

Desfibrilador automático implantable para prevención primaria de la muerte súbita cardíaca en España

Eficacia, seguridad y eficiencia

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías y Prácticas de Atención Primaria de Salud



Generalitat
de Catalunya

Salut/

Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Desfibrilador automático implantable para prevención primaria de la muerte súbita cardíaca en España

Eficacia, seguridad y eficiencia

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Desfibrilador automático implantable para prevención primaria de la muerte súbita cardíaca en España. Eficacia, seguridad y eficiencia / Aida Ribera, Emmanuel Giménez, Gerard Oristrell, Dimelza Osorio, Lidia García, Mireia Espallargues, Ignacio Ferreira. — Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2020. — 124 p; 24 cm. — (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Desfibriladores implantables 2. Muerte súbita

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya
III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Ribera A, Giménez E, Oristrell G, Osorio D, García L, Espallargues M, Ferreira I. Desfibrilador automático implantable para prevención primaria de la muerte súbita cardíaca en España. Eficacia, seguridad y eficiencia. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2020. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad

© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Maquetación: Entitat Autònoma del Diari Oficial i de Publicacions

Diseño: Ministerio de Sanidad

Nipo: 133-20-096-4

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

Desfibrilador automático implantable para prevención primaria de la muerte súbita cardíaca en España

Eficacia, seguridad y eficiencia

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías y Prácticas en Atención Primaria y Salud



**Generalitat
de Catalunya** Salut/

Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Información preliminar

Autoría

Aida Ribera: Unidad de Epidemiología Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, VHIR, CIBERESP)

Emmanuel Giménez: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS

Gerard Oristrell: Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, CIBERCV

Dimelza Osorio: Grupo de Investigación en Servicios de Salud. Hospital Vall d'Hebron, VHIR, CIBERESP

Lidia García: Unidad de Evaluación del Servicio Canario de Salud (SESCS)

Mireia Espallargues: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS; Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas, REDISSEC (máximo responsable del encargo)

Ignacio Ferreira: Unidad de Epidemiología Cardiovascular, Servicio de Cardiología: Hospital Vall d'Hebron, VHIR, CIBERESP

Otros participantes

Revisores (revisión sistemática): Claudio Rochas, Eduard Ródenas, Yassin Belahnech, Mónica Ballesteros, Roxana Escalona

Comité de expertos clínicos: Núria Rivas (Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, CIBERCV), Ivo Roca (Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona), Gerard Oristrell (Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, CIBERCV), Ignacio Ferreira (Unidad de Epidemiología Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, VHIR, CIBERESP), Núria Fernández Hidalgo (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron).

Coordinación

Coordinación técnica: Mireia Espallargues. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS

Coordinación administrativa: Arantxa Romero. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, AQuAS

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto. En concreto, el revisor externo declaró tener conflictos de interés relacionados con consultoría y ensayos clínicos, y declaró que estas vinculaciones no le condicionaban el ejercicio de revisión externa.

Agradecimientos

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a Roger Villuendas (arritmólogo del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol), por su colaboración y los comentarios aportados. Los autores agradecen a los profesionales relacionados con el Proyecto Cantonera (Canarias) y los profesionales relacionados con la Dirección Económica del Hospital Vall d'Hebron su colaboración en la recogida de datos de costes, incluidas tareas de contabilidad analítica para este informe. El documento también ha recibido una lectura y proceso de comentarios por parte de Joan MV Pons (AQuAS).

Comité de expertos clínicos: Núria Ribas (Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, CIBERCAR), Ivo Roca (Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona), Gerard Oristrell (Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, CIBERCAR), Ignacio Ferreira (Unidad de Epidemiología Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, VHIR, CIBERESP), Núria Fernández Hidalgo (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron).

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

ÍNDICE

Resumen	11
English abstract	13
Resum en català	15
Capítulo 1. Introducción y justificación	17
Capítulo 2. Objetivos y pregunta de investigación	21
Capítulo 3. Revisión sistemática y análisis de la evidencia	23
Capítulo 4. Resultados	29
Capítulo 5. Evaluación económica e impacto presupuestario	57
Capítulo 6. Discusión	93
Capítulo 7. Conclusiones y recomendaciones	101
Referencias	103
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de Ensayos clínicos sobre eficacia del DAI	113
Anexo 2. Estrategia de búsqueda estudios económicos (evaluaciones económicas) del DAI	119

RESUMEN

Introducción: El desfibrilador automático implantable (DAI) es un dispositivo diseñado para la detección y corrección de arritmias ventriculares o fibrilación ventricular que pueden provocar la muerte súbita cardíaca (MSC) del paciente, y se indica tanto en pacientes con antecedentes de MSC abortada o de arritmias ventriculares sostenidas (prevención secundaria) como en pacientes con riesgo elevado de MSC por disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida) a pesar de tratamiento óptimo (prevención primaria). De los informes previos de RedETS (2009 y 2011) se concluye que los DAI son una alternativa coste-efectiva para la prevención secundaria de la MSC y para prevención primaria en pacientes con disfunción ventricular de origen isquémico que cumplen criterios del estudio MADIT, pero no en pacientes con criterios MADIT II y con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico. Actualmente, sigue habiendo dudas sobre la eficacia, efectividad y eficiencia del DAI en prevención primaria en pacientes con etiología no isquémica, por lo que es necesario actualizar los modelos desarrollados en evaluaciones anteriores con la nueva evidencia disponible e incorporando los cambios que se han producido en la práctica clínica actual.

Objetivo: Analizar nueva evidencia disponible y conocer el valor actual del coste-utilidad del Desfibrilador Automático Implantable (DAI) más Tratamiento Médico Convencional (TMC) frente a TMC para prevención primaria de arritmias cardíacas desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Material y métodos: Actualización de la revisión sistemática y meta-análisis de los ensayos clínicos publicados entre 2011 y 2018 para la comparación del uso de DAI para prevención primaria y tratamiento médico convencional frente a tratamiento convencional en pacientes con miocardiopatía de origen isquémico y no isquémico. Actualización de la revisión sistemática sobre coste-utilidad. Actualización de los modelos de evaluación económica en las poblaciones de pacientes con y sin cardiopatía isquémica a partir de: (1) los resultados de eficacia obtenidos en la revisión sistemática y meta-análisis; (2) los resultados de seguridad obtenidos a partir de la revisión sistemática; (3) el análisis de la práctica clínica habitual validada con cardiólogos clínicos y arritmólogos; (4) los costes unitarios obtenidos mediante contabilidad analítica en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona (2017), y del Proyecto

Cantonera (Canarias) (2018) y precios de fármacos del Nomenclator del SNS (2018), (5) las tasas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (2018).

Resultados: La búsqueda identificó 1 nuevo estudio (DANISH) realizado en pacientes no isquémicos con un seguimiento medio de 63 meses. El meta-análisis incorporando la información del DANISH demostró un beneficio del DAI con HR=0,76 (0,63-0,90) con diferencias según subgrupos de edad: HR=0,82 (0,48-0,78) en menores de 68 años y HR=0,84 (0,69-1,02) para pacientes mayores. Algunos cambios en la práctica asistencial (implantación mediante cirugía ambulatoria) y en la longevidad y precio de los dispositivos han mejorado la relación coste-utilidad del DAI, quedando alrededor del umbral teórico de 25.000€/años de vida ajustados por calidad (AVAC) en pacientes con cardiopatía isquémica y claramente por encima del umbral en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica.

Conclusiones: El DAI+TMC, considerando una disposición a pagar de 25.000 €/AVAC, resulta coste-efectivo para los pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen isquémica y en pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen no isquémico menores de 68 años.

