(12):873-80.

16. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14;352(15):1539-49.

17. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006 Aug;27(16):1928-32.

18. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013 Apr 25;368(17):1585-93.

19. Diab IG, Hunter RJ, Kamdar R, Berriman T, Duncan E, Richmond L, Baker V, Abrams D, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. Does ventricular dyssynchrony on echocardiography predict response to cardiac resynchronisation therapy? A randomised controlled study. *Heart.* 2011 ep;97(17):1410-6.

20. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Nov;16(11):1160-5.

21. Foley PW, Patel K, Irwin N, Sanderson JE, Frenneaux MP, Smith RE, Stegemann B, Leyva F. Cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. *Heart.* 2011

Jul;97(13):1041-7.

22. Goscinska-Bis K, Bis J, Krejca M, Ulczok R, Szmagala P, Bochenek A, Kargul W. Totally epicardial cardiac resynchronization therapy system implantation in patients with heart failure undergoing CABG. *Eur J Heart Fail.* 2008 May;10(5):498-506.

23. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML; MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 21;43(8):1459-65.

24. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 15;42(8):1454-9. CONTAK CD

25. Höijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace.* 2006 Jan;8(1):51-5.

26. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2481-8.

27. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2151-8.

28. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol.* 2006 May

16;47(10):1927-37.

29. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, Sadoul N, Klug D, Mollo L, Daubert JC. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007 Jan;30 Suppl 1:S23-30.

30. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. (MUSTICAF) *Eur Heart J.* 2002 Nov;23(22):1780-7.

31. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 2;52(23):1834-43.

32. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 3;40(1):111-8.

33. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E, Hummel J, Duby C, Yong P; VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000 Nov;23(11 Pt 2):1711-2.

34. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'ávila A, Heist EK. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail.* 2010 Apr;16(4):293-300.

35. Martinelli Filho M, Pedrosa AA, Costa R, Nishioka SA, Siqueira SF,

Tamaki WT, Sosa E. Biventricular pacing improves clinical behavior and reduces prevalence of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2002 Jan;78(1):110-3.

36. Moss AJ, Fadd Y, Zareba W, Cannom DS, Hall WJ; Defibrillator Implantation Trial Research Group. Survival benefit with an implanted defibrillator in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2001 Sep 1;88(5):516-20.

37. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) Investigators. *N Engl J Med.* 1996 Dec 26;335(26):1933-40.

38. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1329-38.

39. Moss AJ, Vyas A, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, McNitt SA, Andrews ML; MADIT-II Research Group. Temporal aspects of improved survival with the implanted defibrillator (MADIT-II). *Am J Cardiol.* 2004 Aug 1;94(3):312-5.

40. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial MADIT-II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):877-83.

41. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey W, Plumb V, Flathmann H, de Metz K. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J.* 2010 Feb;159(2):264-70.

42. Piccirillo G, Magri D, di Carlo S, De Laurentis T, Torrini A, Matera S, Magnanti M, Bernardi L, Barillà F, Quaglione R, Ettorre E, Marigliano V. Influence of cardiac-resynchronization therapy on heart rate and blood pressure variability: 1-year follow-up. *Eur J Heart Fail.* 2006 Nov;8(7):716-22.
43. Piepoli MF, Villani GQ, Corrà U, Aschieri D, Rusticali G. Time course of effects of cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: benefits in patients with preserved exercise capacity. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Jun;31(6):701-8.
44. Pinter A, Mangat I, Korley V, Connolly S, Connors S, Gardner M, Philippon F, Sterns L, Thibault B, Dorian P. Assessment of resynchronization therapy on functional status and quality of life in patients requiring an implantable defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009 Dec;32(12):1509-19.
45. Pokushalov E, Romanov A, Prohorova D, Cherniavsky A, Karaskov A, Gersak B. Coronary artery bypass grafting with and without concomitant epicardial cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: a randomized study. *Heart Surg Forum.* 2010 Jun;13(3):E177-84.
46. Res JC, Bokern MJ, de Cock CC, van Loenhout T, Bronzwaer PN, Spierenburg HA; BRIGHT Investigators. The BRIGHT study: bifocal right ventricular resynchronization therapy: a randomized study. *Europace.* 2007 Oct;9(10):857-61.
47. RHYTHM ICD: accesibles resultados en web: <http://www.medscape.com/viewarticle/472820> http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/P030054b.pdf
48. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, Feldman AM, Galle E, Ecklund F. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation.* 2006 Dec 19;114(25):2766-72.
49. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E; VIGOR Congestive Heart Failure Investigators. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures

of remodeling. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1304-10.

50. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR; Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1985-90.

51. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovich G, Hofgärtner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J; IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009 Oct 8;361(15):1427-36.

52. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1707-12.

53. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, Wiegand U, Concha JF, Navarro X, Navarro-López F, de Teresa E. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail*. 2011 Jun;13(6):633-41.

54. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010 Dec 16;363(25):2385-95.

55. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, Roy D, Philippon F, Dorian P, Talajic M, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Andrade J, Khairy P; LESSER-EARTH Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex <120

milliseconds: the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. *Circulation*. 2013 Feb 26;127(8):873-81.

56. van Geldorp IE, Vernoooy K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, Dijkman B. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*. 2010 Feb;12(2):223-9.

57. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2685-94. (“antes denominado InSync ICD”)

58. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, Yip GW, Chan CK, Kum LC, Wu L, Lee AP, Lam YY, Fung JW. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2251-7.

10. APÉNDICE

10. Apéndice

10.1. Revisión sistemática y Metaanálisis

10.1.1. Búsquedas en las distintas bases de datos para realizar la revisión sistemática y el metaanálisis

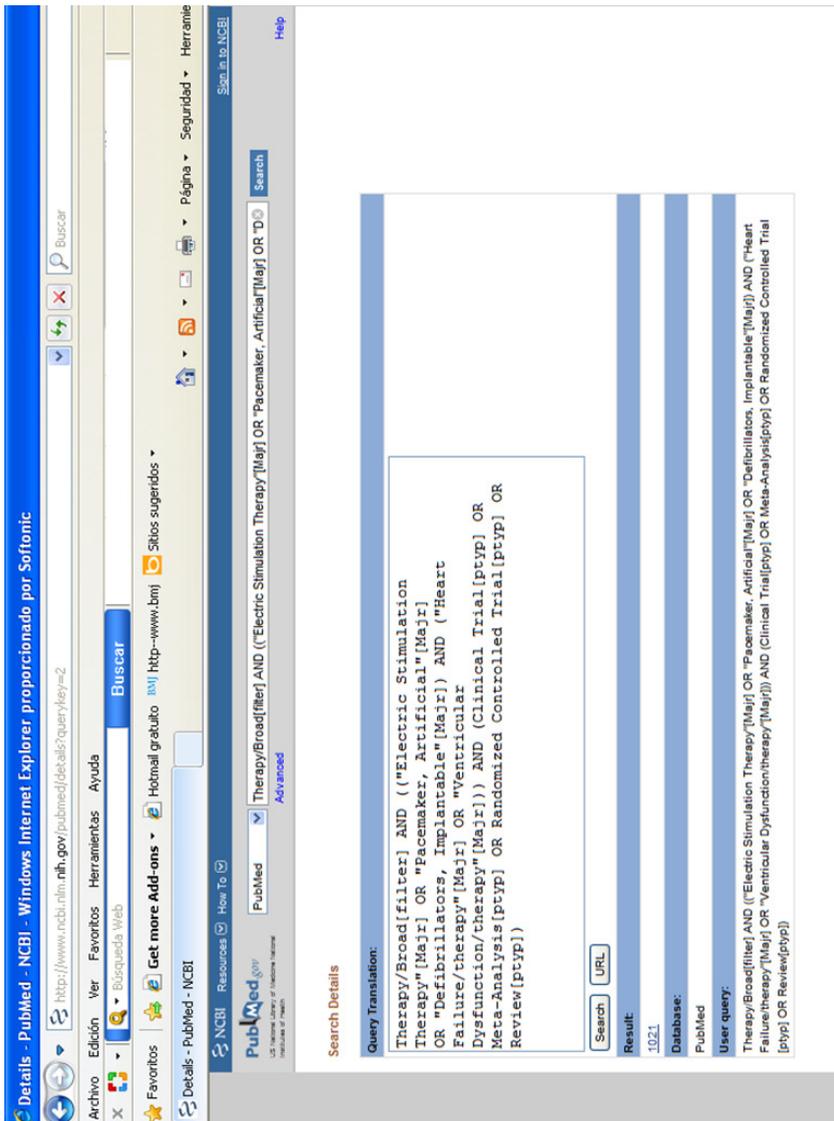


Figura A. Búsqueda en MEDLINE / PUBMED

Embase - Windows Internet Explorer

http://www.embase.com/search/results?view=search=11

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Favoritos [BMJ](#) [http://www.bmj.com](#) [Sitios sugeridos](#) [Hotmail gratuito](#) [Get more Add-ons](#)

Embase

Quick Advanced Drug Disease Article

Session Results

Clipboard Saved Clipboards Email Alerts Saved Searches

Search Results

Save | Delete | Print | View | Export | Email | Combine | using | And | Or | Basic | Advanced

Item	Search Terms	Results
#11	'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND (1995.py OR 1996.py OR 1997.py OR 1998.py OR 1999.py OR 2000.py OR 2001.py OR 2002.py OR 2003.py OR 2004.py OR 2005.py OR 2006.py OR 2007.py OR 2008.py OR 2009.py OR 2010.py OR 2011.py OR 2012.py)	3.125
#10	'#9 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	3.532
#9	#7 AND #8	4.186
#8	#4 OR #5 OR #6	41.248
#7	'heart failure'/exp/mj	130.886
#6	'pacemaker'/exp/mj	23.289
#5	'heart pacing'/exp/mj	12.445
#4	'defibrillator'/exp/mj	8.314
#3	'defibrillator'/exp/mj OR 'heart pacing'/exp OR 'pacemaker'/exp/mj AND 'heart failure'/exp/mj	6.349
#2	'defibrillator'/exp OR defibrillator	22.568
#1	'defibrillator'/exp OR defibrillator	22.568

Filters

3,125 results for search #11

View | Print | Export | Email | Order | Add to Clipboard

1-25 next

Figura B. Búsqueda en EMBASE

[Dovid: Formulario de búsqueda](#) - [Windows Internet Explorer](#)
<http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.6.0br/ovidweb.cgi> Live Search

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda
 Favoritos [BMJ](#) <http://www.bmj> [Sitios sugeridos](#) [Holmail gratuito](#) [Get more Add-ons](#)
 Dovid: Formulario de búsqueda

Búsqueda [Revistas](#) [Mi espacio de trabajo](#) [Primal Pictures](#)

Historial de búsquedas (7 búsquedas) *(Haga clic para cerrar)*

#	Búsquedas	Resultados	Tipo de búsqueda	Acciones
<input type="checkbox"/>	1	cardiac resynchroni* therapy.mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, id, ot, nm, ps, rs, an, ui, tx]	Avanzada	Mostrar Más
<input type="checkbox"/>	2	biventricular pacing.mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, id, ot, nm, ps, rs, an, ui, tx]	Avanzada	Mostrar Más
<input type="checkbox"/>	3	1 or 2	Avanzada	Mostrar Más
<input type="checkbox"/>	4	heart failure.mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, id, ot, nm, ps, rs, an, ui, tx]	Avanzada	Mostrar Más
<input type="checkbox"/>	5	ventricular dysfunction.mp. [mp=hw, ab, ti, ct, sh, id, ot, nm, ps, rs, an, ui, tx]	Avanzada	Mostrar Más
<input type="checkbox"/>	6	4 or 5	Avanzada	Mostrar Más
<input type="checkbox"/>	7	3 and 6	Avanzada	Mostrar Más

Eliminar duplicados Ver búsquedas guardadas

Eliminar conjuntos seleccionados | Combinar selecciones con: Y O

RSS Guardar historial de búsquedas

Transport Database 1988 to July 2012

Introduzca la palabra clave o frase (utilice * o \$ para truncar).

Palabra clave
 Autor
 Título
 Revista

Abstracts
 Articles with Abstracts
 Core Clinical Journals (AIM)

Daily Update
 ERIC Full Text
 English Language

Full Text
 Journal Articles
 Latest Update

Ovid Full Text Available
 Peer Reviewed
 Pharmacologic Actions

Humans
 PycARTICLES
 Spanish

Original Articles
 Review Articles

Publication Year: 1995
 Current

Clinical Queries

Ovid: Formulario de búsqueda

Item	Search Criteria	Record Count	Level	Actions
<input type="checkbox"/>	limit 7 to "therapy (maximizes sensitivity)" [Limit not valid in Econlit,ERIC,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,PHIL,Transport Database; records were retained]	6753	Avanzada	Mostrar Eliminar Más
<input type="checkbox"/>	limit 8 to (clinical trial, all or clinical trial or controlled clinical trial or meta analysis or randomized controlled trial) [Limit not valid in Econlit,ERIC,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,PHIL,Transport Database; records were retained]	6106	Avanzada	Mostrar Eliminar Guardar Más
<input type="checkbox"/>	limit 9 to yr="1995 -Current"	6105	Avanzada	Mostrar Más
<input type="checkbox"/>	limit 10 to humans [Limit not valid in Econlit,ERIC,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,PHIL,Transport Database; records were retained]	6104	Avanzada	Mostrar Eliminar Más
<input type="checkbox"/>	limit 11 to original articles [Limit not valid in Econlit,ERIC,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Daily Update,PHIL,Transport Database; records were retained]	3413	Avanzada	Mostrar Eliminar Más

Eliminar conjuntos seleccionados | Guardar conjuntos seleccionados | Combinar selecciones con: Y O

Guardar historial de búsquedas

Búsqueda básica | Buscar referencia | Herramientas de búsqueda | Campos de búsqueda | Búsq. avanzada | Búsq. multicampo

Figuras C, D y E. Búsqueda en OVID

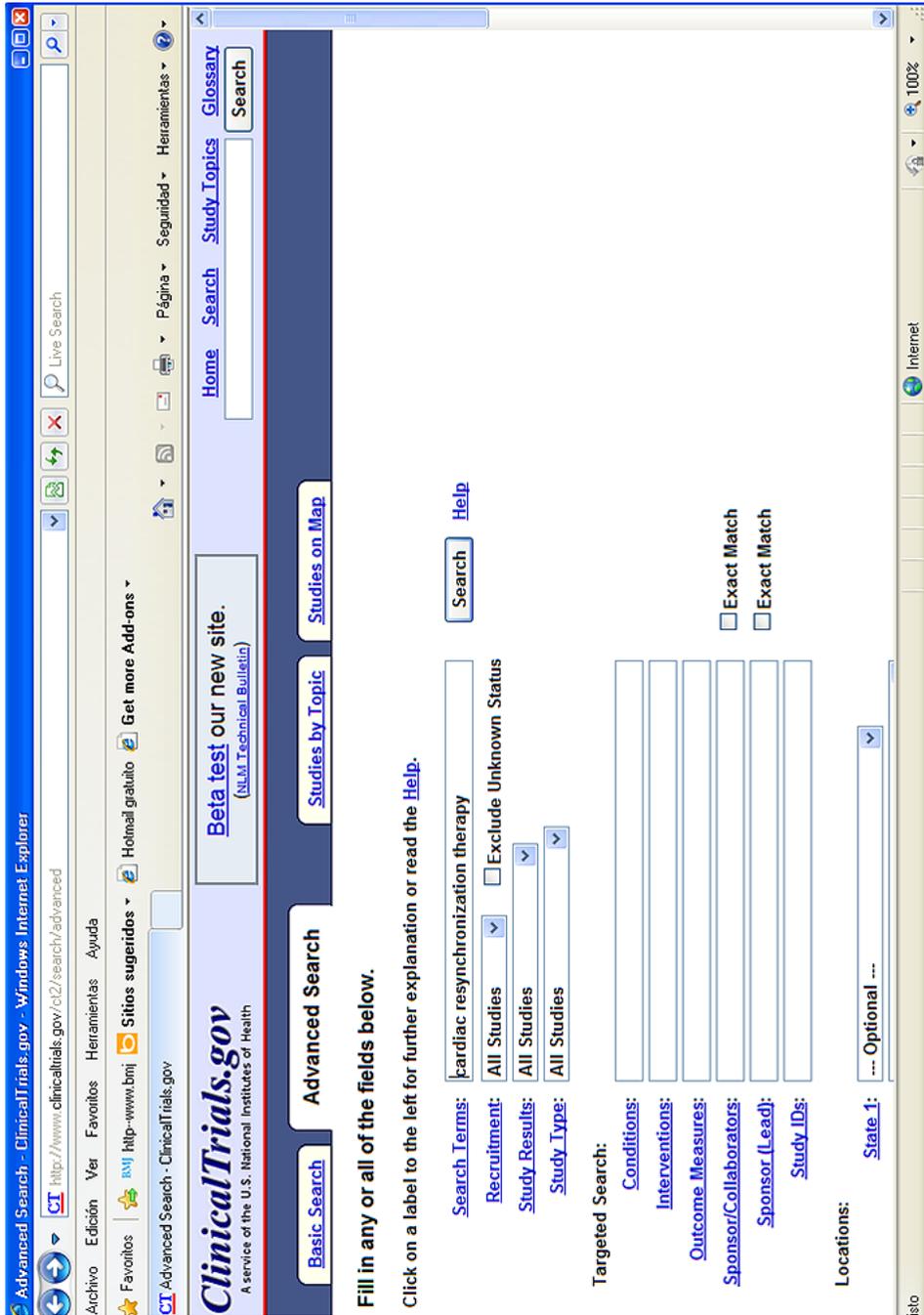


Figura F. Búsqueda en CLINICALTRIALS.GOV

Wiley Online Library will be disrupted on 15 September from 00:00-12:00 BST (05:00-07:00 EDT) for essential maintenance

Wiley Online Library home

THE COCHRANE LIBRARY
Independent high-quality evidence for health care decision making
from The Cochrane Collaboration

COCHRANE REVIEWS
By Topic: New Reviews, Undated Reviews, A-Z, By Review Group

New Conclusions Changed Commented
 New Search Major Change Withdrawn

Commented
(Choose one or more specific statuses above and use this option to limit these selections to commented articles.)

Date Range (4-digit year): -

Current Search History

ID	Search	Hits	Edit	Delete
#1	MeSH descriptor Cardiac Pacing, Artificial exclude all trees with qualifier TH	0	edit	delete
#2	cardiac resynchronization therapy:ti,ab,kw or (electric stimulation therapy):ti,ab,kw or (pacemaker artificial):ti,ab,kw or (defibrillator implantable):ti,ab,kw or (biventricular pacing):ti,ab,kw, from 1995 to 2012 in Cochrane Reviews	38	edit	delete
#3	cardiac resynchronization therapy, from 1995 to 2012 in Cochrane Reviews	6	edit	delete

[Save Search Strategy](#) [Clear History](#)

Tip No. 3:
Each search is identified by an order number preceded by a '#' character. You can build a new search in the text box by combining previous searches with Boolean operators.
Example: (#1 AND #2) OR (#3 AND #4)
The existing searches can also be combined with new terms.

OTHER RESOURCES
Other Reviews, Trials, Methods Studies, Technology Assessments, Economic Evaluations.

On search history page, type field labels to restrict by field - abstract (ab), author (au), keywords (kw), source (so), title (ti), publication type (pt), tables (tb), or DOI (doi). If no field label is used, "all text" is searched.
Example: (heart:ti,ab,kw and cardiology:so)
(heart or atrium):ti,kw,ab

Search: [Advanced Search >](#) [MeSH Search >](#) [Search History >](#) [Saved Searches >](#)

Figura G. Búsqueda en la Cochrane Library. Las 2 bases de datos están en esa página web: DARE es la base de datos de las revisiones sistemáticas y metaanálisis, y CENTRAL es la base de datos de ensayos clínicos.

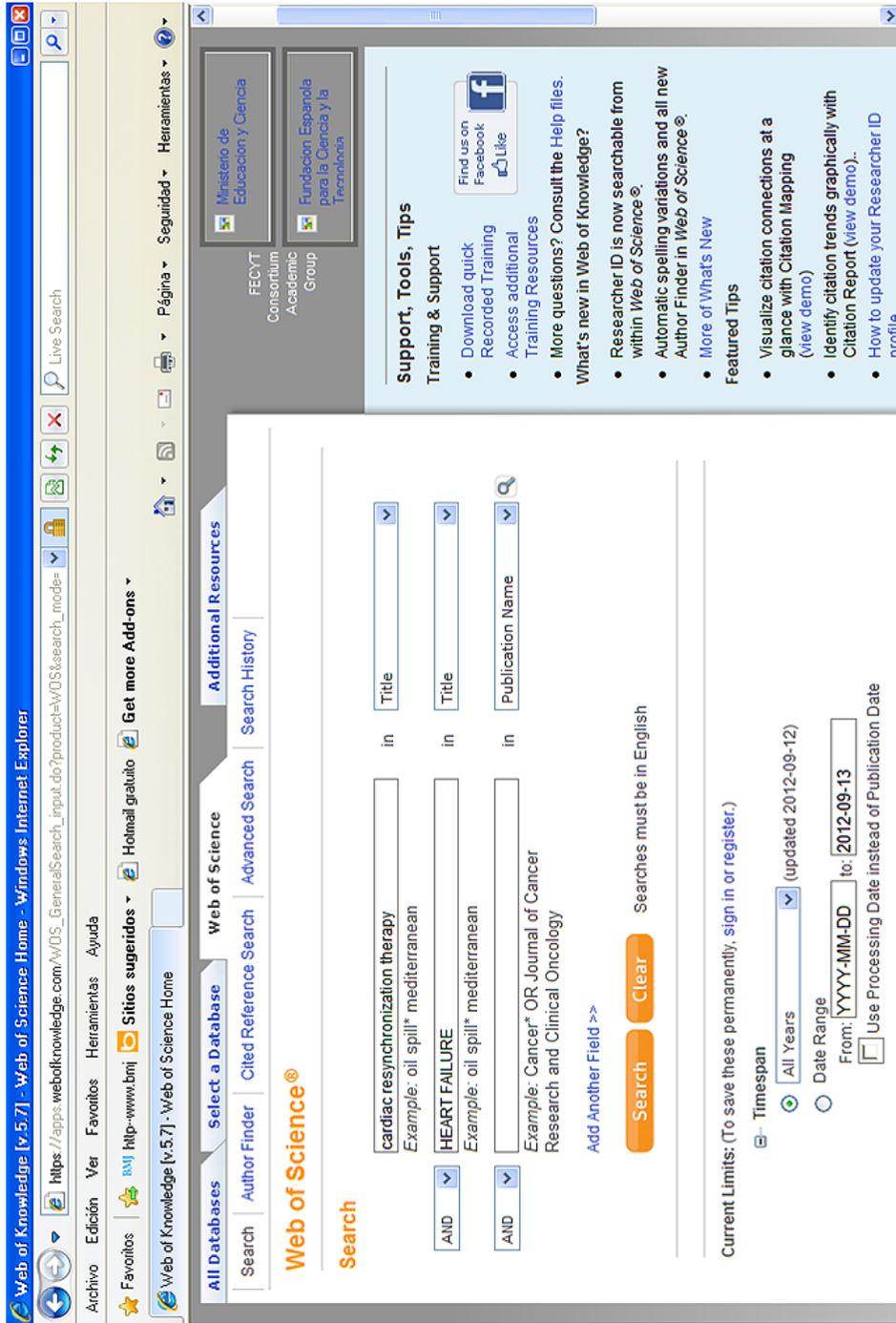


Figura H. Búsqueda en WOK

The screenshot displays the TRIP database search results for the query "cardiac failure(resynchronization)". The interface includes a search bar with the query, a "Search" button, and a navigation menu with options like Evidence, Images, Videos, Education, Patient info, News, Published CoQs, and Dynabled. The search results are listed with checkboxes, star icons, and filters for "With selected", "Order", "Important papers", "Automated search", and "Translate".

The first result is: "1. Implantable Cardioverter Defibrillators or Cardiac Resynchronization Therapy for In-Hospital Heart Failure Health Quality Ontario, 2012". It includes a "Share this" button, "Add to BMJ portfolio", and "CPD/CME" options. A "More" button is also present.

The second result is: "2. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in Greece: an analysis based on the Cardiac Resynchronization in Heart Failure trial NHS Economic Evaluation Database, 2011". It also includes "Share this", "Add to BMJ portfolio", "CPD/CME", and "More" options.

The third result is: "3. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis". It includes "Share this", "Add to BMJ portfolio", "CPD/CME", and "More" options.

On the right side, there are filters for "313 results" including: All Secondary Evidence, Evidence-based Synopses (5), Systematic Reviews (22), Guidelines, Aus & NZ (0), Canada (0), UK (0), USA (1), Other (0), Clinical Q&A (0), Key Primary Research (14), Controlled Trials (151), and Extended Primary Research (120).

At the top, there is a banner for "The essential guide to treating all types of cancer, available at the touch of a button!" with a "Download the CancerManagement Handbook for iPad now!" link.

Figura I. Búsqueda en TRIP

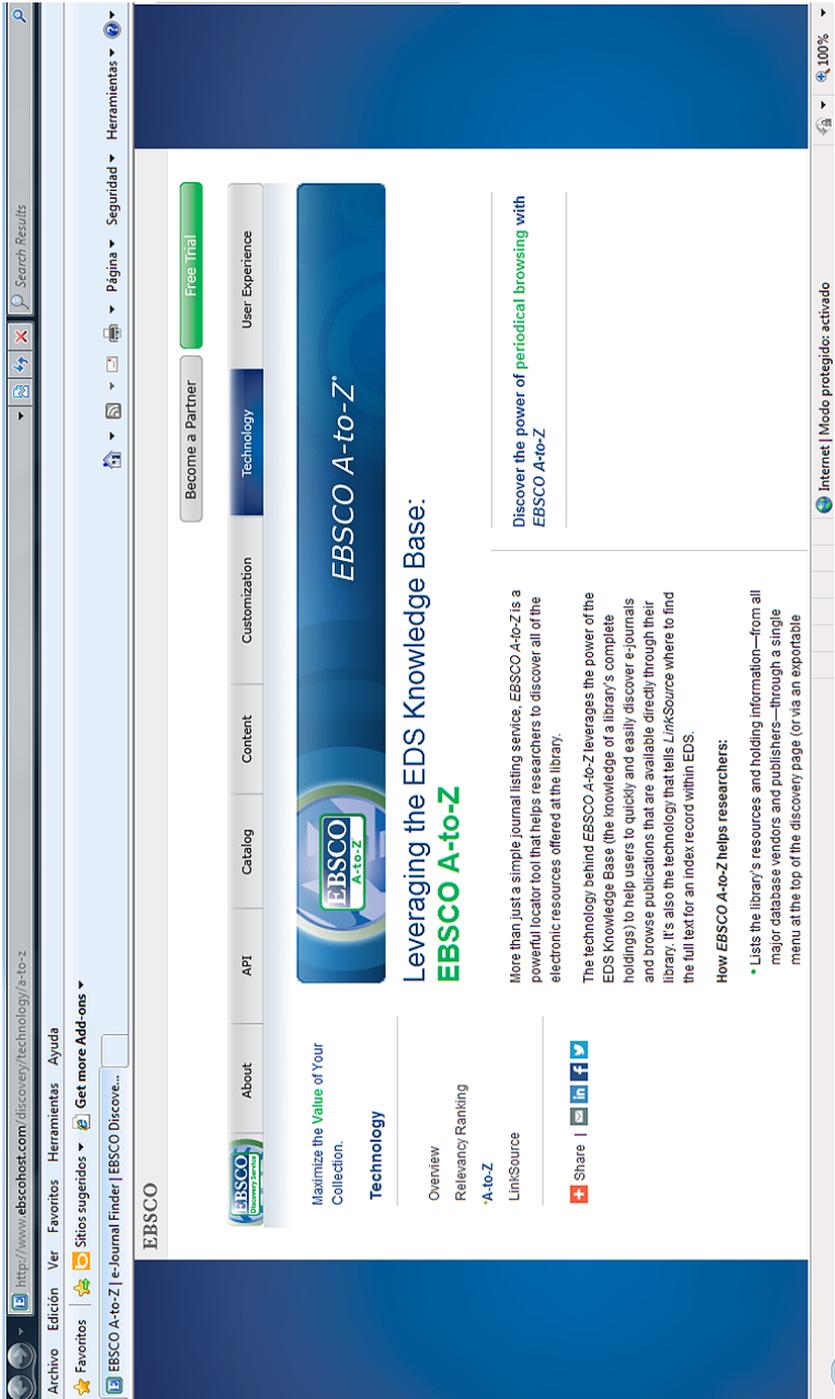


Figura K. Portal EBSCO

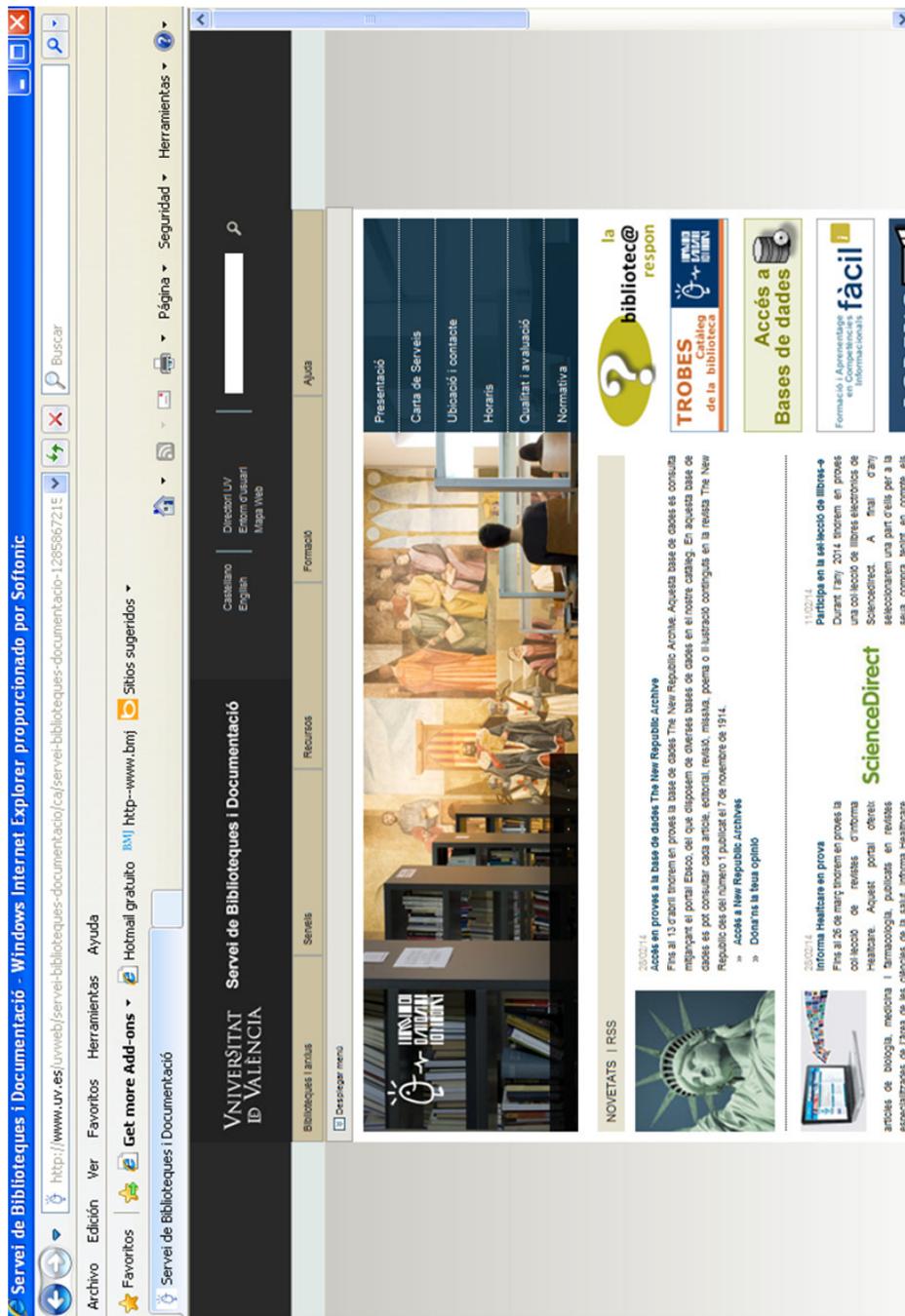


Figura L. Pàgina web de la Universitat de València

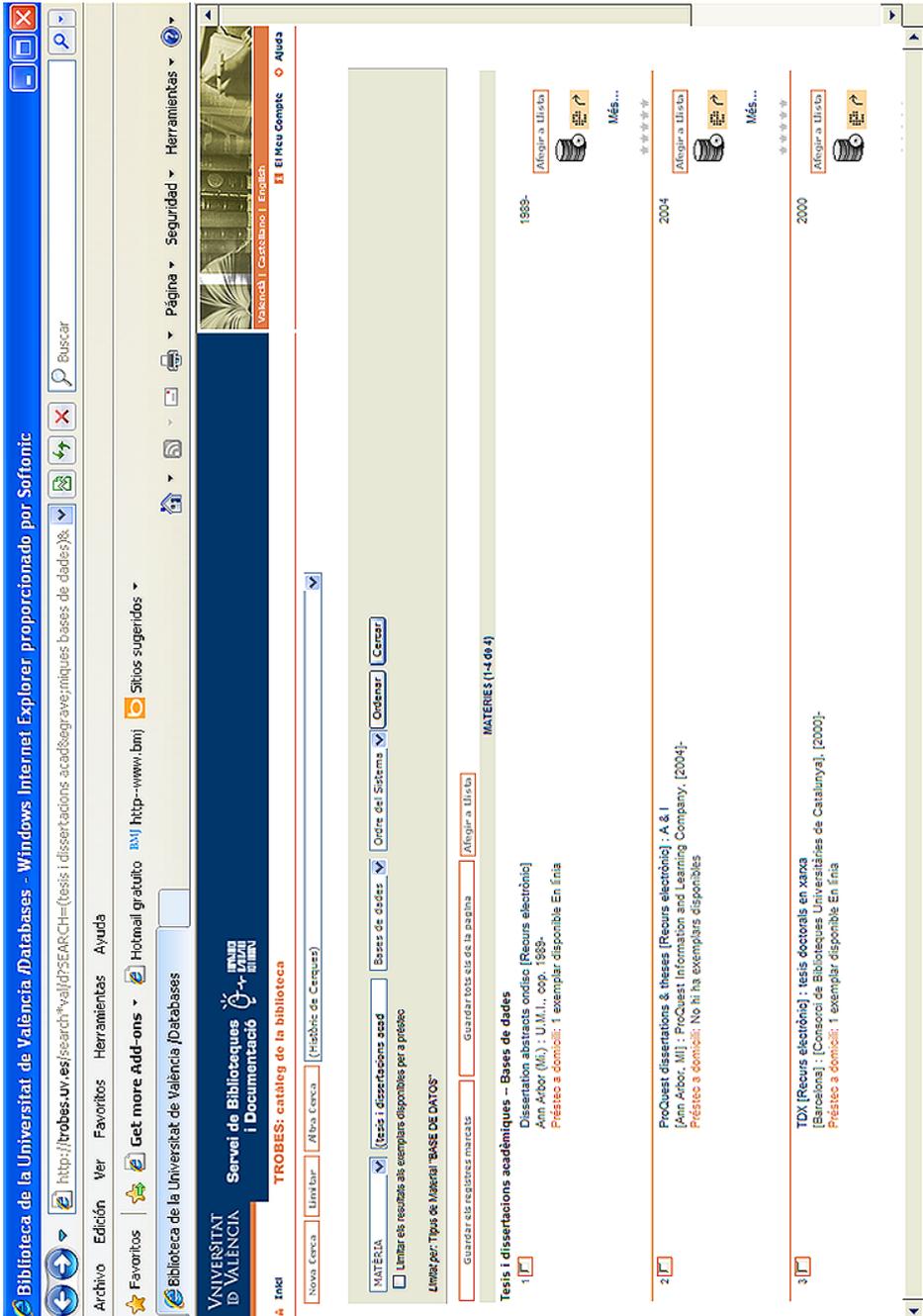


Figura M. Pàgina inicial de búsqueda de tesis en la página web del Servei de Biblioteques i Documentació de la Universidad de Valencia

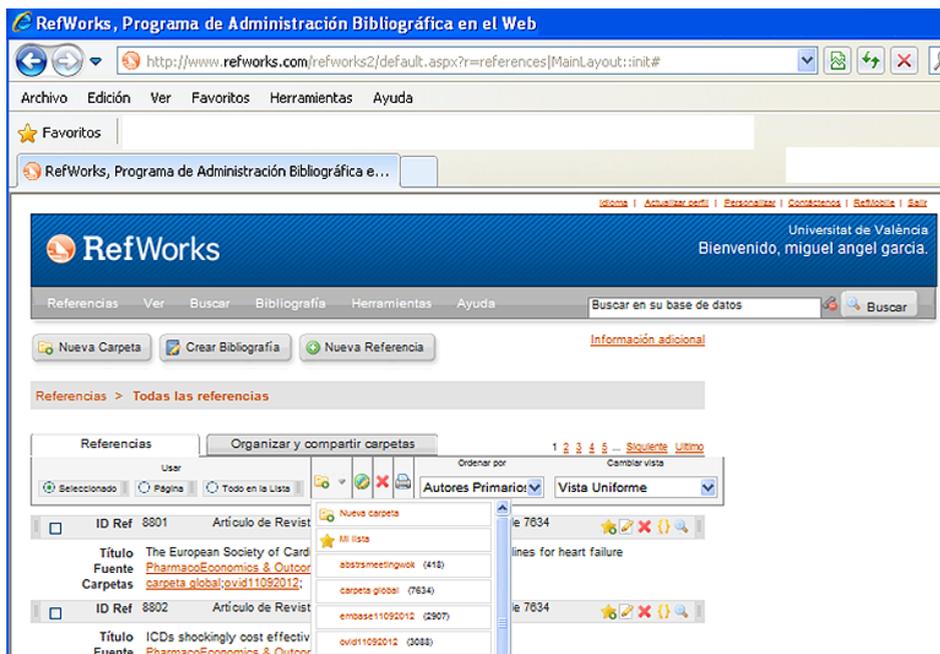


Figura N. Refworks

MLHFQ		Significado de las puntuaciones	
Dimensión	Número de ítems	Peor puntuación	Mejor puntuación
Dimensión física	8	40: Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas	0: Lleva a cabo todas las actividades físicas, incluidas las más vigorosas, in ninguna limitación debido a la salud
Dimensión emocional	5	25: Angustia, depresión y sentimiento de carga para su familia	0: Sentimiento de tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Dimensión total	21	105: Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas. Muy deprimido, cansado, con gran sentimiento de carga para los demás	0: Lleva a cabo todas las actividades físicas, disfruta de todas las facetas de la vida

Figura Ñ. Test de Minnesota (MLHFQ)

Fuente: Naveiro-Rilo JC, Díez-Juárez DM, Romero Blanco A, Rebollo-Gutiérrez F, Rodríguez-Martínez A, Rodríguez-García MA. Validación del Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire en atención primaria. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (12): 1419 – 27.

MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE® QUESTIONNAIRE

The following questions ask how much your heart failure (heart condition) affected your life during the past month (4 weeks). After each question, circle the 0, 1, 2, 3, 4 or 5 to show how much your life was affected. If a question does not apply to you, circle the 0 after that question.

Did your heart failure prevent you from living as you wanted during the past month (4 weeks) by -	No	Very Little			Very Much	
1. causing swelling in your ankles or legs?	0	1	2	3	4	5
2. making you sit or lie down to rest during the day?	0	1	2	3	4	5
3. making your walking about or climbing stairs difficult?	0	1	2	3	4	5
4. making your working around the house or yard difficult?	0	1	2	3	4	5
5. making your going places away from home difficult?	0	1	2	3	4	5
6. making your sleeping well at night difficult?	0	1	2	3	4	5
7. making your relating to or doing things with your friends or family difficult?	0	1	2	3	4	5
8. making your working to earn a living difficult?	0	1	2	3	4	5
9. making your recreational pastimes, sports or hobbies difficult?	0	1	2	3	4	5
10. making your sexual activities difficult?	0	1	2	3	4	5
11. making you eat less of the foods you like?	0	1	2	3	4	5
12. making you short of breath?	0	1	2	3	4	5
13. making you tired, fatigued, or low on energy?	0	1	2	3	4	5
14. making you stay in a hospital?	0	1	2	3	4	5
15. costing you money for medical care?	0	1	2	3	4	5
16. giving you side effects from treatments?	0	1	2	3	4	5
17. making you feel you are a burden to your family or friends?	0	1	2	3	4	5
18. making you feel a loss of self-control in your life?	0	1	2	3	4	5
19. making you worry?	0	1	2	3	4	5
20. making it difficult for you to concentrate or remember things?	0	1	2	3	4	5
21. making you feel depressed?	0	1	2	3	4	5

©1986 Regents of the University of Minnesota, All rights reserved. Do not copy or reproduce without permission. LIVING WITH HEART FAILURE® is a registered trademark of the Regents of the University of Minnesota. 11/10/04

Tabla A. Test de Minnesota original
http://www.queri.research.va.gov/chf/products/hf_toolkit/Minnesota-HF-Questionnaire_Rector.pdf

10.1.2 . Tablas extendidas de descripción de características de los estudios.

- Tabla B. TRC versus TMO, ritmo propio .