ENGLISH ABSTRACT

Introduction: The implantable cardioverter defibrillator (ICD) is a device designed for the detection and correction of ventricular arrhythmias or ventricular fibrillation that can cause sudden cardiac death (SCD) of the patient, and it is indicated both in patients with a history of aborted SCD or sustained ventricular arrhythmias (secondary prevention) or in patients at high risk of SCD due to left ventricular dysfunction (depressed left ventricular ejection fraction) despite optimal treatment (primary prevention). From previous reports by RedETS (2009 and 2011), it is concluded that ICDs are a cost-effective alternative for secondary prevention of SCD and for primary prevention in patients with ventricular dysfunction of ischemic origin who have the criteria of the MADIT study, but not in patients with MADIT II criteria and with dilated cardiomyopathy of non-ischemic origin. Currently, there are still doubts about the efficacy, effectiveness and efficiency of the ICD in primary prevention in patients with non-ischemic etiology, so it is necessary to update the models developed in previous evaluations with the new available evidence and incorporating the changes that have occurred in the current clinical practice.

Objective: To analyze new available evidence and to know the current value of the cost-utility of the Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) plus Conventional Medical Treatment (CCT) versus CCT for primary prevention of cardiac arrhythmias from the perspective of the Spanish National Health System (SNS).

Material and methods: Update of the systematic review and meta-analysis of clinical trials published between 2011 and 2018 to compare the use of ICDs for primary prevention and conventional medical treatment versus conventional treatment in patients with cardiomyopathy of ischemic and non-ischemic origin. Update of the systematic review on cost-utility. Update of the economic evaluation models in patient populations with and without ischemic heart disease based on: (1) the efficacy results obtained in the systematic review and meta-analysis; (2) the safety results obtained from the systematic review; (3) analysis of routine clinical practice validated with clinical cardiologists and arrhythmologists; (4) the unit costs obtained through analytical accounting at the Hospital Vall d'Hebron in Barcelona (2017), and the Cantonera Project (Canarias) (2018) and drug prices from the Nomenclator of the SNS (2018), (5) the rates mortality rate from the National Institute of Statistics (2018).

Results: The search identified 1 new study (DANISH) performed in non-ischemic patients with a mean follow-up of 63 months. The meta-analysis incorporating the DANISH information showed a benefit of the DAI with HR = 0.76 (0.63-0.90) with differences according to age subgroups: HR = 0.82 (0.48-0.78) in people younger than 68 years and HR = 0.84 (0.69- 1.02) for older patients. Some changes in healthcare practice (implantation through outpatient surgery) and in the longevity and price of the devices have improved the cost-utility ratio of the ICD, remaining around the theoretical threshold of € 25,000 / quality-adjusted life years (QALY) in patients with ischemic heart disease and clearly above the threshold in patients with dilated non-ischemic cardiomyopathy.

Conclusions: The ICD + CMT, considering a willingness to pay of € 25,000 / QALY, is cost-effective for patients with left ventricular dysfunction of ischemic origin and in patients with left ventricular dysfunction of non-ischemic origin younger than 68 years.

RESUM EN CATALÀ

Introducció: El desfibril·lador automàtic implantable (DAI) és un dispositiu dissenyat per a la detecció i correcció d'arrítmies ventriculars o fibril·lació ventricular que poden provocar la mort sobtada cardíaca (MSC) del pacient, i s'indica tant en pacients amb antecedents d'MSC avortada o d'arrítmies ventriculars sostingudes (prevenció secundària) o en pacients amb risc elevat d'MSC per disfunció ventricular esquerra (fracció d'ejecció del ventricle esquerre deprimida) malgrat tractament òptim (prevenció primària). Dels informes previs de RedETS (2009 i 2011) es conclou<A [conclou|acaba]> que els DAI són un alternativa cost-efectiva per a la prevenció secundària de l'MSC i per a prevenció primària en pacients amb disfunció ventricular d'origen isquèmic que compleixen criteris de l'estudi MADIT, però no en pacients amb criteris MADIT II i amb miocardiopatia dilatada d'origen no isquèmic. Actualment, hi continua havent dubtes sobre l'eficàcia, efectivitat i eficiència del DAI en prevenció primària en pacients amb etiologia no isquèmica, pel que és necessari actualitzar els models desenvolupats en avaluacions anteriors amb la nova evidència disponible i incorporant els canvis que s'han produït a la pràctica clínica actual.

Objectiu: Analitzar nova evidència disponible i conèixer el valor actual del cost-utilitat del DAI, més el tractament mèdic convencional (TMC) enfront de TMC per a prevenció primària d'arrítmies cardíacques des de la perspectiva del Sistema Nacional de Salut (SNS).

Material i mètodes: Actualització de la revisió sistemàtica i metaanàlisi dels assajos clínics publicats entre 2011 i 2018 per a la comparació de l'ús del DAI per a prevenció primària i tractament mèdic convencional enfront del tractament convencional en pacients amb miocardiopatia d'origen isquèmic i no isquèmic. Actualització de la revisió sistemàtica sobre cost-utilitat. Actualització dels models d'avaluació econòmica en les poblacions de pacient amb i sense cardiopatia isquèmica a partir de: (1) els resultats d'eficàcia obtinguts en la revisió sistemàtica i metaanàlisi; (2) els resultats de seguretat obtinguts a partir de la revisió sistemàtica; (3) l'anàlisi de la pràctica clínica habitual validada amb cardiòlegs clínics i arritmòlegs; (4) els costos unitaris obtinguts mitjançant comptabilitat analítica a l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona (2017), i del Projecte Cantonera (Canàries) (2018) i preus de fàrmacs del Nomenclàtor de l'SNS (2018), (5) les taxes de mortalitat de l'Institut Nacional d'Estadística (2018).

Resultats: La cerca va identificar 1 nou estudi (DANISH) realitzat en pacients no isquèmics amb un seguiment mitjà de 63 mesos. La metaanàlisi incorporant la informació del DANISH va demostrar un benefici del DAI amb HR=0,76 (0,63-0,90) amb diferències segons subgrups d'edat: HR=0,82 (0,48-0,78) en menors de 68 anys i HR=0,84 (0,69-1,02) per a pacients més grans. Alguns canvis a la pràctica assistencial (implantació mitjançant cirurgia ambulatòria) i en la longevitat i el preu dels dispositius han millorat la relació cost-utilitat del DAI, quedant al voltant del llindar teòric de 25.000€/anys de vida ajustats per qualitat (AVAQ) en pacients amb cardiopatia isquèmica i clarament per sobre del llindar en pacients amb miocardiopatia dilatada no isquèmica.

Conclusions: El DAI+TMC, considerant una disposició a pagar de 25.000 €/AVAQ, resulta cost-efectiu per als pacients amb disfunció ventricular esquerra d'origen isquèmica i en pacients amb disfunció ventricular esquerra d'origen no isquèmic menors de 68 anys.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La muerte súbita cardiovascular (MSC) es un importante problema de salud pública, aunque su incidencia en España es inferior a la de otros países industrializados. Aproximadamente el 12% de todas las muertes naturales ocurren repentinamente, y un 88% de ellas son de origen cardíaco. Es el modo de fallecimiento para más del 50% de los pacientes con cardiopatía isquémica [1].

La cardiopatía isquémica es la enfermedad más comúnmente relacionada con la MSC, y aproximadamente un 80-85% de las MSC se atribuyen a esta enfermedad. Entre un 10 y un 15% de las MSC ocurren en pacientes con miocardiopatías de tipo miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada no isquémica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho y enfermedades infiltrativas miocárdicas (sarcoidosis, amiloidosis). El 5-10% de las MSC restantes se producen en cardiopatías congénitas o canalopatías. Los tratamientos que mejoran o retrasan la progresión de la enfermedad cardiovascular reducen la tasa anual de muerte súbita, aunque no sirven para tratar las complicaciones arrítmicas cuando éstas aparecen.

Por otro lado, la prevalencia de la insuficiencia cardíaca (IC) se sitúa aproximadamente en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más años de edad [2]. Gran parte de las muertes de pacientes con IC, especialmente aquellos con síntomas leves, ocurren de modo súbito e inesperado. Muchas de las muertes se deben a alteraciones eléctricas, como arritmias ventriculares, bradicardia y asistolia, aunque otras se deben a complicaciones vasculares coronarias, cerebrales o aórticas.

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca consiste en beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), antialdosterónicos, diuréticos, digitálicos e inhibidores de la neprilisina. [3] Además, la terapia de resincronización cardíaca (TRC) reduce la tasa de hospitalización por IC y mejora la supervivencia en los pacientes con disfunción ventricular sistólica y QRS ancho [4,5]. De estas terapias, los beta-bloqueantes, los antialdosterónicos, la combinación de antagonistas de la angiotensina con inhibidores de la neprilisina y la resincronización, han

demostrado, además, reducción de la muerte súbita [5,6]. El desfibrilador automático implantable (DAI) es efectivo para la corrección de arritmias ventriculares potencialmente mortales [7]. Se trata de un dispositivo que se implanta en la región subclavicular y que envía impulsos o descargas eléctricas cuando detecta arritmias ventriculares para restaurar el ritmo cardíaco normal. Se indica, por tanto, en pacientes con riesgo de arritmias ventriculares y MSC. El riesgo aumentado puede ser por un antecedente de MSC abortada o de arritmias ventriculares sostenidas (prevención secundaria) o, más frecuentemente, en pacientes sin dichos antecedentes, pero con un riesgo especialmente elevado, como es la disfunción ventricular izquierda (FEVI - Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo- $\leq 35\%$) a pesar de tratamiento óptimo según las guías de práctica clínica, que incluye terapia farmacológica y ocasionalmente terapia de resincronización. A esta indicación profiláctica, sin antecedente previo de MSC abortada o arritmia ventricular, se la conoce comúnmente como indicación para prevención primaria.

De los informes previos realizados por la SESCO en 2009 [8] y 2011 [9] se concluye que los DAI son una alternativa coste-efectiva para la prevención secundaria de la MSC y para el uso profiláctico (prevención primaria) en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémica que cumplen con los criterios del ensayo MADIT [10] *as compared with conventional medical therapy, would improve survival in this high-risk group of patients. Methods* Over the course of five years, 196 patients in New York Heart Association functional class I, II, or III with prior myocardial infarction; a left ventricular ejection fraction <0.35 ; a documented episode of asymptomatic unsustained ventricular tachycardia; and inducible, nonsuppressible ventricular tachyarrhythmia on electrophysiologic study were randomly assigned to receive an implanted defibrillator ($n = 95$). En los análisis de subgrupos realizados en la evaluación económica de la SESCO del 2011, la indicación del DAI en prevención primaria no resultó coste efectiva (según una disposición a pagar de 30.000€) en pacientes con criterios MADIT II [11] *we enrolled 1232 patients with a prior myocardial infarction and a left ventricular ejection fraction of 0.30 or less. Patients were randomly assigned in a 3:2 ratio to receive an implantable defibrillator (742 patients y miocardiopatía dilatada no isquémica.*

Actualmente sigue habiendo dudas sobre la eficacia, la efectividad y la eficiencia del uso del DAI en prevención primaria en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, más aún después de la publicación del ensayo DANISH [12]. En dicho ensayo, publicado en el año 2016, la implantación profiláctica del DAI en pacientes ($n=556$) con disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI $\leq 35\%$) sintomática de causa no isquémica (idiopática, valvular, hipertensiva y otras causas) no se asoció con menor mortalidad a largo plazo (mediana de seguimiento 67 meses) que el tratamiento mé-

dico óptimo sin implantación de DAI (560 pacientes en el grupo control). Algunas de las causas que se esgrimen para esta falta de asociación son: 1) que en este ensayo, a diferencia de los previos más antiguos, el tratamiento médico en ambos brazos era óptimo y 2), que en más de la mitad de los pacientes en ambos brazos se implantó también un dispositivo de resincronización cardíaca que, en pacientes respondedores, mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo y reduce el riesgo de muerte súbita [5]. Otro hallazgo secundario del estudio fue que en los análisis de subgrupos preespecificados se observó un efecto positivo del DAI en cuanto a la disminución del riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con disfunción ventricular no isquémica en los que se implantaba el DAI a edades más jóvenes (en el subgrupo definido a priori de <59 años).

Todo ello sugiere que, posiblemente, puedan definirse subgrupos de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, de menor edad, no respondedores al dispositivo de resincronización cardíaca o al tratamiento médico que sean susceptibles de obtener mayor beneficio con el DAI y para los que sea más probablemente coste-efectivo, mientras que para otros subgrupos no.

Por otro lado, según el Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable de 2016 [13], que recoge información del 85% de los implantes realizados en España, el uso profiláctico de DAI es la indicación que más crece en los pacientes con miocardiopatía dilatada (en la que representó el 63,5% de las indicaciones; el 49,9% en pacientes con cardiopatía isquémica). Según este registro, el uso de DAI ha ido creciendo en los últimos años de forma casi exponencial, por lo que el impacto presupuestario de la terapia se prevé cada vez mayor.

Por ello proponemos actualizar la revisión de la evidencia realizada por la SESCS en el año 2011 añadiendo la información de los nuevos ensayos clínicos que hayan aparecido desde el año 2011 y añadiendo también la información que se considere relevante derivada de registros poblacionales o de estudios de cohortes multicéntricos con un tamaño de muestra grande y un seguimiento más largo que el habitual en los ensayos clínicos aleatorizados (más de 2 años) publicados en los últimos 10 años. En la revisión se pondrá especial énfasis en el análisis del subgrupo de pacientes con **disfunción ventricular no isquémica** en los que se indica DAI en **prevención primaria**.

En caso de obtener nuevos datos que permitan responder de forma más precisa al problema o que cambien significativamente las conclusiones del informe del 2011, se propone actualizar el modelo económico desarrollado por la SESCS con la información obtenida en esta evaluación. En cualquier caso, se propone además realizar un análisis del impacto presupuestario para distintos subgrupos de pacientes (etiología isquémica o no

isquémica y aquellos subgrupos que aparezcan relevantes en el estudio de revisión sistemática y meta-análisis), utilizando la estructura del modelo de la SECS, los nuevos parámetros estimados mediante esta nueva revisión y una estimación del volumen de casos potenciales candidatos a DAI en los próximos años.

CAPÍTULO 2.

OBJETIVOS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

2.1 Objetivos

Objetivo general

Analizar nueva evidencia disponible y conocer el valor actual del coste-utilidad del DAI más TMC frente a TMC para prevención primaria de arritmias cardiacas desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS)

Objetivos específicos

1. Analizar la evidencia disponible sobre la eficacia del DAI en prevención primaria.
2. Analizar la evidencia disponible sobre el coste-utilidad del uso del DAI en prevención primaria en pacientes con tratamiento médico óptimo.
3. Estimar el coste-utilidad del DAI más TMC frente a TMC para prevención primaria.
4. Establecer en qué subgrupos de pacientes sería eficiente en términos de coste-utilidad el uso del DAI en prevención primaria. En función de:
 - a. Tipo de cardiopatía (isquémica o disfunción ventricular no isquémica)
 - b. La respuesta al tratamiento farmacológico o a la resincronización cardíaca
 - c. La edad
5. Estimar el impacto presupuestario y el ahorro potencial de excluir los pacientes para los que la DAI resulta menos eficiente.

2.2 Pregunta de investigación (PICO)

Tipo de estudio: Ensayos clínicos aleatorizados.