Abraham 2002 MIRACLE	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU, 45 centros. De Noviembre 1998 a Diciembre 2000. No cegado (open label). Aleatorización tras el implante. POBL: N= 453 pacientes con fallo cardiaco sintomático moderado / grave NYHA III (91%) - IV con FEVI\leq35% (21,6+/-6) y QRS \geq 130 ms (167 +/-20). Miocardiopatía isquémica (54%) o no isquémica , ritmo sinusal. Hombres 68%, 65+/-11 años. Criterios exclusión: implante de MP o DAI previo, sin indicación ni contraindicación de MP, eventos isquémico cardiaco o cerebral en los últimos 3 meses, arritmia auricular en el mes previo. INTERV: Dos ramas: TRC (MP AD y biventricular, con implante transvenoso), versus TMO. Evaluación a los 6 meses. RESULTS: Principales: clase funcional NYHA, calidad de vida según escala Minnesota, distancia recorrida en 6 minutos. Apoyo económico por MEDTRONIC. NOTAS: En los 2 grupos (225 y 228 pacientes) hubo pocas complicaciones (2) relacionadas con el dispositivo. Sólo 5 y 13 pérdidas de seguimiento. 3-11% pacientes ingresan para recolocación del electrodo.</p>
Saxon 2002 VIGOR	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU, 19 centros. De Octubre 1996 a Abril 1998. No menciona cegamiento. Aleatorización tras el implante. Cruzado. POBL: N= 53 pacientes con fallo cardiaco sintomático NYHA II-IV, FEVI\leq30%, QRS$>$0,12 s, ritmo sinusal, 80% no isquémicos / 20% isquémicos. Hombres 57%, 58+/-14 años, BCRIHH 63%, BRDHH 3%, bloqueo inespecífico 34%. Criterios exclusión: TV/FV asociada a IAM, implante o indicación DAI, indicación de marcapasos definitivo, etc. INTERV: 2 grupos: aleatorización a MP biventricular VDD activo o "en off" durante 6 semanas, seguido de otras 6+6 semanas de MP activo. Dispositivo epicárdico. Seguimiento a las 6 semanas en el periodo tras aleatorización. RESULTS: Principal: consumo pico de O2 durante ejercicio máximo. NOTAS: Apoyo en el análisis de la ecografía por GUIDANT. Interrupción precoz de este trabajo por velocidad de inclusión de pacientes demasiado baja.</p>
Auricchio 2003 ATH-CHF	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico (Alemania, Holanda y EEUU). De Septiembre 1998 a Enero 2001. Simple ciego. Aleatorización tras el implante. Cruzado. POBL: N= 89 pacientes con miocardiopatía dilatada de cualquier causa (isquémica 38%), FEVI\leq30%, ritmo sinusal, NYHA II-III (33%) / IV (67%) y ningún ingreso hospitalario en el último mes por fallo cardiaco. QRS 155+/-20 ms, Hombres 66%, 60+/-9 años, BCRIHH 88%. Toma betabloqueantes 73%. Criterios exclusión: FA / flutter auricular previos, estenosis o cirugía de reconstrucción-reposición mitroaórtica, revascularización coronaria, SCA 3 meses previos. INTERV: 2 ramas de tratamiento con 2 periodos sucesivos (de 3 meses cada uno) en ensayo cruzado: 1ª MP activo, seguido de MP inactivo; 2ª MP inactivo seguido de MP activo. Añadir funcionalidad DAI según las guías clínicas. Implante transvenoso, con implante del electrodo VI epicárdico o transvenoso. Seguimiento a los 6 meses. RESULTS: Principales: consumo pico de O2, distancia recorrida en 6 minutos y score Minnesota de calidad de vida. NOTAS: Dispositivos implantados MEDTRONIC y GUIDANT. No se menciona apoyo económico por estas casas farmacéuticas. Implante epicárdico (71%) o transvenoso (29%). 40% dispositivos con función DAI. Numerosas pérdidas (22%).</p>

<p>Bristow 2004 COMPANION</p>	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU, 28 centros. De Enero 2000 a Diciembre 2002. Abierto (no ciego). Implante del dispositivo tras aleatorización. POBL: N=1520 pacientes con fallo cardiaco sintomático (3,5-3,7 años) avanzado en los últimos 6-12 meses NYHA III (82-87%)-IV, miocardiopatía isquémica (54-59%) o no, FEVI\leq35%, QRS\geq0,12 s, PR$>$0,15 s, ritmo sinusal, sin indicación de marcapasos o DAI. Hombres 67-69%, 66-68 años, BCRIHH 69-73% / BCRDHH 9-12%. Toma de betabloqueantes 66-68%. Criterios exclusión: ingreso por fallo cardiaco o necesidad de tratamiento inotrópico iv en el mes previo, cardiopatía isquémica "aguda" (angor inestable, IAM, cirugía bypass reciente), miocardiopatía hipertrófica obstructiva. INTERV: Tres ramas: TMO, TMO con TRC, y TMO con TRC combinado con capacidad de desfibrilación (TRC+DAI). Dispositivos transvenosos. Seguimiento a los 12 meses del resultado principal. RESULTS: Principal: combinación de mortalidad de toda causa y hospitalización a los 12 meses. Los datos de muerte cardiovascular se recogen en un seguimiento de hasta 2,6 años (medianas de seguimiento de 11,9 - 16,2 meses). NOTAS: Apoyo económico por GUIDANT (sponsor no tiene papel en la evaluación estadística). Éxito de implante en 87% rama TRC y 91% rama TRC+DAI. Eventos adversos moderados-graves en relación al implante en 10% rama TRC y 8% rama TRC+DAI. Al ser un estudio abierto, hay una tasa de abandonos mucho mayor en el grupo con TMO (26%) frente a los otros 2 grupos (6 y 7%); si los pacientes estuvieron de acuerdo, tras C informado, se sometieron al implante de un dispositivo TRC / TRC+DAI, los datos de estos enfermos con "implante electivo" se excluyeron del análisis, aunque a estos enfermos se les siguió mayoritariamente hasta el final. Se halla una disminución de mortalidad por todas causas con diferencia estadísticamente significativa en la rama TRC+DAI (RRR 36%, p=0,003), y sin llegar al grado de significación en la rama TRC (RRR 24%, p=0,059), atribuido por autores al seguimiento muy corto.</p>
<p>Cleland 2005 CARE-HF</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Europa, 82 centros. De Enero 2001 a Marzo 2003. Simple ciego. Implante tras aleatorización. POBL: N= 813 pacientes con fallo cardiaco por disfunción sistólica sintomático NYHA III (93%)- IV pese a TMO adecuado, con FE\leq35% -25 (21-29)%-, QRS \geq 150 ms (o entre 120 y 149 ms con criterios ecocardiográficos de disincronía), 72% toman betabloqueante, ritmo sinusal. Hombres 73%, 66 (59-73) años, BCRIHH. Criterios exclusión: arritmias supraventriculares, eventos cardiovasculares importantes en las 6 semanas previas, indicación estándar para MP o DAI, o fallo cardiaco que precisa tratamiento iv. INTERV: Dos ramas: TMO versus TRC con dispositivo atrioventricular transvenoso. Datos de mortalidad a 3 años (seguimiento medio 37,4 meses). RESULTS: Principal: muerte por cualquier causa u hospitalización no planeada por evento cardiovascular importante. NOTAS: Apoyo económico por MEDTRONIC. 3 representantes de esta casa farmacéutica revisaron el contenido del trabajo escrito. Un 5% de pacientes asignados a TRC nunca recibieron este dispositivo, y 23,5% de pacientes asignados a TMO recibieron TRC. Eventos adversos en el grupo TRC: 6% desplazamiento del electrocatéter, 2,4% disección seno coronario, 1,5% erosión de la bolsa, etc. Porcentaje "sensible" de cross-over: 19 pacientes en la rama TRC (4,6%) nunca recibieron dicho tratamiento, y a 95 pacientes en la rama de TMO (23,5%) se les implantó un dispositivo TRC.</p>

Piepoli 2008	<p>MAT Y MÉTODO: Italia, 2 centros. No describe el periodo de inclusión de pacientes (debe ser anterior a la fecha de envío del artículo, febrero 2008). Implante tras aleatorización. No aclara el cegamiento. POBL: N= 89 pacientes con fallo cardiaco avanzado sintomático con NYHA estable III (89%)-IV (11%), con BCRIHH y QRS >150 ms (160-164 +/-3 ms) y con TMO. 58% cardiopatía isquémica. FEVI 23-24+/-1%, ritmo sinusal. 72% hombres, 71-73+/-1 años. Criterios exclusión: FA permanente o implante previo de MP definitivo. INTERV: Dos ramas: TRC (hasta un 43% con función DAI asociada) versus TMO. Implante transvenoso del dispositivo. RESULTS: Índices de tests de esfuerzos, concentración de BNP y estadio NYHA. Seguimiento a 12 meses. NOTAS: Apoyo económico por GUIDANT. Dos pacientes con complicaciones en el implante: 1 dislocación del electrodo y 1 aumento del umbral de despolarización, con necesidad de reposicionarlos. Baja la hospitalización, pero no disminuye la mortalidad.</p>
Goscinska 2008	<p>MAT Y MÉTODO: Polonia, 1 centro. De Septiembre 2005 a Octubre 2006. Simple ciego, cruzado. Aleatorización tras implante. POBL: N= 23 pacientes con cirugía programada de bypass aortocoronario, NYHA III-IV, FEVI<=35% (30+/-2,6%), ritmo sinusal, disincronía intra e interventricular según ecocardiografía (QRS 138+/-32 ms). NYHA III. 87% hombres, 64,7+/-7 años, BCRIHH 78%. Criterios exclusión: FA crónica, problema cardiaco que precise cirugía distinta de la de bypass aortocoronario, indicación de MP o DAI. INTERV: Dos ramas: TRC activo versus TRC inactivo (MP defensivo VVI a 40/min), en 2 periodos seguidos cross-over de 3 meses de duración cada uno. Posterior programación del sistema según las preferencias del paciente durante 6 meses más. RESULTS: Principales: clase NYHA, distancia recorrida en 6 minutos, calidad de vida. NOTAS: Apoyo económico por GUIDANT. Dos pacientes con complicaciones en el implante: 1 dislocación del electrodo y 1 aumento del umbral de despolarización, con necesidad de reposicionarlos. Menor hospitalización, pero no menor mortalidad.</p>
Pokushalov 2010	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico, Eslovenia. No describe periodo de inclusión (debe ser anterior a la presentación en un congreso, en febrero 2009). Simple ciego. Implante del dispositivo tras aleatorización. POBL: N= 164 pacientes consecutivos con fallo cardiaco avanzado sintomático NYHA III-IV, miocardiopatía isquémica, FEVI <=35% (28-30 +/-2), QRS >=120 ms (139+/-29), datos ecocardiográficos de disincronía, ritmo sinusal. Hombres 89%, 62,4+/-8 años, BCRIHH 79,4%. Criterios exclusión: cirugía cardiaca previa. INTERV: Dos ramas: cirugía de bypass aortocoronario sola versus cirugía de bypass aortocoronario junto con TRC. RESULTS: Principal: mortalidad global. Seguimiento medio 29,4-31,4 meses. NOTAS: No está descrita financiación. Reintervenciones por sangrado perioperatorio más frecuentes en el grupo sin TRC (4 versus 2). En cambio los reingresos por fallo cardiaco son mucho más frecuentes en el grupo sin TRC (2 versus 9). No hay estudios aleatorios de comparación de implante de TRC epicárdico versus trasvenoso; el implante en la zona "adecuada" puede lograrse en un porcentaje menor (incluso un 70%), y el umbral crónico de estimulación es mucho mayor con el implante trasvenoso.</p>
Foley 2011 RESPOND	<p>MAT Y MÉTODO: UK, 1 centro. De Agosto 2007 a Septiembre 2009. Abierto, no doble ciego. Implante del dispositivo tras la aleatorización. POBL: N=60 pacientes con fallo cardiaco moderado-grave sintomático NYHA III-IV con QRS normal <0,12 s, miocardiopatía isquémica (83%), FEVI<35%, ritmo sinusal, sin indicación MP. Hombres 82%, 67-69 +/-8-10 años. Criterios exclusión: cardiopatía isquémica aguda (1 mes), valvulopatías estructurales, comorbilidades. INTERV: Dispositivo de TRC transvenoso versus TMO. Apoyo por RM para que el electrodo VI se apoye en tejido no cicatricial. RESULTS: Principal: cambio en la distancia recorrida en 6 minutos. Seguimiento a 6 meses. NOTAS: Esponsorizado por Medtronic. No se describen incidencias/complicaciones en relación al implante del dispositivo. Pese a no tener suficiente potencia (tamaño muestral pequeño), se detecta una diferencia de mortalidad entre ambos grupos, sobre todo mortalidad por fallo VI.</p>

• Tabla C. Comparación TRC versus TMO, marcapasos definitivo

<p>Cazeau 2001 MUSTIC-SR</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Europa (Francia, Alemania, UK, Suecia, Suiza e Italia), multicéntrico. Desde Marzo 1998 hasta 1 año después. Simple ciego, cruzado. Aleatorización tras el implante de dispositivo atrioventricular. POBL: N= 48 pacientes con fallo cardiaco grave por disfunción sistólica VI -isquémica o idiopática- NYHA III en al menos 1 mes, en ritmo sinusal, FEVI <35% (23+/-7%), QRS >150 ms (176+/-19 ms). Sin indicación estándar de MP definitivo. Hombres 75%, 63+/-10 años, BCRHH 87%. Criterios exclusión: miocardiopatía hipertrófica o restrictiva, sospecha de miocarditis aguda, SCA o cirugía coronaria últimos 3 meses. INTERV: IDos ramas: MP activo versus inactivo, en diseño cruzado, en 2 periodos de 12 semanas cada uno. Implante transvenoso. RESULTS: Principal: distancia recorrida en 6 minutos. NOTAS: Apoyo económico por ELA. Elevadas pérdidas. Pocas hospitalizaciones y escasa mortalidad, probablemente por pequeño periodo de seguimiento (24 semanas). De los 64 pacientes iniciales, 5 fallos de colocación del electrocáteter VI (ataca éxito 92%), aunque en 8 pacientes hubo una dislocación del electrodo precoz (se solucionó en 5 con una recolocación). globalmente hay un 88% pacientes con electrodo funcional.</p>
<p>Leclerq 2002 MUSTIC-AF</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Europa (Francia, Alemania, UK, Suecia, Suiza e Italia), 15 centros. Desde Marzo 1998 hasta junio 1999. Simple ciego, cruzado. Aleatorización tras el implante de dispositivo atrioventricular. POBL: N=43 pacientes con fallo cardiaco grave por disfunción sistólica VI -isquémica o idiopática- NYHA III en al menos 1 mes, en FA permanente (>3 m), FEVI <35% (25+/-10%), QRS >150 ms (207+/-17 ms). 51% pacientes con MP definitivo previo. Hombres 82%, 66+/-9 años. En 64% de pacientes se realiza ablación del nAV. 30% cardiopatía isquémica, 70% idiopática. 23% reciben tratamiento con betabloqueantes. Criterios exclusión: miocardiopatía hipertrófica o restrictiva, sospecha de miocarditis aguda, SCA o cirugía coronaria últimos 3 meses. INTERV: En el momento de inclusión se implanta MP biventricular, se realizará ablación nAV cuando se precise. Dos ramas: pacing VD convencional y biventricular durante un periodo de 3 meses, seguido justo después de un segundo periodo cruzado, con pacing biventricular y VD respectivamente, de otros 3 meses RESULTS: Principal: distancia recorrida en 6 minutos. Medidas al final del primer periodo cruzado. El dato de mortalidad es tras los 2 periodos cruzados. NOTAS: Implante MP marca ELA Éxito del implante del dispositivo biventricular 92%, con 87% pacientes con sistema totalmente funcional al final de los 2 periodos cruzados. 5 dislocaciones precoces del electrodo, corregidas posteriormente. Preferencia por el enfermo mucho mayor durante el periodo biventricular (N=33) que en MP VD (N=4).</p>
<p>Martinelli 2002</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Brasil, 1 centro. De Enero 1997 a Octubre 2000. No cita el cegamiento, cruzado. Aleatorización tras el implante. POBL: N=24 pacientes con fallo cardiaco avanzado sintomático NYHA III(33%)-IV(67%) estable las últimas 2 semanas, miocardiopatía irreversible de causa variada (Chagas 29%, isquémica 38%, idiopática 21%) y BCRHH. FEVI 19+/-5%, ritmo sinusal 96%, hombres 96%, 55 años de media, BCRHH. Toman betabloqueante 27%. Criterios exclusión: BAV 2º-3º grado, miocarditis aguda, cardiopatía isquémica aguda o pendiente de bypass. INTERV: Tras el implante del dispositivo se aleatoriza a pacing biventricular versus VD en 2 periodos cross-over de 6 meses cada uno. Mediana de seguimiento 2 años. Implante electrodo VI por mini-toracotomía. RESULTS: Datos de FEVI y clase NYHA. NOTAS: No se cita apoyo económico. Los dispositivos implantados son Medtronic. No cita datos desagregados en cada rama de tratamiento. Serie corta, aparentemente no hay pérdidas significativas en el seguimiento de pacientes.</p>

<p>Doshi 2005 PAVE-VecToR</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico, EEUU y Canadá. De Agosto 2000 a Agosto 2003. Simple ciego (paciente), implante tras aleatorización. POBL: N=252 pacientes con FA de > 30 días, con indicación de ablación nAV y MP para tratar una frecuencia ventricular rápida y limitación a la deambulacion (< 450 metros en 6 minutos). fallo cardiaco avanzado sintomático NYHA I-III, miocardiopatía isquémica 30-38%, valvular 16-19%, no isquémica 14-16%, ritmo sinusal. Hombres 64%, 67-70 +/- 10 años. Toma betabloqueantes 54%. Criterios exclusión: NYHA IV, necesidad de DAI o cirugía cardiaca, prótesis valvular. INTERV: Dos ramas: pacing biventricular versus pacing VD. Implantes transvenosos. Seguimiento a los 6 meses. RESULTS: Principal: cambio en la distancia recorrida a los 6 minutos a los 6 meses. NOTAS: Apoyo económico por St Jude Medical.</p> <p>No hace análisis por intención de tratar, excluye a los pacientes sin implante exitoso del MP. (21 pacientes inicialmente aleatorizados a TRC pero que no se logra implantar el electrodo en VI). En el análisis de subgrupos que realiza, los resultados medidos son mejores en pacientes con FEVI<=45% Las complicaciones mecánicas durante el implante son mucho más frecuentes en el grupo con pacing biventricular (15 versus 6%) Los pacientes con MP biventricular con FEVI<=45% o síntomas de fallo cardiaco NYHA II-III tienen una mejoría en la distancia recorrida en 6 minutos superior a la de los pacientes sin estos datos.</p>
<p>Brignole 2005 OPSITE</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico -no indica nº centros, los autores principales son de 10 centros distintos-, Europa (Italia, UK, Grecia, Suecia)-. De Julio 2001 a Enero 2003. Simple ciego, cruzado. Aleatorización tras el implante. POBL: N= 56 pacientes con FA permanente en los que se ha decidido realizar ablación nAV seguida de implante de MP definitivo por FA muy sintomática con frecuencia ventricular alta; o pacientes con FA permanente y fallo cardiaco resistente al tratamiento farmacológico, con depresión de la función VI y /o BRCIHH con decisión de implante de TRC. NYHA 2,5 +/- 0,5. Miocardiopatía de origen isquémico 30%, resto 70%. FA de 6,6 +/- 4,2 años de duración. FEVI 38+/-14%. Hombres 61%, 70 +/- 8 años. Toma betabloqueantes 52%. Criterios exclusión: NYHA IV pese a TMO, IAM en los 3 meses previos, TV sostenida o FV, implante previo de MP definitivo. INTERV: Implante de dispositivo de estimulación biventricular transvenoso, con electrodo en VD (ápex) y VI (a través del seno coronario). Dos fases sucesivas con cross over en ellas: 1ª fase con pacing VD versus pacing VI, y 2ª fase con pacing VD versus pacing biventricular (3 meses cada periodo, 12 meses de periodo activo en total). RESULTS: Calidad de vida (escala Minnesota) y capacidad de esfuerzo (test marcha de 6 minutos). Medidas tras finalizar el 2º periodo activo (TRC versus pacing VD) de 6 meses de duración, no se evalúan los resultados del primer periodo de tratamiento activo. NOTAS: Trabajo independiente de la industria farmacéutica, pero con apoyo económico por VITRATRON y St Jude Medical. De los 56 pacientes iniciales, en 2 se necesitó minitoracotomía para implante epicárdico. Hay 15 pérdidas de seguimiento (entre ellas 6 muertes). Un 25% pacientes prefiere la estimulación desde VD frente a la TRC.</p>

Höijer 2006	<p>MAT Y MÉTODO: Suecia, 1 centro. De Septiembre 2002 a Agosto 2003. Doble ciego, cruzado. Aleatorización tras el implante. POBL: N=10 pacientes con fallo cardiaco avanzado sintomático NYHA III(80%)-IV(20%), sin BCRIHH en ECG preimplante de MP definitivo, con ritmo de MP dominante. 40% en VVIR por FA lenta, y 60% DDDR por BAV de alto grado -40%- y disfunción sinusal -20%-. Implante de MP definitivo hace 74,7+/-43 meses. No describe miocardiopatía, FEVI ni QRS basales, ni % toma de betabloqueantes. Hombres 80%, 66,9+/-8 años, BCRIHH. No describe criterios de exclusión INTERV: En pacientes con MP crónico previo se “mejora su funcionalidad” al implantarse vía transvenosa (90%, en 1 caso por toracotomía por oclusión vena cava superior) un electrodo a VI. Dos ramas: pacing biventricular versus pacing VD, con 2 periodos consecutivos y cross-over de 2 meses cada uno. RESULTS: Distancia recorrida en 6 minutos, índice de síntomas, medidas ecocardiográficas y modo de estimulación preferido por el paciente. NOTAS: Población pequeña N=10. 9 prefieren la estimulación biventricular, frente a 1 que está indeciso.</p>
Kindermann 2006 HOBIPACE	<p>MAT Y MÉTODO: Alemania, 1 centro. No especifica el periodo de inclusión de pacientes. Simple ciego (sólo el paciente), cruzado. Aleatorización tras implante. POBL: N=30 pacientes con bradicardia sintomática y alteración de la conducción AV que precisan MP definitivo. Fallo cardiaco sintomático (NYHA 3+/-0,6), 57% miocardiopatía isquémica, FEVI 26+/-8%, QRS 174+/-42 ms, ritmo sinusal 70% / FA permanente 30%. Hombres 77%, 70+/-8 años, BCRIHH 63%. Toma de betabloqueantes por 100% pacientes en el momento de inclusión. No se especifican los criterios de exclusión. INTERV: Dos ramas: pacing biventricular versus VD. Electrodo transvenoso. Estudio cruzado, seguimientos de 3 meses cada uno. RESULTS: Valores ecocardiográficos -incluida FEVI-, consumo pico de O₂, escala de Minnesota de calidad de vida. NOTAS: Sin apoyo de la industria farmacéutica. Tres reintervenciones por dislocaciones de electrodo y disfunción del generador.</p>
Res 2007 BRIGHT	<p>MAT Y MÉTODO: Holanda, 9 centros. Finales 2002 a mediados 2005. Ciego único (pacientes). Aleatorización tras implante del marcapasos. Cruzado. POBL: N=42 pacientes con fallo cardiaco avanzado sintomático NYHA III-IV (3+/-0,2), miocardiopatía isquémica 52% (bypass aortocoronario previo 19%), FEVI<35%, QRS>=0,12 s, ritmo sinusal. Hombres 73,8 %, 69+/-9 años, BCRIHH 100%, 76% con betabloqueantes. No especifica criterios de exclusión. INTERV: Dos ramas: terapia de resincronización VD bifocal (ápex y tracto de salida de VD) frente a control (TMO, marcapasos inhibido a una frecuencia de 40/min). RESULTS: Principal: FEVI (a los 6 meses, tras los 2 periodos de tratamiento de 3 meses cada uno). NOTAS: Pérdidas del 19%. Complicaciones: 1/42 problemas persistentes con un electrodo, que obliga a recambio por electrodo VI; 1 enfermo FA que obliga a CVE; 8 pacientes no toleran el cambio de MP bifocal con sensado auricular a ritmo propio con MP “a demanda” a 40/min.</p>

<p>Leclercq 2007 RD-CHF</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Francia y Alemania, 11 centros. De Agosto 2000 a Julio 2002. Simple ciego (pacientes), implante tras la aleatorización, cruzado. POBL. N=44 pacientes con fallo cardíaco avanzado sintomático NYHA III-IV con \geq 1 mes de TMO, FEVI<35%, con MP definitivo implantado con anterioridad (49 +/- 34 meses) según indicaciones admitidas, con necesidad de recambio del generador por agotamiento y disincronía intra e interventricular. Ritmo sinusal 54%, hombres 91%, 73+/-8 años, QRS 207+/-25 ms. 50% miocardiopatía isquémica, 43% dilatada idiopática. Criterios exclusión: miocardiopatía hipertrófica obstructiva, sospecha miocarditis aguda, cardiopatía isquémica aguda. INTERV: Tras la “mejora” de un MP VD previo a biventricular, los enfermos se aleatorizan durante un primer periodo de 3 meses a pacing biventricular versus pacing de VD, y en un segundo periodo también de 3 meses se invierten y pasan a pacing VD y biventricular. Dispositivo transvenoso. Los resultados se describen al finalizar el periodo cross-over (3 meses de tratamiento). RESULTS: Principales: estadio NYHA, distancia recorrida en 6 minutos y calidad de vida (escala Minnesota) tras los periodos cross-over. NOTAS: De los 56 pacientes incluíbles, 10 se descartan al no lograr colocar el electrodo en VI (17,8%). Estas pérdidas elevadas (los anteriores 10, y 2 más por inadecuada selección del generador) limitan mucho sus conclusiones. Implante de dispositivos ELA. No se menciona apoyo económico de esta empresa en la realización del trabajo.</p>
<p>Albertsen 2008</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Dinamarca, 1 centro. De Septiembre 2003 a Junio 2005, pacientes consecutivos. No especifica el cegamiento. Aleatorización tras el implante. POBL: N=50 pacientes con fallo cardíaco variable NYHA I-IV (90% I-II), miocardiopatía hipertensiva/isquémica (94%) y cardiopatía valvular (10%), FEVI 24±6%, QRS 117 ms (grupo VD) / 143 (biventricular pacing), ritmo sinusal, con indicación de primoimplante de MP definitivo (por BAV de alto grado paroxístico o persistente). Hombres 68%, 76 años (67-81), BCRIHH 8%, 16% tratados con betabloqueante. Criterios exclusión: otros trastornos de conducción que incluyen BAV I grado, cirugía cardíaca abierto o IMA en 3 meses previos, BAV yatrogénico, etc. INTERV: Dos ramas: control (MP definitivo bicameral, AD y VD, con el electrodo del 2º implantado en tracto de salida VD) y TRC (MP definitivo con los 2 cables ya descritos, y uno tercero a través de seno coronario. Dispositivos transvenosos. Seguimiento a 1 año (inicialmente previsto) y a 3 años. RESULTS: Principal: medida de FEVI a los 12 meses. NOTAS: Apoyo económico por la Danish Heart Foundation. Éxito en el implante 100%. 5 reintervenciones por dislocación del electrodo. 3 pacientes con estimulación del nervio frénico.</p>
<p>Yu 2009 PACE</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Hong-Kong y Malasia, 4 centros. De Marzo 2005 a Julio 2008. Doble ciego. Aleatorización tras el implante. POBL: N=177 pacientes con función sistólica normal (45%) con indicación estándar de MP definitivo (disfunción sinusal -41%- o BAV avanzado -59%-). 12% pacientes con antecedente de fallo cardíaco, 22% cardiopatía isquémica crónica. FEVI 61-62 +/-7%, QRS 107+/-30 ms, Hombres 54%, 68-69 +/-11 años. 28% toman betabloqueantes. Criterios exclusión: FA persistente, síndrome coronario agudo, intervencionismo coronario / bypass aortocoronario en los 3 meses previos, expectativa de vida < 6 meses, etc. INTERV: Tras el implante endovenoso de un marcapasos atrio-biventricular, se aleatoriza a esos 2 modos programables: pacing VD versus biventricular. RESULTS: Primarios: medidas ecocardiográficas de FEVI y VTDVI a los 12 meses. Hay una evaluación posterior de resultados a los 2 años (trabajo publicado en 2011). NOTAS: Apoyo de Medtronic para la realización del trabajo. Tasa de éxito de implante del dispositivo TRC del 92%. Hay 14 pacientes con alto umbral de despolarización desde VI, y 2 pacientes con disección del seno coronario -sin consecuencias ambos-. Al año se describen 7 pacientes con estimulación diafragmática, que obligan a 5 reprogramaciones y 2 cross-over a pacing VD. Población reducida, insuficiente potencia estadística.</p>

<p>Martinelli 2010 COMBAT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Brasil 4 centros. Enero 2004 a Junio 2006. Doble ciego y doble cruzado. Aleatorización tras el implante. POBL: N=60 pacientes con fallo cardiaco NYHA II-IV (17, 52 y 32%), FEVI < 40%, miocardiopatía por enfermedad de Chagas (52%), isquémica (17%) o idiopática (28%), con un bloqueo AV con indicación de marcapasos definitivo (32% 2º grado tipo II, 18% avanzado, 50% completo). 65% hombres, 57,4-59,3 años, ritmo sinusal 100%, QRS medio 154 y 148 ms, no cita % de BCRIHH. Criterios exclusión: disfunción sinusal aislada, angina inestable/IAM/cirugía de bypass en los 3 meses previos, ACV reciente, implante previo marcapasos, FA / flutter auricular crónico. INTERV: Aleatorización a 2 secuencias de 3 periodos sucesivos de 3 meses cada uno con función DDD: marcapasos - biventricular - VD versus marcapasos biventricular - VD - biventricular. Posteriormente se asigna al enfermo al modo estimulación con mejor rendimiento (seguimiento durante 24 meses). Seguimiento medio 17,5 +/- 10,5 meses. RESULTS: Principales: clase funcional NYHA, calidad de vida según escala de Minnesota, distancia recorrida en 6 minutos, consumo pico de O2 justo tras finalizar los 3 periodos crossover (a los 9 meses). NOTAS: Apoyo económico parcial por Medtronic. De los 68 enfermos posibles inicialmente, 4 no se incluyeron por imposibilidad de implante del sistema biventricular, y 4 pérdidas de seguimiento. En el seguimiento hay FAs, 4 cruces precoces de la rama VD a la rama biventricular, 2 pacientes con aumento del umbral del electrodo en VI, 2 pacientes con necesidad de reposicionar el cable VI.</p>
<p>Orlov 2010 AVAIL CLS/CRT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU, 22 centros. Diciembre 2004 a Mayo 2008. Simple ciego (sólo el paciente), aleatorización tras el implante. POBL: N= 127 pacientes con FA sintomática persistente o permanente con pobre control de frecuencia ventricular a los que se somete a ablación del nodo AV y posterior implante de MP definitivo, con fallo cardiaco sintomático NYHA II (49%)-III (59%), 19-24% valvulopatía, 10-49% cardiopatía isquémica, 6-20% pacientes con FEVI<=45%. Hombres 36-65%, 70-74 años. Toma betabloqueantes 11-15%. Criterios exclusión: expectativa de vida < 6 meses, previsto trasplante cardiaco, patología no cardiaca amenazante para la vida, implante DAI, etc. INTERV: Tres ramas: pacing biventricular con el algoritmo closed loop stimulation, pacing ventricular con otro algoritmo (acelerometer) y pacing VD. Dispositivos transvenosos. Datos de seguimiento a 6 meses. RESULTS: Medidas ecocardiográficas, calidad de vida según escala Minnesota y distancia recorrida a los 6 minutos NOTAS: Fallos de colocación del electrocatéter 7,2%. No mencionan financiación. Dispositivos implantados de la marca BIOTRONIK.</p>

<p>Van Geldorp 2010</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Holanda, 1 centro. De Octubre 2004 a Octubre 2006. Ciego único (pacientes). Aleatorización tras el implante. Cruzado. POBL: N=36. Base de datos de enfermos con estimulación permanente con MP definitivo, con estimulación > 95% latidos, con datos ecocardiográficos de remodelado (VTDVI>55 mm o FEVI<40%), sin valorar datos de fallo cardiaco. Cardiopatía isquémica 36%, FA permanente 53%, FEVI 36+/-10%, QRS con marcapasos activo 195+/-26 ms, MP de VD crónico (10+/- 7 años), hombres 77,8%, 65+/-10 años, BAV espontáneo 47%, postquirúrgico 8%, ablación del haz His en FA permanente 31%. Criterios exclusión: FEVI<35% con NYHA III-IV (indicación estricta de TRC), IAM / cirugía cardiaca 6 meses previos, factores extracardiacos que pueden limitar capacidad esfuerzo o expectativa de vida. INTERV: Se realizó una “mejora”-actualización de MP VD a biventricular, con implante de electrodo transvenoso (en los enfermos en los que se creyó indicado se actualizó también con función DAI). Tras un periodo de 2-4 semanas de actualización, se sucedieron 2 periodos cruzados, de 6 meses cada uno, de activación VD o biventricular; tras ellos, todos los pacientes se quedaron con activación biventricular. RESULTS: FEVI y otras medidas ecocardiográficas, estadio funcional NYHA. NOTAS: Apoyo económico por compañía BOSTON. 2 fallos de implante en pacientes antes de aleatorización. 1 MP epicárdico. 3 reintervenciones quirúrgicas (dislocación electrodo, estimulación diafragma).</p>
<p>Stockbur- ger2011 PREVENT-HF</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Alemania, España e Italia, 14 centros. Periodo de inclusión de pacientes aproximado: septiembre 2007 (publicación previa en Europace) - noviembre 2010 (envío del trabajo, ya con resultados, a otra revista). Implante tras la aleatorización. Cegamiento no claro. POBL: N= 108 pacientes con indicación I o IIA de marcapasos definitivo, con un porcentaje esperado de pacing ventricular > 80%. FEVI 55-57 +/-12%, QRS 124-121 +/-30 ms, 10% FA, hombres 76-68%, 69-72 +/-9 años, C isquémica 32%, pacientes recibieron betabloqueantes. Criterios exclusión: NYHA III-IV, IMA o cirugía cardiaca en los 3 meses previos, INTERV: Dos ramas: pacing apical VD (DDD) versus biventricular. Implante transvenoso. RESULTS: Primarios: evaluaciones ecocardiográficas (VTDVI). Seguimiento a 12 meses. NOTAS: Apoyo económico por MEDTRONIC. 12 pérdidas de seguimiento, y 16 y 12% de pacientes con cruzamiento de la rama prevista a la otra (biventricular a VD, y de VD a biventricular, respectivamente). Eventos adversos (entre los que se incluyen problemas de implante del electrodo y fallo cardiaco) en 18/58 y 21/50 pacientes.</p>

<p>Brignole 2011 APAF</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Italia, España y Grecia, 19 centros. De Julio 2005 a Diciembre 2009. Cegados los pacientes y los miembros del comité de evaluación del eventos clínicos. Aleatorización tras el implante del dispositivo TRC. POBL: N=186 pacientes con FA permanente (17-24 meses de duración) e indicación de ablación del nAV (para controlar frecuencia ventricular), con fallo cardiaco refractario al tratamiento, función VI deprimida y QRS ancho. 64% con hospitalización previa por FA o fallo cardiaco, 49% pacientes con NYHA III-IV, 28,5% cardiopatía isquémica crónica, 42,5% miocardiopatía dilatada, FEVI 37-38+/-14%, 50% pacientes con QRS>=0,12 s. Hombres 70%, 72 +/-9 años. 58% toman betabloqueantes. Criterios exclusión: NYHA IV y TAS<=80 mmHg pese a TMO, enfermedad no cardiaca grave, IMA 3 meses previos, valvulopatía grave, implante previo de MP o DAI. INTERV: Se realiza ablación del nAV (se descarta la influencia de la taquiarritmia en los síntomas de los enfermos) e implante posterior de dispositivo de TRC (estrategia “ablate and pace”). Dos ramas: TRC (guiada por ecografía) versus pacing ápex VD. Implante transvenoso. Se permite el implante de dispositivos con función DAI según decisión de su médico (39% de los pacientes). RESULTS: Resultado principal: combinado de muerte por fallo cardiaco, hospitalización por fallo cardiaco o empeoramiento de fallo cardiaco. Mediana de seguimiento 20 meses. NOTAS: Apoyo económico por Medtronic, aunque no intervienen en el diseño o manejo estadístico de los datos. Éxito del implante del electrodo VI en el 91-92% pacientes. En 4 pacientes no se logra pacing VI, en 2 se pierde la estimulación - captura adecuada desde VI (en el grupo TRC), y se revisó la bolsa y/o el sistema en 3 pacientes (todos en el grupo VD). Se observa mejoría significativa del eventocombinado, pero sin lograr diferencias significativas en la mortalidad global.</p>
<p>Curtis 2013 BLOCK HF</p>	<p>MAT Y MÉTODO: 150 centros de todo el mundo. Doble ciego, Aleatorización tras el implante del dispositivo con función TRC. POBL: N= 691 pacientes con indicación de implante de MP definitivo con BAV 3er grado, BAV de 2º grado sintomático o asintomático, BAV 1er grado con síntomas similares a síndrome de marcapasos, y documentado fenómeno de Wenckebach o PR > 0,30 s al estimular MP a 100/min. Fallo cardiaco leve-moderado (NYHA I-III en el mes previo al implante). Miocardiopatía isquémica 39-61%, FEVI>=50% en el mes previo (33-43%), BCRIHH 33%. No se describe sexo ni edd. Criterios exclusión: indicación clásica de TRC, cardiopatía isquémica aguda o valvular grave, NYHA IV. INTERV: 2 grupos: pacing biventricular versus pacing VD. En un 30% ocasiones se permitió el implante de un dispositivo con función TRC+DAI (estos pacientes tienen peor FEVI, porcentaje mayor de infarto de miocardio previo y clase NYHA más avanzada). RESULTS: Principal combinado: muerte de cualquier causa, hospitalización por fallo cardiaco o mejoría del índice de volumen telesistólico VI. Seguimiento medio 37+/- 23 meses. NOTAS: Financiación por MEDTRONIC. Implante exitoso del dispositivo en 93,7% de ocasiones, con bajos porcentajes de imposibilidad de canulación del seno coronario, dislocación de este electrodo o aumento de su umbral de estimulación. En los primeros 30 días tras el implante se describen 113(14%) eventos adversos graves, 83 de ellos en relación al sistema TRC, con dislocaciones (3%), fibrilación auricular (1,1%) y complicaciones en relación al electrodo de VI (6,4%). Se describen 14,7% de pérdidas, y 14% de crossover (mucho más frecuentes del grupo con pacing VD al pacing biventricular)</p>

• Tabla D. Comparación TRC+DAI versus DAI

<p>Lozano2000 VENTAK/CON-TAK</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico (EEUU, Europa, Australia). Pacientes incluidos con anterioridad a la fecha de publicación del trabajo (2000). No especifica el cegamiento. Aleatorización tras el implante. Cruzado. POBL: N= 490 pacientes con fallo cardíaco sintomático NYHA II (35%)- III (57%)- IV (8%), miocardiopatía isquémica (68%) o no, FEVI ≤ 35% (22+/-7), QRS > 120 ms, ritmo sinusal, con taquicardias ventriculares o fibrilación ventricular e indicación de implante de DAI. Hombres 83%, 65+/-10 años. Toman betabloqueantes 38%. Criterios exclusión: indicación de MP, taquicardia auricular crónica resistente a tratamiento farmacológico. INTERV: Implante de DAI también con función de MP biventricular. Electrodo en VI vía toracotomía. Dos periodos cross-over de 3 meses cada uno en los que se aleatoriza a TRC (pacing biventricular) versus TMO, y en el siguiente periodo a la inversa. RESULTS: Mortalidad por cualquier causa. Análisis en el momento del cruzamiento, al finalizar el primer periodo activo de 3 meses. NOTAS: Corta duración. No evaluó el beneficio sintomático de la TRC. El tratamiento con TRC parece disminuir la necesidad de terapias antiarritmias. No describe pérdidas, cross-over ni complicaciones relacionadas con el implante.</p>
<p>Young 2003 MIRACLE ICD</p>	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU, multicéntrico. De Octubre 1999 a Agosto 2001. Doble ciego. Aleatorización tras implante con éxito. POBL: N=369 pacientes con fallo cardíaco avanzado sintomático NYHA III (89%) - IV(11%), miocardiopatía isquémica (70%) o no, FEVI ≤ 35% (24+/-6), QRS ≥ 130 ms (162-165+/-22), ritmo sinusal, con alto riesgo de arritmias amenazantes para la vida (parada cardíaca por FV o TV, o taquiarritmia ventricular sostenida espontánea o inducible) e indicación de DAI (primaria o secundaria). Hombres 77%, 68+/-11 años, BCRDHH 13%. Toman betabloqueantes 60%. Criterios exclusión: bradicardia que precise MP definitivo, cardiopatía isquémica “inestable”, arritmias auriculares crónicas. INTERV: Dos ramas: CRT “on” y controles (CRT “off”). Dispositivos transvenosos. Seguimiento a 6 meses. RESULTS: Cambios en la calidad de vida, clase funcional y distancia recorrida en 6 minutos. NOTAS: Apoyo económico por MEDTRONIC. 8% intentos de implante TRC sin éxito. Tras el implante, pérdidas de seguimiento 3%. 11% recolocaciones del electrodo VI en el periodo de seguimiento. Tasas bajas de cross-over (8 y 5%), más frecuentemente por empeoramiento de fallo cardíaco y problemas de estimulación del electrodo VI. Seguimiento a 6 meses quizá demasiado corto para mostrar efectos beneficiosos de la TRC.</p>
<p>Higgins 2003 CONTAK-CD</p>	<p>MAT Y MÉTODO: USA, 47 centros. De Febrero 1998 a Diciembre 2000. Doble ciego. Aleatorización tras el implante. POBL: N= 490 pacientes con fallo cardíaco NYHA II (13%) - III(72%) - IV(15%), 68% cardiopatía isquémica, FEVI ≤ 35% , QRS ≥ 120 ms (152-164+/-27), con indicación convencional de implante de DAI. Hombres 77%, 66+/-11 años, BCRIHH 53% / BCRDHH 15%. Toma betabloqueante 43%. Criterios exclusión: taquiarritmias auriculares, indicación de MP definitivo INTERV: Implante de dispositivo con función TRC + DAI, se aleatorizan los pacientes a tratamiento con TRC (“on”) versus TMO (TRC “off”). Dispositivo transvenoso. Seguimiento a 6 meses. RESULTS: Principal: progresión del fallo cardíaco, definido como mortalidad de cualquier causa, hospitalización por empeoramiento del fallo cardíaco y taquicardias ventriculares que precisan terapia eléctrica. NOTAS: Apoyo económico por GUIDANT. En el 11,6% de pacientes no se pudo implantar el electrodo transvenoso de VI en seno coronario. Del resto de enfermos, se implantó el dispositivo vía transvenosa (N = 448) y en 53 se implantó vía transtorácica. 2% mortalidad periprocedimiento de implante: 1% fallo de bomba, TV incesante en un implante, actividad eléctrica sin pulso, etc.</p>