Características de los pacientes: Pacientes con disfunción ventricular izquierda grave (FEVI $\leq 35\%$) de origen isquémico o no isquémico, en tratamiento farmacológico a dosis óptimas según los niveles especificados en las guías de práctica clínica.

Intervención: DAI monocameral (el más utilizado) y tratamiento farmacológico óptimo o DAI + terapia de resincronización cardíaca (TRC) y tratamiento farmacológico óptimo (en caso de indicación de TRC).

Comparador: Tratamiento farmacológico óptimo o CRT (en caso de que ésta esté indicada). Si la intervención es CRT-DAI, se comparará con CRT.

Variables de resultado:

- Eficacia/efectividad: muerte por cualquier causa, muerte por arritmia o muerte súbita, calidad de vida
- Seguridad: medida en frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos y complicaciones de la intervención
- Eficiencia (impacto económico): coste-efectividad, coste-utilidad

CAPÍTULO 3. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

3.1 Metodología de la revisión sistemática de la eficacia clínica

Se realizó una actualización de una revisión sistemática de la literatura realizada previamente [8] sobre la eficacia (ensayos clínicos) del DAI en prevención primaria de la MSC.

3.1.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se elaboró una estrategia de búsqueda para identificar estudios de eficacia y se aplicó en las bases de datos MEDLINE a través de PubMed, EMBASE, Central.

Se buscó, además, en las siguientes bases de datos:

- *Ensayos clínicos*: Clinicaltrial.gov; Current Controlled Trials, ICTRP (OMS)
- *De evaluación económica*: NHS EED (Economic Evaluation Database), Institute of Health Economics (IHE)
- *De guías de práctica clínica*: GIN, TripDatabase, National Guideline Clearinghouse (guidelines.gov), Australian Clinical Practice Guidelines, ACP on line, CPGinfobase.
- *De informes de ETS y revisiones sistemáticas*: Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases (Health Technology Assessment, HTA; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, DARE; Economic Evaluation Database National Health Service, NHSEED; Cochrane Library Plus.

Los términos de la búsqueda para la literatura científica de eficacia se especifican en el Anexo 1.

Se restringió la búsqueda por fecha (a partir de diciembre del 2011 y hasta la fecha de acceso: 30 de Mayo del 2018). Las referencias bibliográficas se gestionaron mediante el programa Mendeley. También se realizó búsqueda manual en los listados bibliográficos de los artículos incluidos y de las revisiones sistemáticas identificadas previamente.

3.1.2 Criterios de selección de estudios

La selección de ensayos clínicos se realizó por pares y de forma independiente a partir de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda electrónica. Cada uno de los pares estuvo formado por un cardiólogo y un epidemiólogo/metodólogo. Se revisaron los textos completos de los artículos seleccionados como potencialmente incluíbles y se clasificaron como incluídos, excluídos o reservados por más de un revisor. Cuando hubo dudas o discrepancias estas se resolvieron mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Tipos de estudios

Se incluyeron los estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA)

Adicionalmente se reservaron revisiones sistemáticas y evaluaciones económicas basadas en ensayos clínicos con el objetivo de localizar estudios primarios que no fueran identificados en la búsqueda electrónica. Se excluyeron, por tanto, estudios observacionales, ecológicos, cualitativos y estudios de costes. Las evaluaciones económicas basadas exclusivamente en el análisis de registros también fueron excluidas.

Tipos de participantes

Adultos con alto riesgo de MSC por:

- Historia de infarto de miocardio previo y taquiarritmia ventricular no sostenida en monitorización con Holter durante 24 horas, o taquiarritmia ventricular inducible en estudio electrofisiológico, o disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección $\leq 0,35$ y clase funcional entre I y III según la New York Heart Association.
- Historia de infarto de miocardio previo y función sistólica del ventrículo izquierdo deprimida (fracción de eyección $\leq 0,35$)
- Miocardiopatía dilatada no isquémica con función sistólica del ventrículo izquierdo deprimida (fracción de eyección $\leq 0,35$)

Se excluyeron los estudios en los que más del 20% de la población eran menores de 20 años y los estudios que analizaban conjuntamente pacientes con indicación de prevención primaria y secundaria y no presentaban resultados separados para ambos tipos.

Tipos de intervenciones

Estudios que comparan DAI con tratamiento médico convencional (TMC), incluyendo el DAI con dispositivo de resincronización cardiaca, siempre y cuando se realizara la comparación con dispositivo de resincronización cardiaca sin DAI.

Tipos de medidas de resultados

Las medidas de resultado clínicas fueron la mortalidad total (por todas las causas), la mortalidad por causa cardiaca y la mortalidad por causa arritmica, además de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) siempre que fuera valorada con la ayuda de instrumentos genéricos o específicos validados.

Idioma de la publicación

Artículos publicados en inglés o español.

3.1.3 Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por dos revisores (un cardiólogo y un epidemiólogo/metodólogo). Las discrepancias fueron resueltas con la ayuda de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Se diseñó una hoja de extracción de datos en la que se debía registrar la siguiente información:

Identificación del artículo

Autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación

Diseño y metodología

Objetivo, diseño y duración del estudio, características de los pacientes, descripción de las intervenciones, medidas de resultados clínicos, análisis de subgrupos

Resultados del estudio

Proporción de pacientes en el grupo intervención y en el grupo control con cada uno de los eventos de eficacia (muerte por cualquier causa, muerte por causa cardiovascular, muerte por causa arrítmica), y seguridad -efectos adversos-. Magnitud del efecto del DAI y tipo de indicador de eficacia (HR, RR, OR).

Se recogieron los resultados para el análisis principal y para los análisis de subgrupos preespecificados: edad, FEVI, anchura del QRS, con/sin dispositivo de resincronización cardíaca

Valoración de la calidad

La calidad de la evidencia se valoró empleando las escalas específicas para cada tipo de estudio. Se empleó la herramienta desarrollada por la Colaboración Cochrane para los ECA, que clasifica el riesgo de sesgo en bajo y alto, o poco claro cuando no se especifican las acciones específicas para minimizar el sesgo.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó de forma independiente por dos revisores; las discrepancias se resolvieron por consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

3.1.4 Síntesis de los datos

La síntesis de la evidencia se realizó empleando el sistema GRADE, siempre que fue metodológicamente factible. Se realizó meta-análisis en aquellas variables en las que fue metodológicamente factible (reporte del resultado, definición similar e igual unidad de medida) y se elaboraron los perfiles de evidencia GRADE. Además, las principales características y resultados de los estudios incluidos se sintetizan en tablas de evidencia diseñadas a partir de los formularios de extracción de datos.

Se han llevado a cabo meta-análisis de las principales medidas de resultado: muerte por todas las causas y muerte por arritmia o muerte súbita. Se han realizado análisis separados por cardiopatía isquémica y no isquémica. Adicionalmente se han realizado análisis de subgrupos según edad <65/≥65; FEVI ≥0,25/ <0,25; QRS <120 / ≥120; pacientes con tratamiento farmacológico óptimo y en pacientes en los que se implanta CRT.

Los resultados de los estudios de eficacia se presentan de forma que se puedan identificar por medida de resultado (mortalidad total, muerte por causa arrítmica o muerte súbita) y por análisis de subgrupos. La medida de síntesis utilizada es el *Hazard Ratio* (HR) y su intervalo de con-

fianza (IC) del 95%, que es la medida utilizada en la mayoría de ensayos clínicos. Para la estimación de los pesos se utilizaron los métodos estándar de Mantel-Haenszel para el modelo de efectos fijos [14]. Para contrastar la evidencia de heterogeneidad se realizó la prueba de Chi^2 y se obtuvo el estadístico I^2 considerándolo como estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

Se realizaron las meta-análisis con el programa Review Manager 5.3. Para estimar el HR y los estadísticos asociados necesarios para los meta-análisis a partir de los diferentes análisis de tiempo al evento se utilizó una plantilla de Excel basada en el trabajo de Tierney y cols. [15] y, en caso necesario se digitalizaron las curvas de supervivencia y/o los diagramas de árbol de los estudios individuales mediante el programa GetData Graph Digitizer versión 2.26.0.20.

3.2 Metodología de la revisión sistemática de datos de seguridad

Con el objetivo de obtener datos de seguridad se exploraron los datos de registros multicéntricos con más de 1000 casos registrados. Para ello se revisó el informe *Elementos clave para el desarrollo e implementación de un registro de implantes quirúrgicos de alta complejidad/coste para su evaluación post-comercialización* realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, actualmente en vías de publicación. En dicho estudio se realizó una revisión sistemática de la literatura científica incluyendo una búsqueda en literatura gris e internet publicada entre 2000 y 2017. Se buscó a través de PubMed, Scopus, Web of Science, Google y enlaces de otros registros para identificar informes anuales, sitios web, documentos técnicos u otras publicaciones para identificar y describir los registros.

3.3 Metodología de la revisión sistemática de la evidencia sobre coste-utilidad

Se realizó una actualización de la revisión realizada por García-Pérez [8] en la que se habían revisado artículos publicados entre enero del 2010 y enero del 2013.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE a través de PubMed, NHS Economic Evaluation Database (Centre for Reviews and Disse-

mination's website). Los términos de la búsqueda de evaluaciones económicas se presentan en el Anexo 2.

La búsqueda se limitó a los artículos escritos en inglés o español publicados desde enero del 2013 hasta 2018.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

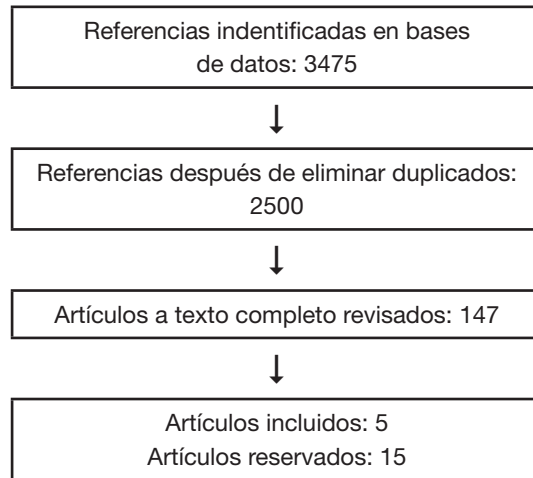
4.1 Resultados de la revisión sistemática de la eficacia clínica

La búsqueda de ensayos clínicos en bases de datos electrónicas obtuvo 2.500 referencias desde enero 2012 hasta 30 de Mayo de 2018 (cifras una vez eliminados duplicados). El proceso de cribado de títulos y resúmenes llevó a la selección de 147 artículos al texto completo (Figura 1). La actualización de la búsqueda identificó 5 artículos sobre 4 ensayos clínicos:

- Un nuevo ensayo clínico, el estudio DANISH, realizado en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, descrito en un artículo principal [12] y un subanálisis [16].
- Un nuevo ensayo clínico, el estudio ProICD, realizado en pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica en lista de espera para trasplante cardíaco, descrito en un artículo [17].
- Un subestudio del ensayo MADIT II ya identificado en el informe previo [18].
- Un nuevo análisis del ensayo COMPANION [19,20] que compara CRT-D con CRT-P, a diferencia del estudio principal del año 2004 que comparaba ambos grupos con tratamiento médico convencional por lo que no se había incluido en los informes previos.

Se identificaron también 15 artículos en los que se realizaban meta-análisis de ensayos clínicos de DAI en prevención primaria: 13 en cardiopatía no isquémica, uno en cardiopatía isquémica y uno en ambos tipos.

Figura 1. Proceso de selección de ensayos clínicos (diagrama PRISMA)



Así pues, si añadimos los nuevos ECA identificados entre los años 2012 y 2018 a los que se identificaron en la revisión del informe previo (1996-2011) [9], se han incluido en este estudio 12 ensayos clínicos publicados entre 1996 y 2018 que comparan DAI con tratamiento farmacológico o DAI-CRT con CRT para la prevención primaria de muerte súbita en pacientes con disfunción ventricular por cardiopatía isquémica o no isquémica [21–33] implantable cardioverter defibrillator (ICD. La medida de resultado que se ha podido obtener de todos los estudios es la mortalidad por todas las causas, mientras que algunos estudios presentaban también resultados según causa de muerte (principalmente muerte súbita o por causa arrítmica) o muerte cardiovascular.

La Tabla 1 muestra los datos sobre el riesgo de sesgo de los 12 estudios incluidos. Para los estudios pro-ICD [34] y AMIOVIRT [35] los revisores consideraron que la generación de la secuencia aleatoria era poco clara y que en estos dos estudios y en el estudio DEFINITE [36], la ocultación de la asignación tampoco era clara. El pro-ICD se consideró también de alto riesgo de sesgo de desgaste porque algunos pacientes fueron trasplantados y no se realizó análisis de riesgos competitivos.

La Tabla 2 muestra las características principales de los estudios distinguiendo entre cardiopatía isquémica y no isquémica, o ambas. Es importante, para después poder interpretar las diferencias en la magnitud del efecto entre cada estudio, tener en cuenta las diferencias en los criterios de inclusión de los distintos estudios y considerar que algunos de ellos se rea-

lizaron en población para la que hoy en día no se indicaría la implantación de un DAI [3]. Es el caso del CABG-Patch [37], en el que se implanta DAI a pacientes programados para cirugía de *by-pass* coronario y de los estudios DINAMIT [38] e IRIS [39] en los que se implanta DAI en pacientes antes de 30 o 40 días después de un infarto de miocardio. También el estudio ProICD [17] es peculiar, puesto que analiza el efecto del DAI en pacientes con insuficiencia cardíaca muy avanzada (NYHA III/IV), tanto de origen isquémico como no isquémico, que se encuentran en lista de espera para trasplante cardíaco.

Otra consideración importante es la premisa, en la práctica clínica actual, de que el tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardíaca debe optimizarse para cada paciente antes de considerar la implantación de un DAI en prevención primaria. Un ECA con un diseño adecuado debería aleatorizar a los pacientes una vez se haya optimizado el tratamiento durante por lo menos un mes [3]. Este criterio aparece de forma explícita en el diseño de los ECA solamente en los más actuales (ProICD [34] y DANISH [12]) y también en los estudios COMPANION [20] y AMIOVIRT [35], aunque en este último, el comparador es amiodarona, fármaco antiarrítmico que en la actualidad no se usa de forma generalizada como alternativa al DAI.

En la Tabla 3 se muestran las características más importantes de los pacientes en el momento de la aleatorización y se especifica el porcentaje de pacientes en cada grupo que estaban en tratamiento con IECA y Beta-bloqueadores, los dos fármacos principales para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y que, en la práctica actual, deberían estar tomando un alto porcentaje de pacientes con indicación de DAI en prevención primaria. Vemos que en algunos de los ECA (MADIT [40]) *as compared with conventional medical therapy, would improve survival in this high-risk group of patients.* METHODS Over the course of five years, 196 patients in New York Heart Association functional class I, II, or III with prior myocardial infarction; a left ventricular ejection fraction $< \text{or} = 0.35$; a documented episode of asymptomatic unsustained ventricular tachycardia; and inducible, nonsuppressible ventricular tachyarrhythmia on electrophysiologic study were randomly assigned to receive an implanted defibrillator ($n = 95$, CABG-Patch [37], CAT [41]) analizados, el porcentaje de pacientes tratados con IECA y betabloqueadores está por debajo del 65% y del 70%, respectivamente.