Abraham2004 MIRACLEICDII	<p>MAT Y MÉTODO: Varios centros, EEUU. Hasta Julio 2002. Aleatorización tras el implante. Doble ciego. Aleatorización tras el implante. POBL: N= 186 pacientes con fallo cardiaco crónico poco avanzado NYHA II, miocardiopatía isquémica (57%) o no, FEVI \leq35% (24,4+/-6,7), QRS \geq130 ms (166+/-25), ritmo sinusal, con indicación de implante de DAI. Hombres 89%, 63+/-13 años, BCRIHH. Toman betabloqueantes 63%. Criterios exclusión: indicación o contraindicación para MP. INTERV: Implante de dispositivo con función TRC + DAI, se aleatorizan los pacientes a tratamiento con TRC ("on") versus TMO (TRC "off"). Dispositivo transvenoso. Seguimiento a 6 meses. RESULTS: Consumo pico de O₂, clase NYHA, calidad de vida (score Minnesota) y distancia recorrida en 6 minutos NOTAS: Apoyo económico de MEDTRONIC. 9% intentos de implante sin éxito. 4 (2%) de dislocaciones de electrodo VI no solucionable. 2 pacientes de la rama CRT+DAI acabaron recibiendo DAI, y 5 del grupo DAI recibieron CRT+DAI. Mejora de capacidad física en este trabajo, pese al corto seguimiento. Tampoco se pueden apreciar diferencias de mortalidad por ese mismo motivo</p>
RHYTHM ICD 2004	<p>MAT Y MÉTODO: 50 hospitales, probablemente de EEUU. Desde Julio 2002 a Octubre 2003. Doble ciego. Aleatorización tras el implante. POBL: N=187 pacientes con fallo cardiaco avanzado sintomático NYHA III (87%) -IV (13%), miocardiopatía isquémica (74%) o no, FEVI \leq35% (24,8+/-7,7), QRS \geq150 ms (168+/-15), ritmo sinusal, e indicación de implante de DAI. Hombres 72%, 69 años, BCRIHH 78%. Toma betabloqueantes 24%. Criterios exclusión: indicación estándar de MP, fibrilación auricular crónica, distancia > 400m recorrida en 6 minutos, cardiopatía isquémica reciente. INTERV: Tras el implante, aleatorización a 2 ramas: CRT "on" versus control (TRC "off"). Seguimiento a 6 meses. Implante transvenoso. RESULTS: Consumo pico de O₂, eficacia de la desfibrilación, clase NYHA, calidad de vida y distancia recorrida a los 6 minutos. NOTAS: Financiado por St Jude Medical. 23 pacientes (11%) con dificultad o problemas técnicos en el implante del dispositivo (incapacidad de canular seno coronario, umbrales elevados, etc). Elevadas pérdidas -40 (22,5%) - contabilizando ambas ramas.</p>
Piccirillo 2006	<p>MAT Y MÉTODO: Italia 1 centro. Antes de junio 2005 (remitido a la revista), con 1 año seguimiento de estos enfermos. Estudio de casos y controles, en el que los casos con fallo cardiaco estable se aleatorizaron a las 2 ramas: TRC+DAI y DAI. No aclara el cegamiento. POBL: N=31 pacientes con fallo cardiaco sintomático estable sin empeoramiento ni hospitalización en los 3 meses previos, NYHA III (32%) - IV (68%), FEVI \leq35% (22-23 +/-8%), QRS >120 ms (159+/-8 ms), ritmo sinusal. Hombres 81%, 65+/-8 años. Toma de betabloqueantes 90%. Criterios exclusión: valvulopatía primaria, extrasistolia frecuente, fibrilación auricular u otras arritmias que precisen MP o DAI, revascularización coronaria en los 3 meses previos. INTERV: Aleatorización a 2 ramas: DAI versus DAI + TRC. Evaluación a los 12 meses. No aclara si los dispositivos son transvenosos. RESULTS: Arritmias ventriculares, clase NYHA, FEVI. NOTAS: El objetivo principal del trabajo es valorar si el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca predice la aparición de arritmias ventriculares. No se citan complicaciones graves tras los implantes. Pacientes de consultas externas seleccionados.</p>

<p>Beshai 2007 RethinQ</p>	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU, 34 centros. De Agosto 2005 a Enero 2007. Doble ciego. Aleatorización tras el implante. POBL: N=172 pacientes con fallo cardíaco moderado sintomático NYHA III, miocardiopatía isquémica (52%) y no isquémica, FEVI≤35% (25+/-6), QRS<130 ms (107+/-13), ritmo sinusal, indicación de implante de DAI (primario 86% y secundario) y datos ecocardiográficos de disincronía. Toman betabloqueantes 95%, Hombres 65%, 58-60+/-14 años. Criterios exclusión: indicación estándar de MP, TRC previa. INTERV: Tras el implante del dispositivo con función TRC + DAI se aleatoriza a TRC “on” y TRC “off”. Implante transvenoso. Evaluación a los 6 meses. RESULTS: Principal: aumento del consumo pico de O₂ de al menos 1 ml/kg en el test de marcha de 6 minutos. NOTAS: En 4 pacientes (1,6%) no se puede implantar el sistema. Tras la visita basal se describen 7 seguimientos incompletos, 6 muertes o retiradas por causas no cardíacas, 4 (2 y 2) muertes por fallo cardíaco, y algunas complicaciones: 13 dislocaciones de electrodo, 6 infecciones-hematomas de bolsa, 2 pérdidas de captura, 3 estimulaciones del nervio frénico, 1 perforación de seno coronario, etc. Apoyo económico por St Jude Medical.</p>
<p>Linde 2008 REVERSE</p>	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU, Canadá y Europa, 73 centros. De Septiembre 2004 a Septiembre 2006. Aleatorización tras el implante. Doble ciego. POBL: N=610 pacientes con fallo cardíaco poco avanzado NYHA I (82%) II (18%) en los 3 meses previos, miocardiopatía isquémica 79%, FEVI ≤40% (26,4+/-7%), QRS≥120 ms (154+/-24). Ritmo sinusal. Hombres 79%, 61,8-62,9+/-11 años. Toman betabloqueantes 95%. Criterios exclusión: fallo cardíaco NYHA III-IV en los últimos 3 meses, necesidad de MP, implante de MP previo, arritmias auriculares persistentes-permanentes. INTERV: Implante transvenoso de dispositivos con función TRC +DAI, y se aleatorizan a TRC (“on”) o a TMO (TRC “off”). Seguimiento a 12 meses. RESULTS: Principal: combinado de fallo cardíaco, con 3 categorías: empeoramiento, no cambio o mejoría. Se valoran aspectos como: hospitalización por fallo cardíaco, ruptura del cegamiento por empeoramiento de fallo cardíaco, o empeoramiento del estadio NYHA. NOTAS: Implante de dispositivo con función TRC+DAI en el 87% casos, y sólo con función TRC en el 13% restante. No cita específicamente la financiación del trabajo. Se describen complicaciones peri-implante (26; 4%) por fallo cardíaco progresivo, arritmia, sangrado GI, etc; y complicaciones tardías (111; 18%) por dislocaciones de electrodos (66, el más frecuente VI), irritación diafragmática, FA/flutter auricular, hematoma, etc. Sólo 20 pacientes crossover: 6 a los que le tocaba TRC pasaron a TRC “off” (empeoramiento de fallo cardíaco, estimulación diafragmática) y 14 pasaron a TRC “on” (sobre todo por empeoramiento de fallo cardíaco).</p>

<p>Moss 2009 MADIT-CRT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: USA, Canadá y Europa, 110 centros. De Diciembre 2004 a Abril 2008. Implante tras la aleatorización. Probablemente no ciego. POBL: N=1820 pacientes con síntomas de fallo cardiaco leve -NYHA I (15%)-II (85%)-, miocardiopatía isquémica (55%) y no isquémica, FEVI \leq30%, QRS \geq130 ms, con indicación según Guías Clínicas de implante de DAI. Ritmo sinusal o de MP. Hombres 75%, 64-65+/-11 años, BCRIHH 70% / BCRDHH 13%. Toman betabloqueantes 93%. Criterios exclusión: indicación de TRC, implante previo de MP, TRC o DAI; IAM o intervencionismo coronario o cirugía bypass aortocoronario en los 3 meses previos; fibrilación auricular en el mes previo. INTERV: Aleatorización a recibir dispositivo trasvenoso TRC+DAI versus dispositivo DAI. Dispositivos trasvenosos. Seguimiento medio del 2,4 años. RESULTS: Principal: combinado de muerte de cualquier causa o evento de fallo cardiaco no fatal. NOTAS: Apoyo económico por la marca BOSTON. Indicación en cierto modo “preventiva” de dispositivo en pacientes oligosintomáticos. Se retira el dispositivo implantado en 14+5 pacientes. Hay 91 pacientes (12%) en el grupo DAI que reciben dispositivo TRC+DAI, y 82 (8%) en la rama DAI-TRC en los que hay dificultad para implantar el electrodo VI y acaban recibiendo un dispositivo sólo DAI. Además en el grupo TRC+DAI se debe recolocar la derivación en VI en 44 enfermos (4%).</p>
<p>Pinter 2009</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Canadá, 7 centros. No especifica el periodo de inclusión (antes de la publicación en 2009). Simple ciego (pacientes). Aleatorización tras el implante. POBL: Estudio profiláctico de TRC en pacientes con fallo cardiaco leve-moderado y seguimiento relativamente corto. N=72 pacientes con elevado riesgo de muerte súbita, cardiopatía estructural irreversible, FEVI \leq35%, ritmo sinusal, síntomas de fallo cardiaco leve-moderado, QRS $>$ 120 ms. Los pacientes cumplen criterios estándar de implante de DAI pero no de TRC. FEVI 21-24+/-8%, ritmo sinusal 89%. Hombres 79%, 66+/-9 años. Criterios exclusión: necesidad de MP por bradicardia, SCA en las últimas 6 semanas, cirugía de bypass aortocoronario en las últimas 4 semanas, BCRDH, angina clase 3-4 de la CCS. INTERV: Implante de dispositivo con 3 electrodos (AD, VD y VI) y función DAI; se deja el electrodo VI “en off”, y tras la aleatorización 2 ramas: TRC “on” versus TRC en “off”. RESULTS: Principal: variación del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo según gammagrafía. Medidas a los 6 meses. NOTAS: Apoyo económico por GUIDANT. 17% fallos de implante del sistema, lo que supone exclusiones antes de la aleatorización. 7% pérdidas en el seguimiento a 6 meses.</p>
<p>Tang 2010 RAFT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Canadá, Europa, Turquía y Australia, 34 centros. De Enero 2003 a Febrero 2009. Doble ciego. Implante tras la aleatorización. POBL: N= 1798 pacientes con fallo cardiaco moderado sintomático NYHA II (80%) - III (20%), con miocardiopatía isquémica (67%) o no, FEVI \leq30% (22,6+/-5,4%), QRS \geq120 ms (158+/-24 ms), con ritmo sinusal o de MP (87%) o con arritmias supraventriculares, con frecuencia ventricular “controlada”. Previsto implante de DAI por prevención de muerte súbita primaria o secundaria. Hombres 83%, 66,2+/-9,4 años, BCRIHH (72%) / BCRDHH (9%). Toma betabloqueantes 90%. Criterios exclusión: comorbilidad importante, reciente evento cardiovascular. INTERV: Dos ramas: DAI y TRC+DAI. Seguimiento durante 40+/-20 meses. Dispositivos trasvenosos. RESULTS: Principal: mortalidad de cualquier causa u hospitalización por fallo cardiaco NOTAS: Beca por el instituto de la Salud de Canadá. Financiación parcial por MEDTRONIC. Cambio de protocolo “sobre la marcha”, con el estudio en curso para solo incluir pacientes en estadio NYHA II. Tasa de crossover ostensible: 93 (11%) en la rama DAI recibieron TRC+DAI, y 53 (6%) en la rama TRC+DAI recibieron finalmente dispositivo DAI (por fallo en el implante o por disfunción de la derivación VI). La frecuencia de complicaciones en relación al dispositivo o su implante son del 7% (grupo DAI) y 13% (grupo TRC+DAI).</p>

<p>Diab 2011</p>	<p>MAT Y MÉTODO: UK, 1 centro. De 2007 a 2009. Doble ciego. Implante tras aleatorización. Pacientes consecutivos. POBL: N=44 pacientes con fallo cardiaco avanzado sintomático NYHA III (92%) - IV (8%), miocardiopatía isquémica (80%) o no, FEVI<35%(22-26+/-7), QRS >=120 ms (138+/-18), 81% ritmo sinusal, con "necesidad de implante de DAI". Hombres 89%, 66+/-11años, BCRIHH. Toman betabloqueantes 76%. Criterios exclusión no se especifican. INTERV: A los pacientes con datos ecocardiográficos de disincronía se asignaron a TRC+DAI. A los pacientes sin esos datos de disincronía se aleatorizaron a CRT+DAI versus DAI. Incluimos en los análisis los datos de estos 2 últimos grupos aleatorizados. Dispositivos transvenosos. Seguimiento a los 6 meses. RESULTS: Clase NYHA, escala Minnesota de calidad de vida, hospitalizaciones y FEVI. NOTAS: No se especifica financiación por casas farmacéuticas. 2% de implante TRC+DAI sin éxito (hubo 1 implante epicárdico). 5% reingresos por necesidad de recolocación de electrodo (1 electrocatéter de TRC, y 1 electrocatéter en el grupo DAI). La presencia de disincronía puede predecir mejor la respuesta a TRC.</p>
<p>Thibault 2013 LESSER- EARTH</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Canadá, 12 centros. De 2003 a 2011. Doble ciego. Aleatorización tras el implante POBL: N=85 pacientes con fallo cardiaco sintomático (NYHA III - IV 34%) con distancia recorrida en el test de 6 minutos <=400 metros, con miocardiopatía isquémica (69%) o no, FEVI <=30% (28-31+/-9%) en los últimos 6 meses, QRS <120 ms (105+/-10 ms), con ritmo sinusal (antecedente de FA 9%). Con indicación clínica de implante de DAI. Hombres 71%, 60-62+/-12 años. Toma betabloqueantes 96%. No son requisitos previos ni la presencia de datos de disincronía VI ni un valor mínimo de duración de QRS. Criterios exclusión: FA permanente, infarto de miocardio o cirugía cardiaca en las últimas 6 semanas, y otros factores limitantes (angina, claudicación intermitente, valvulopatía, artritis, etc). INTERV: Tras un periodo de inclusión "run-in" aleatorización a dos ramas: TRC activo (TRC+DAI) y TRC inactivo (DAI). Seguimiento a 12 meses. Dispositivos transvenosos. RESULTS: Principal: duración de ejercicio submáximo en tapiz rodante. NOTAS: Beca por el instituto de Investigación de la Salud de Canadá junto con St Jude. Interrupción precoz del ensayo por futilidad (incapacidad de demostrar beneficio, o incluso posibilidad de daño asociada a la intervención). Problemas en relación con el sistema TRC que impiden un adecuado funcionamiento y la posterior aleatorización, 34 / 159 (21,4%). Seguimiento exhaustivo, con 5/44 (11,4%) y 2/41 (5%) de pérdidas por retirada de consentimiento o pérdidas de seguimiento.</p>

• Tabla E. Comparación DAI versus TMO

<p>Moss 1996 MADIT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: 32 hospitales, 30 EEUU y 2 Europa. De diciembre 1990 a Septiembre 1993. No aclara el cegamiento. Implante tras la aleatorización. POBL: N=196 pacientes con IAM previo \geq 3 semanas, sin indicación actual de intervencionismo coronario o cirugía de bypass, FE\leq35% y taquicardia ventricular no sostenida sin relación con el IAM previo y taquicardia ventricular inducible en estudio electrofisiológico y no suprimible con procainamida. fallo cardiaco avanzado sintomático NYHA II o III 65%, FEVI 25-27 +/- 7%, ritmo sinusal. Hombres 92%, 62-64+/-9 años. 17% toman betabloqueante. Criterios exclusión: parada cardiaca previa o taquicardia ventricular sin relación con infarto, cirugía de bypass en los 2 meses previos o intervencionismo coronario en los 3 meses previos. INTERV: TMO versus Implante de desfibrilador transtorácico (hasta agosto 1993), y a partir de ahí transvenoso. Seguimiento medio 27 meses (37 para los transtorácicos, y 16 para los transvenosos). RESULTS: Principal: muerte de cualquier causa. NOTAS: Apoyo económico por GUIDANT. 11% pacientes asignados a TMO recibieron un DAI, y 5% de asignados a DAI acabaron recibiendo TMO. Eventos adversos más frecuentes en el grupo DAI (19 vs 12%), sobre todo por problemas con el electrocatéter del DAI. Desconocemos el % de pacientes incluibles (tasa de inclusión muy lenta), posible sesgo de selección.</p>
<p>Bigger 1997 CABGPatch</p>	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU y Alemania, 37 centros. Desde 1990 hasta 1996. Abierto. Implante tras aleatorización. POBL: N=900 pacientes < 80 años con cardiopatía isquémica (55% enfermedad de 3 vasos) que se sometieron a cirugía electiva de bypass aortocoronario, con elevado riesgo de muerte súbita (FEVI <36%) y alteraciones en el ECG de señal promediada. NYHA II o III 74%, FEVI 27+/-6%, 72% con QRS > 100 ms. Hombres 84%, 63-64+/-9 años, BCRIHH 11%. 21% toman betabloqueantes Criterios exclusión: taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular, cirugía mitro-aórtica previa o concomitante, cirugía de bypass aortocoronario de urgencia. INTERV: Implante de DAI profiláctico epicárdico GUIDANT en el momento de cirugía de bypass aortocoronario versus control (TMO). RESULTS: Primario: mortalidad global. Seguimiento medio 32+/-16 meses. NOTAS: Apoyo económico por GUIDANT. Tasa de crossover: 18 (4%) de los asignados a TMO recibieron un DAI, y 12 (2,7%) de los asignados a DAI recibieron TMO. Complicaciones postquirúrgicas infecciosas más frecuentes en el grupo DAI, y más frecuentes IAMs en grupo control.</p>

<p>Buxton 1999 MUSTT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU y Canadá, 85 centros. De Noviembre 1990 a Octubre 1996. Aleatorización tras el implante. Abierto. POBL: N=704 pacientes con cardiopatía isquémica (IAM previo <=1 año 40%, >3 años 50%), FEVI<=40% (mediana 29-30) y taquicardia ventricular no sostenida asintomática, en los que se puede inducir taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico. (El objetivo real es valorar si la terapia guiada por estudio electrofisiológico, EEF, puede reducir la mortalidad en estos pacientes). NYHA I (37%) /II (39%) /III (24%). Hombres 90%, 66-67 años (mediana). Toma betabloqueantes 29-51%. Criterios exclusión: historia de síncope o taquicardia ventricular sostenida/fibrilación ventricular más de 48 horas tras el inicio del IAM, taquicardia ventricular no sostenida en el contexto de isquemia aguda, trastornos metabólicos, etc. INTERV: Dos ramas: aleatorización a no tratamiento antiarrítmico y tratamiento según el resultado del EEF. De esta segunda rama, hay un primer subgrupo asignado a medicación antiarrítmica, y otro asignado a DAI. RESULTS: Principal: parada cardíaca o muerte arrítmica. Mediana de seguimiento 39 meses. Mortalidad a los 5 años. NOTAS: Apoyo farmacéutico por St Jude Medical y GUIDANT. Se combinan resultados de la aleatorización inicial a ningún tratamiento específico frente a tratamiento guiado por EEF, con la elección posterior "dirigida", no ciega, entre DAI y tratamiento antiarrítmico en esta 2ª rama. Los resultados de mortalidad en el grupo de DAI frente al grupo con tratamiento antiarrítmico pueden estar magnificados al no ser los grupos aleatorizados. Un 17% pacientes asignados en el grupo de terapia guiada por EEF cambiaron de opción de tratamiento, y un 12% cambió de medicación antiarrítmica a DAI.</p>
<p>Moss 2002 MADIT II</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico, 71 hospitales en EEUU y 5 en Europa. Desde julio 1997 hasta finales 2001. Abierto. Implante del dispositivo tras la aleatorización. POBL: N=1232 pacientes tras un IAM (>= 1 mes) con FEVI <=30% con mayor riesgo de arritmias letales. con fallo cardíaco sintomático NYHA I (36%) /II (34%) /III (24%) /IV (5%), FEVI 23+/-6%, QRS >=0,12 s 50%, FA 8%. Hombres 84%, 65+/-10 años, BCRIHH 19% / BCRDHH 8%. Cirugía de bypass previa 57%, ACTP previa 44%. 70% toman betabloqueante. Criterios exclusión: indicación de DAI, cirugía de bypass en los 3 meses previos o IAM en el mes previo, enfermedad cerebrovascular grave, NYHA IV en el momento de inclusión. INTERV: Dispositivo DAI transvenoso versus TMO. Mediana de seguimiento 7,6 años. RESULTS: Primario: muerte por cualquier causa. NOTAS: Apoyo económico por GUIDANT. 15 problemas en el grupo DAI, con 5 infecciones no fatales que precisan intervención quirúrgica. Beneficio de supervivencia del DAI empieza a verse a partir de 9 meses tras el implante. Tasa baja de crossover: 22 pacientes del grupo TMO recibieron DAI, y a 21 pacientes del grupo DAI no se les implantó el dispositivo, y en 9 se retiró, también hubo 9 trasplantes cardíacos. En un seguimiento a 8 años sigue habiendo beneficio de supervivencia en la rama DAI (HR 0,66, de 0,56 a 0,78).</p>

<p>Bänsch 2002 CAT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Alemania, 15 centros. De Mayo 1991 a Marzo 1997. No menciona el cegamiento. Implante tras aleatorización. POBL: N=104 Pacientes <70 años con diagnóstico reciente de miocardiopatía dilatada (< 9 meses) y FEVI≤30%, NYHA II (65%)-III(35%) sin taquicardia ventricular sintomática documentada. FEVI 24+/-7%, ritmo sinusal 83% / FA-flutter auricular 35% / MP definitivo 1%. QRS normal 64%, BCRIHH 30%. Hombres 80%, 52+/-11 años. 4% toman betabloqueante. Criterios exclusión: IAM previo, estenosis coronaria >70% por coronariografía, miocarditis, taquicardia ventricular - fibrilación ventricular, otras miocardiopatías, etc. INTERV: Dos ramas: DAI (implante transvenoso) versus TMO. Seguimiento medio 23 +/- 4 meses. RESULTS: Principal: mortalidad por cualquier causa al año. NOTAS: Apoyo económico por GUIDANT. Mortalidad al año, 5,6%, fue mucho menor que la prevista, 30%, con una diferencia entre grupos del 2,6%, por lo que se interrumpió la aleatorización y la inclusión de enfermos por futilidad, y se completó el seguimiento de los ya incluidos hasta 2 años. A 24 meses hubo 10 complicaciones en 7 pacientes: 7 dislocaciones de cable, 2 infecciones que obligan a reemplazo del sistema, y 1 perforación.</p>
<p>Strickberger2003 AMIO-VIRT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: EEUU, 10 centros. De Agosto 1996 a Septiembre 2000. No describe el cegamiento. Implante tras aleatorización. POBL: N=103 pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, de una duración de 3,5-4 +/- 4 años, con FEVI≤35% y taquicardia ventricular no sostenida asintomática. No se realiza estudio electrofisiológico, que se considera poco útil para estratificar el riesgo de estos enfermos. NYHA I (16%) /II (64%) /III (19%). FEVI 23+/-10%. Hombres 70%, 60 +/-12 años, BCRIHH 48% /BCRDHH 12%. Criterios exclusión: síncope, embarazo, contraindicaciones a amiodarona o DAI, tratamiento actual con antiarrítmicos de la clase I. INTERV: Dos ramas: DAI versus TMO que incluye toma de amiodarona. RESULTS: Principal: mortalidad por cualquier causa. Seguimiento a 1 y 3 años. NOTAS: Financiación parcial por parte de GUIDANT. Interrupción del estudio por futilidad, tasas observadas menores de las esperadas. Se interrumpe el tratamiento con amiodarona en 48% de los pacientes que lo reciben por efectos adversos (a los 18+/-13 meses). Tasa ostensible de cross-over: 16% del grupo amiodarona recibieron un DAI, y al 22% del grupo DAI se les administró amiodarona.</p>
<p>Kadish 2004 DEFINITE</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico, EEUU. De Julio 1998 a Junio 2002. Cegamiento poco claro. Implante tras aleatorización. POBL: N=458 pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, FEVI≤35% (media 21,4%) y complejos ventriculares prematuros o taquicardia ventricular no sostenida. Fallo cardíaco clínico en los últimos 3,3 - 2,4 años. NYHA I (22%) /II (57%) /III (21%), QRS medio 115 ms, ritmo sinusal 25%. Hombres 71%, edad media 58,3 años, BCRIHH 20 % / BCRDHH 3,3%. Toma de betabloqueantes en 85%. Criterios exclusión: NYHA IV, no candidatas a DAI, portadores de MP definitivo, miocarditis aguda, miocardiopatía familiar asociada a muerte súbita. INTERV: DAI monocameral (VD) versus TMO. Uso de antiarrítmicos desaconsejado. RESULTS: Mortalidad por cualquier causa. Seguimiento medio 29 +/- 14 meses. NOTAS: Financiado por St Jude Medical, pero con un manejo de datos numérico independiente. 3 complicaciones no mortales en el implante (hemotórax, neumotórax y taponamiento cardíaco). En el seguimiento hay 10 complicaciones: dislocaciones, trombosis e infección del dispositivo. Hubo 23 pacientes (10%) del grupo TMO que recibieron DAI durante el seguimiento por parada cardíaca o síncope inexplicado.</p>

<p>Hohnloser 2004 DINAMIT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico multinacional (12 países: Canadá, Alemania, UK, Eslovaquia, Polonia, etc) y 73 centros. De Abril de 1998 a Septiembre 2003. Abierto. Implante tras la aleatorización. POBL: N=674 pacientes con infarto de miocardio hace 6-40 días (media de 18 días), con FEVI ≤ 35% (28+/-5%) y alteración de la función autonómica (baja variabilidad de la frecuencia cardiaca). En 2/3 partes de los enfermos hubo estrategia de reperfusión (trombolisis y/o angioplastia coronaria). Ritmo sinusal 97%. IAM anterior 72%. Hombres 76%, 62+/-11 años, QRS 107+/-24 ms, 87% toma betabloqueante. Recibieron amiodarona el 8% con DAI y el 14% con TMO. Criterios exclusión: fallo cardiaco grave NYHA IV, cirugía de bypass actual, intervencionismo coronario sobre los 3 vasos, DAI previo, lista de espera de transplante cardiaco. INTERV: Dos ramas: DAI monocameral (VD) versus TMO. Seguimiento medio de 30 +/- 13 meses. RESULTS: Muerte por cualquier causa. NOTAS: Apoyo económico por St Jude Medical. 25 pacientes con complicaciones en relación al DAI: dislocaciones del electrodo, neumotórax y descargas inadecuadas. Describe pocas salidas de protocolo: 20 pacientes rehusaron el implante de DAI.</p>
<p>Bardy 2005 SCD-HeFT</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico, EEUU. De Septiembre 1997 a Julio 2001, con seguimiento hasta Octubre 2003. Sin cegamiento. Implante tras aleatorización. POBL: N=2521 Pacientes ambulatorios con fallo cardiaco NYHA II (70%) -III (30%) estable, isquémico (52%) y no isquémico, FEVI ≤35% (24-25%), FA/ flutter auricular 15%. Hombres 77%, 60 años (mediana). 69% toman betabloqueante. No da datos adicionales sobre criterios de exclusión. INTERV: Implante de DAI monocameral, TMO o TMO + amiodarona. RESULTS: Primario: muerte por cualquier causa. Seguimiento 45,5 meses. NOTAS: Apoyo económico por MEDTRONIC y Wyeth. Apoyo económico por MEDTRONIC y Wyeth. 27% de incumplimientos en grupos de tratamiento farmacológico (22% placebo y 32% amiodarona). Un 7% de pacientes de los grupos con tratamiento farmacológico se rompió el cegamiento y se pasó a amiodarona de forma abierta (n=44 en grupo amiodarona, y n=81 en grupo placebo). En los pacientes asignados a implante de DAI, 2% no accedieron al implante, sólo 1 paciente no se consiguió implante con éxito, 4% se retiró el DAI a lo largo del seguimiento, y se describen complicaciones en un 5% pacientes en el momento del implante, y hasta un 9% en el seguimiento.</p>
<p>Steinbeck 2009 IRIS</p>	<p>MAT Y MÉTODO: Multicéntrico, Alemania. De Junio 1999 a Octubre 2007. Abierto, no cegado. Implante tras aleatorización. POBL: N=898 pacientes con IAM reciente (5-31 días, un 86% aún dentro del hospital) con riesgo de muerte súbita: FEVI ≤40% y FC >=90/min, y/o taquicardia ventricular no sostenida (> 150/min) en monitorización Holter. Hombres 77%, 63+/-11 años, IAM con elevación ST 77%, 90% reperfundido con intervencionismo o bypass, 45% fallo cardiaco al ingreso, 8% BCRHH, 13,5% FA, FE 35 +/-9%, 88% toman betabloqueante. Criterios exclusión: arritmias graves antes del IAM o > 48 horas más tarde, NYHA IV refractario al tratamiento, indicación de cirugía de bypass, etc. INTERV: Dos ramas: TMO o DAI (81% son monocamerales, sólo en VD). Seguimiento medio 37 meses. RESULTS: Principal: mortalidad global por cualquier causa. NOTAS: Apoyo económico por MEDTRONIC y Astra Zéneca, sin participar en la realización del trabajo. Hasta un 15,7% (65 pacientes) desarrollan complicaciones relacionadas con el DAI, con revisión quirúrgica del electrocatéter en 10 pacientes.</p>

10.1.3 . Otros datos del metaanálisis, al margen de los expuestos en el texto principal.

*. metacum logor selogor, eform fixed label (namevar=B, yearvar=C) x
> label(.1,.5,1,2) force effect("Odds ratio")*

<i>Study</i>	<i>ES</i>	<i>[95% Conf. Interval]</i>	
<i>Lozano VENTAK/CONTAK (2000)</i>	<i>0.488</i>	<i>0.164</i>	<i>1.453</i>
<i>Cazeau MUSTIC SR (2001)</i>	<i>0.489</i>	<i>0.181</i>	<i>1.322</i>
<i>Abraham MIRACLE (2002)</i>	<i>0.626</i>	<i>0.340</i>	<i>1.151</i>
<i>Leclerq MUSTIC AF (2002)</i>	<i>0.626</i>	<i>0.340</i>	<i>1.151</i>
<i>Young MIRACLE ICD (2003)</i>	<i>0.722</i>	<i>0.449</i>	<i>1.161</i>
<i>Higgins CONTAK CD (2003)</i>	<i>0.708</i>	<i>0.471</i>	<i>1.065</i>
<i>RHYTHM ICD (2003)</i>	<i>0.756</i>	<i>0.512</i>	<i>1.116</i>
<i>Abraham MIRACLE ICD II (2004)</i>	<i>0.769</i>	<i>0.524</i>	<i>1.127</i>
<i>Bristow COMPANION (2004)</i>	<i>0.792</i>	<i>0.619</i>	<i>1.013</i>
<i>Doshi PAVE VecToR (2005)</i>	<i>0.750</i>	<i>0.593</i>	<i>0.947</i>
<i>Cleland CARE HF (2005)</i>	<i>0.659</i>	<i>0.548</i>	<i>0.793</i>
<i>Brignole OPSITE (2005)</i>	<i>0.656</i>	<i>0.546</i>	<i>0.789</i>
<i>Kindermann HOBIPACE (2006)</i>	<i>0.658</i>	<i>0.547</i>	<i>0.790</i>
<i>Leclerq RD CHF (2007)</i>	<i>0.655</i>	<i>0.546</i>	<i>0.787</i>
<i>Beshai RethinQ (2007)</i>	<i>0.666</i>	<i>0.555</i>	<i>0.798</i>
<i>Res BRIGHT (2007)</i>	<i>0.667</i>	<i>0.557</i>	<i>0.799</i>
<i>Piepoli (2008)</i>	<i>0.672</i>	<i>0.562</i>	<i>0.803</i>
<i>Albertsen (2008)</i>	<i>0.673</i>	<i>0.563</i>	<i>0.804</i>
<i>Linde REVERSE (2008)</i>	<i>0.682</i>	<i>0.571</i>	<i>0.813</i>
<i>Pinter (2009)</i>	<i>0.683</i>	<i>0.572</i>	<i>0.814</i>
<i>Yu PACE (2009)</i>	<i>0.683</i>	<i>0.573</i>	<i>0.814</i>
<i>Moss MADIT CRT (2009)</i>	<i>0.724</i>	<i>0.618</i>	<i>0.848</i>
<i>Orlov AVAIL CLS/CRT (2010)</i>	<i>0.727</i>	<i>0.621</i>	<i>0.850</i>
<i>Tang RAFT (2010)</i>	<i>0.732</i>	<i>0.645</i>	<i>0.832</i>
<i>van Geldorp (2010)</i>	<i>0.732</i>	<i>0.645</i>	<i>0.832</i>
<i>Martinelli COMBAT (2010)</i>	<i>0.724</i>	<i>0.637</i>	<i>0.822</i>
<i>Pokushalov (2010)</i>	<i>0.712</i>	<i>0.627</i>	<i>0.807</i>
<i>Stockburger PREVENT (2011)</i>	<i>0.712</i>	<i>0.627</i>	<i>0.807</i>
<i>Diab (2011)</i>	<i>0.710</i>	<i>0.626</i>	<i>0.805</i>
<i>Brignole APAF (2011)</i>	<i>0.709</i>	<i>0.626</i>	<i>0.804</i>
<i>Foley RESPOND (2011)</i>	<i>0.706</i>	<i>0.623</i>	<i>0.800</i>
<i>Curtis BLOCK HF (2013)</i>	<i>0.712</i>	<i>0.633</i>	<i>0.801</i>
<i>Thibault LESSER EART (2013)</i>	<i>0.712</i>	<i>0.633</i>	<i>0.800</i>

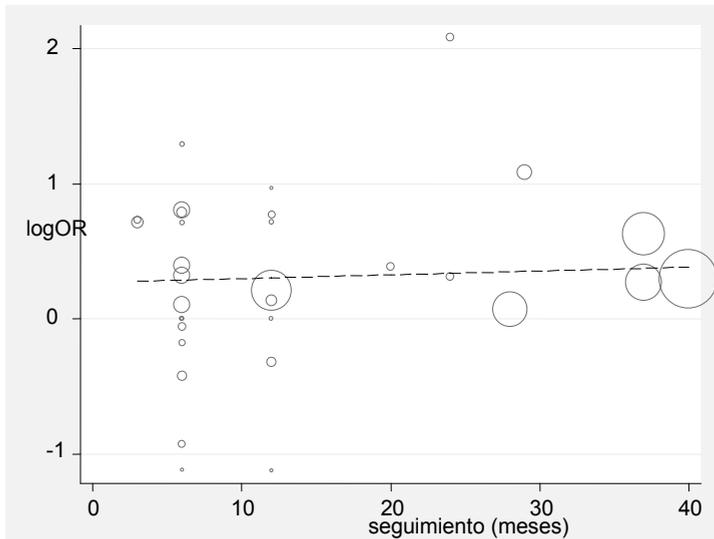
Figura O. Listado STATA del metaanálisis acumulado

metareg rar seguim, wsse(_selogES) graph

Meta-regression	Number of obs = 33
REML estimate of between-study variance	tau2 = 0
% residual variation due to heterogeneity	I-squared_res = 0.00%
Proportion of between-study variance explained	Adj R-squared = .%
With Knapp-Hartung modification	

	rar	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
seguim		.0026538	.00448	0.59	0.558	-.0064832 .0117908
_cons		.0284204	.1371638	0.21	0.837	-.2513271 .3081678

Figura P. Listado STATA de metarregresión sobre relación entre la reducción absoluta de riesgo (RAR) de cada estudio en función del periodo de seguimiento de cada estudio en meses



Meta-regression	Number of obs = 33
REML estimate of between-study variance	tau2 = .0126
% residual variation due to heterogeneity	I-squared_res = 0.00%
Proportion of between-study variance explained	Adj R-squared = -50.87%
With Knapp-Hartung modification	

logOR	Coef.	Std. Err.	t	P>t	[95% Conf. Inter val]
seguim	.0028219	.0051905	0.54	0.591	-.0077642 .0134081
_cons	.2708535	.1496644	1.81	0.080	-.034389 .576096

Figura Q. Gráfico de “nube de puntos” y listado STATA de la metarregresión de relación entre logOR y el seguimiento de cada estudio en meses

. metareg rar año pub, wsse(selogor) graph

Meta-regression
 REML estimate of between-study variance
 % residual variation due to heterogeneity
 Proportion of between-study variance explained
 With Knapp-Hartung modification

Number of obs = 33
 tau2 = 0
 I-squared_res = 0.00%
 Adj R-squared = .%

rar	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
año pub	-.0032864	.0179052	-0.18	0.856	-.0398044	.0332316
_cons	6.700278	35.94935	0.19	0.853	-66.6189	80.01946

Figura R. Listado STATA de la metarregresión de la relación entre la magnitud del efecto en términos absolutos (RAR) y el año de publicación de cada estudio.

. metareg logor año pub, wsse(selogor) graph

Meta-regression
 REML estimate of between-study variance
 % residual variation due to heterogeneity
 Proportion of between-study variance explained
 With Knapp-Hartung modification

Number of obs > = 30
 tau2 > = .01167
 I-squared_res > = 0.00%
 Adj R-squared > = -34.66%

logor	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf> . Interval]	
año pub	.0056864	.0205962	0.28	0.785	-.036503	> .0478759
_cons	-11.76169	41.34692	-0.28	0.778	-96.45703	> 72.93364

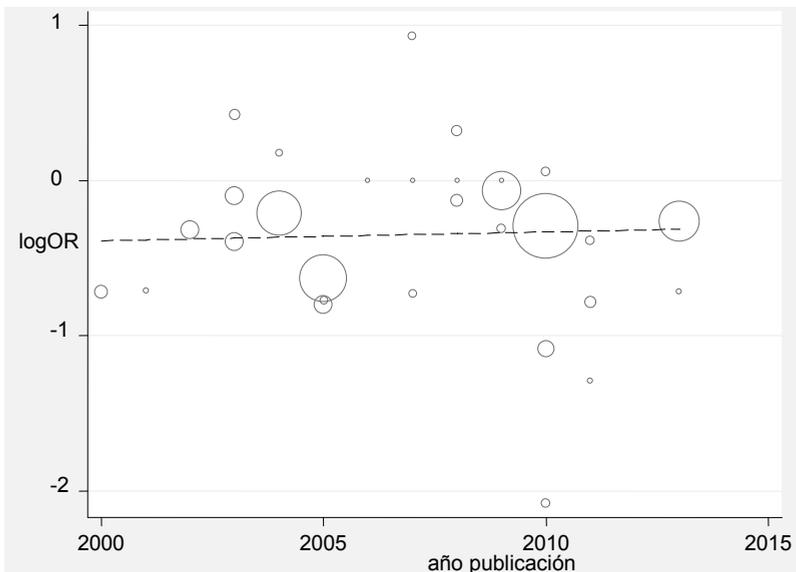


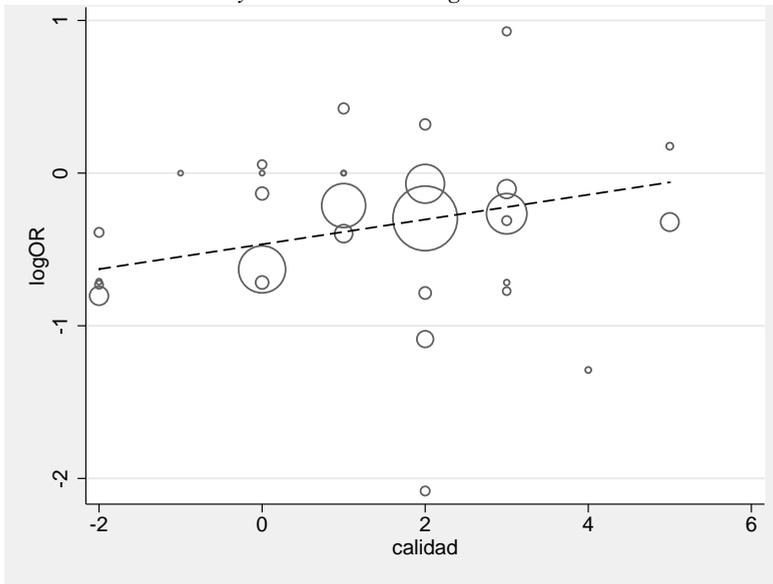
Figura S. Gráfico de nube de puntos y metarregresión sobre a relación entre la magnitud relativa del efecto (logOR) y el año de publicación

.metareg rar calidad, wsse(selogor) graph

Meta-regression Number of obs = 33
 REML estimate of between-study variance tau2 = 0
 % residual variation due to heterogeneity I-squared_res = 0.00%
 Proportion of between-study variance explained Adj R-squared = .%
 With Knapp-Hartung modification

rar	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
calidad	-.0311027	.0458636	-0.68	0.503	-.1246422 .0624367
_cons	.1504026	.0931578	1.61	0.117	-.0395939 .3403992

Figura T. Listado STATA de la metarregresión de relación entre RAR y la calidad metodológica de cada estudio



.metareg logor calidad, wsse(selogor) graph

Meta-regression Number of obs > = 30
 REML estimate of between-study variance tau2 > = 0
 % residual variation due to heterogeneity I-squared_res > = 0.00%
 Proportion of between-study variance explained Adj R-squared > > = 100.00%
 With Knapp-Hartung modification

logor	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
calidad	.0812384	.0458636	1.77	0.087	-.012709 > .1751858
_cons	-.4663767	.0931578	-5.01	0.000	-.6572018 > -.2755517

calidad: calidad de estudios como variable numérica continua (desde -2 hasta 5)

Figura U. Gráfico de nube de puntos y listado STATA de la metarregresión de relación entre logOR y la calidad metodológica de cada estudio

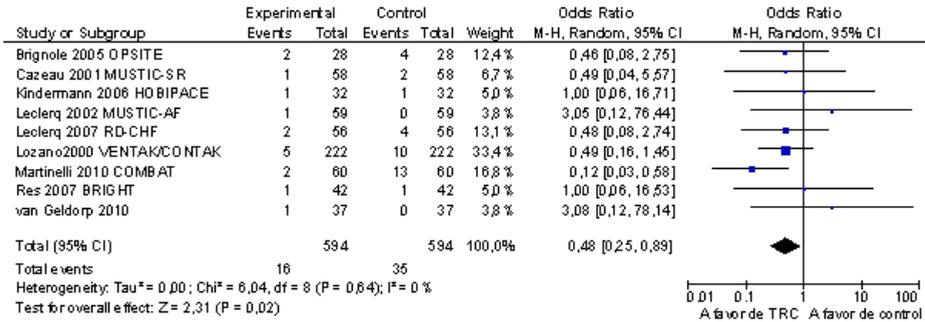


Figura V. Gráfico de bosque de comparación de mortalidad en estudios TRC activo versus inactivo/TMO, estudios cruzados