Tabla 1. Riesgo de sesgos de los ECA incluidos evaluado con la herramienta desarrollada por la Colaboración Cochrane

	MADIT Moss 1996 [40]	CABGPatch Bigger 1997 [37]	MADIT II Moss 2002 [11] Goldenberg 2008 [42] Goldenberg 2010 [43] Bersheshet 2011 [18]	DEFINITE Kadish 2004	DINAMIT Hohnloser 2004 [38]	IRIS Steinbeck 2009 [39]	COMPANION Bristow 2004 [19] Anand 2009 [44] Bristow 2016 [20]	SCD-HeFT Bardy 2005 [45] Packer 2009 [46]	Pro-ICD Pezawas 2015 [17]	CAT Banasch 2002 [41]	AMIOVIRT Strikberger 2003 [35]	DANISH Kober 2016 [47] Elming 2017 [16]
Selección												
Generación de secuencia de aleatorización	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Bajo
Ocultación de la secuencia de aleatorización	Bajo	Bajo	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Bajo
Realización												
Cegamiento de los participantes y del personal	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto
Detección												
Cegamiento de los evaluadores	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Pérdidas												
Datos de desenlace incompletos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Poco claro	Bajo	Bajo
Notificación												
Notificación selectiva de resultados	Bajo	Poco claro	Poco claro	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo
Otros sesgos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Tabla 2. Características principales de los ECA sobre DAI incluidos

Estudio	País	Financiación	Grupos que se comparan	Años de inclusión, seguimiento medio	Criterios de inclusión
Cardiopatía isquémica					
MADIT Moss 1996 [40]	EE.UU., Italia, Alemania	CPI/Guidant	DAI vs. TMC (80% amiodarona)	1990-95 27 meses	IAM≥3 semanas; episodio de TV asintomática no sostenida. FE≤0,35; NYHA I-III; sin indicación para PCI o CABG en los tres meses previos. TV sostenida inducible en estudio electrofisiológico sin supresión con procainamida
CABG-Patch Bigger 1997 [37]	EE.UU., Alemania	CPI/Guidant National Heart, Lung and Blood Institute	DAI vs. NO DAI	1990-97 32 meses	Programados CABG; FE≤0,35; alteraciones del ECG de señal promedio: QRS >114 ms
MADIT II Moss 2002 [11] Goldenberg 2008 [42] Goldenberg 2010 [43] Bersheshet 2011 [18]	EE.UU., Europa	Guidant	DAI vs. TMC (amiodarona, antiarrítmicos clase I)	1996-2001 20 meses	IAM≥1mes, FE≤0,30
DINAMIT Hohnloser 2004 [38]	Alemania, Canada, Reino Unido, Chequia, EE.UU.	St. Jude	DAI vs. No DAI	1997-2002 30 meses	IAM entre 6 y 40 días previos; FE≤0,35
IRIS Steinbeck 2009 [39]	Alemania, Austria, Chequia, Eslovaquia, Hungría, Polonia, Rusia	Medtronic Bakken Research Center; Astra Zeneca	DAI vs. No DAI	1999-2007 37 meses	IAM. Criterio 1: FC más de 90 lpm y FE <41% en los días 5-31 postinfarto. Criterio 2: TV no sostenida (más de 3 complejos con FC > 150lpm) en los días 5-31 postinfarto.
Cardiopatía isquémica y no isquémica					
COMPANION Bristow 2004 [19] Anand 2009 [44] Britow 2016 [19]	EE.UU.	Guidant	CRT-DAI vs. CRT-P vs. No DAI	2000-2002 14,8, 16,5, 16 meses (mediana)	NYHA III,-IV; QRS≥ 120 y interval PR > 150 ms; FE≤0,35; tratamiento óptimo farmacológico para la insuficiencia cardíaca
SCD-HeFT Bardy 2005 [45] Packer 2009 [46]	EE.UU., Canadá	National Heart, Lung and Blood Institute; National Institute of Health; Wyeth-Ayerst Laboratories; Knoll Pharma; Medtronic	DAI vs. amiodarona vs. placebo	1997-2001 45,5 meses (mediana)	Tratados con un vasodilatador; NYHA II-III; FE≤0, 35
ProICD Pezawas 2015 [17]	Austria	Medtronic Bakken Research Center	DAI vs. no DAI	2000-2002 11,9 años	En lista de espera para trasplante; NYHA III-IV; tratamiento farmacológico optimizado durante al menos un mes

Estudio	País	Financiación	Grupos que se comparan	Años de inclusión, seguimiento medio	Criterios de inclusión
Cardiopatía no isquémica					
CAT Banasch 2002 [41]	Alemania	Guidant	DAI vs. no DAI	1991-1997 22,8 meses	Miocardopatía dilatada sintomática durante 9 meses; FE \leq 0,30; NYHA II-III
AMIOVIRT Strikberger 2003 [35]	EE.UU.	Guidant	DAI vs. amiodarona	1996-2000 2 años	Miocardopatía dilatada; FE \leq 0,35; TV no sostenida asintomática; NYHA I-III; Tratamiento óptimo con betabloqueantes, IECA, antialdosterónicos
DEFINITE Kadish 2004 [36]	EE.UU.	St. Jude	DAI vs. no DAI	1998-2002 29 meses	FE $<$ 0,36; historia de insuficiencia cardiaca sintomática y TV no sostenida o extrasistólica ventricular frecuente
DANISH Kober 2016 [47] Elming 2017 [16]	Dinamarca	Medtronic, St. Jude Medical, TrygFonden, and the Danish Heart Foundation	DAI (o CRT-DAI) vs. no DAI	2008-2014 67,6 meses	Tratamiento farmacológico óptimo; NYHA II-III (algunos en clase IV programados para CRT); FE \leq 0,35; NT-proBNP $>$ 200pg/mL (23.6 pmol/L)

CABG: Coronary Artery By-Pass Graft; CRT: Cardiac Resincronization therapy; DAI: Desfibrilador Automático Implantable; FC: Frecuencia Cardiaca; FE: Fracción de Eyección; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; LPM: Latidos por minuto; NYHA: New York Heart Association; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; TMC: Tratamiento Médico Convencional; TV: Taquicardia Ventricular

Tabla 3. Características de los pacientes y tratamiento recibido para la insuficiencia cardíaca en el momento de la aleatorización en los ECA incluidos

Estudio	N	% mujeres	Edad media	% NYHA	% IECA (Inhibidores de la enzima convertidora angiotensina)	% Betabloqueadores	% Terapia de resincronización cardíaca
Cardiopatía isquémica							
MADIT	196	8	62-64	II/III: 65	DAI: 65; No DAI:59	DAI: 28; No DAI: 16	0
CABG-Patch	900	16	63-64	II/III: 72	DAI: 64.2; No DAI: 67.8	DAI: 16; No DAI: 19.8	0
MADIT II	1232	16	64-65	I: 37 II: 35 III: 24 IV: 4	DAI:68; No DAI: 72	DAI: 70; No DAI: 70	0
DINAMIT	674	23.7	61-62	I: 6.1 II: 28.6 III: 13.2	DAI: 94.9; No DAI: 94.4	DAI: 87; No DAI: 86.5	0
IRIS	898	23	62	I: 28 II: 60 III: 12	DAI: 81.5; No DAI: 82.3	DAI: 89.1; No DAI: 85.7	0