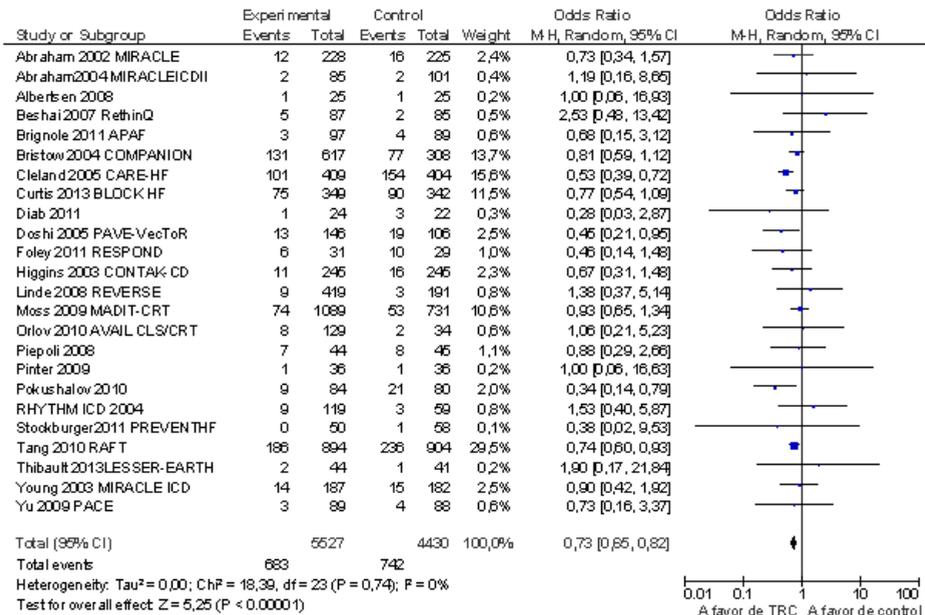


Figura X. Forest plot de comparación de mortalidad en estudios TRC activo versus inactivo/TMO, estudios de grupos paralelos

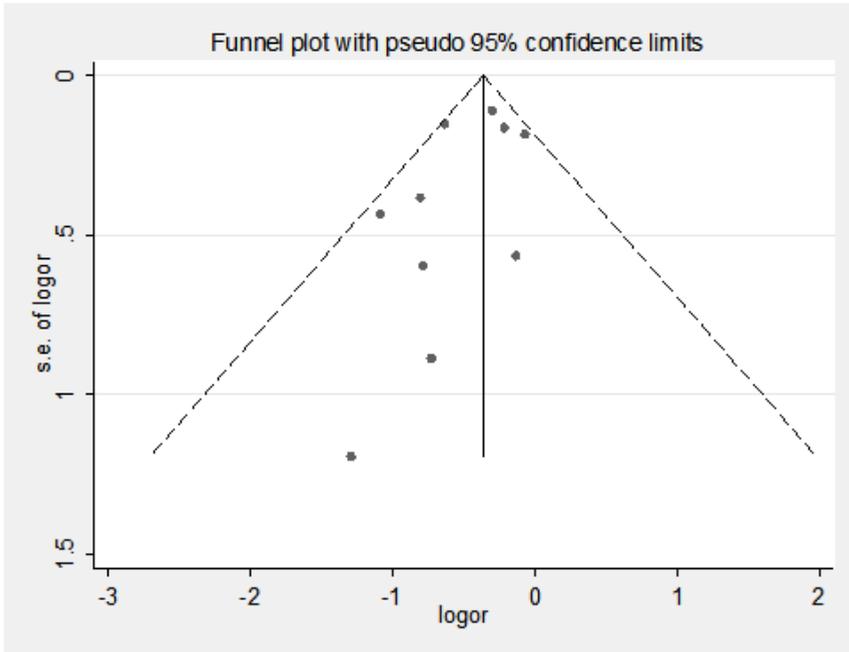


Figura Y. Funnel plot con la distribución de estudios con implante tras aleatorización. Se observa un efecto más beneficioso (un valor de logOR más negativo) y una ausencia de estudios en el área “derecha” del triángulo

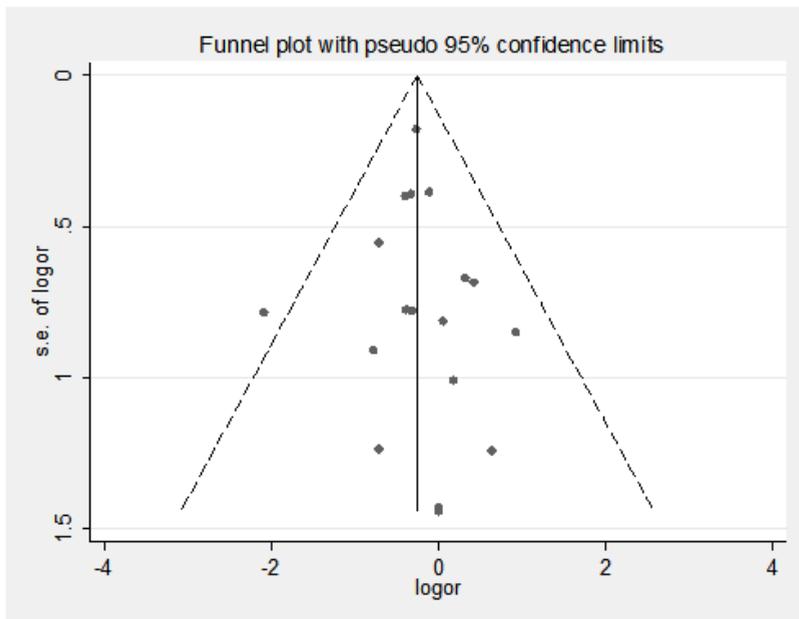


Figura Z. Funnel plot con la distribución de los estudios con aleatorización tras implante. Se observa una distribución algo más “homogénea” en torno al estimador global logOR

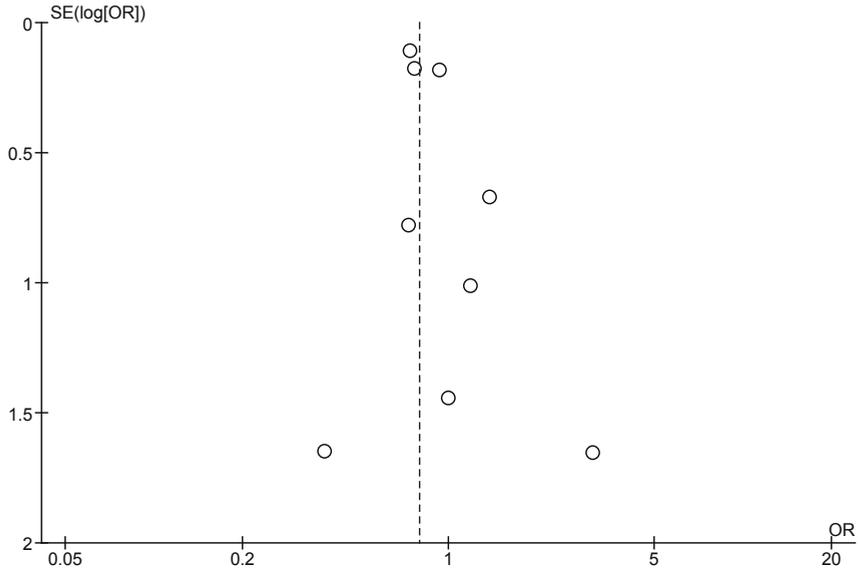


Figura AA. Funnel plot de estudios de valoración de TRC “on” versus TRC “off” con estadio funcional NYHA poco avanzado

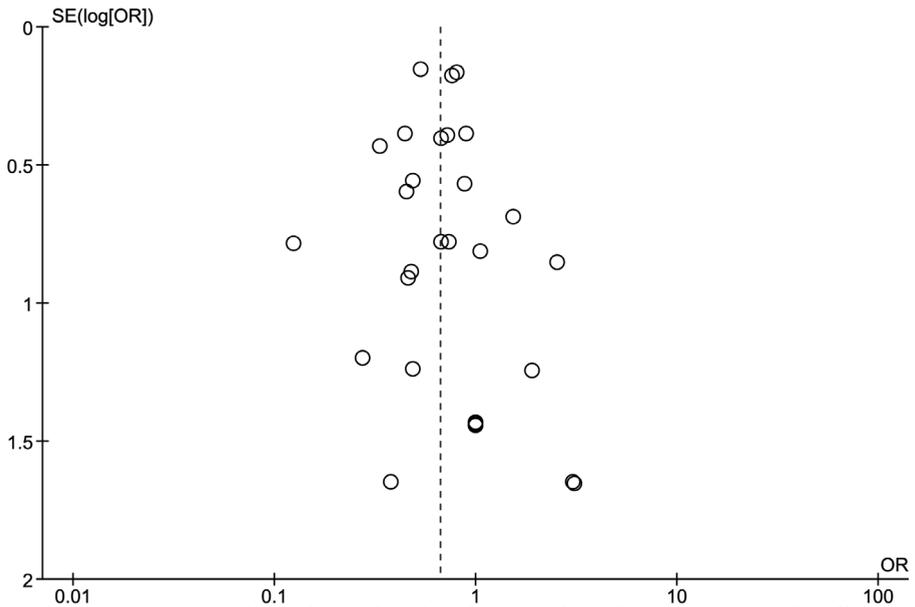


Figura AB. Funnel plot de estudios de valoración de TRC “on” versus TRC “off” con estadio funcional NYHA avanzado

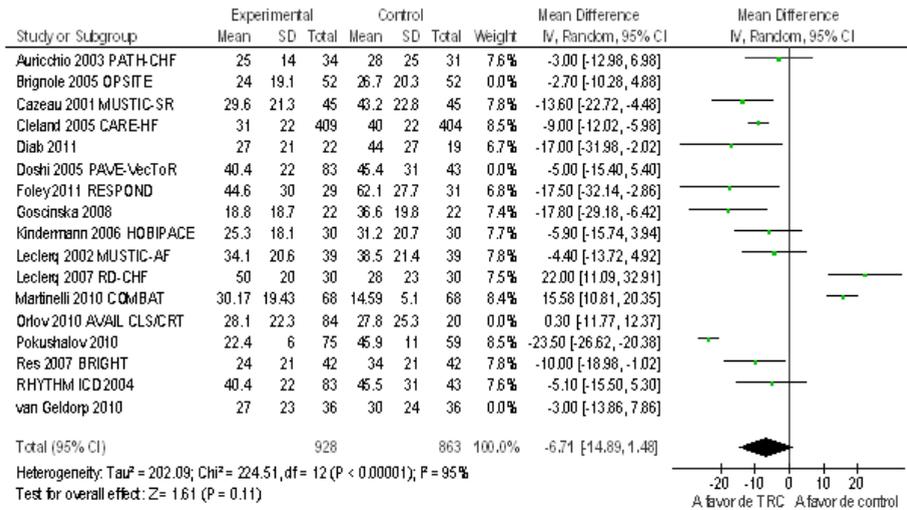


Figura AC. Forest plot de calidad de vida según la escala de Minnesota para estudios de comparación de TRC “on” versus “off” con estadios funcionales avanzados (NYHA III-IV)

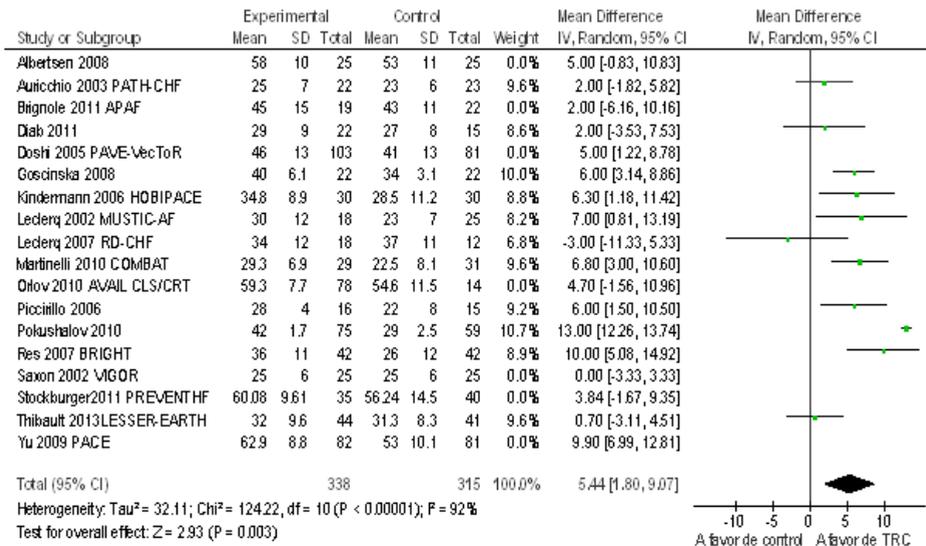


Figura AD. Forest plot de FEVI para estudios de comparación de TRC “on” versus “off” con estadios funcionales avanzados (NYHA III-IV)

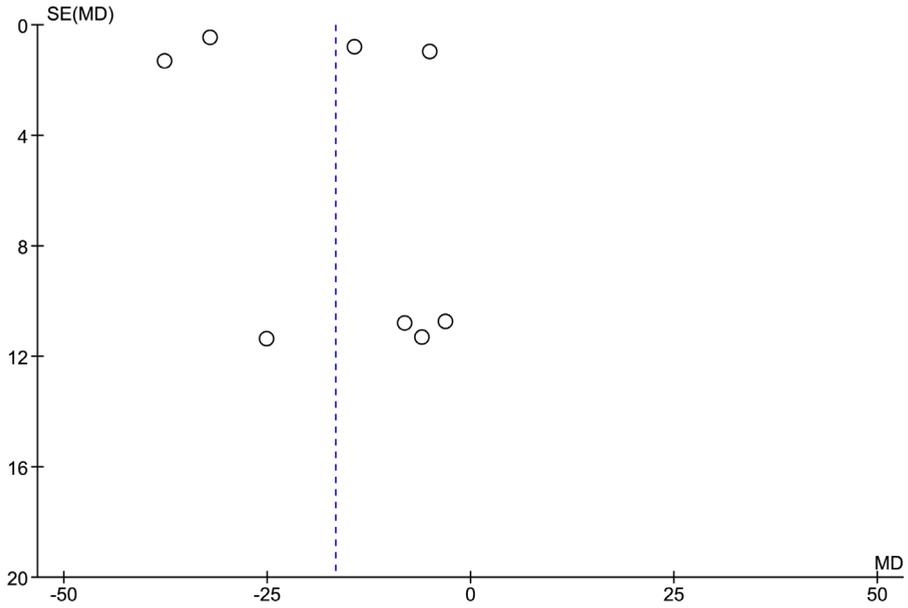


Figura AE. Funnel plot de estudios de comparación de TRC “on” versus TRC “off” con variación del VT DVI (periodo final menos periodo inicial)

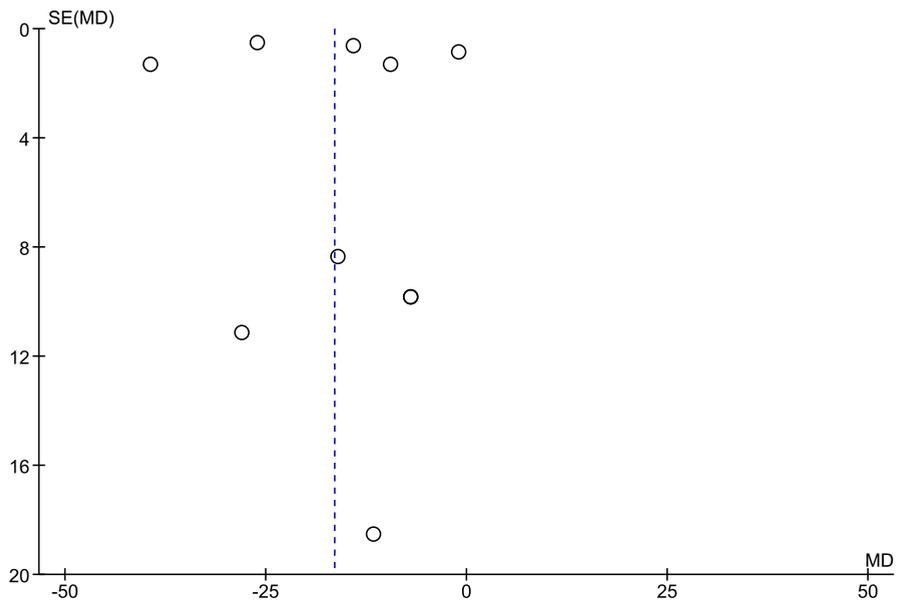


Figura AF. Funnel plot de estudios de comparación de TRC “on” versus TRC “off” con variación del VTSVI

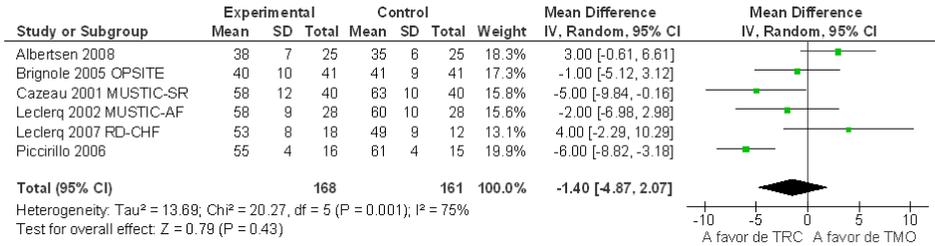


Figura AG. Forest plot de la diferencia de DTSVI en estudios TRC “on” vs TRC “off”

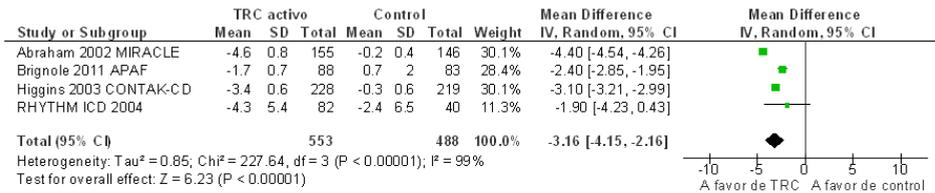


Figura AH. Forest plot de variación “antes-después” del diámetro telediastólico VI en estudios con TRC “on” versus TRC “off”

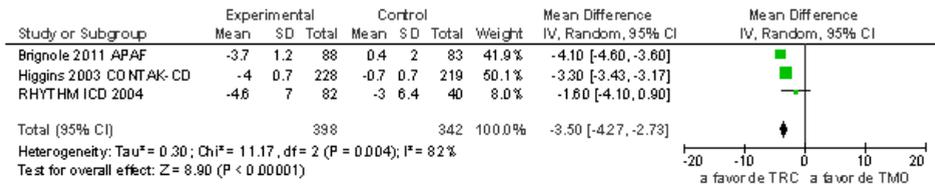


Figura AI. Forest plot de variación “antes-después” del diámetro telesistólico VI en estudios con TRC “on” versus TRC “off”

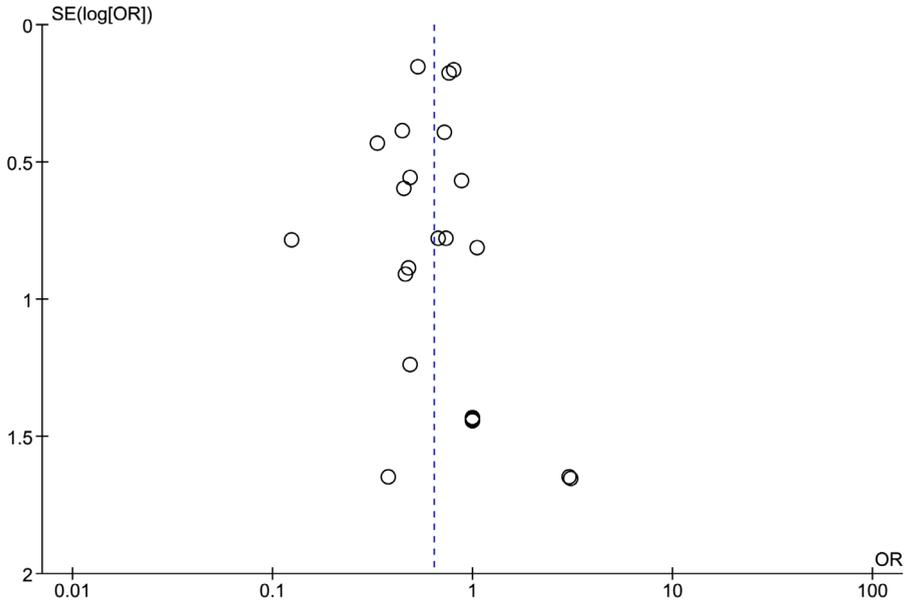


Figura AJ. Funnel plot con la distribución de estudios con valoración de mortalidad y comparación TRC versus TMO

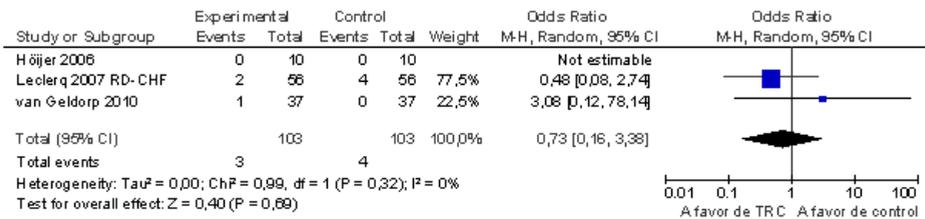


Figura AK. Forest plot de valoración de muerte en estudios de pacientes con marcapasos definitivo previo con mejora a marcapasos “tricameral” TRC

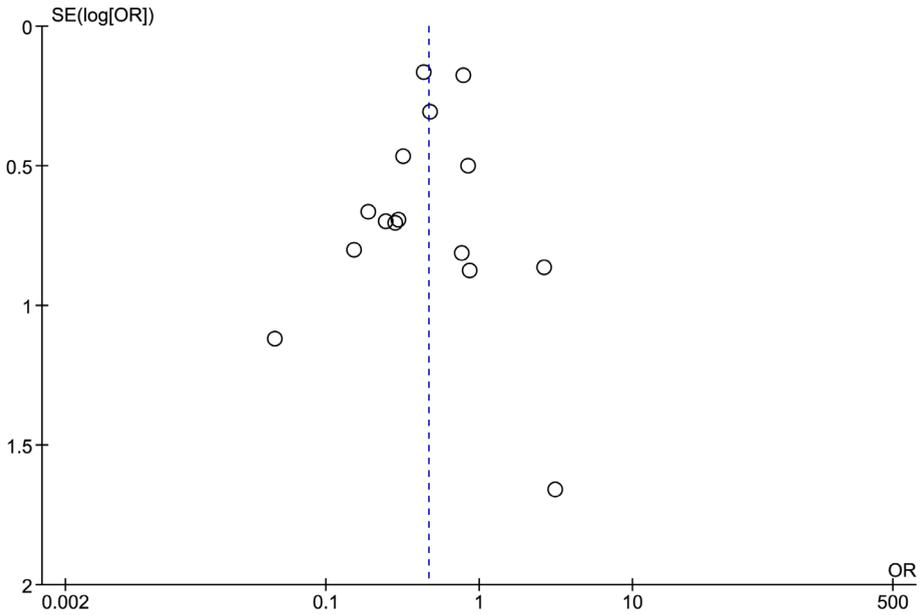


Figura AL. Funnel plot con la distribución de estudios con valoración de reingreso hospitalario y comparación de TRC versus TMO

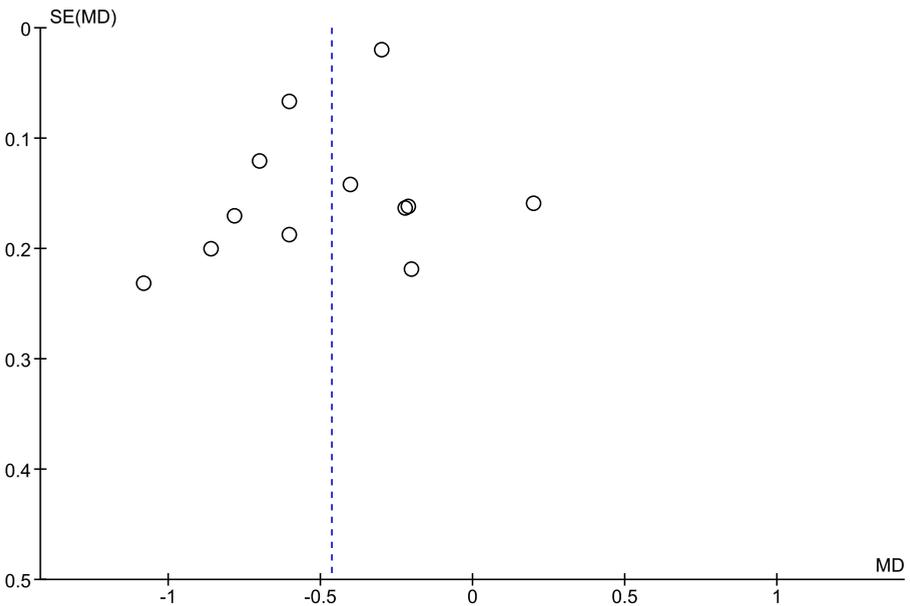


Figura AM. Funnel plot con la distribución de estudios con valoración del estadio funcional NYHA y comparación TRC versus TMO

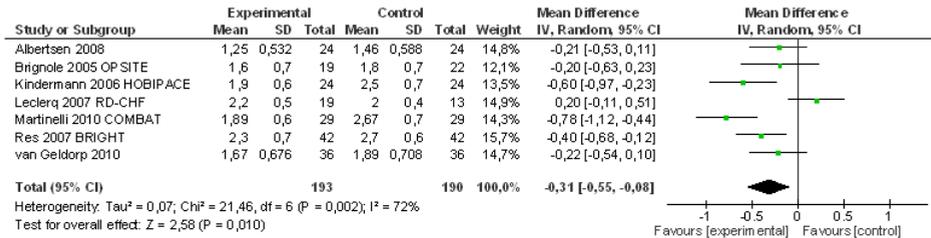


Figura AN. Forest plot de valoración del estadio funcional NYHA final con la comparación TRC versus TMO en pacientes con MP definitivo

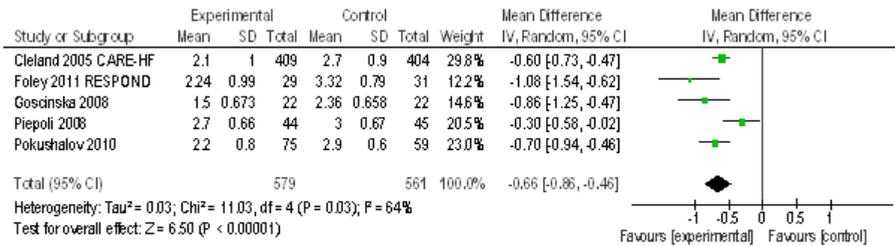


Figura AO. Forest plot de valoración del estadio funcional NYHA final con la comparación TRC versus TMO en pacientes con ritmo propio sin MP definitivo

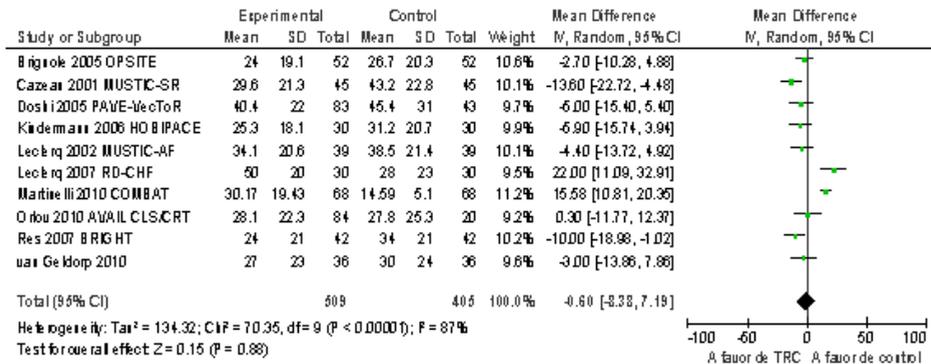


Figura AP. Forest plot de valoración de la calidad de vida (escala Minnesota) con la comparación TRC versus TMO en pacientes con MP definitivo

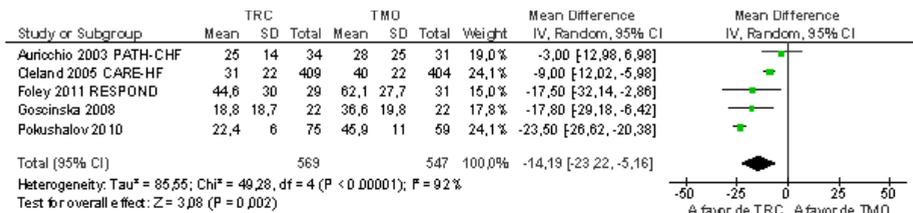


Figura AQ. Forest plot de valoración de la calidad de vida (escala Minnesota) con la comparación TRC versus TMO en pacientes con ritmo propio sin MP definitivo

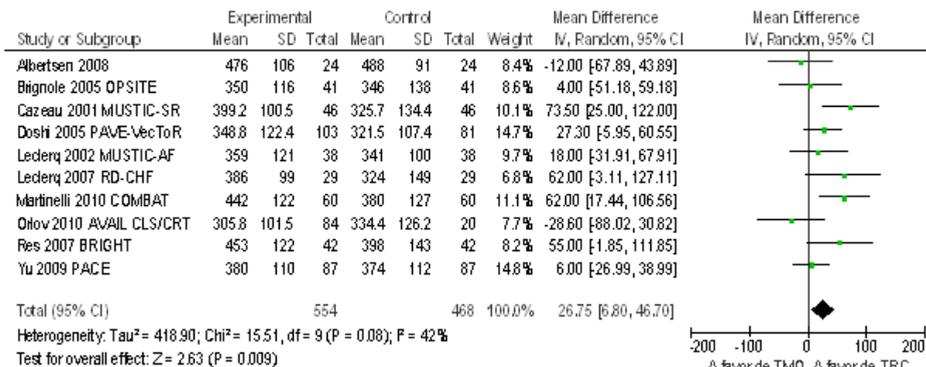


Figura AR. Forest plot de valoración de la variación antes-después de la distancia recorrida en 6 minutos con la comparación TRC versus TMO en pacientes con MP definitivo

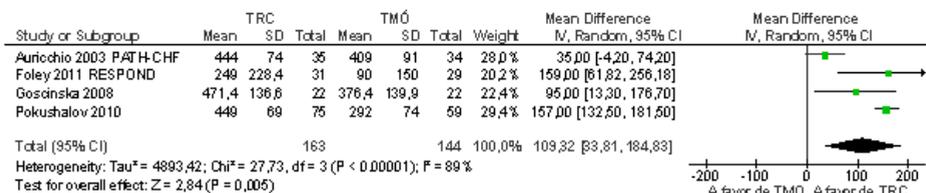


Figura AS. Forest plot de valoración de la variación antes-después de la distancia recorrida en 6 minutos con la comparación TRC versus TMO en pacientes con ritmo propio sin MP definitivo

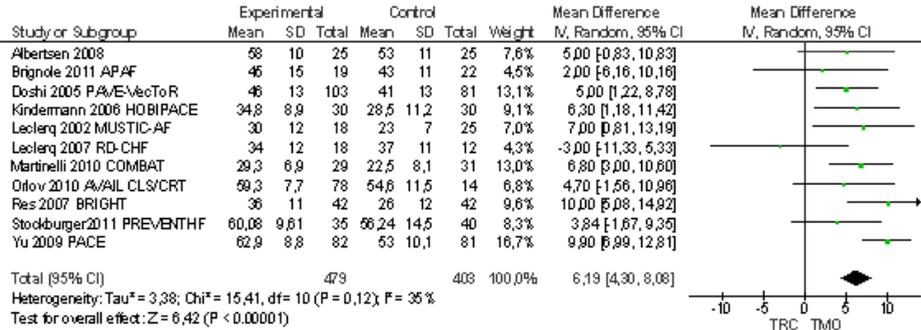


Figura AT. Forest plot de valoración de la FEVI final con la comparación TRC versus TMO en pacientes con MP definitivo

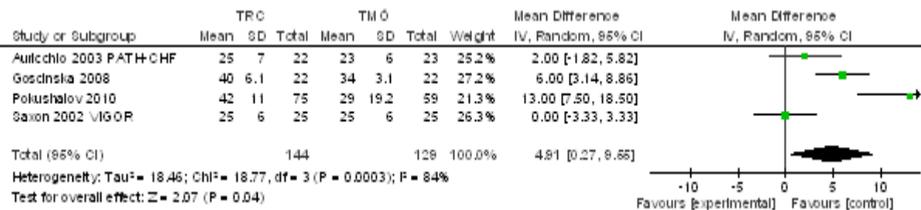


Figura AU. Forest plot de valoración de la FEVI final con la comparación TRC versus TMO en pacientes con ritmo propio sin MP definitivo

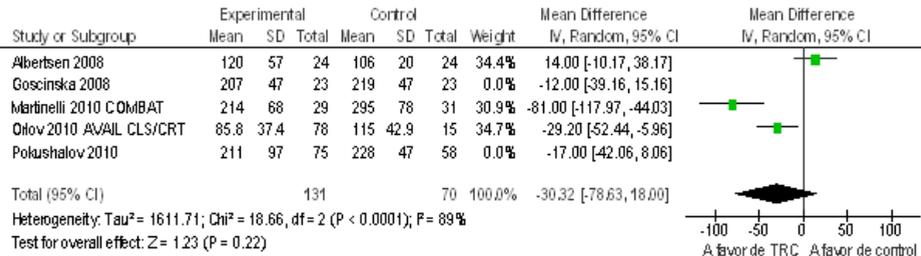


Figura AV. Forest plot de valoración de VTDVI final con la comparación TRC versus TMO en pacientes con MP definitivo

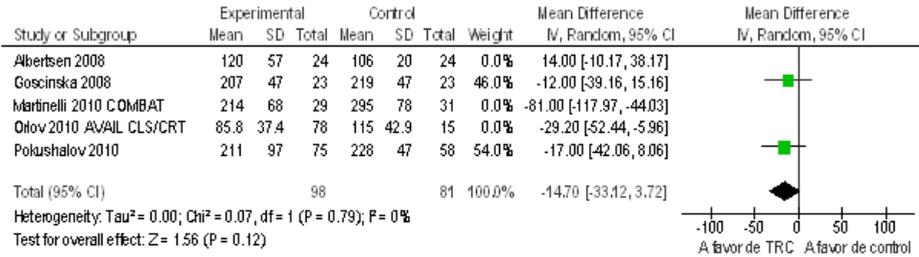


Figura AW. Forest plot de valoración de VTDVI final con la comparación TRC versus TMO en pacientes con ritmo propio sin MP definitivo

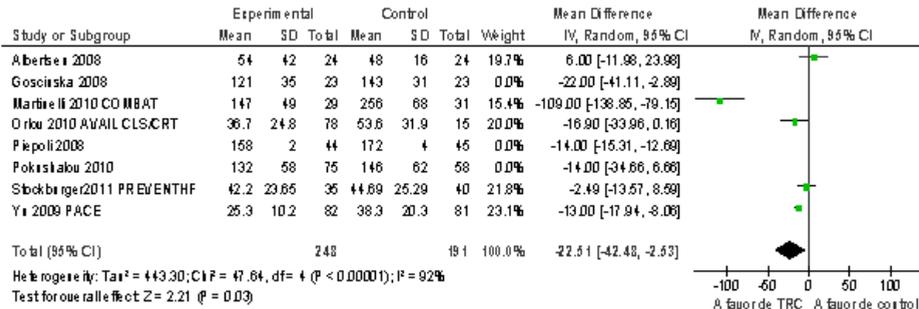


Figura AX. Forest plot de valoración de VTSVI final con la comparación TRC versus TMO en pacientes con MP definitivo basal

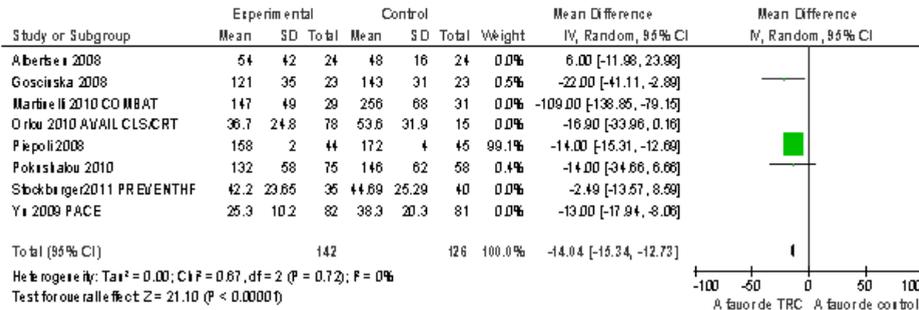


Figura AY. Forest plot de valoración de VTSVI final con la comparación TRC versus TMO en pacientes con ritmo propio sin MP definitivo

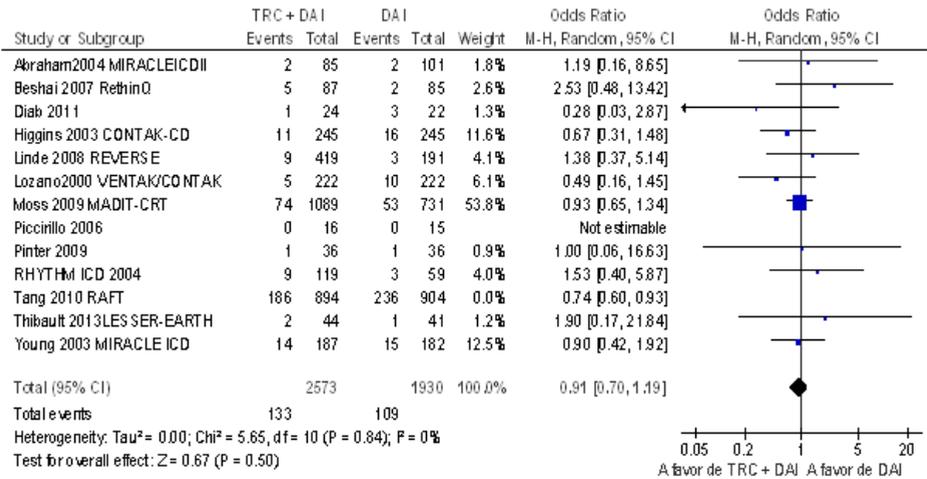


Figura AZ. Forest plot de evaluación de mortalidad en la comparación de las estrategias TRC+DAI versus DAI tras eliminar los datos del estudio RAFT

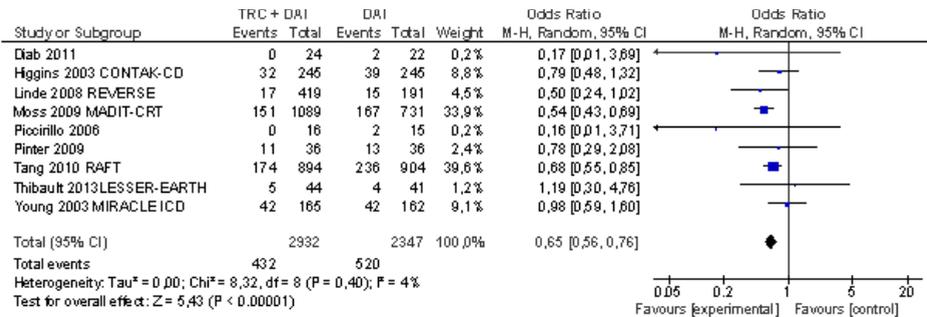


Figura BA. Forest plot de evaluación de reingresos hospitalarios por fallo cardiaco en la comparación TRC+DAI versus DAI

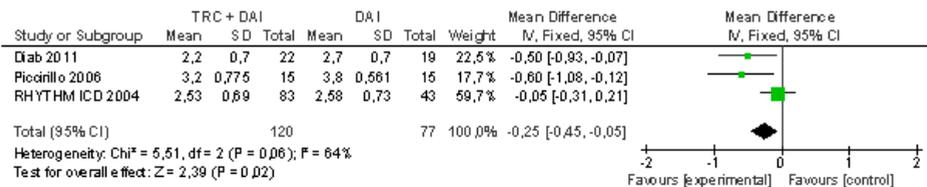


Figura BB. Forest plot de evaluación del estadio funcional NYHA final en la comparación TRC+DAI versus DAI

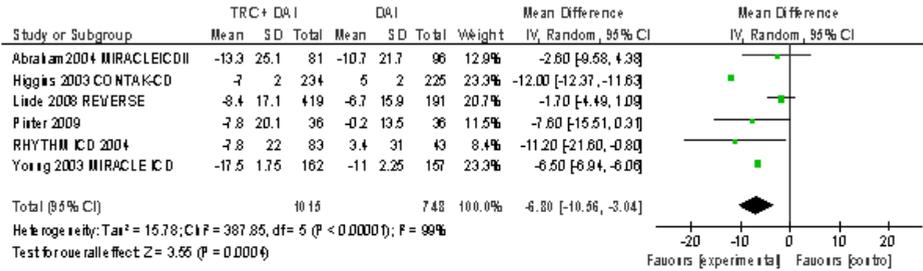


Figura BC. Forest plot de evaluación de la diferencia antes-después de la calidad de vida (escala Minnesota) en la comparación TRC+DAI versus DAI

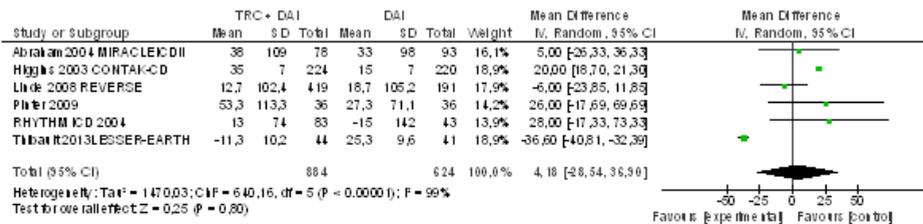


Figura BD. Forest plot de evaluación de la diferencia antes-después de la distancia recorrida en 6 minutos en la comparación TRC+DAI versus DAI

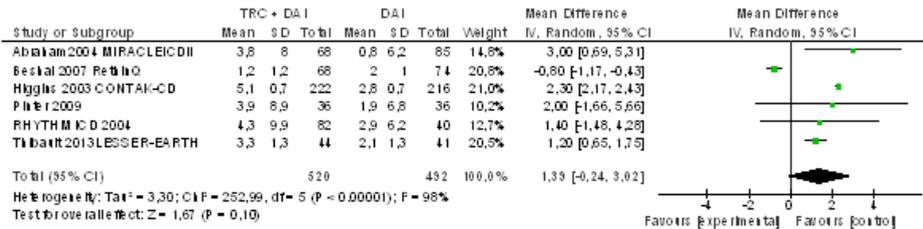


Figura BE. Forest plot de evaluación de la diferencia antes-después de FEV1 en la comparación TRC+DAI versus DAI

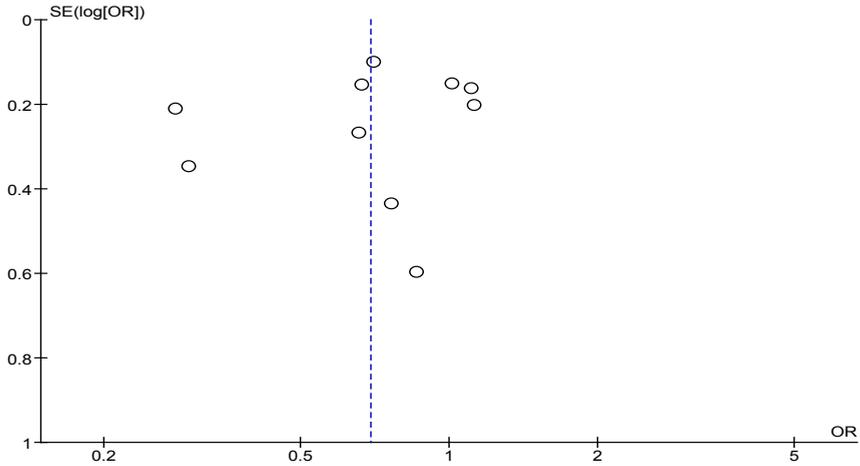


Figura BF. Funnel plot de estudios de comparación de DAI con función prevención primaria versus TMO

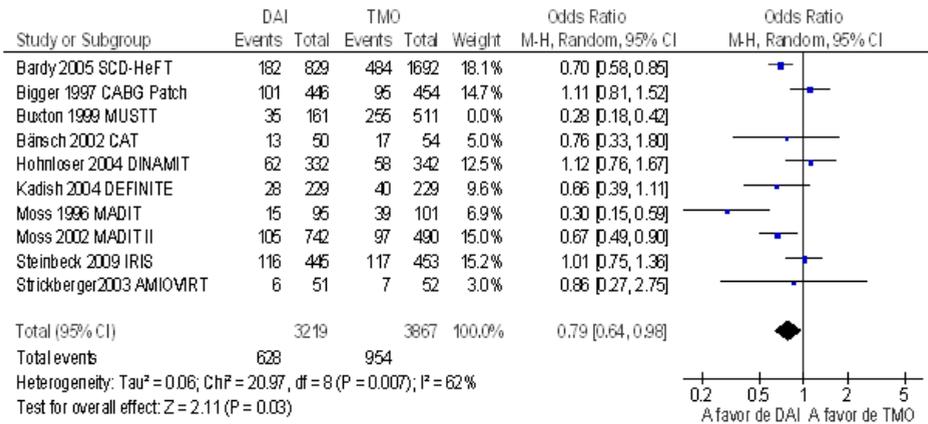


Figura BF. Forest plot de evaluación de mortalidad en la comparación de DAI versus TMO tras excluir de la evaluación conjunta los resultados del estudio MUSTT

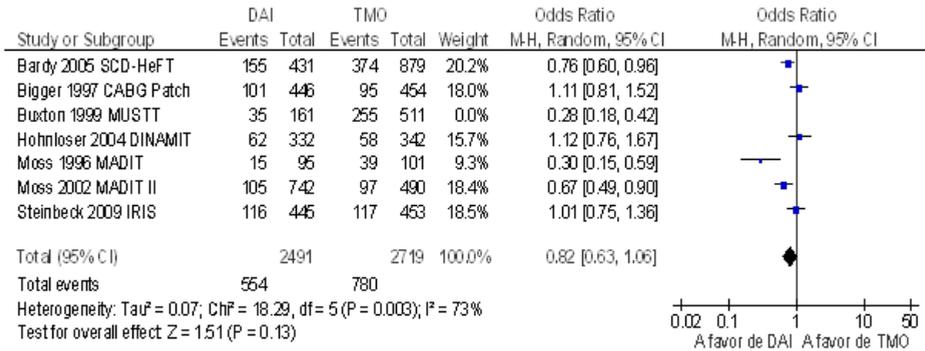


Figura BH. Forest plot de evaluación de mortalidad en la comparación de DAI versus TMO en pacientes con cardiopatía isquémica, excluyendo del cálculo los resultados del estudio MUSTT.

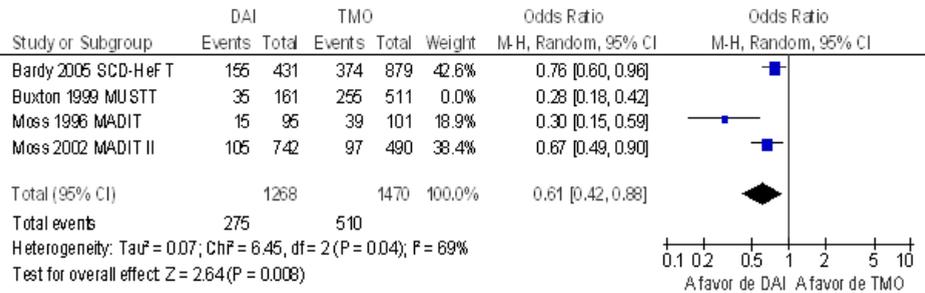


Figura BI. Forest plot de evaluación de mortalidad en la comparación de DAI versus TMO en pacientes con cardiopatía isquémica no aguda tras excluir del cálculo el trabajo de Buxton (MUSTT).

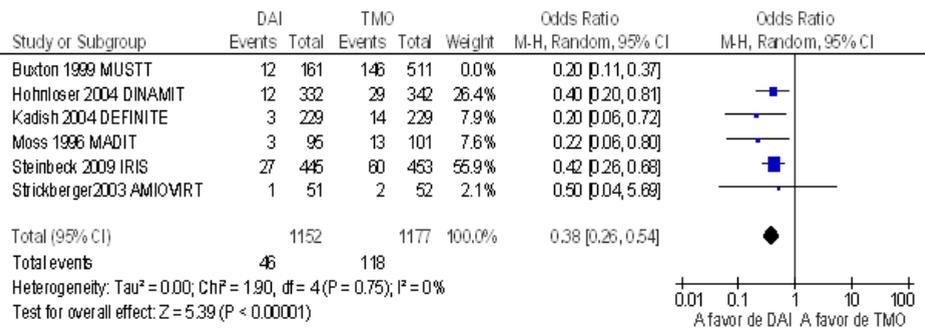


Figura BJ. Forest plot de valoración de muerte súbita cardiaca tras excluir el estudio MUSTT en pacientes tratados con DAI versus TMO

10.1.4 . Metaanálisis en red.

```

. generate YB = log(dB/(nB-dB)) - log(dA/(nA-dA))
YB already defined
r(110);
.
. generate YC = log(dC/(nC-dC)) - log(dA/(nA-dA))
YC already defined
r(110);
.
. generate YD = log(dD/(nD-dD)) - log(dA/(nA-dA))
YD already defined
r(110);
. matrix P = I(3) + J(3,3,1)
. matrix list P
symmetric P[3,3]
    c1 c2 c3
r1  2
r2  1  2
r3  1  1  2
. mvmeta Y S, bscov(prop P) eform
Note: using method reml
Note: using variables YB YC YD
Note: 43 observations on 3 variables
Warning: method of moments failed - I2 statistic not available
Note: variance-covariance matrix is proportional to P
initial:   log likelihood = -116.7164
rescale:   log likelihood = -99.180487
rescale eq: log likelihood = -93.557245
Iteration 0: log likelihood = -93.557245
Iteration 1: log likelihood = -93.197961 (not concave)
Iteration 2: log likelihood = -93.161377

```

Iteration 3: log likelihood = -93.154312

Iteration 4: log likelihood = -93.153768

Iteration 5: log likelihood = -93.153768

Multivariate meta-analysis

Variance-covariance matrix = proportional P

Method = reml Number of dimensions = 3

Restricted log likelihood = -93.153768 Number of observations = 43

Overall_mean	exp(Coef)	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
YB	.6169455	.0816474	-3.65	0.000	.4759899 .7996426
YC	.6955994	.0775542	-3.26	0.001	.5590575 .8654898
YD	.5807756	.096121	-3.28	0.001	.4198853 .8033152

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

SD	YB	YC	YD
YB .28688548	1	.	.
YC .28688548	.5	1	.
YD .28688548	.5	.5	1

. lincom YC-YB, eform

(1) - [Overall_mean]YB + [Overall_mean]YC = 0

	exp(b)	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
(1)	1.127489	.1870632	0.72	0.470	.8144951 1.560761

```
. lincom YD-YB, eform
```

```
(1) - [Overall_mean]YB + [Overall_mean]YD = 0
```

```
-----
      |   exp(b)   Std. Err.   z   P>|z|   [95% Conf. Interval]
-----+-----
(1) |   .9413725   .1850644   -0.31   0.759   .6403595   1.383882
-----
```

```
. lincom YD-YC, eform
```

```
(1) - [Overall_mean]YC + [Overall_mean]YD = 0
```

```
-----
      |   exp(b)   Std. Err.   z   P>|z|   [95% Conf. Interval]
-----+-----
(1) |   .8349282   .1212181   -1.24   0.214   .6281573   1.109762
-----
```

```
. mvmeta Y, S, bscov(prop P) eform pbest (max in 1, reps(1000))
```

```
invalid 'bscov'
```

```
r(198);
```

```
. mvmeta Y S, bscov(prop P) eform pbest (max in 1, reps(1000))
```

```
Note: eform option ignored when using long parameterisation without
> covariates
```

```
Note: using method reml
```

```
Note: using variables YB YC YD
```

```
Note: 43 observations on 3 variables
```

```
Warning: method of moments failed - I2 statistic not available
```

```
Note: variance-covariance matrix is proportional to P
```

```
initial:   log likelihood = -116.7164
```

```
rescale:   log likelihood = -99.180487
```

```
rescale eq: log likelihood = -93.557245
```

```
Iteration 0: log likelihood = -93.557245
```

```
Iteration 1: log likelihood = -93.197961
```

```
Iteration 2: log likelihood = -93.153896
```

Iteration 3: log likelihood = -93.153768

Iteration 4: log likelihood = -93.153768

Multivariate meta-analysis

Variance-covariance matrix = proportional P

Method = reml Number of dimensions = 3

Restricted log likelihood = -93.153768 Number of observations = 43

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
<hr/>						
YB						
_cons	-.4829746	.1323444	-3.65	0.000	-.7423649	-.2235843
<hr/>						
YC						
_cons	-.3629814	.1114947	-3.26	0.001	-.581507	-.1444557
<hr/>						
YD						
_cons	-.5433909	.1655096	-3.28	0.001	-.8677838	-.218998

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	YB	YC	YD
YB	.28688547	1	.	.
YC	.28688547	.5	1	.
YD	.28688547	.5	.5	1

Estimated probabilities (%) of being the maximum
(allowing for parameter uncertainty):

```

+-----+
| YB  YC  YD |
+-----+
1. | 22.6  70.1  7.3 |
+-----+
    
```

```
. tabulate design, generate(des)
```

design	Freq.	Percent	Cum.
AB	20	46.51	46.51
ABD	1	2.33	48.84
AC	10	23.26	72.09
DC	12	27.91	100.00
Total	43	100.00	

```
. mvmeta Y S, bscov(prop P) eq(YB: des2, YC: des4, YD:des4)
```

Note: using method reml

Note: regressing YB on des2

Note: regressing YC on des4

Note: regressing YD on des4

Note: 43 observations on 3 variables

Warning: method of moments failed - I2 statistic not available

Note: variance-covariance matrix is proportional to P

initial: log likelihood = -110.94766

rescale: log likelihood = -95.882197

rescale eq: log likelihood = -91.124664

Iteration 0: log likelihood = -91.124664

Iteration 1: log likelihood = -90.769694

Iteration 2: log likelihood = -89.921063

Iteration 3: log likelihood = -89.783708

Iteration 4: log likelihood = -89.727806

Iteration 5: log likelihood = -89.727484

Iteration 6: log likelihood = -89.727484

Multivariate meta-analysis

Variance-covariance matrix = proportional P

Method = reml Number of dimensions = 3

Restricted log likelihood = -89.727484 Number of observations = 43

```

-----
      |   Coef.  Std. Err.   z  P>|z|  [95% Conf. Interval]
-----+-----
YB    |
      |
des2  |   .3315648   .3765574   0.88  0.379   - .4064742  1.069604
_cons |  - .5439638   .1510093  -3.60  0.000   - .8399365 - .2479911
-----+-----
YC    |
      |
des4  |  - .2703878   9.624398  -0.03  0.978  -19.13386  18.59308
_cons |  - .358044   .1226353  -2.92  0.004  - .5984046 - .1176833
-----+-----
YD    |
      |
des4  |  - .3504349   9.629887  -0.04  0.971  -19.22467  18.5238
_cons |  - .4418328   .3476566  -1.27  0.204  -1.123227  .2395617
-----

```

Estimated between-studies SDs and correlation matrix:

	SD	YB	YC	YD
YB	.30328946	1	.	.
YC	.30328946	.5	1	.
YD	.30328946	.5	.5	1

```

. test des2 des4
(1) [YB]des2 = 0
(2) [YC]des4 = 0
(3) [YD]des4 = 0
      chi2( 3) = 0.81
      Prob > chi2 = 0.8471

```

Figura BK. Listado STATA del metaanálisis en red

10.2. Análisis económico

Consideramos estudios de distintas duraciones (1 año, 1 mes y medio mes) en los que la mitad de los individuos les ocurre un evento (probabilidad = 0,5)

Probabilidad	Tiempo para el que se calculó la probabilidad	Tasa instantánea*	Probabilidad (1 mes)**
0,23756764	25,11	0,01080213	0,00538651
0,05	1	0,051293294	0,05
0,5	0,5	1,386294361	0,75

* $\text{LN}(1-\text{probabilidad})/\text{número_de_ciclos_para_los_que_se_calculó_esa_probabilidad}$

** $1-\text{EXP}(-\text{tasa_instantánea}*\text{nuevo_tamaño_de_ciclo})$; donde nuevo_tamaño de ciclo es 1 si quiero ajustar a 1 mes, 2 para dos meses...

Figura BL. Hoja de Excel de conversión de tasas a probabilidades de transición. Obtenemos la PICAMUE1 a partir de la tasa-probabilidad de eventos en el estudio CARE.HF (101/409) a lo largo del seguimiento medio.

Resumen coste

Resultado	Valor
Número de hospitalizaciones	2.334
Número de Casos	6.776.108
Total (euros)	3.337
Media	3.336
Densidad de incidencia	3.372
Límite inferior del intervalo de confianza	3.323
Límite superior del intervalo de confianza	3.421
Mínimo	206
Primer cuartil	1.506
Mediana	2.341
Tercer cuartil	4.141
Máximo	67.734

Detalle estadístico

Filtros

IR Consulta **100.000**

Año	2009
Cualquiera	Cualquiera
Hospitalización	Hospitalización
Domicilio, Tratado a otro hospital de agudos, Otros, Delimitación	Domicilio, Tratado a otro hospital de agudos, Otros, Delimitación
Urgente, Programado, Desconocido	Urgente, Programado, Desconocido
Cualquiera	Cualquiera
Tratado desde otro hospital, Otros	Tratado desde otro hospital, Otros
Por GRD	Por GRD
GRD	1.377

Ayudemos a mejorar
¿Qué opinas de esta web? Reforzar esta breve herramienta y áreas su opinión

Figura BM. Consulta de los datos de insuficiencia cardiaca en el portal web RECHOSP

Norma de referencia: Norma Ministerio APv27.0 datos 2010

GRD	Descripción	Coste medio/Tarifa AP27	Peso Relativo AP27
1	CRANEOTOMIA EDAD>17 CON CC	15.206,24 €	3,0908
2	CRANEOTOMIA EDAD>17 SIN CC	10.888,12 €	2,2131
6	LIBERACION DE TUNEL CARPIANO	1.412,77 €	0,2872
7	PROCED. SOBRE N.CRANEALES & PERIFERICOS & OTROS PQ S.NER	5.597,46 €	1,1377
8	PROCED. SOBRE N.CRANEALES & PERIFERICOS & OTROS PQ S.NER	3.891,34 €	0,7910
9	TRASTORNOS & LESIONES ESPINALES	4.368,12 €	0,8879
10	NEOPLASIAS DE SISTEMA NERVIOSO CON CC	7.047,40 €	1,4325
11	NEOPLASIAS DE SISTEMA NERVIOSO SIN CC	4.768,00 €	0,9691
12	TRASTORNOS DEGENERATIVOS DE SISTEMA NERVIOSO	3.543,68 €	0,7203
13	ESCLEROSIS MULTIPLE & ATAXIA CEREBELOSA	3.229,46 €	0,6564
14	ICTUS CON INFARTO	3.539,72 €	0,7195
15	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR NO ESPECIFICO & OCLUSION PRE	3.134,82 €	0,6494
16	TRASTORNOS CEREBROVASCULARES NO ESPECIFICOS CON CC	5.659,74 €	1,1504
17	TRASTORNOS CEREBROVASCULARES NO ESPECIFICOS SIN CC	3.249,56 €	0,6605
18	TRASTORNOS DE NERVIOS CRANEALES & PERIFERICOS CON CC	4.361,81 €	0,8866
19	TRASTORNOS DE NERVIOS CRANEALES & PERIFERICOS SIN CC	2.958,20 €	0,6013

Figura BN. Consulta en la página del M. Sanidad del GRD “insuficiencia cardiaca”

Search the CEA Registry

Basic Search: Select type of information desired (article, ratio, or utility weight).
 Enter in the text box one of the following: author last name, journal title (use PubMed abbreviation, e.g., N Engl J Med, or a word from the article title or abstract).
 Advanced Search: Allows more complex searches using additional search fields and extended Boolean logic.

Search Results (Back) Article/Ratios
 Your search returned 40 results
 Pick Columns to Display(Sort by)

Article ID	Health State	Weight
2012-01-09801	Hospitalization for patients undergoing cardiac resynchronization therapy (CRT) and optimal medical treatment (OMT)	0.57
2012-01-09801	New York Heart Association Functional Class II (NYHA-FC) heart failure	0.78
2012-01-09801	New York Heart Association Functional Class I (NYHA-FC) heart failure	0.93
2012-01-	Interventive cardiological algorithms for heart failure	0.848

Figura BO. Consulta de utilidades en la página web de la CUA Database, de la Tufts University

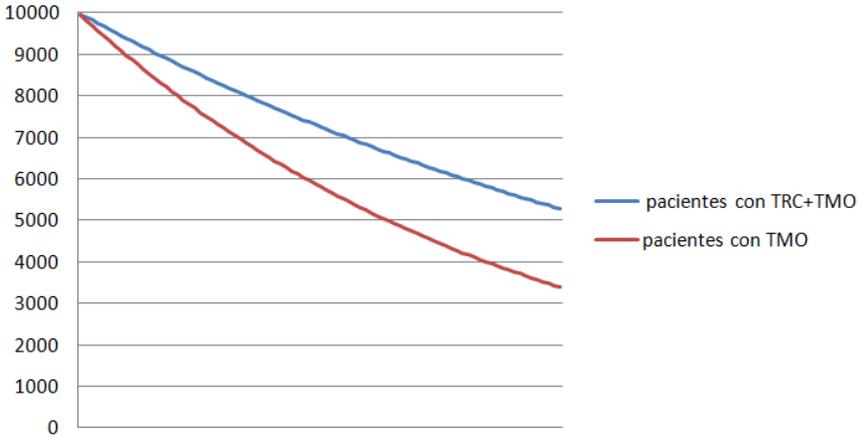


Figura BP. Curvas de supervivencia de los pacientes sometidos a TRC y a TMO en el modelo determinístico

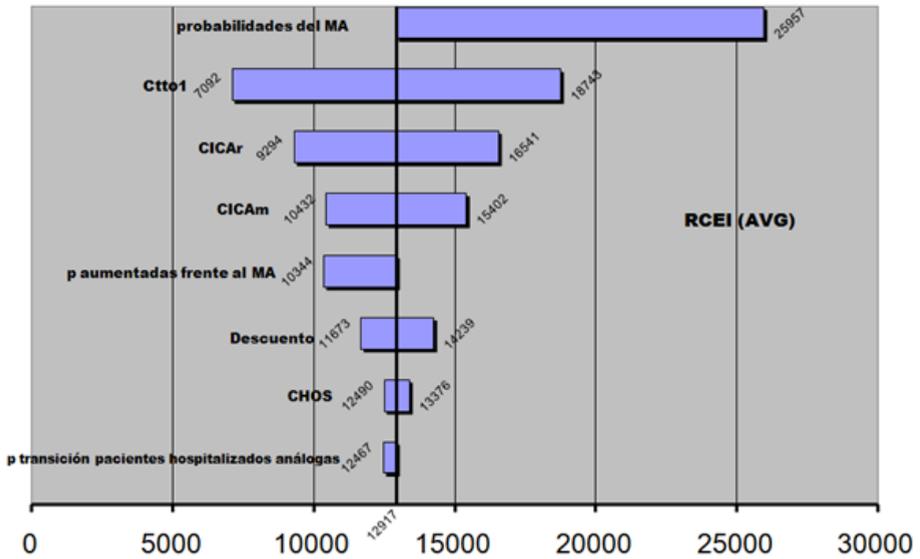


Figura BQ. Gráfico de tornado de análisis de sensibilidad univariante de variación de RCEI en función de AVG

Parámetros	Diferencias			Coste medio		RCEI (€/AVG)	RCEI (€/AVAC)	
	ΔMort.%	ΔHospit.%	ΔAVG	TMO+TRC	TMO			
Seguimiento (7 años)	5 años	-17,08	-27,18	0,50	15815,66	5853,06	19892	10070
	8 años	-18,80	-29,61	0,96	18098,48	7444,44	11113	7015
Tasa descuento (3%)	0%	-18,22	-29,44	0,90	18076,8	7517,35	11673	7116
	6%	-18,22	-29,44	0,72	16871,62	6570,03	14239	8303
U HOS (0,51)	0,45	-18,22	-29,44	0,81	17429,42	7009,64	12917	7694
	0,57	-18,22	-29,44	0,81	17429,42	7009,64	12917	7710
U ICA m (0,6)	0,53	-18,22	-29,44	0,81	17429,42	7009,64	12917	6410
	0,67	-18,22	-29,44	0,81	17429,42	7009,64	12917	9646
U ICA r (0,79)	0,73	-18,22	-29,44	0,81	17429,42	7009,64	12917	9487
	0,85	-18,22	-29,44	0,81	17429,42	7009,64	12917	6482
C HOS (2911 €)	1590	-18,22	-29,44	0,81	16437,69	5647,81	13376	7975
	4141	-18,22	-29,44	0,81	18352,83	8277,65	12490	7447
C ICA m (83,86 €) ± 50%	41,93	-18,22	-29,44	0,81	17429,42	5005,30	15402	9183
	125,79	-18,22	-29,44	0,81	17429,42	9013,97	10432	6220
C ICA r (101,72 €) ± 50%	50,86	-18,22	-29,44	0,81	14506,41	7009,64	9294	5541
	152,58	-18,22	-29,44	0,81	20352,42	16541	16541	9862
C MUJ = C ICAm o C ICAr en el primer ciclo (≠0)	---	-18,22	-29,44	0,81	17473,80	7060,43	12909	7697
	---	-18,22	-29,44	0,81	17473,80	7060,43	12909	7697
C TTOI (9398 €) ± 50%	4699	-18,22	-29,44	0,81	12730,42	7009,64	7092	4229
	14097	-18,22	-29,44	0,81	22128,42	18743	18743	11175
Probabilidades de transición del metaanálisis	---	-11,31	-24,59	0,4	17603,68	7240,87	25957	8029
Probabilidades transición aumentadas	---	-13,49	-10,61	1,04	16504,27	5712,98	10344	9038
Probabilidades transición de pacientes hospitalizados análogos	---	-19,33	-31,28	0,83	17413,34	7009,64	12467	7565

Parámetros	Opción TMO + TRC				Opción TMO			
	Mort.%	Hosp.%	AVG	AVAC	Mort.%	Hosp.%	AVG	AVAC
Seguimiento (7 años)	5 años	37,73	63,26	3,83	2,98	90,44	3,33	1,99
	8 años	53,04	88,94	5,19	4,05	118,55	4,23	2,53
Tasa descuento (3%)	0%	48,81	81,17	5,17	4,04		4,27	2,55
	6%			4,46	3,47	110,61	3,73	2,23
U HOS (0,51)	0,45	48,81	81,17	4,79	3,73	110,61	3,98	2,38
	0,57				3,74			2,39
UICA m (0,6)	0,53	48,81	81,17	4,79	3,73	110,61	3,98	2,11
	0,67				3,48			2,65
UICA r (0,79)	0,73	48,81	81,17	4,79	3,99	110,61	3,98	2,38
	0,85				3,73			2,38
C HOS (2911 €)	1590	48,81	81,17	4,79	3,73	110,61	3,98	2,38
	4141							
C ICA m (83,86 €)	41,93	48,81	81,17	4,79	3,73	110,61	3,98	2,38
	125,79							
C ICA r (101,72 €)	50,86	48,81	81,17	4,79	3,73	110,61	3,98	2,38
	152,58							
C MUE = C ICAm o C ICAr en el primer ciclo (≠0)	---	48,81	81,17	4,79	3,73	110,61	3,98	2,38
C TTOI (9398 €)	4699	48,81	81,17	4,79	3,73	110,61	3,98	2,38
	14097							
Probabilidades de transición del metaanálisis	---	23,09	45,56	5,72	4,48	70,15	5,32	3,19
Probabilidades transición aumentadas	---	81,05	115,33	3,23	2,50	125,94	2,19	1,31
Probabilidades transición de pacientes hospitalizados análogos	---	47,70	79,33	4,84	3,76	110,61	3,98	2,38

Tablas G y H Análisis de sensibilidad univariante

Defunciones según la Causa de Muerte 2011
Resultados seleccionados

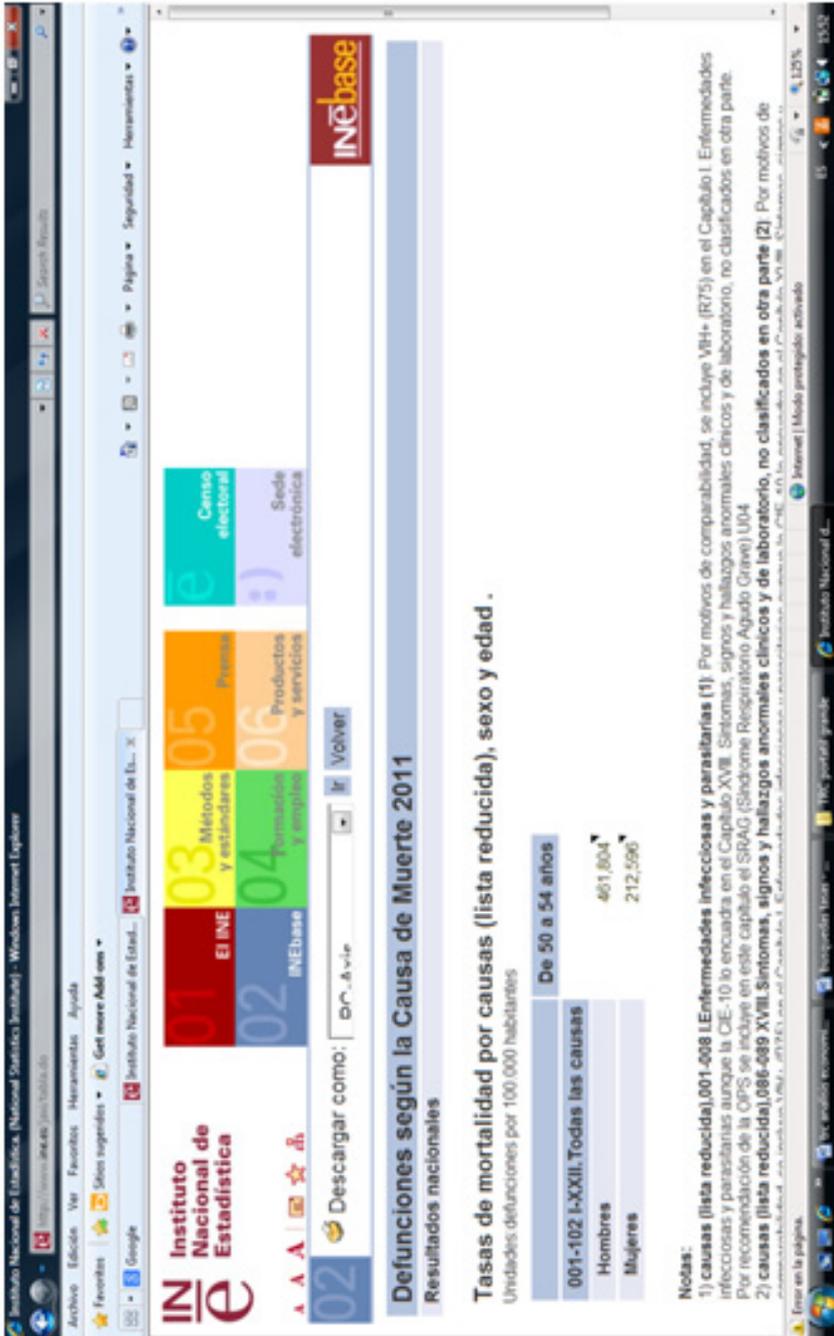
Tasa de mortalidad por causas (lista reducida), sexo y edad.
Consultar resultados por los 2005 territorios.
Seleccionar variables a consultar:

Causa (lista reducida)	Seleccionados 1	Total 2011	Seleccionados 2	Total 2012
Circunstancias relacionadas con el embarazo y parto normal (1)	003	117	3	22
Accidentes de tráfico (2)	001	117	0	0
Suicidio (3)	002	117	0	0

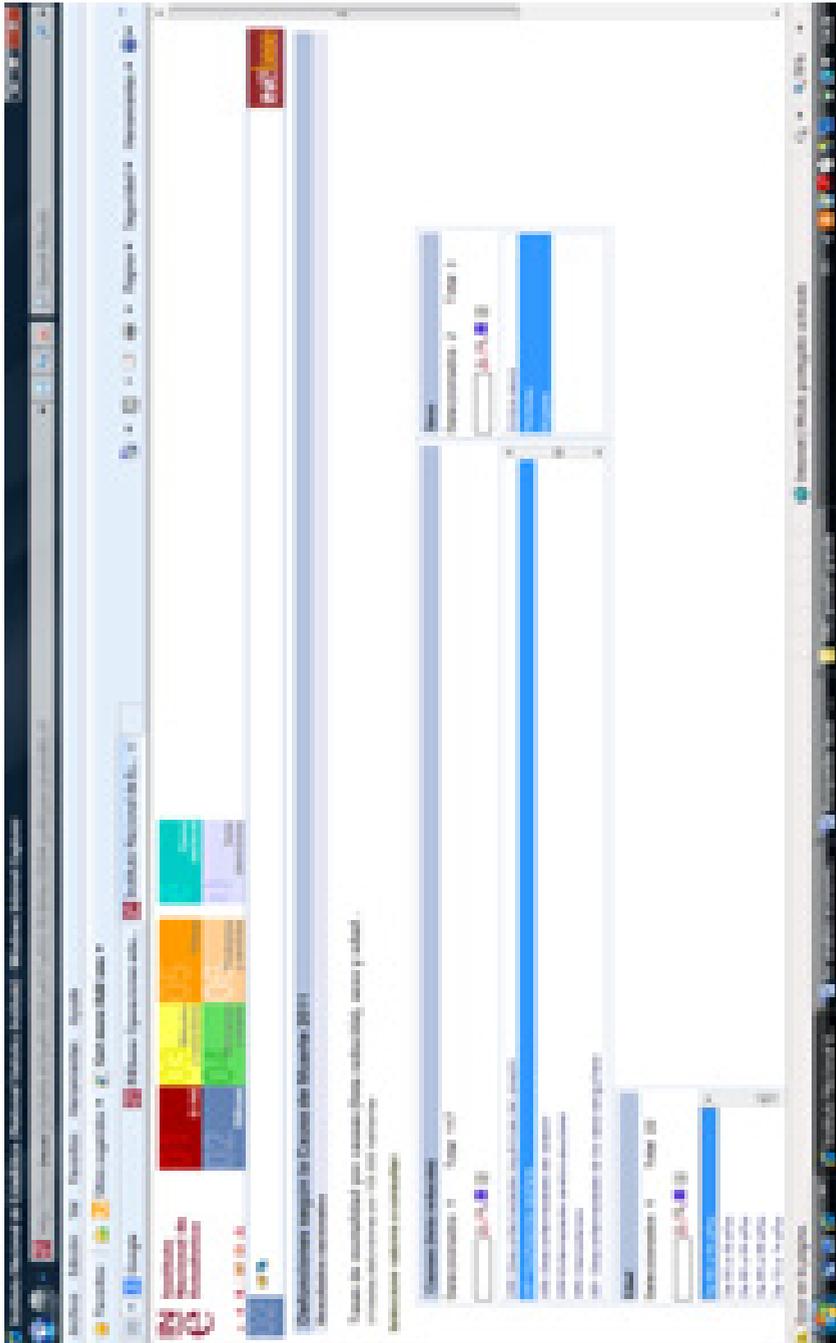
Este es el resultado de la consulta: 2 causas

Este es el resultado de la consulta: 2 causas

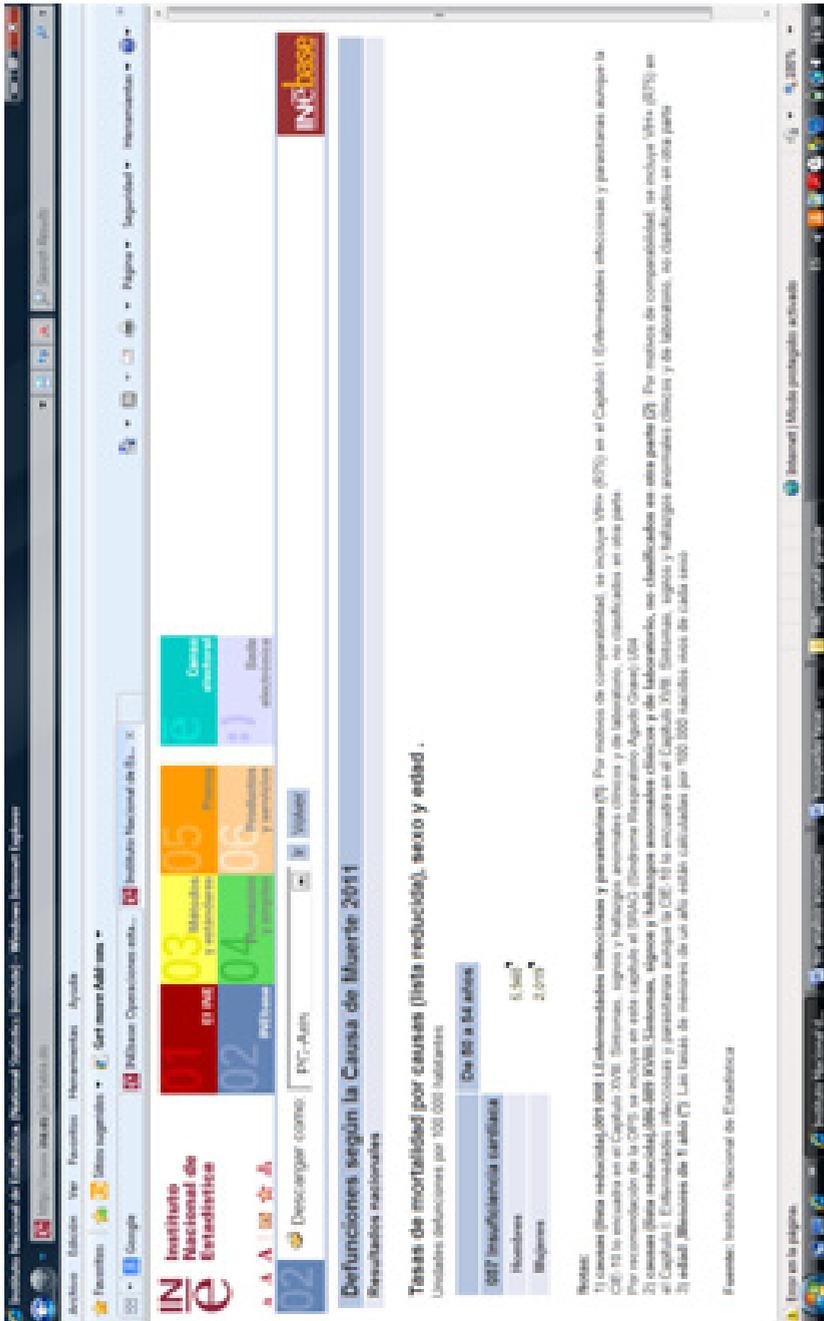
<http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/12011/l0/&file=01000.px&type=pcaxis%L=0>



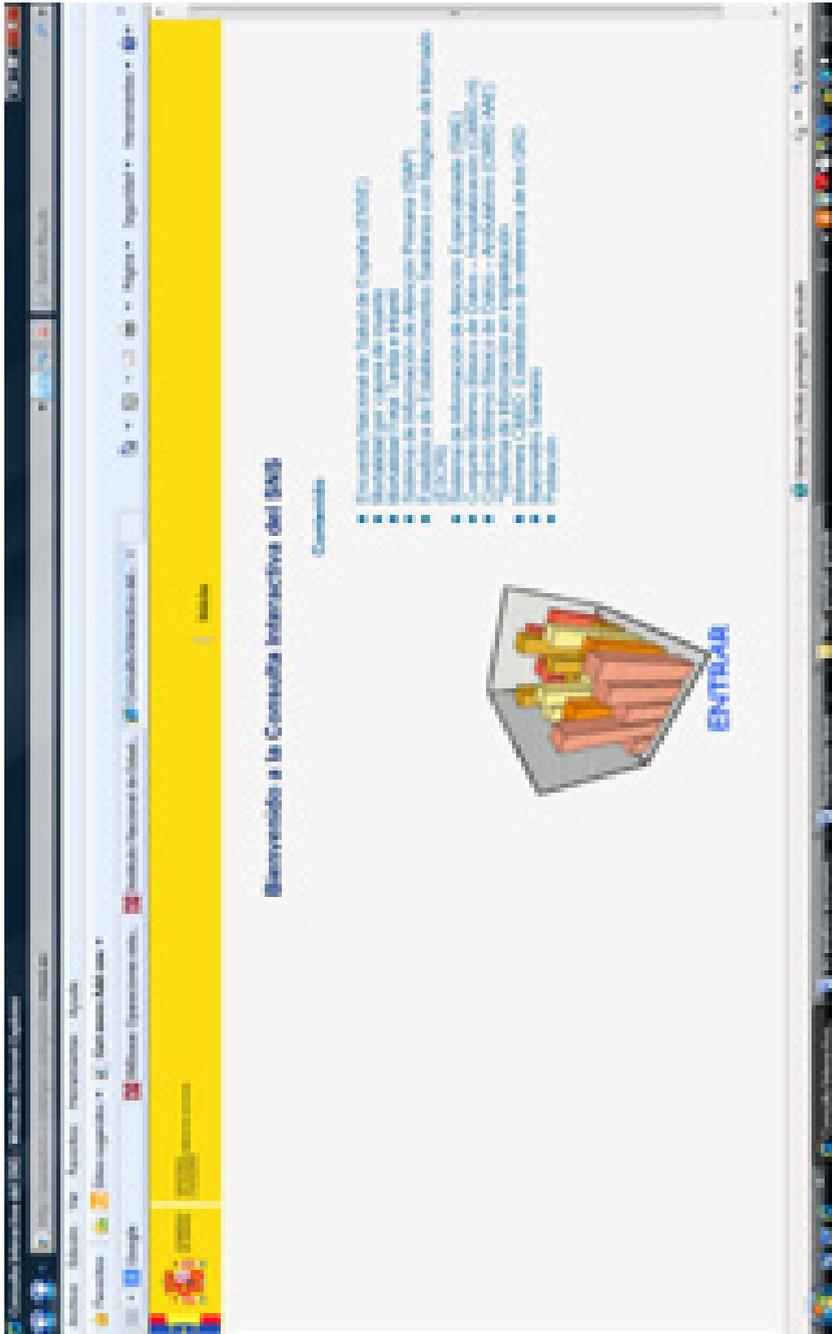
Figuras BR y BS. Consulta en página del INE de tasas de mortalidad por tramos de edad para todas las causas



<https://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/ArbolNodos.aspx>



Figuras BT y BU. Consultas de mortalidad por insuficiencia cardiaca por tramos de edad.