Estudio	N	% mujeres	Edad media	% NYHA	% IECA (Inhibidores de la enzima convertidora angiotensina)	% Betabloqueadores	% Terapia de resincronización cardíaca
Cardiopatía isquémica y no isquémica							
COMPANION	1212	33	66-67	III: 86	CRD-DAI: 90; CRT-P: 89	CRD-DAI: 68; CRT-P: 68	100
SCD-HeFT	2521	28.8	59-60 (mediana)	II: 70 III: 21	DAI: 83; Placebo: 85	DAI: 69; Placebo: 69	0
ProICD	33	6	53	III/IV: 100	100	82	0
Cardiopatía no isquémica							
CAT	104	20	52	II: 65.4 III: 34.6	DAI: 94; No DAI: 98.1	DAI: 4; No DAI: 3.7	0
AMIOVIRT	103	29	58-60	I: 15.5 II: 64,1 III: 20,4	DAI: 90; Amiodarona: 81	DAI: 53; Amiodarona: 50	0
DEFINITE	458	28,8	58,3	I: 21,6 II: 57,4 III: 21	DAI: 83,8; No DAI: 87,3	DAI: 85,6; No DAI: 84,3	0
DANISH	1116	28	63-64	II: 54 III: 45 IV: 1	DAI: 96 ; No DAI: 97	DAI: 92; No DAI: 92	DAI: 58; No DAI: 58

CABG: Coronary Artery By-Pass Graft; CRT: Cardiac Resincronization therapy; DAI: Desfibrilador Automático Implantable; FC: Frecuencia Cardíaca; FE: Fracción de Eyección; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; LPM: Latidos por minuto; NYHA: New York Heart Association; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; TMC: Tratamiento Médico Convencional; TV: Taquicardia Ventricular

4.2 Resultados de la síntesis cuantitativa de la eficacia (meta-análisis)

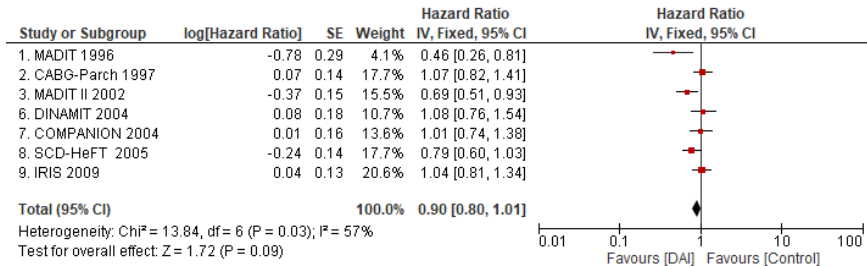
4.2.1 Efecto del DAI en prevención primaria en pacientes con cardiopatía isquémica

El resultado de la combinación de resultados de ECA en pacientes con cardiopatía isquémica es similar al presentado por García-Pérez [9] (Figura 2). Se observa una reducción no significativa de riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR: 0,90; IC95%: 0,80-1,01) y con una moderada heterogeneidad entre estudios ($I^2=57\%$).

Hay que tener en cuenta varias cosas para entender dicha heterogeneidad:

- El estudio MADIT, que destaca por ser el que mayor efecto obtiene (HR=0,46; IC 95%: 0,26 a 0,81), se realizó exclusivamente en pacientes de alto riesgo (pacientes con TV sostenida inducible). En la práctica actual los pacientes que son potenciales candidatos a DAI no se someten a estudio electrofisiológico para inducir TV que es una prueba invasiva no exenta de riesgos.
- Los estudios CABG-Patch, DINAMIT e IRIS incluyeron pacientes en el contexto de un infarto agudo de miocardio reciente y en el primero no demostraron beneficio del DAI con respecto a la terapia alternativa, por lo que en la actualidad no se indica DAI en pacientes con infarto reciente.
- El estudio COMPANION fue inicialmente diseñado para comparar CRT-D o CRT-P con tratamiento médico óptimo mediante un diseño en el que se aleatorizaban los pacientes en los tres grupos según la proporción 2:2:1 y se comparaban los grupos CRT-D y CRT-P con tratamiento médico óptimo en pacientes con cardiopatía de causa isquémica o no isquémica (sin presentar resultados separados para ambas etiologías). El resultado separado para cardiopatía de origen isquémico o no isquémico y entre los grupos CRT-D y CRT-P se ha obtenido de otros meta-análisis similares al presente estudio [48].
- El estudio SCD-HeFT se realizó en pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica pero los resultados que se incluyen en el meta-análisis para ambos subgrupos corresponden al resultado del análisis de subgrupos presentado en la publicación original.

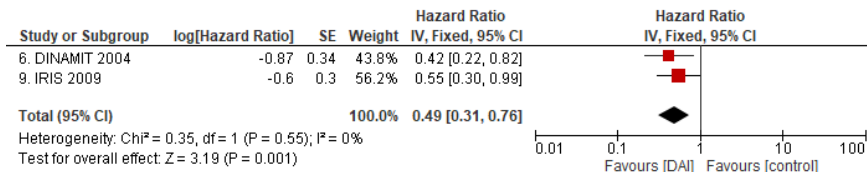
Figura 2. Resultado del meta-análisis para el resultado de mortalidad por cualquier causa en pacientes con cardiopatía isquémica



La variable secundaria muerte por arritmia o muerte súbita no siempre se analiza, ni de la misma forma, en todos los ECA incluidos.

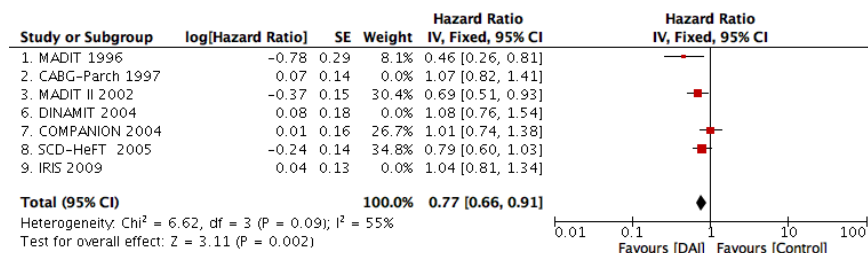
Con los datos disponibles en dos estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica se observa una reducción del riesgo de muerte súbita o por causa arrítmica de 0,49 (0,31 a 0,76) (Figura 3).

Figura 3. Resultados del meta-análisis para el resultado de muerte súbita o por causa arrítmica en pacientes con cardiopatía isquémica



Si se excluyen los estudios que analizan el efecto de DAI en el contexto de un infarto de miocardio reciente se observa una mayor reducción del riesgo de muerte por cualquier causa (HR=0,77; IC95%: 0,66 a 0,91) y se reduce un poco la heterogeneidad ($I^2= 55\%$, no significativa) (Figura 4).

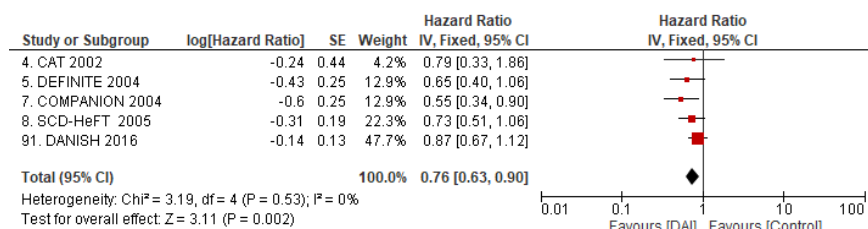
Figura 4. Resultados del meta-análisis para el resultado de mortalidad por cualquier causa en pacientes con cardiopatía isquémica sin infarto de miocardio agudo reciente



4.2.2 Efecto del DAI en prevención primaria en pacientes con cardiopatía no isquémica

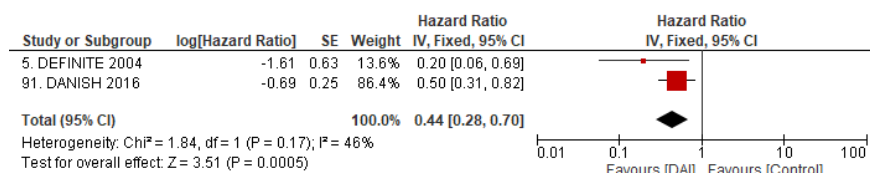
En el análisis de los ECA de pacientes con cardiopatía no isquémica no se observa heterogeneidad significativa y un efecto combinado de 0,76 (0,63 a 0,90) (Figura 5). En este meta-análisis no se incluye el estudio AMIOVIRT por ser el grupo control de pacientes tratados con Amiodarona. Los estudios COMPANION y SCD-HeFT se realizaron en pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica, pero los resultados que se incluyen en el meta-análisis corresponden al resultado del análisis de subgrupos presentado en la publicación original.