<http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/Cubo.aspx?IdNodo=6390&InitCat=CMBD&CubeName=Cap%u00edtulo++Categor%u00eda+CIE9MC+TASAS&CubeDescription=Cap%u00edtulo+-+Categor%u00eda+CIE9MC>

Hombres				Mujeres				
	Muerte Todas	Muerte ICA	hospICIA	mort hosp ica cond	Muerte Todas	Muerte ICA	hospICIA	mort hosp ica cond
50	0.003712	0.000059	0.000634	0.093691	0.001651	0.000020	0.000263	0.076768
51	0.003860	0.000059	0.000634	0.093691	0.002120	0.000020	0.000263	0.076768
52	0.004615	0.000059	0.000634	0.093691	0.002175	0.000020	0.000263	0.076768
53	0.004634	0.000059	0.000634	0.093691	0.002241	0.000020	0.000263	0.076768
54	0.005393	0.000059	0.000634	0.093691	0.002216	0.000020	0.000263	0.076768
55	0.005558	0.000111	0.001291	0.085166	0.002295	0.000034	0.000555	0.061982
56	0.006583	0.000111	0.001291	0.085166	0.002839	0.000034	0.000555	0.061982
57	0.006860	0.000111	0.001291	0.085166	0.002952	0.000034	0.000555	0.061982
58	0.007465	0.000111	0.001291	0.085166	0.002993	0.000034	0.000555	0.061982
59	0.007947	0.000111	0.001291	0.085166	0.003543	0.000034	0.000555	0.061982
60	0.008851	0.000130	0.002277	0.070933	0.003671	0.000058	0.000916	0.063548
61	0.009172	0.000130	0.002277	0.070933	0.003969	0.000058	0.000916	0.063548
62	0.010240	0.000130	0.002277	0.070933	0.004480	0.000058	0.000916	0.063548
63	0.011500	0.000130	0.002277	0.070933	0.004325	0.000058	0.000916	0.063548
64	0.011957	0.000130	0.002277	0.070933	0.005070	0.000114	0.002028	0.066267
65	0.013252	0.000225	0.003839	0.058705	0.005190	0.000114	0.002028	0.066267
66	0.013793	0.000225	0.003839	0.058705	0.006008	0.000114	0.002028	0.066267
67	0.015405	0.000225	0.003839	0.058705	0.006956	0.000114	0.002028	0.066267
68	0.016664	0.000225	0.003839	0.058705	0.007510	0.000114	0.002028	0.066267
69	0.017190	0.000225	0.003839	0.058705	0.008212	0.000303	0.004524	0.066833
70	0.019684	0.000458	0.006825	0.067108	0.009362	0.000303	0.004524	0.066833
71	0.022050	0.000458	0.006825	0.067108	0.010546	0.000303	0.004524	0.066833
72	0.024389	0.000458	0.006825	0.067108	0.011892	0.000303	0.004524	0.066833
73	0.027298	0.000458	0.006825	0.067108				

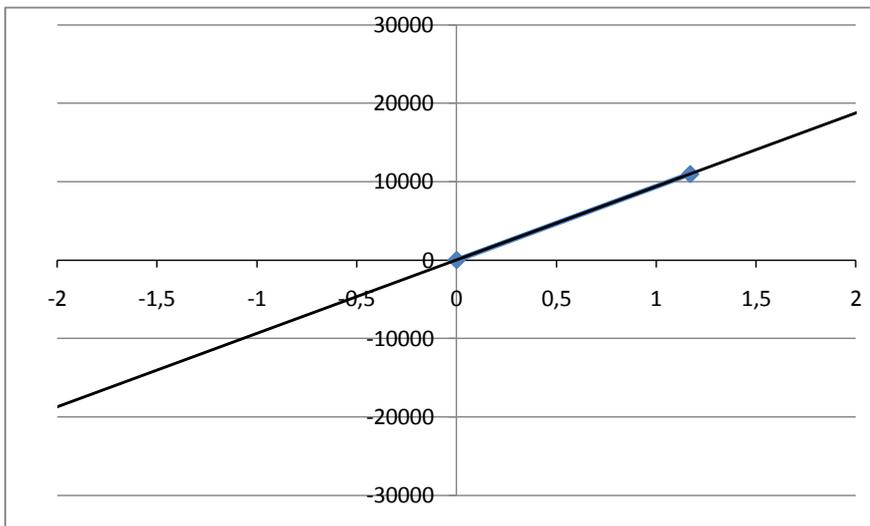
Figura BX. Tabla de tasas según edad a partir de las que se construyen las probabilidades de transición dependientes del tiempo

RESULTADOS ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

Modelo determinístico

RESULTADOS	Costes (€)	AVGs	AVACs
Alternativa 1	14.520,43 €	3,74	2,92
Alternativa 2	3.552,29 €	2,86	1,75
Diferencia	10.968,14 €	0,88	1,17
RCEI			
Alternativa 2 vs. 1		12497	euros / AVG
		9404	euros / AVAC

Coste incremental (euros)



Efectividad incremental (AVAC)

Plano coste-efectividad incremental(euros /AVAC)

Figura BZ. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico con probabilidades dependientes del tiempo y derivadas de nuestro metaanálisis

PARAMETROS ESTOCÁSTICOS										Ejecutar Simulación Montecarlo	Ejecutar Curva aceptabilidad
Probabilidades de transición											
	PICAICA1	PICAHOS1	PICAMUE1	PHOSICA1	PHOSHOS1	PHOSMUE1	PICAICA2	PICAHOS2	PICAMUE2	PHOSICA2	
Simulación	0.9830	0.0038	0.0132	0.9392	0.0038	0.0570	0.9704	0.0229	0.0229	0.8956	0.0
Promedio	0.9802	0.0123	0.0075	0.9006	0.0700	0.0295	0.9670	0.0127	0.0127	0.9004	
Error Estándar											
1	0.9796	0.0128	0.0076	0.8971	0.0739	0.0290	0.9670	0.0124	0.0124	0.9034	0.0
2	0.9787	0.0125	0.0088	0.9023	0.0683	0.0294	0.9652	0.0117	0.0117	0.9022	0.0
3	0.9795	0.0120	0.0085	0.9048	0.0673	0.0279	0.9664	0.0127	0.0127	0.9022	0.0
4	0.9811	0.0116	0.0074	0.8962	0.0738	0.0300	0.9695	0.0114	0.0114	0.9001	0.0
5	0.9787	0.0129	0.0084	0.8956	0.0739	0.0305	0.9697	0.0114	0.0114	0.8963	0.0
6	0.9787	0.0121	0.0092	0.8952	0.0743	0.0306	0.9634	0.0140	0.0140	0.8970	0.0
7	0.9798	0.0125	0.0077	0.9009	0.0685	0.0306	0.9656	0.0122	0.0122	0.9040	0.0
8	0.9809	0.0129	0.0061	0.9050	0.0653	0.0297	0.9684	0.0117	0.0117	0.8950	0.0
9	0.9811	0.0130	0.0059	0.8977	0.0709	0.0314	0.9674	0.0126	0.0126	0.8953	0.0
10	0.9810	0.0107	0.0083	0.8975	0.0720	0.0306	0.9672	0.0131	0.0131	0.9078	0.0
11	0.9792	0.0125	0.0082	0.9029	0.0684	0.0287	0.9692	0.0126	0.0126	0.9001	0.0
12	0.9806	0.0118	0.0076	0.9003	0.0690	0.0307	0.9678	0.0116	0.0116	0.9013	0.0
13	0.9798	0.0137	0.0065	0.9036	0.0657	0.0307	0.9681	0.0131	0.0131	0.8992	0.0
14	0.9773	0.0140	0.0087	0.8983	0.0712	0.0305	0.9639	0.0158	0.0158	0.9045	0.0
15	0.9797	0.0124	0.0078	0.8995	0.0725	0.0280	0.9673	0.0125	0.0125	0.8953	0.0
16	0.9788	0.0138	0.0073	0.8987	0.0707	0.0306	0.9654	0.0144	0.0144	0.9007	0.0
17	0.9822	0.0106	0.0072	0.9020	0.0685	0.0295	0.9669	0.0116	0.0116	0.8990	0.0
18	0.9824	0.0105	0.0071	0.9067	0.0658	0.0275	0.9641	0.0144	0.0144	0.9033	0.0
19	0.9799	0.0125	0.0076	0.9023	0.0692	0.0285	0.9690	0.0113	0.0113	0.8974	0.0
20	0.9824	0.0113	0.0062	0.8980	0.0724	0.0296	0.9693	0.0125	0.0125	0.8988	0.0
21	0.9807	0.0119	0.0074	0.9055	0.0644	0.0301	0.9677	0.0117	0.0117	0.8895	0.0
22	0.9790	0.0128	0.0083	0.9014	0.0698	0.0288	0.9639	0.0141	0.0141	0.8982	0.0
23	0.9799	0.0126	0.0075	0.9001	0.0690	0.0309	0.9650	0.0133	0.0133	0.8997	0.0
24	0.9788	0.0132	0.0080	0.9013	0.0693	0.0294	0.9634	0.0140	0.0140	0.8977	0.0
25	0.9787	0.0131	0.0082	0.9045	0.0667	0.0288	0.9682	0.0121	0.0121	0.8968	0.0
26	0.9794	0.0127	0.0079	0.8999	0.0691	0.0310	0.9654	0.0129	0.0129	0.8952	0.0
27	0.9778	0.0125	0.0097	0.9080	0.0648	0.0272	0.9660	0.0129	0.0129	0.8985	0.0
28	0.9810	0.0125	0.0065	0.9040	0.0689	0.0271	0.9690	0.0123	0.0123	0.8976	0.0
29	0.9816	0.0111	0.0073	0.8973	0.0729	0.0297	0.9673	0.0123	0.0123	0.8974	0.0
30	0.9792	0.0119	0.0089	0.8967	0.0729	0.0304	0.9673	0.0133	0.0133	0.9006	0.0
31	0.9813	0.0129	0.0058	0.9025	0.0679	0.0296	0.9687	0.0107	0.0107	0.9018	0.0
32	0.9805	0.0128	0.0067	0.9027	0.0682	0.0291	0.9676	0.0131	0.0131	0.9042	0.0
33	0.9775	0.0148	0.0077	0.9000	0.0712	0.0288	0.9643	0.0145	0.0145	0.8955	0.0
34	0.9797	0.0118	0.0086	0.8980	0.0716	0.0304	0.9654	0.0141	0.0141	0.9023	0.0
35	0.9805	0.0135	0.0060	0.8972	0.0731	0.0298	0.9682	0.0127	0.0127	0.9042	0.0
36	0.9820	0.0106	0.0075	0.8992	0.0695	0.0313	0.9685	0.0118	0.0118	0.9034	0.0
37	0.9788	0.0133	0.0079	0.9023	0.0730	0.0247	0.9664	0.0118	0.0118	0.9077	0.0
38	0.9817	0.0113	0.0071	0.8988	0.0721	0.0291	0.9693	0.0115	0.0115	0.9022	0.0
39	0.9841	0.0098	0.0061	0.9022	0.0695	0.0283	0.9661	0.0121	0.0121	0.8975	0.0
40	0.9818	0.0115	0.0067	0.9032	0.0687	0.0281	0.9673	0.0118	0.0118	0.8988	0.0
41	0.9789	0.0139	0.0072	0.9046	0.0687	0.0267	0.9709	0.0115	0.0115	0.8990	0.0
42	0.9804	0.0119	0.0077	0.9037	0.0669	0.0295	0.9672	0.0126	0.0126	0.8968	0.0
43	0.9811	0.0105	0.0084	0.8992	0.0721	0.0287	0.9683	0.0132	0.0132	0.8978	0.0
44	0.9802	0.0123	0.0075	0.8981	0.0751	0.0269	0.9701	0.0111	0.0111	0.9010	0.0
45	0.9796	0.0127	0.0076	0.9019	0.0688	0.0292	0.9651	0.0137	0.0137	0.8980	0.0
46	0.9808	0.0119	0.0074	0.9014	0.0695	0.0291	0.9677	0.0113	0.0113	0.9019	0.0
47	0.9790	0.0121	0.0089	0.9009	0.0692	0.0299	0.9669	0.0115	0.0115	0.9017	0.0
48	0.9825	0.0113	0.0062	0.8990	0.0725	0.0285	0.9708	0.0117	0.0117	0.8991	0.0
49	0.9786	0.0131	0.0083	0.9019	0.0704	0.0277	0.9690	0.0116	0.0116	0.8965	0.0
50	0.9804	0.0116	0.0080	0.9001	0.0710	0.0289	0.9650	0.0131	0.0131	0.8959	0.0
51	0.9803	0.0123	0.0074	0.8987	0.0723	0.0290	0.9636	0.0147	0.0147	0.9051	0.0
52	0.9832	0.0112	0.0057	0.8992	0.0717	0.0291	0.9662	0.0119	0.0119	0.9031	0.0
53	0.9813	0.0119	0.0068	0.8989	0.0706	0.0305	0.9663	0.0139	0.0139	0.9030	0.0
54	0.9811	0.0117	0.0072	0.8972	0.0743	0.0285	0.9650	0.0135	0.0135	0.8997	0.0
55	0.9803	0.0117	0.0080	0.8993	0.0705	0.0301	0.9695	0.0121	0.0121	0.8958	0.0
56	0.9813	0.0115	0.0072	0.9059	0.0668	0.0274	0.9660	0.0120	0.0120	0.9026	0.0
57	0.9785	0.0144	0.0071	0.9050	0.0649	0.0301	0.9670	0.0128	0.0128	0.8989	0.0
58	0.9813	0.0113	0.0074	0.9043	0.0683	0.0274	0.9665	0.0118	0.0118	0.8991	0.0
59	0.9816	0.0118	0.0066	0.8968	0.0744	0.0288	0.9683	0.0121	0.0121	0.9044	0.0
60	0.9799	0.0129	0.0072	0.8939	0.0752	0.0309	0.9690	0.0123	0.0123	0.9023	0.0
61	0.9793	0.0116	0.0091	0.9065	0.0640	0.0295	0.9696	0.0112	0.0112	0.9061	0.0
62	0.9815	0.0114	0.0071	0.9016	0.0717	0.0267	0.9657	0.0131	0.0131	0.8962	0.0
63	0.9813	0.0122	0.0066	0.9008	0.0699	0.0294	0.9638	0.0141	0.0141	0.9005	0.0
64	0.9815	0.0110	0.0076	0.8985	0.0714	0.0301	0.9685	0.0124	0.0124	0.8988	0.0
65	0.9789	0.0128	0.0084	0.9034	0.0684	0.0282	0.9647	0.0128	0.0128	0.9034	0.0
66	0.9805	0.0129	0.0066	0.8999	0.0711	0.0290	0.9656	0.0131	0.0131	0.9060	0.0
67	0.9801	0.0120	0.0079	0.8972	0.0700	0.0328	0.9673	0.0117	0.0117	0.8947	0.0
68	0.9812	0.0111	0.0077	0.9060	0.0643	0.0297	0.9687	0.0114	0.0114	0.8984	0.0
69	0.9770	0.0132	0.0098	0.9005	0.0688	0.0307	0.9662	0.0121	0.0121	0.9033	0.0
70	0.9785	0.0134	0.0081	0.9016	0.0695	0.0289	0.9677	0.0123	0.0123	0.9049	0.0
71	0.9806	0.0128	0.0066	0.8972	0.0725	0.0303	0.9699	0.0106	0.0106	0.8998	0.0
72	0.9777	0.0132	0.0091	0.9008	0.0698	0.0294	0.9684	0.0120	0.0120	0.9010	0.0
73	0.9803	0.0127	0.0070	0.8977	0.0707	0.0316	0.9648	0.0133	0.0133	0.8980	0.0
74	0.9812	0.0115	0.0072	0.9025	0.0649	0.0327	0.9668	0.0141	0.0141	0.9065	0.0
75	0.9794	0.0112	0.0094	0.9029	0.0690	0.0281	0.9670	0.0130	0.0130	0.9015	0.0

Costes del modelo					Utilidades de los estados			Resultados ACF	
PHOSHSO2	PHOSMUE2	Ctto1	CICA	CHOS	CMUE	Ctto2	UICA		UHOS
0.0067	0.0977	9398,0000	83,8600	2911,0000	0,0000	0,0000	0,6000	0,5100	0,000
0.0702	0.0295	9020,3782	88,3136	3618,0060	0,0000	0,1159	0,5995	0,5102	
PHOSHSO2	PHOSMUE2	Ctto1	CICA	CHOS	CMUE	Ctto2	UICA	UHOS	
0.0668	0.0298	10149,7499	82,7800	1092,4921	0,0000	0,1406	0,5763	0,4985	0,00
0.0673	0.0305	6479,5179	84,4113	5847,6214	0,0000	0,0939	0,6376	0,4847	0,000
0.0689	0.0289	9526,3471	53,8223	6813,1655	0,0000	0,0722	0,5718	0,5022	0,000
0.0707	0.0292	11156,8652	107,1504	1985,8134	0,0000	0,0967	0,5839	0,4968	0,00
0.0736	0.0301	5413,5843	78,7883	3752,8032	0,0000	0,1569	0,5742	0,4870	0,000
0.0734	0.0296	11556,9717	55,4081	5915,9333	0,0000	0,0791	0,5883	0,5215	0,00
0.0665	0.0295	13280,6470	92,7785	2080,6333	0,0000	0,1116	0,5884	0,5258	0,00
0.0755	0.0296	4313,7275	101,4219	3077,5882	0,0000	0,0704	0,5977	0,5018	0,00
0.0735	0.0312	7097,5397	66,5039	4689,0034	0,0000	0,0925	0,5865	0,5190	0,000
0.0651	0.0271	13598,5312	53,7139	6932,0440	0,0000	0,1119	0,6037	0,5075	0,00
0.0690	0.0309	10487,4846	98,2540	10626,8257	0,0000	0,1190	0,6046	0,4906	0,0
0.0702	0.0286	10355,4470	58,3353	2556,6299	0,0000	0,1262	0,5610	0,5330	0,00
0.0692	0.0316	8313,9709	104,3345	4856,7826	0,0000	0,0914	0,6062	0,4932	0,00
0.0669	0.0286	9498,0026	83,5153	2616,4422	0,0000	0,1592	0,6462	0,4981	0,000
0.0753	0.0294	9707,1150	94,3825	1120,2028	0,0000	0,1350	0,6065	0,5295	0,000
0.0665	0.0328	7600,7227	67,6738	4497,7619	0,0000	0,0984	0,6339	0,5109	0,000
0.0718	0.0292	11648,8720	78,0450	4333,7718	0,0000	0,0985	0,6721	0,5284	0,00
0.0676	0.0291	9986,1209	89,4769	951,5896	0,0000	0,3131	0,5864	0,5062	0,0000
0.0713	0.0313	5177,4083	84,7630	3260,0181	0,0000	0,0885	0,6041	0,4853	0,000
0.0689	0.0324	9283,4521	78,9272	8086,5082	0,0000	0,0697	0,6162	0,5468	0,000
0.0794	0.0311	4801,5724	91,7061	4481,6582	0,0000	0,0741	0,6179	0,5082	0,000
0.0701	0.0317	6393,8331	99,2299	3350,4188	0,0000	0,1621	0,6187	0,5032	0,000
0.0729	0.0274	13200,9613	158,7042	641,5324	0,0000	0,0777	0,6022	0,4883	0,00
0.0727	0.0296	12973,9781	54,6601	954,1895	0,0000	0,1012	0,6037	0,5362	0,000
0.0727	0.0305	5313,5489	81,1006	4694,6820	0,0000	0,1693	0,5693	0,4673	0,000
0.0739	0.0309	9338,2741	86,0097	9521,6577	0,0000	0,0598	0,5884	0,4817	0,000
0.0691	0.0324	5156,8713	56,7492	887,2575	0,0000	0,1252	0,5420	0,5218	0,0000
0.0703	0.0321	5564,4825	133,4722	1228,7308	0,0000	0,0449	0,6011	0,4903	0,00
0.0728	0.0298	11345,7159	75,5221	4702,5807	0,0000	0,2414	0,5881	0,5325	0,00
0.0697	0.0297	5541,5144	69,0461	1482,6844	0,0000	0,0943	0,6023	0,4919	0,000
0.0689	0.0294	13370,4021	101,7540	4923,7680	0,0000	0,0870	0,5734	0,5273	0,0
0.0697	0.0261	7376,8939	91,8017	4811,5012	0,0000	0,0792	0,5903	0,5267	0,000
0.0736	0.0309	5155,4575	83,0057	3706,4913	0,0000	0,0776	0,5788	0,5175	0,000
0.0700	0.0277	5074,6902	112,9349	4422,7859	0,0000	0,0887	0,6601	0,5379	0,00
0.0676	0.0282	11133,0037	89,0310	1851,8523	0,0000	0,0678	0,6455	0,4906	0,00
0.0676	0.0290	11066,8580	82,9606	3810,6960	0,0000	0,0347	0,5662	0,5457	0,00
0.0652	0.0271	7762,7814	71,9783	5688,6479	0,0000	0,1310	0,6230	0,5295	0,000
0.0698	0.0280	7658,1248	94,2188	1301,8147	0,0000	0,1714	0,6210	0,5006	0,000
0.0699	0.0326	12332,3588	58,3906	2479,7735	0,0000	0,0907	0,5945	0,5108	0,00
0.0710	0.0302	5930,1652	92,1828	1242,3682	0,0000	0,0800	0,6415	0,4971	0,000
0.0712	0.0298	7860,1030	54,4593	799,3235	0,0000	0,2035	0,6324	0,4307	0,0000
0.0720	0.0312	13060,4526	73,8281	4581,4010	0,0000	0,0432	0,6216	0,5009	0,00
0.0723	0.0299	7199,0508	64,2074	2621,9827	0,0000	0,1383	0,5862	0,4613	0,000
0.0686	0.0304	5316,1674	87,9095	2369,1997	0,0000	0,0799	0,5675	0,4748	0,000
0.0700	0.0319	7213,9607	54,9855	8286,4407	0,0000	0,1482	0,5716	0,5042	0,000
0.0712	0.0269	13524,3778	56,3051	1955,8476	0,0000	0,2717	0,6150	0,4985	0,000
0.0691	0.0293	10611,5708	96,4330	964,3005	0,0000	0,0678	0,5851	0,5174	0,000
0.0692	0.0317	10244,1944	74,0168	7127,7040	0,0000	0,1840	0,6433	0,5095	0,00
0.0719	0.0316	4723,2976	88,8027	1915,3146	0,0000	0,1189	0,5799	0,5092	0,000
0.0714	0.0327	4513,8054	59,6352	1302,1937	0,0000	0,1888	0,6251	0,5343	0,000
0.0676	0.0273	12244,3895	93,3175	2358,0363	0,0000	0,0685	0,6488	0,5367	0,00
0.0687	0.0281	9746,9187	74,0359	1245,3031	0,0000	0,1137	0,6107	0,4997	0,000
0.0670	0.0300	10980,2830	112,5772	3160,3113	0,0000	0,0307	0,6061	0,4870	0,0
0.0701	0.0302	5137,5557	51,4832	3192,4759	0,0000	0,0512	0,5643	0,4771	0,000
0.0742	0.0300	13672,5834	149,3226	1579,6273	0,0000	0,1009	0,6075	0,5025	0,0
0.0701	0.0273	10326,3153	98,3240	8702,7499	0,0000	0,0819	0,5776	0,4978	0,000
0.0716	0.0295	12978,4671	138,6762	12217,0839	0,0000	0,0427	0,5904	0,5570	0,000
0.0721	0.0289	5244,2976	90,9548	3458,4988	0,0000	0,1839	0,5933	0,5708	0,000
0.0654	0.0303	12729,8708	141,0751	2494,1088	0,0000	0,2017	0,6341	0,5226	0,0
0.0705	0.0272	8505,2861	75,2982	3903,8364	0,0000	0,0481	0,5604	0,5425	0,000
0.0626	0.0313	9336,2980	58,8714	2631,4667	0,0000	0,0775	0,6121	0,5412	0,000
0.0741	0.0297	11625,1928	73,2579	872,8100	0,0000	0,0857	0,5612	0,5123	0,000
0.0711	0.0284	8327,1078	108,4006	4280,8544	0,0000	0,1594	0,5941	0,5390	0,00
0.0721	0.0290	7196,2918	71,4983	874,8641	0,0000	0,1484	0,6312	0,4974	0,0000
0.0703	0.0263	5839,9075	96,9165	5338,3573	0,0000	0,0529	0,5936	0,4715	0,000
0.0687	0.0253	7074,0586	64,3556	2674,6578	0,0000	0,0383	0,5913	0,4816	0,000
0.0764	0.0289	8978,7627	107,2867	2468,4405	0,0000	0,1605	0,6484	0,5055	0,00
0.0722	0.0294	5671,0242	90,6600	2359,1211	0,0000	0,1046	0,5707	0,5284	0,000
0.0683	0.0284	6295,1701	58,8057	786,3899	0,0000	0,0987	0,6790	0,5698	0,0000
0.0655	0.0297	10440,2009	70,2062	4736,5588	0,0000	0,0641	0,5856	0,5052	0,00
0.0695	0.0306	12297,8821	81,7929	6245,9705	0,0000	0,1174	0,5809	0,5220	0,00
0.0696	0.0295	5136,6389	114,0757	2622,7919	0,0000	0,0453	0,5754	0,4965	0,00
0.0715	0.0305	12440,0314	112,4683	1183,3049	0,0000	0,1984	0,5762	0,5177	0,0
0.0646	0.0290	8277,8031	90,5819	1688,6718	0,0000	0,0757	0,5927	0,5528	0,000
0.0705	0.0280	8435,1817	79,1933	2919,5064	0,0000	0,0276	0,5965	0,5115	0,000

stados		Resultados ACE				
UHOS	UMUE	AVG1	AVAC1	Coste1	AVG2	
0.5100	0.0000	2.2693	1.7593	14900.1569	1.9371	
0.5102	0.0000	2.4865	1.9247	24596.3231	2.2821	
		0.0016	0.0021	298.9598	0.0016	
UHOS	UMUE	AVG1	AVAC1	Coste1	AVG2	
0.4985	0.0000	2.5265	1.9582	16722.9512	2.3286	
0.4847	0.0000	2.4605	1.9435	29151.8982	2.3392	
0.5022	0.0000	2.4408	1.8976	33729.7374	2.2760	
0.4968	0.0000	2.4530	1.8691	22187.1789	2.2954	
0.4870	0.0000	2.4369	1.8754	22787.3478	2.3171	
0.5215	0.0000	2.4072	1.8997	33681.3169	2.2240	
0.5258	0.0000	2.4763	1.8894	24126.4325	2.2984	
0.5018	0.0000	2.5056	1.9304	18462.4049	2.2869	
0.5190	0.0000	2.6069	1.9338	27931.8327	2.3291	
0.5075	0.0000	2.4552	1.8713	37451.9710	2.2693	
0.4906	0.0000	2.5132	1.9496	51707.7329	2.3339	
0.5330	0.0000	2.4823	1.9354	21360.8455	2.3237	
0.4932	0.0000	2.5919	2.1034	31400.7492	2.3187	
0.4981	0.0000	2.4592	1.8707	23283.7458	2.1915	
0.5295	0.0000	2.4395	1.8572	17792.2521	2.2592	
0.5109	0.0000	2.4907	1.9534	26360.8509	2.2192	
0.5284	0.0000	2.4697	1.8326	28275.1033	2.2910	
0.5062	0.0000	2.5547	1.8929	16630.3519	2.2605	
0.4853	0.0000	2.4551	1.9447	20231.3518	2.3045	
0.5468	0.0000	2.5337	1.9739	37622.8497	2.2828	
0.5082	0.0000	2.4562	1.8721	22698.7237	2.2820	
0.5032	0.0000	2.4239	1.9247	20890.7042	2.2022	
0.4883	0.0000	2.4408	1.9218	18759.1246	2.2201	
0.5362	0.0000	2.4922	1.9934	20915.9877	2.2585	
0.4673	0.0000	2.4891	1.9454	25857.7596	2.3292	
0.4817	0.0000	2.4966	2.0115	44629.1318	2.2941	
0.5218	0.0000	2.4153	1.8209	10575.2056	2.2847	
0.4903	0.0000	2.5211	1.9671	12378.2510	2.2878	
0.5325	0.0000	2.4895	2.0190	31410.1659	2.2927	
0.4919	0.0000	2.4936	1.9846	13355.1715	2.3176	
0.5273	0.0000	2.5799	1.8695	36562.8541	2.3755	
0.5267	0.0000	2.5319	2.0376	26365.2598	2.2818	
0.5175	0.0000	2.4358	1.8251	22003.3324	2.1827	
0.5379	0.0000	2.4680	1.8006	22743.3823	2.2543	
0.4906	0.0000	2.4989	1.9928	22687.0018	2.2423	
0.5457	0.0000	2.4272	1.7752	25055.1499	2.2585	
0.5295	0.0000	2.5319	1.9812	31871.9324	2.3672	
0.5006	0.0000	2.4669	1.9983	17011.3648	2.2922	
0.5108	0.0000	2.5174	1.9635	21819.1448	2.2741	
0.4971	0.0000	2.5443	1.9991	13946.8510	2.3339	
0.4307	0.0000	2.4841	1.9417	13901.5920	2.3154	
0.5009	0.0000	2.4195	1.8494	29976.6796	2.2313	
0.4613	0.0000	2.5004	1.9720	17675.4817	2.3058	
0.4748	0.0000	2.4790	1.9024	18092.3148	2.3310	
0.5042	0.0000	2.5219	1.9907	40491.4670	2.2776	
0.4985	0.0000	2.5105	1.9246	23809.3630	2.3499	
0.5174	0.0000	2.4384	1.8776	17540.1843	2.3301	
0.5095	0.0000	2.5637	2.0071	34919.0069	2.3370	
0.5092	0.0000	2.4144	1.7993	13588.5575	2.2820	
0.5343	0.0000	2.4535	1.9594	11629.4412	2.2516	
0.5367	0.0000	2.4374	1.9436	25890.0887	2.1664	
0.4997	0.0000	2.6195	2.1168	16927.3507	2.3582	
0.4870	0.0000	2.4815	1.9006	24098.9043	2.2116	
0.4771	0.0000	2.5323	1.9685	18355.0788	2.2761	
0.5025	0.0000	2.4341	1.9682	21567.1578	2.2742	
0.4978	0.0000	2.4578	1.8882	40446.0701	2.2697	
0.5570	0.0000	2.4849	1.8713	63457.2678	2.2630	
0.5708	0.0000	2.4855	1.8959	19422.9770	2.3067	
0.5226	0.0000	2.4683	1.9306	24253.0734	2.2512	
0.5425	0.0000	2.5546	1.9652	26509.9346	2.3470	
0.5412	0.0000	2.4633	1.9062	20085.1128	2.3738	
0.5123	0.0000	2.5014	1.8505	18257.7969	2.2618	
0.5390	0.0000	2.5860	1.9260	26547.5322	2.2804	
0.4974	0.0000	2.4567	1.8012	12969.5480	2.2686	
0.4715	0.0000	2.5076	1.8907	27577.0014	2.3296	
0.4816	0.0000	2.4720	1.9240	19456.8730	2.2262	
0.5055	0.0000	2.4962	1.8792	19884.9800	2.3439	
0.5284	0.0000	2.4633	2.0348	14806.8556	2.3133	
0.5698	0.0000	2.3476	1.7394	11359.3838	2.2581	
0.5052	0.0000	2.4820	1.9320	31298.8484	2.3135	
0.5220	0.0000	2.5139	1.8769	37659.6397	2.3489	
0.4965	0.0000	2.4471	1.8597	17630.2459	2.3291	
0.5177	0.0000	2.5243	2.0037	21408.2149	2.2737	
0.5528	0.0000	2.4673	1.8368	16534.9086	2.2096	
0.5115	0.0000	2.3801	1.7886	22225.2111	2.2441	

Figura CA. Página de EXCELL con las simulaciones realizadas

RESULTADOS ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

Modelo probabilístico

RESULTADOS	Costes (€)	AVGs	AVACs
Alternativa 1	23.903 ± 558,418	2,49 ± 0,003	1,92 ± 0,002
Alternativa 2	20.415 ± 838,333	2,28 ± 0,003	1,39 ± 0,002
Diferencia	3.487 ± 381,136	0,20 ± 0,003	0,53 ± 0,002
RCEI (Alternativa 2 vs. 1)		C/AVG	C/AVAC
		18.807 ± 2.223	6.602 ± 716
% Dominado		35%	0%
% Coste-Efectivo		44%	79%
% Dominante		21%	21%

Figura CB. Resultados del modelo probabilístico con parámetros derivados de nuestro metaanálisis

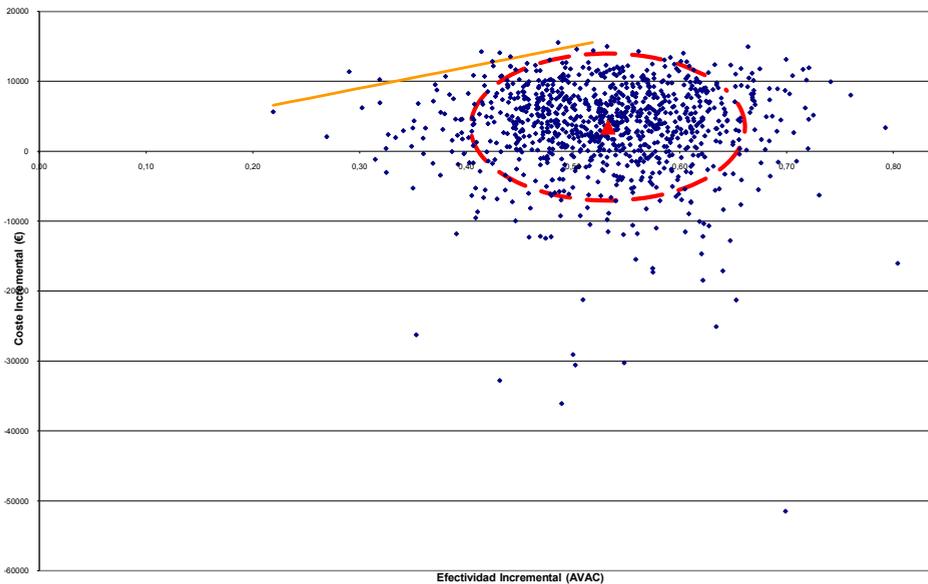


Figura CC. Plano coste-efectividad del modelo probabilístico con probabilidades dependientes de nuestro metaanálisis.

10.3. Recomendación GRADE

SPECT	single photon emission computed tomography
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
SVG	saphenous vein graft
SVR	surgical ventricular reconstruction
TIA	transient ischaemic attack
TVR	target vessel revascularization
UFH	unfractionated heparin
VD	vessel disease
VSD	ventricular septal defect
VT	ventricular tachycardia
ZES	zotarolimus-eluting stent

1. Preamble

Guidelines and Expert Consensus Documents summarize and evaluate all available evidence with the aim of assisting physicians in selecting the best management strategy for an individual patient suffering from a given condition, taking into account the impact on outcome and the risk–benefit ratio of diagnostic or therapeutic means. Guidelines are no substitutes for textbooks and their legal implications have been discussed previously. Guidelines and recommendations should help physicians to make decisions in their daily practice. However, the ultimate judgement regarding the care of an individual patient must be made by his/her responsible physician(s).

The recommendations for formulating and issuing ESC Guidelines and Expert Consensus Documents can be found on the ESC website (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>).

Members of this Task Force were selected by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) to represent all physicians involved with the medical and surgical care of patients with coronary artery

Table 1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Figura CF. Clases de recomendación y niveles de evidencia según el Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford.

Recommendation in patients with heart failure in New York Heart Association function class III/IV

Recommendation	Patient population	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
CRT-P/CRT-D is recommended to reduce morbidity and mortality ^d	NYHA function class III/IV LVEF ≤35%, QRS ≥120 ms, SR Optimal medical therapy Class IV patients should be ambulatory ^e	I	A	5–19

^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReferences.
^dReasonable expectation of survival with good functional status for >1 year for CRT-D. Patients with a secondary prevention indication for an ICD should receive a CRT-D.
^eNo admissions for HF during the last month and a reasonable expectation of survival >6 months.
 CRT = cardiac resynchronization therapy; CRT-P = CRT with pacemaker function; CRT-D = CRT with defibrillator function; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; SR = sinus rhythm.

Figura CG. Recomendación de la European Heart Association sobre la utilidad de la terapia TRC en el tratamiento de los pacientes con fallo cardiaco NYHA III-IV.

10.4. Discusión

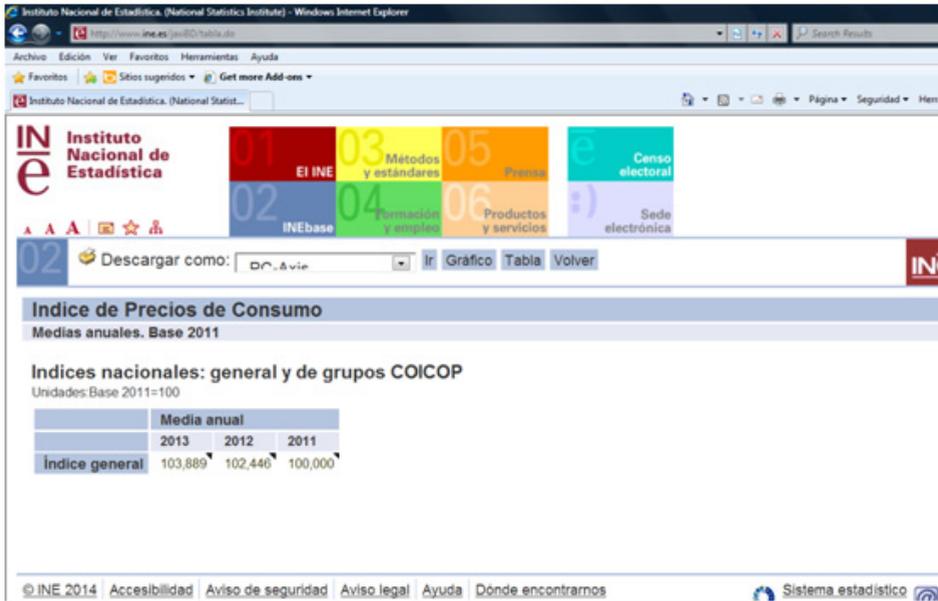


Figura CH. Variación del IPC de forma acumulada desde el año 2.011.

Fuente: INE

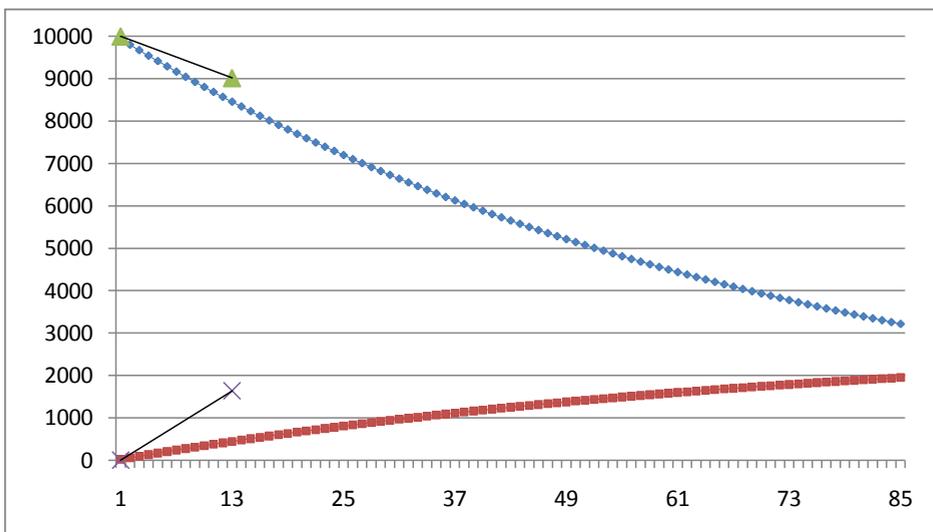


Figura CI. Curvas de supervivencia (azul) y reingreso hospitalario (rojo), con las estimaciones a 12 meses de supervivencia (verde) y reingreso (cruz) obtenidas del estudio European CRT Survey

10.5 Bibliografía restante

10.5.1 . Lista trabajos excluidos (observacionales, ensayos clínicos)

1. Abraham WT, León AR, St John Sutton MG, Keteyian SJ, Fieberg AM, Chinchoy E, Haas G. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J.* 2012 Nov;164(5):735-41.

Ensayo clínico aleatorizado de comparación de estimulación simultánea versus secuencial optimizada.

2. Achilli A, Peraldo C, Sassara M, Orazi S, Bianchi S, Laurenzi F, Donati R, Perego GB, Spampinato A, Valsecchi S, Denaro A, Puglisi A; SCART Study Investigators. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Dec;29 Suppl 2:S11-9.

Cohorte de N=133 pacientes con implante de TRC con seguimiento prospectivo

3. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, De Spirito S, Guerra R, Patruno N, Serra F. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and “narrow” QRS. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 17;42(12):2117-24.

Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con fallo cardiaco que han recibido TRC y con QRS ≥ 120 ms o < 120 ms, con datos funcionales y ecocardiográficos.

4. Achilli A, Turreni F, Gasparini M, Lunati M, Sassara M, Santini M, Landolina M, Padeletti L, Puglisi A, Bocchiardo M, Orazi S, Perego GB, Valsecchi S, Denaro. Efficacy of cardiac resynchronization therapy in very old patients: the InSync/InSync ICD Italian Registry. *Europace.* 2007 Sep;9(9):732-8.

Cohorte de pacientes de edad avanzada con implante de TRC (del registro italiano InSync/InSync ICD)

5. Adelstein EC, Saba S. Usefulness of baseline electrocardiographic QRS complex pattern to predict response to cardiac resynchronization. *Am J Cardiol.*

2009 Jan 15;103(2):238-42.

Serie retrospectiva de pacientes con implantes de DAI de una institución, con evaluación de la respuesta en función de la presencia de alteraciones basales de la repolarización

6. Alonso C, Leclercq C, d'Allonnes FR, Pavin D, Victor F, Mabo P, Daubert JC. Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: technical aspects. *Heart*. 2001 Oct;86(4):405-10.

Serie retrospectiva de 6 años de pacientes con implante de TRC en un hospital francés

7. Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, de Place C, Pavin D, Carré F, Mabo P, Daubert JC. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1999 Dec 15;84(12):1417-21.

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con implante de TRC, y evaluación de 2 grupos: los respondedores y los no respondedores a TRC.

8. Ammann P, Kiencke S, Schaer B, Cron TA, Sticherling C, Huldi C, Linka A, Buser P, Pfisterer M, Osswald S. Cardiac resynchronization in severe heart failure and left bundle branch block: a single center experience. *Swiss Med Wkly*. 2004 May 15;134(19-20):277-82.

Serie de casos de un centro suizo de pacientes con implante de TRC

9. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, Lamp B, Klersy C, Curnis A, Fantoni C, Gronda E, Vogt J; Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007 Jan 15;99(2):232-8.

Resultados del estudio multicéntrico observacional MILOS

10. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure*

(PATH-CHF) Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999 Jun 15;99(23):2993-3001.

Pequeño estudio (N=25) de cohortes con evaluación de efectividad de la TRC con resultados clínicos y ecocardiográficos

11. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol*. 1999 Mar 11;83(5B):130D-135D.

PATH-CHF: ensayo clínico cruzado, pacientes aleatorizados a estimulación biventricular versus univentricular –mayoritariamente VI-. No separa los datos de los enfermos estimulados exclusivamente desde VD.

12. Bai R, Di Biase L, Elayi C, Ching CK, Barrett C, Philipps K, Lim P, Patel D, Callahan T, Martin DO, Arruda M, Schweikert RA, Saliba WI, Wilkoff B, Natale A. Mortality of heart failure patients after cardiac resynchronization therapy: identification of predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Dec;19(12):1259-65.

Serie de casos consecutivos, pacientes a los que se les implantó un dispositivo TRC o TRC+DAI. Seguimiento y valoración de mortalidad, con búsqueda de factores predictores de respuesta.

13. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, Robles De Medina EO, Bredée JJ. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000 Jun;4(2):395-404.

Estudio de cohorte pequeño (N=12) con evaluación antes – después del implante del dispositivo TRC

14. Bank AJ, Kaufman CL, Kelly AS, Burns KV, Adler SW, Rector TS, Goldsmith SR, Olivari MT, Tang C, Nelson L, Metzger A; PROMISE-CRT Investigators. Results of the Prospective Minnesota Study of ECHO/TDI in Cardiac Resynchronization Therapy (PROMISE-CRT) study. *J Card Fail*. 2009 Jun;15(5):401-9.

Cohorte multicéntrica de pacientes en fibrilación auricular sometidos a

implante de TRC

15. Bänsch D, Steffgen F, Grönefeld G, Wolpert C, Böcker D, Mletzko RU, Schöls W, Seidl K, Piel M, Ouyang F, Hohnloser SH, Kuck KH. The 1+1 trial: a prospective trial of a dual- versus a single-chamber implantable defibrillator in patients with slow ventricular tachycardias. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1022-9.

Ensayo aleatorizado de comparación de DAI monocameral versus bicameral

16. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1834-40.

Serie de 84 pacientes con controles ecocardiográficos antes y tras el implante de TRC, y valoración de pacientes respondedores y no respondedores.

17. Bhattacharya S, Abebe K, Simon M, Saba S, Adelstein E. Role of cardiac resynchronization in end-stage heart failure patients requiring inotrope therapy. *J Card Fail*. 2010 Dec;16(12):931-7.

Estudio observacional retrospectivo, todos los pacientes han recibido dispositivo TRC, y se comparan los enfermos que nunca han recibido inotropos frente a los que sí.

18. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, Stukenborg GJ. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation*. 2010 Nov 16;122(20):2022-30.

Revisión de pacientes con implante de TRC en el sistema MEDICARE de los años 2005 y 2006, con descripción de variables evolutivas.

19. Bildirici U, Vural A, Agacdiken A, Sahin T, Celikyurt U, Kiliç T, Ural D. Comparison of the effects of left vs. right ventricular pacing on left ventricular remodelling. *Europace*. 2008 Dec;10(12):1387-91.

Estudio no aleatorizado de pacientes con bradicardia sintomática por disfunción del nodo sinusal o nodo AV con indicación estándar de marcapasos definitivo, FE 35-50%, QRS < 120 ms. Implante de MP con electrodo en VI versus VD.

20. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, Boersma E, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 5;48(11):2243-50.

Estudio observacional de pacientes consecutivos con implante de dispositivo TRC, y comparación de cohorte de QRS ancho versus cohorte de QRS estrecho, con valores de asincronía ecocardiográfica y datos clínicos.

21. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Bax JJ. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients <70 versus > or =70 years of age. *Am J Cardiol.* 2005 Aug 1;96(3):420-2.

Pacientes consecutivos con implante de TRC, comparación de cohorte < 70 años y de otra cohorte >= 70 años con valores ecocardiográficos y valoración de la supervivencia

22. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Garrigue S, Sanders P, Roudaut R, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J. Biventricular pacing and left ventricular pacing in heart failure: similar hemodynamic improvement despite marked electromechanical differences. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004 Dec;15(12):1342-7.

Estudio observacional de valoración ecocardiográfica de pacientes pre y tras el implante de dispositivos de TRC biventriculares y en VI

23. Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Biffi M, Santini M, Padeletti L, Molon G, Botto G, De Santo T, Valsecchi S; InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with valvular heart disease: comparison with patients affected by ischaemic heart disease or dilated cardiomyopathy. *The InSync/InSync ICD Italian Registry.* *Eur Heart J.* 2009 Sep;30(18):2275-83.

InSync/InSync ICD Italian Registry: cohorte de pacientes italianos a los que se les ha implantado un dispositivo DAI (con o sin TRC)

24. Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, Lozano IF, Ansalone G, Biffi M, Boulogne E, Leclercq C; B-LEFT HF study group. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular

stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J.* 2010 Jun;159(6):1052-1058.

Ensayo clínico de comparación de 2 tipos de TRC, biventricular versus VI.
25. Botto GL, Boriani G, Favale S, Landolina M, Molon G, Tondo C, Biffi M, Grandinetti G, De Filippo P, Raciti G, Padeletti L. Treatment of atrial fibrillation with a dual defibrillator in heart failure patients (TRADE HF): protocol for a randomized clinical trial. *Trials.* 2011 Feb 15;12:44.

Ensayo clínico con implante de dispositivo TRC + DAI + capacidad terapias eléctricas auriculares; compara manejo médico frente a tratamiento eléctrico de arritmias auriculares

26. Braun MU, Rauwolf T, Zerm T, Schulze M, Schnabel A, Strasser RH. Long term biventricular resynchronisation therapy in advanced heart failure: effect on neurohormones. *Heart.* 2005 May; 91(5): 601-5.

Seguimiento observacional de pacientes con fallo cardiaco NYHA III-IV FEVI<35% y con TMO o TRC (no aleatorizado), con mejoría de NYHA y consumo O2 en el grupo TRC.

27. Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Rydén L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail.* 2000 Dec;2(4):399-406.

Estudio de pequeña cohorte (N=16) de pacientes con dispositivo TRC con evaluación de los pacientes antes PRE – POST implante del dispositivo.

28. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, Balta O, Diem BH, Bakker P, Sack S, Auricchio A, Pochet T, Salo R; Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group; Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002 Jan;143(1):34-44.

Serie de casos con implante de TRC y medidas ecocardiográficas

29. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorni MG, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquarone S. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic

paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation*. 1997 Oct 21;96(8):2617-24.

Ensayo clínico con aleatorización a ablación del nodo AV e implante de marcapasos bicameral DDDR con cambio de modo versus tratamiento farmacológico en pacientes con fibrilación auricular paroxística con mala tolerancia clínica. No se cita el implante de dispositivo TRC

30. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorni MG, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquarone S. Prospective, randomized study of atrioventricular ablation and mode-switching, dual chamber pacemaker implantation versus medical therapy in drug-resistant paroxysmal atrial fibrillation. The PAF study. *Paroxysmal Atrial Fibrillation. Europace*. 1999 Jan;1(1):15-9.

Ensayo clínico con un planteamiento similar a los previos, con menor número de pacientes y menor seguimiento que el trabajo de Brignole de 1998.

31. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Bottoni N, Bollini R, Lolli G, Oddone D, Gaggioli G. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol*. 1994 Aug 1;74(3):242-6.

Ensayo clínico pequeño (N= 23) con fibrilación auricular paroxística sintomática, y que se aleatorizan a ablación del nodo AV con implante de marcapasos VVI versus tratamiento farmacológico e implante de VVI.

32. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, Lolli G. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):953-60.

Parece una ampliación del trabajo de Brignole 1997, con mayor número de pacientes y mayor seguimiento medio.

33. Bruch C, Bruch C, Sindermann J, Breithardt G, Gradaus R. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator. *Europace*. 2007 Aug;9(8):681-6.

Estudio observacional prospectivo de pacientes a los que se somete a implante de DAI, con distinto grado de disfunción renal, con evaluación del pronóstico vital según esta y otras variables.

34. Buck S, Rienstra M, Maass AH, Nieuwland W, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation: importance of new-onset atrial fibrillation and total atrial conduction time. *Europace*. 2008 May;10(5):558-65.

Serie de casos con implante de TRC se valora la relación de la presencia de fibrilación auricular (previa o de reciente inicio) con la respuesta clínica positiva a la TRC

35. Cabrera-Bueno F, Peña-Hernández J, Fernández-Pastor J, Barrera-Cordero A, García-Pinilla JM, Gómez-Doblas JJ, Alzueta-Rodríguez J, de Teresa-Galván E. [Benefits of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation who have not undergone atrioventricular node ablation]. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Apr;61(4):422-5.

Cohorte retrospectiva de pacientes sometidos a implante de dispositivo TRC sin ablación del nodo AV, con valoración de datos clínicos y ecocardiográficos

36. Carlsson J, Schulte B, Erdogan A, Sperzel J, Güttler N, Schwarz T, Pitschner HF, Neuzner J. Prospective randomized comparison of two defibrillation safety margins in unipolar, active pectoral defibrillator therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Feb;26(2 Pt 1):613-8.

Ensayo clínico sobre la eficacia de 2 márgenes de seguridad de descarga de energía en DAI implantados vía subpectoral

37. Castel MA, Magnani S, Mont L, Roig E, Tamborero D, Méndez-Zurita F, Femenia JF, Tolosana JM, Pérez-Villa F, Brugada J. Survival in New York Heart Association class IV heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy compared with patients on optimal pharmacological treatment. *Europace*. 2010 Aug;12(8):1136-40.

Estudio de casos y controles, con pacientes tratados con TRC N=40 con estadio funcional NYHA IV “cruzados” con pacientes controles de características similares excepto en que reciben tratamiento medicamentoso óptimo, con

mejores datos clínicos en el grupo TRC.

38. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, Mugica J. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Nov;19(11 Pt 2):1748-57.

Serie de casos (N=8) con implante de 3 electrodos (ápex VD, tracto salida VD, VI) y estimulación en varios modos, estudio exploratorio

39. Cha YM, Rea RF, Wang M, Shen WK, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Espinosa RE, Hodge DO, Hayes DL, Redfield MM. Response to cardiac resynchronization therapy predicts survival in heart failure: a single-center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007 Sep;18(10):1015-9.

Estudio observacional de 1 solo hospital, con descripción clínica y ecocardiográfica de pacientes con implante de dispositivo TRC

40. Chan PS, Chow T, Kereiakes D, Schloss EJ, Waller T, Eagle K, Hayward RA, Vijan S. Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in patients with ischemic heart disease and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med.* 2006 Nov 13;166(20):2228-33.

Estudio observacional, cohorte multicéntrica de pacientes con comorbilidad cardiaca, comparando con regresión de Cox la supervivencia de pacientes con y sin implante de DAI

41. Chan PS, Hayward RA. Mortality reduction by implantable cardioverter-defibrillators in high-risk patients with heart failure, ischemic heart disease, and new-onset ventricular arrhythmia: an effectiveness study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 May 3;45(9):1474-81.

Estudio observacional retrospectivo de una gran base de datos, con comparación de pacientes con comorbilidad cardiaca con implante y sin implante de DAI.

42. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Chronic renal insufficiency is an independent predictor of mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007 Mar;30(3):371-6.

Estudio observacional de pacientes con implante de DAI, y valoración de la relación de mortalidad en esos pacientes con la presencia y grado de insuficiencia

renal crónica

43. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2608-16.

Estudio observacional, todos los pacientes recibieron TRC, se realizaron medidas ecocardiográficas, se valoró con ellas el grado de predicción de respuesta a la TRC.

44. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1297-302.

Ensayo clínico sobre la eficacia de DAI frente a tratamiento con amiodarona en pacientes recuperados de una taquicardia / fibrilación ventricular o con un síncope no monitorizado pero presumiblemente arritmogénico

45. Cuculich PS, Sánchez JM, Kerzner R, Greenberg SL, Sengupta J, Chen J, Faddis MN, Gleva MJ, Smith TW, Lindsay BD. Poor prognosis for patients with chronic kidney disease despite ICD therapy for the primary prevention of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Feb;30(2):207-13.

Trabajo observacional retrospectivo sobre la eficacia del dispositivo DAI en una cohorte de pacientes, valorando la gravedad del fallo renal como factor pronóstico

46. Curtis AB, Yancy CW, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, McBride ML, Mehra MR, Oconnor CM, Reynolds D, Walsh MN, Fonarow GC. Cardiac resynchronization therapy utilization for heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J*. 2009 Dec;158(6): 956-64.

Estudio de cohortes prospectivo para valorar la adherencia a las guías clínicas en el implante de dispositivos TRC en pacientes con fallo VI

47. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A, Mugica J, Mabo P, Cazeau S. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 Jan;21(1

Pt 2):239-45.

Estudio descriptivo de la experiencia inicial de implante de dispositivos de TRC transvenosos hasta seno coronario

48. De Lurgio DB, Foster E, Higginbotham MB, Larntz K, Saxon LA. A comparison of cardiac resynchronization by sequential biventricular pacing and left ventricular pacing to simultaneous biventricular pacing: rationale and design of the DECREASE-HF clinical trial. *J Card Fail.* 2005 Apr;11(3):233-9.

Ensayo clínico de comparación de 3 tipos de TRC: pacing VI, pacing biventricular simultáneo y pacing biventricular simultáneo.

49. De Martino G, Sanna T, Dello Russo A, Pelargonio G, Messano L, Ierardi C, Gabrielli D, Parisi Q, Zecchi P, Bellocchi F, Crea F. A randomized comparison of alternative techniques to achieve coronary sinus cannulation during biventricular implantation procedures. *J Interv Card Electrophysiol.* 2004 Jun;10(3):227-30.

Estudio aleatorizado para evaluar el éxito de 2 técnicas distintas de acceso al seno coronario en el implante de dispositivos TRC

50. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Raisakis K, Kaoukis A, Driva M, Panagopoulou V, Ntzouvara O, Theodorakis A, Toutouzas K, Pyrgakis V, Stefanadis C. Differential effect of biventricular and right ventricular DDD pacing on coronary flow reserve in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Nov;21(11):1233-9.

Estudio de intervención, no aleatorizado, pacientes con implante de TRC sin respuesta positiva y que se programaron en pacing VD comparado con pacientes receptores de TRC con buena respuesta, medidas de reserva de flujo coronario.

51. Deisenhofer I, Kolb C, Ndrepepa G, Schreieck J, Karch M, Schmieder S, Zrenner B, Schmitt C. Do current dual chamber cardioverter defibrillators have advantages over conventional single chamber cardioverter defibrillators in reducing inappropriate therapies? A randomized, prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001 Feb;12(2):134-42.

Ensayo aleatorizado de comparación de DAI mono versus bicameral

52. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR, Beukema

WP, van Hemel NM. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol.* 2007 May 1;99(9):1252-7.

Estudio prospectivo de N=263 pacientes sometidos al implante de un dispositivo TRC, con datos ecocardiográficos y clínicos.

53. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Nicastia DM, Elvan A, Misier AR, Beukema W. Sustained benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007 Mar;18(3):298-302.

Estudio observacional de N=130 pacientes consecutivos con implante de dispositivo TRC

54. Díaz-Infante E, Berruezo A, Mont L, Osorio P, García-Morán E, Marigliano A, Sitges M, Azqueta M, Paré C, Muxí A, Paredes P, Fosch X, Ninot S, Roig E, Brugada J. [Predictors of lack of clinical improvement at mid-term follow-up with cardiac resynchronization therapy]. *Rev Esp Cardiol.* 2004 Apr;57(4):306-12.

Estudio observacional, cohorte de pacientes (N=63) a los que se les ha implantado un TRC biventricular, pacomparación PRE-POST

55. Dixit NK, Vazquez LD, Cross NJ, Kuhl EA, Serber ER, Kovacs A, Dede DE, Conti JB, Sears SF. Cardiac resynchronization therapy: a pilot study examining cognitive change in patients before and after treatment. *Clin Cardiol.* 2010 Feb;33(2):84-8.

Estudio de tipo serie de casos corta (N=20) en los que se valora los cambios en la función cognitiva en pacientes con TRC antes y después del implante.

56. Dixon LJ, Murtagh JG, Richardson SG, Chew EW. Reduction in hospitalization rates following cardiac resynchronisation therapy in cardiac failure: experience from a single centre. *Europace.* 2004 Nov;6(6):586-9.

Estudio observacional, de evaluación de pacientes pre y tras el implante de dispositivo TRC, con valoración entre otros datos de las estancias hospitalarias.

57. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, Lancaster S, Schron E. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left

ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (4): 1090 – 5.

Ensayo clínico aleatorizado con tratamiento con medicación antiarrítmica versus DAI para prevención secundaria de arritmias ventriculares graves.

58. Donahue T, Niazi I, Leon A, Stucky M, Herrmann K; ESTEEM-CRT Investigators. Acute and chronic response to CRT in narrow QRS patients. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012 Apr;5(2):232-41.

Estudio observacional de único brazo, no cegado, para evaluar los efectos hemodinámicas, clínicos y estructurales de la TRC en pacientes con TRC y QRS estrecho.

59. Dong K, Shen WK, Powell BD, Dong YX, Rea RF, Friedman PA, Hodge DO, Wiste HJ, Webster T, Hayes DL, Cha YM. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010 Sep;7(9):1240-5.

Estudio de cohortes, de pacientes con fallo cardiaco, fibrilación auricular e implante de dispositivo TRC, a los que se les realiza ablación del nodo AV o se lleva a cabo una estrategia farmacológica de control de la frecuencia cardiaca.

60. Dorian P, Philippon F, Thibault B, Kimber S, Sterns L, Greene M, Newman D, Gelaznikas R, Barr A; ASTRID Investigators. Randomized controlled study of detection enhancements versus rate-only detection to prevent inappropriate therapy in a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2004 Nov;1(5):540-7.

Ensayo algoritmo con 2 algoritmos de detección / diagnóstico diferencial de taquicardia ventricular versus supraventricular.

61. Duchna HW, Orth M, Karschuck P, Schultze-Werninghaus G, Lawo T. [Acute effects of cardiac resynchronization therapy on breathing during sleep in patients with severe chronic heart failure--a pilot study]. *Pneumologie*. 2008 Apr;62(4):189-95.

Estudio observacional de 16 pacientes consecutivos con trastornos del sueño y fallo cardiaco grave a los que se les implanta un dispositivo de TRC.

62. Dzemali O, Bakhtiary F, Dogan S, Wittlinger T, Moritz A, Kleine P. Perioperative biventricular pacing leads to improvement of hemodynamics in patients with reduced left-ventricular function--interim results. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Dec;29(12):1341-5.

Serie de casos de pacientes con postoperatorio de cirugía cardíaca abierta, con reducida FEVI previa, e implante de TRC epicárdica, con monitorización hemodinámica durante 24 horas tras la cirugía

63. Eberhardt F, Heringlake M, Massalme MS, Dyllus A, Misfeld M, Sievers HH, Wiegand UK, Hanke T. The effect of biventricular pacing after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized trial of different pacing modes in patients with reduced left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Jun;137(6):1461-7.

Ensayo clínico, pacientes en el postquirúrgico precoz de cirugía de bypass aortocoronario (primeras 96 horas), aleatorización a estimulación con marcapasos DDD+Biventricular, DDD-tracto de salida VD o en AAI.

64. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, Pavri BB. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm.* 2005 Jun;2(6):611-5.

Estudio observacional, resultados agregados descriptivos de pacientes con implante de TRC según la presencia de bloqueo de rama previo de los estudios MIRACLE y CONTAK-CD

65. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernández Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, Lemke B, Singh JP, Spinale FG, Van Eyk JE, Whitehill J, Weiner S, Bedi M, Rapkin J, Stein KM. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010 Dec 21;122(25):2660-8.

Ensayo clínico de comparación de tipos distintos de optimización del retraso AV en pacientes con TRC (retraso AV fijo, retraso AV optimizado por

ecocardiografía, y retraso AV según el algoritmo SmartDelay).

66. Ermis C, Lurie KG, Zhu AX, Collins J, Vanheel L, Sakaguchi S, Lu F, Pham S, Benditt DG. Biventricular implantable cardioverter defibrillators improve survival compared with biventricular pacing alone in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Aug;15(8):862-6.

Estudio observacional prospectivo no aleatorizado, de comparación de 2 grupos que reciben TRC y TRC+DAI.

67. Ermis C, Seutter R, Zhu AX, Benditt LC, VanHeel L, Sakaguchi S, Lurie KG, Lu F, Benditt DG. Impact of upgrade to cardiac resynchronization therapy on ventricular arrhythmia frequency in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 20;46(12):2258-63.

Serie de 18 pacientes, con actualización-“mejora” de DAI a DAI+TRC con manejo estadístico antes-después, registro sobre todo del número de eventos arrítmicos.

68. Evonich RF, Stephens JC, Merhi W, Dukkipati S, Tepe N, Shannon F, Altshuler J, Sakwa M, Bassett J, Hanson E, Boura J, O’Neill WW, Haines DE. The role of temporary biventricular pacing in the cardiac surgical patient with severely reduced left ventricular systolic function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Oct;136(4):915-21.

Estudio aleatorizado, N=40, estimulación atrio-ventricular o biventricular en pacientes sometidos a cirugía cardíaca durante el periodo intraoperatorio; medidas de variables ecocardiográficas.

69. Ferreira AM, Adragão P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, Santos E, Silva JA. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*. 2008 Jul;10(7):809-15.

Estudio comparativo retrospectivo de 3 grupos pacientes con fallo cardíaco sometidos a TRC: en ritmo sinusal, en fibrilación auricular sin ablación del nodo AV, y en fibrilación auricular con ablación.

70. Flevari P, Theodorakis G, Paraskevaidis I, Kolokathis F, Kostopoulou A,

Leftheriotis D, Kroupis C, Livanis E, Kremastinos DT. Coronary and peripheral blood flow changes following biventricular pacing and their relation to heart failure improvement. *Europace*. 2006 Jan;8(1):44-50.

Serie corta de pacientes (N=25) con evaluación del flujo sanguíneo coronario y de moléculas de adhesión endotelial.

71. Foley PW, Chalil S, Khadjooi K, Irwin N, Smith RE, Leyva F. Left ventricular reverse remodelling, long-term clinical outcome, and mode of death after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jan;13(1):43-51.

Serie de casos (N=322) en que evalúan remodelado inverso y su relación con factores pronósticos.

72. Foley PW, Chalil S, Khadjooi K, Smith RE, Frenneaux MP, Leyva F. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in octogenarians: a comparative study with a younger population. *Europace*. 2008 Nov;10(11):1302-7.

Estudio observacional de cohortes, comparación grupo de pacientes con TRC \geq 80 años frente a pacientes con TRC y $<$ 80 años con evaluación clínica y datos ecocardiográficos.

73. Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, Acosta H, Kessler D, Munger TM, Kavesh NG, Wood M, Daoud E, Massumi A, Schuger C, Shorofsky S, Wilkoff B, Glikson M. Dual-chamber versus single-chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: the detect supraventricular tachycardia study. *Circulation*. 2006 Jun 27;113(25):2871-9.

Ensayo clínico de comparación de DAI monocameral versus bicameral

74. Fröhlich G, Steffel J, Hürlimann D, Enseleit F, Lüscher TF, Ruschitzka F, Abraham WT, Holzmeister J. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(12):1477-85.

Estudio de cohortes en pacientes conimplante de TRC primario versus implante secundario tras “actualización”/“mejora” desde marcapasos definitivo VD a biventricular.

75. Fung JW, Yip GW, Zhang Q, Fang F, Chan JY, Li CM, Wu LW, Chan

GC, Chan HC, Yu CM. Improvement of left atrial function is associated with lower incidence of atrial fibrillation and mortality after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2008 Jun;5(6):780-6.

Cohorte de pacientes con implante de TRC, N=95, con evaluación ecocardiográfica.

76. Fung JW, Zhang Q, Yip GW, Chan JY, Chan HC, Yu CM. Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with moderate left ventricular systolic dysfunction and wide QRS complex: a prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Dec;17(12):1288-92.

Serie de casos prospectiva. 15 pacientes sometidos a TRC comparados con 30 controles.

77. Gaita F, Bocchiardo M, Porciani MC, Vivalda L, Colella A, Di Donna P, Capón D, Bruzzone M, Padeletti L. Should stimulation therapy for congestive heart failure be combined with defibrillation backup? *Am J Cardiol*. 2000 Nov 2;86(9A):165K-158K.

Estudio observacional de cohortes de pacientes con implante de TRC y de TRC+DAI, con comparación de eventos clínicos y datos ecocardiográficos.

78. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a prospective hemodynamic study. *Card Electrophysiol Rev*. 2003 Dec;7(4):315-24.

79. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jaïs P, Kobeissi A, Gaggini G, Haïssaguerre M, Clementy J. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: prospective haemodynamic study. *Heart*. 2002 Jun;87(6):529-34.

Ensayo clínico cruzado pequeño (N = 13) con comparación de pacing biventricular versus pacing VI en pacientes con fibrilación auricular crónica.

80. Gasparini M, Anselme F, Clementy J, Santini M, Martínez-Ferrer J, De Santo T, Santi E, Schwab JO; ADVANCE CRT-D Investigators. BIVentricular versus right ventricular antitachycardia pacing to terminate ventricular tachyarrhythmias in patients receiving cardiac resynchronization therapy: the

ADVANCE CRT-D Trial. *Am Heart J.* 2010 Jun;159(6):1116-1123.

Ensayo clínico con 2 ramas de tratamiento con CRT-DAI con 2 formas de configuración de marcapos antitaquicardia (biventricular versus VD)

81. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C; Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008 Jul;29(13):1644-52.

Estudio de cohortes, implante de TRC con ablación del nodo AV en pacientes con FA permanente.

82. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, Pini D, Ceriotti C, Gronda E, Klersy C, Fratini S, Klein HH. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 15;48(4):734-43.

Estudio de cohortes prospectivo de pacientes con fallo cardiaco y fibrilación auricular, con ablación del nodo AV versus control medicamentoso de frecuencia cardiaca, con evaluación ecocardiográfica y clínica.

83. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, Signorelli S, Passardi M, Klersy C; BELIEVE Investigators. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J.* 2006 Jul; 152(1): 155.e1-7.

Comparación de dispositivos con función TRC+DAI con electrodos en VI versus biventricular

84. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Faletta F, Marchesina UL, Mangiavacchi M, Klersy C, Gronda E. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jan;26(1 Pt 2):175-80.

Estudio observacional, serie de N=158 pacientes con implante de dispositivo TRC, con comparaciones de pacientes con cardiopatía isquémica basal versus otras causas

85. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Marconi M, Genovese L, Faletra F, Simonini S, Klersy C, Coates R, Gronda E. Beneficial effects of biventricular pacing in patients with a “narrow” QRS. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jan;26(1 Pt 2):169-74.

Estudio observacional retrospectivo de pacientes sometidos a implante de TRC, comparando pacientes con QRS “ancho” (120-150 ms) versus más ancho (> 150 ms).

86. Gasparini M, Menozzi C, Proclemer A, Landolina M, Iacopino S, Carboni A, Lombardo E, Regoli F, Biffi M, Burrone V, Denaro A, Boriani G. A simplified biventricular defibrillator with fixed long detection intervals reduces implantable cardioverter defibrillator (ICD) interventions and heart failure hospitalizations in patients with non-ischaemic cardiomyopathy implanted for primary prevention: the RELEVANT [Role of long dEtection window programming in patients with LEft Ventricular dysfunction, Non-ischemic eTiology in primary prevention treated with a biventricular ICD] study. *Eur Heart J.* 2009 Nov;30(22):2758-67.

Estudio multicéntrico, controlado, no aleatorizado, observacional, para evaluar el papel de los dispositivos TRC+DAI en el fallo cardiaco no isquémico con objetivo de prevención primaria, se evaluaron 2 programaciones antitaquicardia, una de ellas la programación “long detection window”.

87. Gasparini M, Regoli F, Galimberti P, Ceriotti C, Bonadies M, Mangiavacchi M, Andreuzzi B, Bragato R, Pini D, Klersy C, Gronda E. Three years of cardiac resynchronization therapy: could superior benefits be obtained in patients with heart failure and narrow QRS? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007 Jan;30 Suppl 1:S34-9.

Estudio observacional de pacientes a los que se les implanta TRC con evaluación de resultados clínicos

88. Gold MR, Hedayati A, Alaeddini J, Payne JP, Bailin S, Sturdivant JJ, Pradhan S, Oza AL. Temporal stability of defibrillation thresholds with cardiac

resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2011 Jul;8(7):1008-13.

Serie de N=54 pacientes a los que se les implanta TRC + DAI, con valoración de la evolución del umbral de desfibrilación a lo largo de 6 meses.

89. Gold MR, Niazi I, Giudici M, Leman RB, Sturdivant JL, Kim MH, Yu Y. A prospective, randomized comparison of the acute hemodynamic effects of biventricular and left ventricular pacing with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2011 May;8(5):685-91.

Estudio aleatorizado pequeño (N=28) en que a los pacientes se les implantan 2 tipos de dispositivo TRC (VI y biventricular) y valora el efecto de la sobreestimulación auricular y la optimización del intervalo AV.

90. Gold MR, Yu Y, Singh JP, Stein KM, Birgersdotter-Green U, Meyer TE, Seth M, Ellenbogen KA. The effect of left ventricular electrical delay on AV optimization for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2013 Mar 14.

Subestudio de este trabajo, para valorar si el intervalo QLV logrado se asocia a optimización auriculoventricular.

91. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail*. 2002 Jun;4(3):311-20.

Serie de casos, registro de N=104 casos sometidos a implante de TRC en fallo cardiaco avanzado.

92. Gras D, Mabo P, Tang T, Luttikuis O, Chatoor R, Pedersen AK, Tscheliessnigg HH, Deharo JC, Puglisi A, Silvestre J, Kimber S, Ross H, Ravazzi A, Paul V, Skehan D. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 Nov;21(11 Pt 2):2249-55.

Serie de casos observacional, pacientes con implante de dispositivos TRC, con medidas de clase funcional NYHA, escala Minnesota, etc.

93. Greenberg JM, Leon AR, Book WM, Hott BJ, DeLurgio DB, Langberg JJ, Smith AL. Benefits of cardiac resynchronization therapy in outpatients with indicators for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2003

Oct;22(10):1134-40.

Serie de casos retrospectivo, N=34, todos los pacientes recibieron TRC, con la intención de retrasar o evitar el trasplante cardiaco.

94. Grosu A, Senni M, Iacovoni A, Gori M, Cantù F, Bisetti S, De Santo T, De Luca A, Gavazzi A. Cardiac resynchronization in combination with beta blocker treatment in advanced chronic heart failure (CARIBE-HF): the results of the CARIBE-HF study. *Acta Cardiol.* 2011 Oct;66(5):573-80.

Estudio prospectivo observacional de pacientes con tratamiento médico óptimo y dosis plenas de carvedilol; a aquellos con FEVI<35%, NYHA III-IV, y QRS \geq 120 ms se les implanta dispositivo TRC.

95. Hamdan MH, Freedman RA, Gilbert EM, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Page RL. Atrioventricular junction ablation followed by resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation (AVERT-AF) study design. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Oct;29(10):1081-8.

Ensayo clínico que aleatoriza a los pacientes con FA sintomática y FEVI \leq 35% a recibir tratamiento médico óptimo versus ablación del nAV con implante de un dispositivo TRC+DAI. Esta publicación es de material y métodos.

96. Hay I, Melenovsky V, Fetis BJ, Judge DP, Kramer A, Spinelli J, Reister C, Kass DA, Berger RD. Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block. *Circulation.* 2004 Nov 30; 110 (22): 3404-10.

Pequeña serie de casos (N=9) de enfermos sometidos a TRC con fallo cardiaco, fibrilación auricular crónica y bloqueo del nodo AV.

97. Herweg B, Ilercil A, Cutro R, Dewhurst R, Krishnan S, Weston M, Barold SS. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage inotrope-dependent class IV heart failure. *Am J Cardiol.* 2007 Jul 1;100(1):90-3.

Serie de 10 pacientes con fallo cardiaco NYHA IV dependiente de inotrópicos a los que se les implantan dispositivos TRC + DAI.

98. Higuchi K, Toyama T, Tada H, Naito S, Ohshima S, Kurabayashi M. Usefulness of biventricular pacing to improve cardiac symptoms, exercise capacity and sympathetic nerve activity in patients with moderate to severe

chronic heart failure. *Circ J.* 2006 Jun;70(6):703-9.

Serie de casos a los que se les implanta (a todos) dispositivo TRC, realiza una valoración de hallazgos ecocardiográficos y su utilidad diagnóstica – pronóstica a la hora de prever la respuesta a la TRC

99. Hreybe H, Razak E, Saba S. Effect of end-stage renal failure and hemodialysis on mortality rates in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007 Sep;30(9):1091-5.

Trabajo observacional retrospectivo en pacientes con implante de DAI, y valoración de la relación de mortalidad con el grado de fallo renal previo

100. Inage T, Yoshida T, Hiraki T, Ohe M, Takeuchi T, Nagamoto Y, Fukuda Y, Gondo T, Imaizumi T. Chronic cardiac resynchronization therapy reverses cardiac remodelling and improves invasive haemodynamics of patients with severe heart failure on optimal medical treatment. *Europace.* 2008 Mar;10(3):379-83.

Estudio observacional, de cohorte de pacientes con fallo cardiaco NYHA III-IV con FEVI<35%, con medidas ecocardiográficas y funcionales en una comparación PRE / POST

101. Izutani H, Quan KJ, Biblo LA, Gill IS. Biventricular pacing for congestive heart failure: early experience in surgical epicardial versus coronary sinus lead placement. *Heart Surg Forum.* 2002;6(1):E1-6

Estudio observacional inicial, no aleatorizado, de comparación de pacientes con implante de TRC vía transvenosa versus epicárdica

102. Kara T, Novak M, Nykodym J, Bybee KA, Meluzin J, Orban M, Novakova Z, Lipoldova J, Hayes DL, Soucek M, Vitovec J, Somers VK. Short-term effects of cardiac resynchronization therapy on sleep-disordered breathing in patients with systolic heart failure. *Chest.* 2008 Jul;134(1):87-93.

Serie de casos corta (N=12) sobre la respuesta polisomnográfica de la TRC en pacientes con trastornos de desorden del sueño.

103. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, Anthony J, Smith RE, Frenneaux MP, Leyva F. Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2008 Jul; 94(7): 879-83.

Estudio observacional prospectivo, serie de casos consecutivos (N=295), pacientes con fallo cardíaco con implante de TRC sin ablación del nodo AV, con comparación de eventos clínicos. Un 27% de pacientes tiene FA.

104. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elvik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 24;59(17):1509-18.

Ensayo clínico en pacientes con TRC, se aleatorizan a colocación del electrodo VI "a ciegas" versus optimización con pruebas de imagen.

105. Kiès P, Bax JJ, Molhoek SG, Bleeker GB, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2005 Jul 1;96(1):108-11.

Serie de casos de pacientes a los que se les implanta un dispositivo TRC, con análisis de subgrupos posterior en función de tener diabetes mellitus o no.

106. Knaapen P, van Campen LM, de Cock CC, Götte MJ, Visser CA, Lammertsma AA, Visser FC. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial perfusion reserve. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):646-51.

Estudio observacional, cohorte de pacientes con implante de TRC con evaluación del flujo sanguíneo miocárdico regional

107. Kolb C, Tzeis S, Sturmer M, Babuty D, Schwab JO, Mantovani G, Janko S, Aimé E, Ocklenburg R, Sick P. Rationale and design of the OPTION study: optimal antitachycardia therapy in ICD patients without pacing indications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010 Sep;33(9):1141-8.

Estudio aleatorizado de implante de DAI VD versus VD y AD –éste último con posibilidad de aplicar algoritmos antitaquicardia auricular), y valorar choques inapropiados y un combinado de morbilidad cardiovascular y mortalidad total.

108. Koos R, Sinha AM, Markus K, Breithardt OA, Mischke K, Zarse M, Schmid M, Autschbach R, Hanrath P, Stellbrink C. Comparison of left ventricular lead placement via the coronary venous approach versus lateral thoracotomy in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004 Jul

1;94(1):59-63.

Serie de casos retrospectiva de pacientes con implante de dispositivo TRC vía endovenosa versus toracotomía lateral

109. Koplan BA, Epstein LM, Albert CM, Stevenson WG. Survival in octogenarians receiving implantable defibrillators. *Am Heart J.* 2006 Oct;152(4):714-9.

Estudio observacional en octogenarios que reciben un DAI, con valoración del distintos valores pronósticos, entre los que se incluye la disfunción renal.

110. Krahn AD, Snell L, Yee R, Finan J, Skanes AC, Klein GJ. Biventricular pacing improves quality of life and exercise tolerance in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *Can J Cardiol.* 2002 Apr;18(4):380-7.

Serie de casos de pacientes a los que se les implanta dispositivo TRC+DAI.

111. Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerstrand S. A randomized study of haemodynamic effects and left ventricular dyssynchrony in right ventricular apical vs. high posterior septal pacing in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2012 May;14(5): 506-16.

Ensayo aleatorizado de pacientes consecutivos a los que se les implanta un dispositivo de TRC con el electrodo de VD en ápex versus cara septal posterior alta (con un segundo electrodo de VI implantado en la última zona activada según ecocardiografía).

112. Kronborg MB, Mortensen PT, Kirkfeldt RE, Nielsen JC. Very long term follow-up of cardiac resynchronization therapy: clinical outcome and predictors of mortality. *Eur J Heart Fail.* 2008 Aug;10(8):796-801.

Estudio observacional de cohorte de pacientes consecutivos a los que se les implanta un dispositivo TRC, con estudio de factores asociados a mortalidad

113. Kubánek M, Málek I, Bytesník J, Frídl P, Riedlbauchová L, Karasová L, Lánská V, Kautzner J. Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months. *Eur J Heart Fail.* 2006 Dec;8(8):832-40.

Serie de 43 pacientes con TRC, clasificados en respondedores y no respondedores, con evaluación clínica, ecocardiográfica y con medida de niveles

de BNP

114. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):748-54.

Ensayo clínico de valoración de eficacia en prevención secundaria, tras parada cardiaca arritmogénica, del DAI frente a tratamiento médico

115. Kühlkamp V; InSync 7272 ICD World Wide Investigators. Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 6;39(5):790-7.

Cohorte de pacientes con implante previo del DAI que tienen una “mejora” con colocación posterior de dispositivo TRC, con valoración de eventos arrítmicos

116. Landolina M, Lunati M, Gasparini M, Santini M, Padeletti L, Achilli A, Bianchi S, Laurenzi F, Curnis A, Vincenti A, Valsecchi S, Denaro A; InSync/ InSync ICD Italian Registry Investigators. Comparison of the effects of cardiac resynchronization therapy in patients with class II versus class III and IV heart failure (from the InSync/InSync ICD Italian Registry). *Am J Cardiol*. 2007 Sep 15;100(6):1007-12.

Estudio observacional comparativo, dentro del registro italiano InSync/ InSync ICD, de pacientes con clase funcional NYHA II versus III y IV.

117. Laurenzi F, Achilli A, Avella A, Peraldo C, Orazi S, Perego GB, Cesario A, Valsecchi S, De Santo T, Puglisi A, Tondo C. Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Sep;30(9):1096-104.

Serie de casos (N=38) de pacientes con marcapasos definitivo, en ausencia de fibrilación auricular, con fallo cardiaco NYHA III-IV, que se “mejoran” hasta tratamiento con TRC – pacing biventricular.

118. Laveneziana P, O'Donnell DE, Ofir D, Agostoni P, Padeletti L, Ricciardi G, Palange P, Duranti R, Scano G. Effect of biventricular pacing on ventilatory and perceptual responses to exercise in patients with stable chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 2009 May;106(5):1574-83.

Pequeña serie de casos (N=7), a todos se les implanta TRC

119. Leclercq C, Gadler F, Kranig W, Ellery S, Gras D, Lazarus A, Clémenty J, Boulogne E, Daubert JC; TRIP-HF (Triple Resynchronization In Paced Heart Failure Patients) Study Group. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1455–1462.

Ensayo de comparación de 2 tipos de TRC, la biventricular (VI y VD) versus 3 electrodos ventriculares (2 en VI y 1 en VD).

120. Leclercq C, Victor F, Alonso C, Pavin D, Revault d'Allones G, Bansard JY, Mabo P, Daubert C. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000 May 1;85(9):1154-6

Estudio observacional de pacientes con miocardiopatía dilatada a los que se les implanta un marcapasos biventricular, y valora la respuesta comparada de pacientes con ritmo sinusal y con fibrilación auricular

121. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Pluta S, Sokal A, Kukulski T, Stabryła-Deska J, Woźniak A, Kowalczyk J, Zielińska T, Mazurek M, Streb W, Zembala M, Kalarus Z. Triple-site versus standard cardiac resynchronization therapy study (TRUST CRT): clinical rationale, design, and implementation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Jun;20(6):658-62.

Ensayo prospectivo aleatorizado, de un único centro, de comparación de 2 tipos de TRC (convencional biventricular y “triple site” con 2 electrodos VI y uno VD)

122. León AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC, Liang CS, Wong G; InSync III Clinical Study Investigators. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 20;46(12):2298-304.

Estudio observacional no aleatorizado de comparación de serie de casos consecutivos de implante de TRC, y comparación con el grupo control del estudio MIRACLE

123. Levy R, DellaValle A, Atav AS, ur Rehman A, Sklar AH, Stamato NJ. The relationship between glomerular filtration rate and survival in patients treated with an implantable cardioverter defibrillator. *Clin Cardiol.* 2008 Jun;31(6):265-9.

Trabajo observacional retrospectivo sobre la relación del fallo renal con la mortalidad en pacientes con implante previo de DAI

124. Levy T, Walker S, Mason M, Spurrell P, Rex S, Brant S, Paul V. Importance of rate control or rate regulation for improving exercise capacity and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation and normal left ventricular function: a randomised controlled study. *Heart.* 2001 Feb;85(2):171-8.

Ensayo clínico de pacientes con fibrilación auricular con respuesta ventricular mixta rápida / lenta que se aleatorizan a implante de marcapasos VVIR con ablación del haz de His versus implante del mismo marcapasos con tratamiento medicamentoso. No se cita el implante de dispositivo TRC

125. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, Poole JE, Mozaffarian D, Linker DT, Maggioni AP, Anand I, Poole-Wilson PA, Fishbein DP, Johnson G, Anderson J, Mark DB, Bardy GH. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation.* 2009 Sep 8;120(10):835-42.

Desarrollo de un modelo de predicción de mortalidad de pacientes incluíbles en el estudio SCD-HeFT.

126. Lindner O, Sörensen J, Vogt J, Fricke E, Baller D, Horstkotte D, Burchert W. Cardiac efficiency and oxygen consumption measured with ¹¹C-acetate PET after long-term cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med.* 2006 Mar;47(3):378-83.

Serie de casos de pacientes valorados con gammagrafía antes y tras el implante de TRC

127. Madaric J, Vanderheyden M, Van Laethem C, Verhamme K, Feys A, Goethals M, Verstreken S, Geelen P, Penicka M, De Bruyne B, Bartunek J. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral

regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J*. 2007 Sep;28(17):2134-41.

Valoración ecocardiográfica y clínica de una cohorte de pacientes (N=28) sometidos a TRC con fallo cardiaco e insuficiencia mitral al menos leve.

128. Mair H, Sachweh J, Meuris B, Nollert G, Schmoeckel M, Schuetz A, Reichart B, Daebritz S. Surgical epicardial left ventricular lead versus coronary sinus lead placement in biventricular pacing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Feb;27(2):235-42.

Estudio observacional retrospectivo, no aleatorizado, de comparación de pacientes sometidos a implante de dispositivo TRC transvenoso versus epicárdico

129. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Holder RL, Gammage MD. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation*. 1999 Mar 30;99(12):1587-92.

Ensayo clínico con pacientes con fibrilación auricular paroxística sintomática que se aleatorizan a ablación del nAV e implante de marcapasos bicameral con algoritmo “rápido” o “lento” versus manejo con tratamiento médico. No se cita el implante de un dispositivo TRC.

130. Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K, Gasparini M, Starling RC, Milasinovic G, Rogers T, Sambelashvili A, Goresan J 3rd, Houmsse M; Adaptive CRT Study Investigators. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm*. 2012 Nov;9(11):1807-14.

Ensayo clínico donde se compara dos tipos de dispositivos de TRC (+ DAI): la lograda según un nuevo algoritmo de selección automática ambulatoria de la funcionalidad TRC, y la optimizada por ecocardiografía

131. Martin DO, Stolen KQ, Brown S, Yu Y, Christie C, Doshi SK, Smith JM, Gold MR, Day JD. Pacing Evaluation-Atrial Support Study in Cardiac Resynchronization Therapy (PEGASUS CRT): design and rationale. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):7-13.

Ensayo clínico en que a todos los enfermos se les implanta TRC, y se aleatoriza a distintos modos de estimulación auricular

132. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, Antzelevitch C, Medina-Malpica NA, Medina-Malpica OA, Droogan C, Kowey PR. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation*. 2003 Feb 11;107(5):740-6.

Estudio observacional de la relación de implante de TRC epicárdico y la posibilidad de inducir una prolongación del intervalo QT

133. Mihalcz A, Kassai I, Kardos A, Foldesi C, Theuns D, Szili-Torok T. Comparison of the efficacy of two surgical alternatives for cardiac resynchronization therapy: trans-apical versus epicardial left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Feb;35(2):124-30.

Estudio prospectivo aleatorizado de comparación de 2 tipos de acceso quirúrgico de TRC (transapical versus epicárdico).

134. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Boersma E, van Erven L, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004 Dec 15;94(12):1506-9.

Estudio observacional de cohortes retrospectivo, pacientes con implante de TRC en ritmo sinusal y en fibrilación auricular, con medida de eventos clínicos.

135. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Holman ER, Van Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P, Van Der Wall EE, Schalij MJ. Long-term follow-up of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Jul;16(7):701-7.

Estudio observacional de cohortes retrospectivo con evaluación de los pacientes con implante de TRC como respondedores o no respondedores, y valoración clínica y ecocardiográfica

136. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of benefits from cardiac

resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004 Apr 1;93(7):860-3.

Estudio observacional de cohortes retrospectivo, con implante de TRC en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática versus isquémica

137. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W; MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13;367(24):2275-83.

Ensayo clínico con implante en todos los enfermos de DAI con indicación de prevención primaria, y asignados a 3 configuraciones distintas de programación.

138. Mullens W, Bartunek J, Wilson Tang WH, Delrue L, Herbots L, Willems R, De Bruyne B, Goethals M, Verstreken S, Vanderheyden M. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on force-frequency relation and contractility regulating gene expression in heart failure patients. *Heart Rhythm.* 2008 Jan;5(1):52-9.

Evaluación ecocardiográfica de parámetros de asincronía en una serie corta de pacientes (N=20) sometidos a TRC

139. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, Kramer A, Declerck J, Talbot M, Douglas MR, Berger RD, McVeigh ER, Kass DA. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation.* 2000 Jun 13;101(23):2703-9.

Serie de casos de pacientes con miocardiopatía dilatada y TRC, con evaluación de QRS basal y de dP/dt máximo que identifica los respondedores a esta técnica

140. Ng K, Kedia N, Martin D, Tchou P, Natale A, Wilkoff B, Starling R, Grimm RA. The benefits of biventricular pacing in heart failure patients with narrow QRS, NYHA class II and right ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007 Feb;30(2):193-8.

Estudio de cohortes de pacientes con TRC y QRS estrecho, con distinta clase funcional NYHA, y evaluación del remodelado VI y de eventos clínicos.

141. O'Donnell D, Nadurata V, Hamer A, Kertes P, Mohamed U. Bifocal right ventricular cardiac resynchronization therapies in patients with unsuccessful percutaneous lateral left ventricular venous access. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 Jan;28 Suppl 1:S27-30.

Estudio observacional de cohortes de pacientes con implante de TRC estándar versus pacientes con estimulación VD bifocal en los que no se pudo implantar el electrodo en el seno coronario

142. Padeletti L, Muto C, Maounis T, Schuchert A, Bongiorno MG, Frank R, Vesterlund T, Brachmann J, Vicentini A, Jauvert G, Tadeo G, Gras D, Lisi F, Dello Russo A, Rey JL, Boulogne E, Ricciardi G; Management of Atrial fibrillation Suppression in AF-HF Comorbidity Therapy Study Group. Atrial fibrillation in recipients of cardiac resynchronization therapy device: 1-year results of the randomized MASCOT trial. *Am Heart J.* 2008 Sep;156(3):520-6.

Ensayo donde se comparan 2 tipos de TRC, con y sin algoritmo anti fibrilación auricular.

143. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Mazzone P, Nardi S, Rosanio S. Combining electrical therapies for advanced heart failure: the Milan experience with biventricular pacing-defibrillation backup combination for primary prevention of sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 2003 May 8;91(9A):74F-80F.

Estudio observacional de 135 pacientes consecutivos, implante inicial TRC y posterior “mejora” con implante de funcionalidad DAI. Valoración de arritmias registradas y mortalidad.

144. Peterson PN, Varosy PD, Heidenreich PA, Wang Y, Dewland TA, Curtis JP, Go AS, Greenlee RT, Magid DJ, Normand SL, Masoudi FA. Association of single- vs dual-chamber ICDs with mortality, readmissions, and complications among patients receiving an ICD for primary prevention. *JAMA.* 2013 May 15;309(19):2025-34.

Amplio registro de implantes de DAI (NCDE ICD), con valoración de complicaciones en la evolución de pacientes a los que se les ha implantado un DAI monocameral versus bicameral.

145. Piccirillo G, Magri D, di Carlo S, De Laurentis T, Torrini A, Matera

S, Magnanti M, Bernardi L, Barillà F, Quaglione R, Ettorre E, Marigliano V. Influence of cardiac-resynchronization therapy on heart rate and blood pressure variability: 1-year follow-up. *Eur J Heart Fail.* 2006 Nov;8(7):716-22.

Estudio de pequeño tamaño y potencia., se valora la relación entre la variación de la frecuencia cardiaca con análisis espectral y otros eventos clínicos (por ejemplo TA).

146. Prochnau D, Kuehnert H, Heinke M, Figulla HR, Surber R. Left ventricular lead position and nonspecific conduction delay are predictors of mortality in patients during cardiac resynchronization therapy. *Can J Cardiol.* 2011 May-Jun;27(3):363-8.

Estudio observacional de pacientes con implante TRC y datos descriptivos relacionados con la posición de los electrodos ventriculares

147. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing (DECREASE). *Circulation* 2007;115:2136–2144.

Compara 3 tipos de TRC: pacing VI, biventricular simultáneo y biventricular secuencial.

148. Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, Cappato R, Capucci A, Gaita F, Gulizia M, Mangiameli S, Montenero AS, Pedretti RF, Uriarte JA, Sermasi S, Nisam S; BEST + ICD Trial Investigators. Early EPS/ICD strategy in survivors of acute myocardial infarction with severe left ventricular dysfunction on optimal beta-blocker treatment. The BEta-blocker STRategy plus ICD trial. *Europace.* 2005 Jul;7(4):327-37.

Ensayo clínico con pacientes que han sufrido un infarto de miocardio se aleatorizaron a recibir tratamiento farmacológico o DAI guiado por un estudio electrofisiológico.

149. Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ, Baranowski B, Wazni O, Martin DO, Grimm R, Wilkoff BL. Cardiac resynchronization therapy in non-left bundle branch block morphologies. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 May;33(5):590-5.

Gran serie retrospectiva de pacientes a los que se les implantó un dispositivo TRC, con evaluación de datos clínicos en función de BCRDHH, BCRIHH previos

150. Ritter O, Koller ML, Fey B, Seidel B, Krein A, Langenfeld H, Bauer WR. Progression of heart failure in right univentricular pacing compared to biventricular pacing. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 28;110(3):359-65.

Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con implante de dispositivo TRC versus marcapasos VD, con evaluación ecocardiográfica y clínica.

151. Robin J, Weinberg K, Tionson J, Carnethon M, Reddy M, Ciaccio C, Quadrini M, Hsu J, Fan J, Choi P, Kadish A, Goldberger J, Passman R. Renal dialysis as a risk factor for appropriate therapies and mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Heart Rhythm.* 2006 Oct;3(10):1196-201.

Estudio observacional, cohorte de un centro con implantes de DAI y evaluación de factores de riesgo de mortalidad, entre los que se incluye la disfunción renal

152. Rogers DPS, Lambiase PD, Lowe MD, Chow AWC. A randomized double-blind crossover trial of triventricular versus biventricular pacing in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:495–505.

Ensayo aleatorizado doble ciego de comparación de 2 tipos de TRC: biventricular versus triventricular (ápex VD, seno coronario y rama posterolateral del seno coronario)

153. Rönn F, Kesek M, Karp K, Henein M, Jensen SM. Right ventricular lead positioning does not influence the benefits of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Europace.* 2011 Dec;13(12):1747-52.

Ensayo aleatorizado pequeño, N=33, con pacientes con electrodos en VI (pared lateral – posterolateral a través de seno coronario) y tracto de salida de VD, y otros con electrodos en VI y ápex VD.

154. Russell SJ, Tan C, O’Keefe P, Ashraf S, Zaidi A, Fraser AG, Yousef ZR. Optimized temporary bi-ventricular pacing improves haemodynamic function after on-pump cardiac surgery in patients with severe left ventricular systolic dysfunction: a two-centre randomized control trial. *Eur J Cardiothorac Surg.*

2012 Dec;42(6):e146-51.

Estudio observacional “antes-después” de una cohorte de pacientes sometidos al implante de un marcapasos biventricular temporal en sometidos a circulación extracorpórea con disfunción VI grave.

155. Russo AM, Day JD, Stolen K, Mullin CM, Doraiswamy V, Lerew DL, Olshansky B. Implantable cardioverter defibrillators: do women fare worse than men? Gender comparison in the INTRINSIC RV trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Sep;20(9):973-8.

Registro de pacientes a los que se les ha implantado un DAI por prevención primaria, con comparación de evolución de hombres versus mujeres.

156. Saba S, Atiga WL, Barrington W, Ganz LI, Kormos RL, MacGowan GA, Mathier MA, McNamara DM, Obioha-Ngwu O, Murali S. Selected patients listed for cardiac transplantation may benefit from defibrillator implantation regardless of an established indication. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Apr; 22(4):411-8.

Estudio observacional de pacientes con indicación de trasplante cardiaco con fallo cardiaco avanzado (NYHA III-IV) tratados con DAI con indicaciones estándar, DAI sin indicación clara, y con tratamiento médico, con medida de eventos clínicos.

157. Sánchez JM, Katsiyiannis WT, Gage BF, Chen J, Faddis MN, Gleva MJ, Smith TW, Lindsay BD. Implantable cardioverter-defibrillator therapy improves long-term survival in patients with unexplained syncope, cardiomyopathy and a negative electrophysiologic study. *Heart Rhythm* 2005; 2 (4): 367-73.

Comparación de una serie de pacientes con síncope inexplicado, cardiopatía isquémica o no y estudio electrofisiológico negativo, con otra serie de controles, algunos de ellos con implante de DAI.

158. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2004 Nov;1(5):562-7.

Estudio aleatorizado en pacientes sometidos a implante de TRC, con 2 modos distintos de programar el retraso AV.

159. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, Meyer TE, Jones PW, Boehmer JP. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation*. 2010 Dec 7; 122(23):2359-67.

Estudio observacional sobre la utilidad de los dispositivos de control remoto y el seguimiento a largo plazo de los dispositivos con función TRC + DAI, con resultados de supervivencia y eventos clínicos similares a los detectados en los grandes ensayos clínicos

160. Saxon LA, Greenfield RA, Crandall BG, Nydegger CC, Orlov M, VAN Genderen R. Results of the multicenter RENEWAL 3 AVT clinical study of cardiac resynchronization defibrillator therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 May; 17(5):520-5.

Serie de casos; pacientes con indicación de implante de TRC+DAI que tienen un episodio de fibrilación / taquicardia auricular; se les implanta un dispositivo con función TRC+DAI + diagnóstico y terapias de arritmias auriculares.

161. Schefer T, Wolber T, Binggeli C, Holzmeister J, Brunckhorst C, Duru F. Long-term predictors of mortality in ICD patients with non-ischæmic cardiac disease: impact of renal function. *Europace*. 2008 Sep;10(9):1052-9.

Estudio observacional retrospectivo sobre la relación de fallo renal con mortalidad en pacientes sometidos a implante de DAI con cardiopatía basal no isquémica

162. Schütte F, Lüdorff G, Grove R, Kranig W, Thale J. Atrioventricular node ablation is not a prerequisite for cardiac resynchronization therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2009; 16(3):246-9.

Serie de casos retrospectiva para valorar la diferencia de efectividad de pacientes con implante de TRC y fibrilación auricular crónica con y sin ablación del nodo AV

163. Sedláček K, Burianová L, Mlcochová H, Peichl P, Marek T, Kautzner J. Isolated left ventricular pacing results in worse long-term clinical outcome when compared with biventricular pacing: a single-centre randomized study. *Europace* 2010;12: 1762–1768.

Ensayo clínico de comparación de 2 tipos de TRC (pacing biventricular versus VI)

164. Shalaby A, Atwood CW, Selzer F, Suffoletto M, Gorcsan Iii J, Strollo P. Cardiac resynchronization therapy and obstructive sleep-related breathing disorder in patients with congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 May;34(5):593-603.

Estudio de cohorte de pacientes varones mayores con TRC con apnea del sueño

165. Simantirakis EN, Vardakis KE, Kochiadakis GE, Manios EG, Igoumenidis NE, Brignole M, Vardas PE. Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 17;43(6):1013-8.

Serie de 12 pacientes que se someten a ablación del nodo AV e implante posterior de TRC, con evaluación de datos ecocardiográficos.

166. Sirker A, Thomas M, Baker S, Shrimpton J, Jewell S, Lee L, Rankin R, Griffiths V, Cooter N, James R, O'Nunain S, Hildick-Smith D. Cardiac resynchronization therapy: left or left-and-right for optimal symptomatic effect—the LOLA ROSE study. *Europace* 2007;9:862–868.

Ensayo clínico cruzado pequeño (N=18) con comparación de MP VI versus biventricular.

167. Sogaard P, Kim WY, Jensen HK, Mortensen P, Pedersen AK, Kristensen BØ, Egeblad H. Impact of acute biventricular pacing on left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. A tissue doppler and three-dimensional echocardiographic study. *Cardiology.* 2001;95(4):173-82.

Estudio descriptivo de datos ecocardiográficos de una serie de pacientes (N=25) a los que se les implantó previamente un dispositivo TRC.

168. Stabile G, Solimene F, Bertaglia E, La Rocca V, Accogli M, Scaccia A, Marrazzo N, Zoppo F, Turco P, Iuliano A, Shopova G, Ciardiello C, De Simone A. Long-term outcomes of CRT-PM versus CRT-D recipients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009 Mar;32 Suppl 1:S141-5.

Estudio observacional de tipo serie de casos, pacientes consecutivos sometidos a TRC o TRC+DAI, no aleatorizados, valorar datos ecocardiográficos y mortalidad.

169. Stein KM, Ellenbogen KA, Gold MR, Lemke B, Lozano IF, Mittal S, Spinale FG, Van Eyk JE, Waggoner AD, Meyer TE. SmartDelay determined AV optimization: a comparison of AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV): rationale and design. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Jan;33(1):54-63.

Ensayo clínico de comparación de TRC con distintos tipos de optimización del retraso AV (retraso AV fijo, retraso AV optimizado por ecocardiografía, y retraso AV según el algoritmo SmartDelay).

170. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27;337(22):1576-83.

Resultados del estudio AVID sobre utilidad de los DAIs en prevención secundaria de muerte súbita.

171. Theuns DA, Klootwijk AP, Goedhart DM, Jordaens LJ. Prevention of inappropriate therapy in implantable cardioverter-defibrillators: results of a prospective, randomized study of tachyarrhythmia detection algorithms. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 21;44(12):2362-7.

Ensayo aleatorizado de 2 programaciones de DAI, mono versus bicameral.

172. Theuns DA, Thornton AS, Klootwijk AP, Scholten MF, Vantrimpont PJ, Balk AH, Jordaens LJ. Outcome in patients with an ICD incorporating cardiac resynchronisation therapy: differences between primary and secondary prophylaxis. *Eur J Heart Fail.* 2005 Oct;7(6):1027-32.

Estudio observacional de cohortes para evaluar mortalidad de pacientes con DAI implantado con indicación de prevención primaria versus secundaria.

173. Thibault B, Ducharme A, Harel F, White M, O'Meara E, Guertin MC, Lavoie J, Frasure-Smith N, Dubuc M, Guerra P, Macle L, Rivard L, Roy D,

Talajic M, Khairy P; for the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (GREATER-EARTH) Investigators. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex ≥ 120 milliseconds. *Circulation* 2011;124:2874–2881.

174. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Frasure-Smith N, Roy D, Philippon F, Dorian P, Talajic M, Dubuc M, Gagne' P, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Khairy P. Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients With a QRS Duration Greater Than 120 ms (GREATER-EARTH) trial: rationale, design, and baseline characteristics. *Can J Cardiol* 2011;27:779–786.

GREATER EARTH: ensayo clínico de comparación de 2 tipos de TRC

175. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, Sitges M, Garcia Bolao I, Fernandez Lozano I, Martinez Ferrer J, Quesada A, Macias A, Marin W, Escudier JM, Gomez AA, Gimenez Alcala M, Tamborero D, Berruezo A, Mont L; SPARE Investigators. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol*. 2008 Aug 15;102(4):444-9.

Registro de pacientes con TRC en 6 centros en España, y comparación de datos en el momento del implante a los 12 meses de pacientes con ritmo sinusal frente a aquellos con fibrilación auricular.

176. Touiza A, Etienne Y, Gilard M, Fatemi M, Mansourati J, Blanc JJ. Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1966-70.

Estudio de cohortes de pacientes con implante de dispositivo TRC biventricular, con estimulación VI o biventricular según el criterio de su médico.

177. Turakhia MP, Varosy PD, Lee K, Tseng ZH, Lee R, Badhwar N, Scheinman M, Lee BK, Olgin JE. Impact of renal function on survival in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Mar;30(3):377-84.

Estudio observacional, cohorte retrospectiva de pacientes en los que se ha implantado un DAI, y valoración de relación del fallo renal con su pronóstico vital

178. Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, Mumford CE, Paul V, Fraser AG, Frenneaux MP. Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patients with normal QRS duration and left bundle-branch block: impact of left and biventricular pacing. *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21):2544-9.

Serie de casos de pacientes con implante de DAI y BCRIHH

179. Valzania C, Gadler F, Boriani G, Eriksson MJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial contractile reserve during exercise. *Eur J Heart Fail*. 2011 Apr;13(4):406-11.

Estudio observacional, evaluación ecocardiográfica de pacientes respondedores a TRC en reposo y en esfuerzo de bicicleta.

180. Valzania C, Rocchi G, Biffi M, Martignani C, Bertini M, Diemberger I, Biagini E, Ziacchi M, Domenichini G, Saporito D, Rapezzi C, Branzi A, Boriani G. Left ventricular versus biventricular pacing: a randomized comparative study evaluating mid-term electromechanical and clinical effects. *Echocardiography* 2008;25:141–148.

Ensayo clínico de pacientes con fallo cardiaco crónico y BCRIHH con implante de dispositivo TRC, se aleatorizan a pacing biventricular versus pacing VI (comparación de 2 tipo de TRC), resultados (parámetros ecocardiográficos) a 3 meses

181. van Bommel RJ, Borleffs CJ, Ypenburg C, Marsan NA, Delgado V, Bertini M, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Morbidity and mortality in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: influence of pre-implantation characteristics on long-term outcome. *Eur Heart J*. 2010Nov;31(22):2783-90.

Cohorte de pacientes consecutivos a los que se les implanta un dispositivo TRC (N= 716), con medidas ecocardiográficas y datos clínicos.

182. Waggoner AD, Rovner A, de las Fuentes L, Faddis MN, Gleva MJ, Sawhney N, Dávila-Román VG. Clinical outcomes after cardiac resynchronization

therapy: importance of left ventricular diastolic function and origin of heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Mar;19(3):307-13.

Estudio observacional de serie de casos, N=57, con evaluación ecocardiográfica PRE y POST implante de TRC

183. Walter S, Levy TM, Rex S, Brant S, Allen J, Ilsley Ch, Paul VE. Usefulness of suppression of ventricular arrhythmia by biventricular pacing in severe congestive cardiac failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 231-3.

Parte de un ensayo aleatorizado cruzado de valoración de pacing biventricular en pacientes con ritmo sinusal y fibrilación auricular crónica sometidos a ablación del nodo AV. Sólo valoran el efecto antiarrítmico del pacing biventricular, no miden mortalidad ni otros datos clínicos o ecocardiográficos.

184. Wang DY, Richmond ME, Quinn TA, Mirani AJ, Rusanov A, Yalamanchi V, Weinberg AD, Cabreriza SE, Spotnitz HM. Optimized temporary biventricular pacing acutely improves intraoperative cardiac output after weaning from cardiopulmonary bypass: a substudy of a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Apr;141(4):1002-8.

Ensayo clínico de pacing biventricular tras cirugía cardíaca (bypass aortocoronario y/o cirugía valvular). Estimulación exclusivamente intraoperatoria, medidas ecocardiográficas tras el fin de la cirugía de bypass.

185. Wase A, Basit A, Nazir R, Jamal A, Shah S, Khan T, Mohiuddin I, White C, Saklayen M, McCullough PA. Impact of chronic kidney disease upon survival among implantable cardioverter-defibrillator recipients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2004 Dec;11(3):199-204.

Estudio de cohortes de pacientes con implante de DAI, y valoración del pronóstico vital en función, entre otras variables, de la disfunción renal.

186. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 21;41(10):1697-702.

Ensayo clínico que valora en pacientes con fallo cardíaco y fibrilación auricular la efectividad de la ablación del nAV frente al tratamiento farmacológico, no cita

el implante de dispositivos TRC.

187. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, Wiesfeld AC, Bakker PF, Robles de Medina EO. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation*. 1995 Apr 15;91(8):2195-203.

Estudio aleatorizado de supervivientes de muerte súbita cardíaca, N=60, con tratamiento médico convencional versus DAI, con un seguimiento medio de 24 meses (prevención 2aria con DAI).

188. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002 Dec 25;288(24):3115-23.

Ensayo clínico con implante de DAI bicameral, y posterior aleatorización a función del marcapasos DDDR a 70 latidos/minuto versus función VVI a 40 latidos/minuto.

189. Wilkoff BL, Kudenchuk PJ, Buxton AE, Sharma A, Cook JR, Bhandari AK, Biehl M, Tomassoni G, Leonen A, Klevan LR, Hallstrom AP; DAVID II Investigators. The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 10;53(10):872-80.

Ensayo clínico con implante de DAI bicameral y comparación de pacing auricular (a 70 lat/min) versus pacing ventricular mínimo (a 40/min).

190. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD, Wang ZJ, Wilson RD, Morgan JM; EMPIRIC Trial Investigators. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 18;48(2):330-9.

Ensayo clínico de comparación de programación estándar empírica versus ajustes a juicio de su cardiólogo de pacientes con implante de DAI

191. Wilton SB, Kavanagh KM, Aggarwal SG, Philippon F, Yee R, Cowan K, Exner DV. Association of rate-controlled persistent atrial fibrillation with clinical

outcome and ventricular remodelling in recipients of cardiac resynchronization therapy. *Can J Cardiol.* 2011 Nov-Dec;27(6):787-93.

Estudio de cohortes de pacientes sometidos a implante de TRC (en fibrilación auricular versus ritmo sinusal)

192. Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, Webster T, Brooke K, Hodge DO, Wiste HJ, Dong Y, Hayes DL, Cha YM. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. *Heart Rhythm.* 2009 Oct;6(10):1439-47

Estudio observacional de comparación retrospectiva de pacientes con TRC implantados “de novo” o “como mejora” de dispositivos MP definitivos previos.

193. Yeim S, Bordachar P, Reuter S, Laborderie J, O’Neill MD, Lafitte S, Deplagne A, Garrigue S, Roudaut R, Jais P, Haissaguerre M, Dossantos P, Clementy J. Predictors of a positive response to biventricular pacing in patients with severe heart failure and ventricular conduction delay. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007 Aug;30(8):970-5.

Serie de N=100 pacientes sometidos con implante de TRC y análisis de variables demográficas, clínicas y electrocardiográficas relacionadas con la respuesta clínica a la TRC.

194. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, Yip GW, Chan CK, Kum LC, Wu L, Lee AP, Lam YY, Fung JW. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 5;48(11):2251-7.

Estudio de cohortes de pacientes con implante de dispositivo TRC con QRS estrecho versus QRS ancho, con evaluación de datos ecocardiográficos de asincronía.

195. Zabel M, Vollmann D, Lüthje L, Seegers J, Sohns C, Zenker D, Hasenfuss G. Randomized Clinical evaluation ON of wireless fluid monitoriNg and rEmote ICD managemenT using OptiVol alert-based predefined management to reduce cardiac decompensation and health care utilization: the CONNECT-OptiVol study. *Contemp Clin Trials.* 2013 Jan;34(1):109-16.

Estudio aleatorizado de pacientes con implante de dispositivos TRC y DAI,

con un sistema de monitorización de fluidos del paciente, y valora si reduce el número de reingresos hospitalarios por descompensación cardiaca.

10.5.2 . Estudios futuros pendientes de resultados

La mayoría son protocolos de futuros ensayos aprobados, accesibles en la página web clinicaltrials.gov, con número de registro NCT.

1. ASAP: efficacy of the ATP switch automatic programming in ICD and CRT-D implanted patients. NCT 01169246 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169246?term=ASAP+programming&rank=1>
2. BIOPACE: Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization. NCT 00187278 <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00187278>
3. BIVAC: biventricular pacing after coronary artery bypass grafting. NCT 00417092. Terminado <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00417092?term=bivac+biventricular&rank=1>
4. BOOST: benefit of frequent optimization after cardiac resynchronization therapy device replacement (QuickOpt device). NCT 00929474. Terminado, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929474?term=quikcopt+boost&rank=1>
5. BRAVO-CRT: a pilot study of the relationship between atrio-ventricular delay and changes in biochemical markers of chronic heart failure during cardiac resynchronization therapy. NCT 00794183. Terminado. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00794183?term=bravo+crt&rank=1>
6. CAAN AF: cardiac resynchronisation therapy and AV nodal ablation trial in atrial fibrillation. NCT 01522898 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522898?term=caan+af+fibrillation&rank=1>
7. CHOICE: choosing the right pacing mode in heart failure: should heart failure patients with bradycardia receive biventricular pacemakers rather than conventional pacemakers? NCT 00875732 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00875732?term=CHOICE+mode+heart+failure&rank=1>
8. CHOICE2: optimization of cardiac resynchronization therapy by non-

invasive cardiac output. NCT 01055210 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01055210?term=choice2+optimisation&rank=1>

9. CLEPSYDRA. Clinical evaluation of the physiological diagnosis function in the paradym CRT devide. NCT 00957541 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957541?term=clepsydra&rank=1>

10. CRT RENEWAL registry. Cardiac resynchronization therapy registry evaluating patient response with RENEWAL family devices. NCT 00146874 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00146874?term=crt+renewal&rank=1>

11. CRTICD dual LV: resynchronization therapy in paced heart failure patients with ICD indications. NCT 01415024 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01415024?term=crticd+dual+lv&rank=1>

12. DEVISECRT: Does echocardiographically guided ventriculo-ventricular optimization yield a sustained improvement in echocardiographic parameters in cardiac resynchronization therapy patients? NCT 00737490. Terminado <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00737490?term=devise+crt&rank=1>

13. DIRECT: dual source computed tomography to improve prediction of response to cardiac resynchronization therapy. NCT 01097733. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01097733?term=direct+dual+source&rank=1>

14. ECHO-CRT: echocardiography guided cardiac resynchronizatin therapy. NCT 00683696 <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00683696>

15. ELEVATE 2: evaluation of left ventricular autothreshold, phase two. NCT 01242722. Ya terminado. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242722?term=elevate+2+autothreshold&rank=1>

16. EPI-ENDO: randomized comparison of endocardial versus epicardial – from the coronary sinus – left ventricular pacing for resynchronization in heart failure. NCT 01260402. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01260402?term=epi-endo&rank=1>

17. HISTORY: high septal pacing for cardiac resynchronization therapy. Estudio observacional transversal. Valorar efectos de pacing VD en septo alto en contigüidad con el haz de His. NCT 01325480. Terminado. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01325480?term=history+high+septal+pacing&rank=1>

18. INCREMENTAL: investigating non-response to cardiac resynchronization: evaluation of methods to eliminate non-response and target appropriate lead location. NCT 00399594 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00399594?term=incremental&rank=1>
19. INTREPID: investigation of transvenous versus epicardial left ventricular stimulation technique. NCT 00819117. Completo. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00819117?term=intrepid&rank=5> (ya completado, investigador principal MG Bongiorni)
20. LEARN: left ventricular capture management study. Estudio observacional del comportamiento de los umbrales del electrodo VI. NCT 01089634. Terminado. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01089634?term=learn+observational+capture+management&rank=1>
21. LV CONSEPT: left ventricular endocardial pacing through the ventricular septum. NCT 018181765 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT018181765?term=lv+consept+novel&rank=1>
22. NOTICE HF: Next generation INCEPTA ICD and CRT-D field following study: respiratory rate trend evaluation in heart failure patients. Nuevos dispositivos con función TRC y DAI por la casa farmacéutica GUIDANT. NCT 01227785. Terminado. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01227785?term=notice+hf+incepta&rank=1>
23. OPTIMISE-CRT: Optimal programming to improve mechanical indices, symptoms and exercise in cardiac resynchronization therapy. NCT 00489177 Terminado. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00489177?term=optimise+crt&rank=1>
24. OPTION: Comparación aleatoria de 2 tipos de función DAI, monocameral versus bicameral. Kolb C, Tzeis S, Sturmer M, Babuty D, Schwab JO, Mantovani G, Janko S, Aimé E, Ocklenburg R, Sick P. Rationale and design of the OPTION study: optimal antitachycardia therapy in ICD patients without pacing indications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Sep;33(9):1141-8.
25. PACE-RBBB: pacing affects cardiovascular endpoints in patients with right bundle branch block. NCT 01169493 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169493>

T01169493?term=pac+rbbb&rank=1

26. PACIFIC: Pacing and AV node ablation compared to drug therapy in symptomatic elderly patients with atrial fibrillation clinical trial. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00589303>

27. PACMAN: pacing for cardiomyopathies, a European Study – A therapy acceptance study. (investigador principal P Hanrath). Fecha prevista de finalización 2005. Miocardiopatía isquémica y no isquémica, tras TMO se implanta MP biventricular y se aleatoriza a MP “on” versus MP “off”. NCT 00180596. completo. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00180596?term=pacman&rank=1>

28. Pilot-CRAFT: comparison of a rhythm control treatment strategy versus a rate control strategy in patients with permanent or long-term persistent atrial fibrillation and heart failure treated with cardiac resynchronization therapy –a pilot study. NCT 01850277. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01850277?term=pilot+cra&rank=1>

29. PRomPT: post-myocardial infarction remodeling prevention therapy. NCT 01213251 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01213251?term=prompt+remodeling+prevention&rank=1>

30. RAISE-CRT: radial strain echo-guided implantation of cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy, a randomized trial. NCT 01603706. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01603706?term=raise+crt+radial+strain&rank=1>

31. REMOTE-CIED. Remote monitoring of heart failure patients with cardiovascular implantable electronic device: the patient perspective. NCT 01691586 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691586?term=REMOTE+CIED&rank=1>

32. RESPOND CRT: Clinical trial of the SonRtip lead and automatic AV-VV optimization algorithm in the PARADYM RF SonR CRT-D. NCT 01534234. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534234?term=paradym+rf+sonr+crt&rank=1>

33. RVRT: long term right ventricular resynchronization therapy for chronic

thromboembolic pulmonary hypertension. NCT 01163422 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01163422?term=RVRT+pulmonary&rank=1>

34. SEPTAL-CRT: comparison of right ventricular septal and right ventricular apical pacing in patients receiving a CRT-D device. NCT 00833352 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833352?term=SEPTAL+CRT+receiving&rank=1>

35. TIBI HF: utility of tissue Doppler echocardiography for selecting patients for cardiac resynchronization therapy. NCT01100918 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100918?term=tibi+hf&rank=1>

36. Tissue doppler imaging (TDI) versus electrocardiography (ECG) interventricular pacing delay optimization in cardiac resynchronization therapy (CRT). NCT 01179997. Terminado. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179997>

37. TRIVENT: triple site ventricular pacing in non-responders to conventional dual ventricular site cardiac resynchronization therapy. NCT 00941850 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941850?term=trivent&rank=1>

38. V(3): Añadir un 2º electrodo en VI a pacientes no respondedores de TRC biventricular. Bordachar P, Alonso C, Anselme F, Boveda S, Defaye P, Garrigue S, Gras D, Klug D, Piot O, Sadoul N, Leclercq C. Addition of a second LV pacing site in CRT nonresponders rationale and design of the multicenter randomized V(3) trial. *J Card Fail.* 2010 Sep;16(9):709-13.

39. VISTA: variant of stimulation in atrioventricular node ablation in patients with atrial fibrillation and moderate chronic heart failure. NCT 01512381 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01512381?term=vista+stimulation&rank=1>

40. X-Change HF: Exchange of the Existing Pacemaker/ICD in Bradycardia Patients Suffering From Heart Failure. NCT00157846. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00157846>

10.5.3 . Otros metaanálisis

1. Abdulla J, Haarbo J, Køber L, Torp-Pedersen C. Impact of implantable defibrillators and resynchronization therapy on outcome in patients with left

ventricular dysfunction--a meta-analysis. *Cardiology*. 2006;106(4):249-55.

Metaanálisis sobre TRC con o sin DAI con evaluación de mortalidad, hospitalización por fallo cardiaco y clase NYHA

2. Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23;58(9):935-41.

Metaanálisis de pacientes tratados con TRC con fallo cardiaco leve

3. Al-Majed NS, McAllister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2011; 154: 401 – 12.

Metaanálisis de estudios de TRC con análisis de subgrupos –más y menos sintomáticos-

4. Ather S, Bangalore S, Vemuri S, Cao LB, Bozkurt B, Messerli FH. Trials on the effect of cardiac resynchronization on arterial blood pressure in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2011 Feb 15;107(4):561-8.

Revisión sistemática / metaanálisis de estudios observacionales y ensayos clínicos para evaluar la tensión arterial de pacientes sometidos o no a TRC

5. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-da-Silva L, Rohde LE. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail*. 2011 Oct;17(10):860-6.

Metaanálisis de comparación de TRC vs TMO, y TRC+DAI versus DAI.

6. Boriani G, Gardini B, Diemberger I, Bacchi Reggiani ML, Biffi M, Martignani C, Ziacchi M, Valzania C, Gasparini M, Padeletti L, Branzi A. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jun;14(6):652-60.

Metaanálisis de comparación biventricular versus VI pacing, efectos en mortalidad.

7. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H,

Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2003 Feb 12;289(6):730-40.

Metaanálisis de ensayos clínicos con análisis de muerte por fallo cardiaco progresivo

8. Bradley DJ, Shen WK. Atrioventricular junction ablation combined with either right ventricular pacing or cardiac resynchronization therapy for atrial fibrillation: the need for large-scale randomized trials. *Heart Rhythm*. 2007 Feb;4(2):224-32.

Metaanálisis sobre estudios de ablación del nodo AV junto con marcapasos con estimulación en VD versus TRC en pacientes con fibrilación auricular y fallo cardiaco

9. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jun;14(6):661-7.

Metaanálisis de ensayos clínicos de comparación de marcapasos definitivo VD versus biventricular (TRC)

10. Chen S, Yin Y, Krucoff MW. Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace*. 2012 Nov;14(11):1602-7.

Metaanálisis que evalúa la calidad de vida de los pacientes tratados con TRC y DAI

11. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study*. *Cardiac Arrest Study Hamburg*. *Canadian Implantable Defibrillator Study*. *Eur Heart J*. 2000 Dec;21(24):2071-8.

Metaanálisis sobre la utilidad de los DAIs en prevención secundaria de mortalidad

12. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable

defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2004 Dec 15;292(23):2874-9.

Metaanálisis sobre eficacia de DAI en pacientes con miocardiopatía no isquémica.

13. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2003 Mar 18;138(6):445-52.

Metaanálisis sobre la utilidad de DAIs en prevención primaria y secundaria de mortalidad

14. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JG. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction -- a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006 Jun;8(4):433-40.

Metaanálisis sobre TRC con evaluación de mortalidad, ingresos hospitalarios y calidad de vida según la escala de Minnesota

15. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 21;59(8):719-26.

Revisión sistemática sobre la utilidad de la ablación del nodo AV junto con TRC en pacientes con fallo cardiaco y fibrilación auricular

16. Ghanbari H, Dalloul G, Hasan R, Daccarett M, Saba S, David S, Machado C. Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for the primary prevention of sudden cardiac death in women with advanced heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009 Sep 14;169(16):1500-6.

Efectividad de los DAIs en prevención primaria de mortalidad en mujeres con fallo cardiaco avanzado

17. Huang Y, Wu W, Cao Y, Qu N. All cause mortality of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator: a meta-

analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2010; 145 (3): 413 – 7.

Metaanálisis de comparación de tratamiento con TRC+DAI versus otras formas de tratamiento (TRC, DAI, TMO).

18. Jeevanantham V, Zareba W, Navaneethan S, Fitzgerald D, Yu CM, Achilli A, Bax J, Daubert J. Metaanalysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiol J.* 2008;15(3):230-6.

Metaanálisis sobre los efectos de TRC en pacientes con QRS estrecho

19. Jiang M, He B, Zhang Q. Comparison of CRT and CRT-D in heart failure: systematic review of controlled trials. *Int J Cardiol* 2012; 158 (1): 39-45.

Revisión sistemática de estudios controlados observacionales junto con el ensayo clínico COMPANION de la TRC y TRC + DAI

20. Katriotis DG, Siontis KC, Bigger JT, Kadish AH, Steinman R, Zareba W, Siontis GC, Bardy GH, Ioannidis JP. Effect of left ventricular ejection fraction and QRS duration on the survival benefit of implantable cardioverter-defibrillators: meta-analysis of primary prevention trials. *Heart Rhythm.* 2013 Feb;10(2):200-6.

Metaanálisis de los efectos de los DAIs sobre la prevención primaria de mortalidad en función de fracción de eyección VI y duración del QRS

21. Kleijn SA, Aly MF, Knol DL, Terwee CB, Jansma EP, Abd El-Hady YA, Kandil HI, Sorour KA, van Rossum AC, Kamp O. A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 Sep;13(9):763-75.

Metaanálisis sobre evaluación de la ecografía 3D para valorar disincronía y predecir la respuesta a TRC

22. Korantzopoulos P, Liu T, Li L, Goudevenos JA, Li G. Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace.* 2009 Nov;11(11):1469-75.

Metaanálisis de estudios observacionales, o de subgrupos de otros estudios, sobre la eficacia de la TRC en pacientes con enfermedad renal crónica.

23. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable

defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007 Nov 3;335(7626):925.

Metaanálisis en red sobre tratamiento con TRC solo o con DAI para pacientes con deterioro de la función del ventrículo izquierdo y fallo ventricular izquierdo sintomático.

24. Lamba J, Simpson CS, Redfearn DP, Michael KA, Fitzpatrick M, Baranchuk A. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace*. 2011 Aug;13(8):1174-9.

Metaanálisis sobre la utilidad de la TRC para el tratamiento de la apnea del sueño

25. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, Tu JV, Alter DA. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1573-82.

Metaanálisis sobre el beneficio de DAI en prevención primaria de mortalidad

26. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011 Oct 15;108(8):1160-5

Metaanálisis sobre la comparación de marcapasos biventricular versus VI, efectos en calidad de vida.

27. Lubitz SA, Leong-Sit P, Fine N, Kramer DB, Singh J, Ellinor PT. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2010 Apr;12(4):360-6.

Metaanálisis sobre pacientes con fallo cardiaco leve y TRC

28. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe BH. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA*. 2007 Jun 13;297(22):2502-14.

Actualización de la revisión sistemática – metaanálisis previos

29. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C,

Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 7;141(5):381-90.

Revisión sistemática y metaanálisis sobre TRC con valoración de mortalidad global y seguridad (implantes y seguimientos)

30. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 7;44(11):2166-72.

Metaanálisis sobre el beneficio de DAI como prevención primaria de mortalidad

31. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2011 Jul;8(7):1083-7.

Metaanálisis de pacientes extraídos de 4 ensayos clínicos con bloqueo completo de rama derecha del haz de His

32. Pinto de Lemos H, Atallah AN. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: systematic review. *Revista Paulista de Medicina* 2009; 127(1): 40-45.

Revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia de TRC en la reducción de mortalidad y reingreso hospitalario por fallo cardiaco

33. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordanes LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(22):2682-8.

Metaanálisis de ensayos clínicos de TRC en los que se valora mortalidad global y modo de muerte

34. Rossi A, Rossi G, Piacenti M, Startari U, Panchetti L, Morales MA. The current role of cardiac resynchronization therapy in reducing mortality and hospitalization in heart failure patients: a meta-analysis from clinical trials. *Heart Vessels.* 2008 Jul;23(4):217-23.

Metaanálisis de utilidad de TRC que valora mortalidad y hospitalización por fallo cardiaco

35. Santangeli P, Di Biase L, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, Santarelli P, Pelargonio G, Natale A. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med.* 2010 Nov 2;153(9):592-9.

Metaanálisis sobre la eficacia de TRC en pacientes con fallo cardiaco leve

36. Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, Burkhardt JD, Mohanty P, Santarelli P, Natale A. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011 Nov;32(2):125-35.

Metaanálisis sobre la efectividad de DAIs en función de la edad del paciente

37. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2011 Sep 12;171(16):1454-62.

Metaanálisis de ensayos clínicos de TRC con metarregresión de los ensayos según la duración del QRS de sus pacientes

38. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2012 Oct;14(10):1490-7.

Metaanálisis que evalúa la eficacia del TRC con ablación del nodo AV

39. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Feb;23(2):163-8.

Metaanálisis que evalúa la eficacia del TRC según la duración del QRS

40. Theuns DA, Rivero-Ayerza M, Boersma E, Jordaens L. Prevention of inappropriate therapy in implantable defibrillators: A meta-analysis of clinical trials comparing single-chamber and dual-chamber arrhythmia discrimination algorithms. *Int J Cardiol.* 2008 Apr 25;125(3):352-7.

Metaanálisis de comparación de eficacia de DAIs mono y bicamerales

41. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010 Nov;12(11):1564-70.

Comparación del DAIs en pacientes con cardiopatía basal isquémica y no isquémica

42. Tu R, Zhong G, Zeng Z, Wu W, Wu H, Cao X, Aung LH. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011 Aug;25(4):331-40.

Metaanálisis de pacientes con TRC y fallo cardiaco leve

43. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 7;52(15):1239-46

Metaanálisis de estudios de cohortes pacientes con fibrilación auricular

44. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billar B, Krun H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York Association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Cardiac Fail* 2010; 16: 432 – 8.

Metaanálisis de estudios observacionales con TRC y estadio NYHA II, QRS estrecho y FA.

45. Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, Peterson J, Yetisir E, Theoret-Patrick P, Luce M, Tang AS. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2011 Mar 8;183(4):421-9.

Metaanálisis actualizado de ensayos clínicos sobre descenso de mortalidad en pacientes con tratamiento coin TRC

46. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation:

a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011 Jul;8(7):1088-94.

Metaanálisis de estudios observacionales de pacientes con TRC en pacientes con fallo cardiaco, con valoración de resultados en pacientes con fibrilación auricular versus ritmo sinusal.

47. Youn JH, Lord J, Hemming K, Girling A, Buxton M. Bayesian meta-analysis on medical devices: application to implantable cardioverter defibrillators. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Apr;28(2):115-24.

Metaanálisis bayesiano sobre la utilidad de los DAI