Figura 5. Resultados del meta-análisis para el resultado de mortalidad por cualquier causa en pacientes con cardiopatía no isquémica



En los dos estudios que analizan el efecto sobre la muerte súbita o por causa arrítmica en pacientes con cardiopatía no isquémica también se observa una reducción del riesgo significativa con HR=0,44 (0,28 a 0,70) (Figura 6)

Figura 6. Resultados del meta-análisis para el resultado de muerte súbita o por causa arrítmica en pacientes con cardiopatía no isquémica



4.2.3 Efecto del DAI en prevención primaria en pacientes con tratamiento farmacológico óptimo e implante de dispositivo de resincronización cardíaca

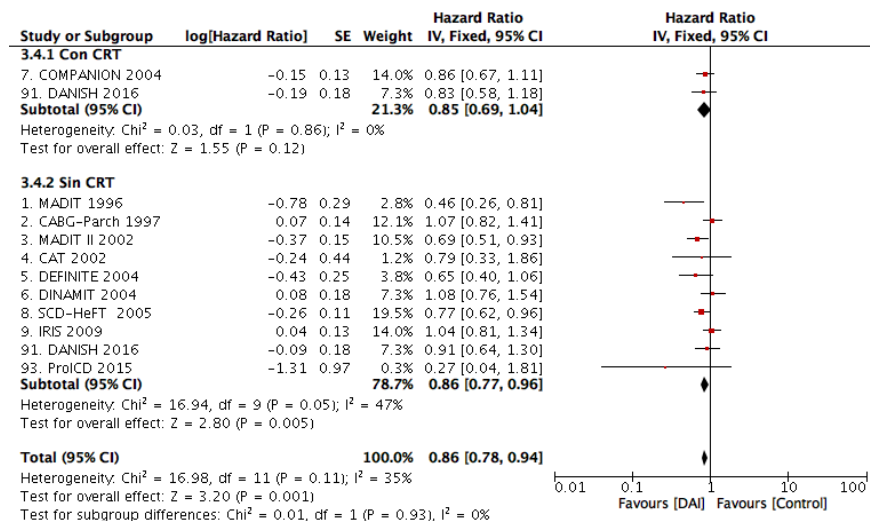
El criterio explícito de que el paciente esté en tratamiento farmacológico óptimo en el momento de la aleatorización solamente se incluye en el estudio DANISH, el único estudio en el que la proporción de pacientes en tratamiento con IECA y beta-bloqueadores supera el 90%.

Solamente dos de los estudios incluidos (COMPANION [19] y DANISH [12]) contienen subgrupos en los que se puede analizar el efecto del DAI cuando este se implanta junto con CRT (Figura 7).

El estudio COMPANION fue diseñado para comparar CRT-D o CRT-P con tratamiento médico óptimo mediante la aleatorización de pacientes en tres grupos según la proporción 2:2:1 y se incluían pacientes con cardiopatía de causa isquémica o no isquémica (sin presentar resultados separados para ambas etiologías). Sin embargo, para el objetivo del presente estudio la comparación relevante es entre CRT-D y CRT-P que fue publicada en un estudio posterior [20]. En esta comparación se observaron 105 eventos en el grupo aleatorizado a CRT-D (n=595) y 131 en el grupo aleatorizado a CRT-P (n=617), obteniendo un HR de 0,84 (0,65 a 1,09).

En el estudio DANISH realizado en pacientes con cardiopatía no isquémica se obtuvo un HR de 0,83 (0,58 a 1,18) en el subgrupo de pacientes que recibieron CRT-D con respecto a CRT-P. El efecto sumario de ambos estudios es de HR=0,86 (0,69 a 1,04).

Figura 7. Resultados del meta-análisis para el resultado de muerte por cualquier causa en pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica sin infarto de miocardio reciente en los que se implanta CRT

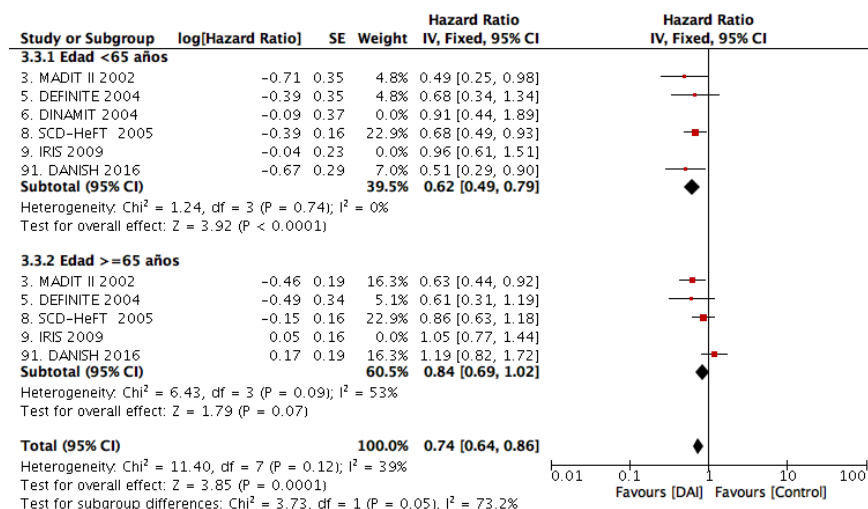


4.2.4 Efecto del DAI en prevención primaria según edad y otras características

Se realizaron distintos análisis de subgrupos según edad, FEVI y anchura del QRS para los pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica conjuntamente, puesto que no fue posible extraer los efectos en cada uno de los subgrupos según etiología por separado.

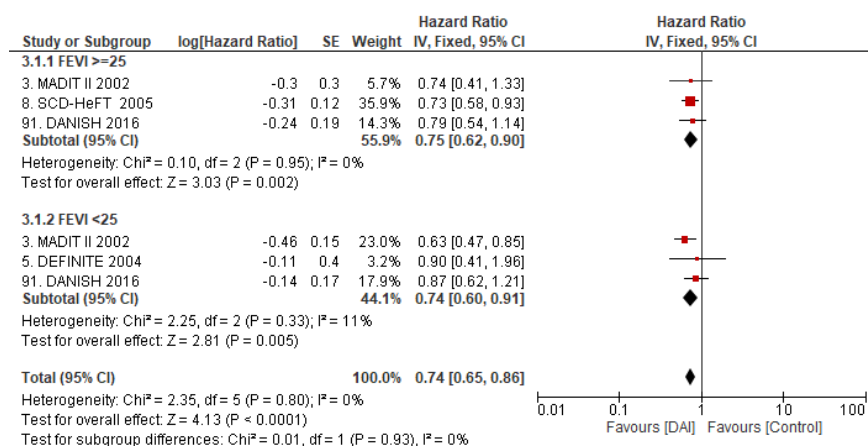
En el análisis por subgrupos de edad, excluyendo los pacientes con infarto de miocardio reciente (DINAMIT e IRIS) se observa mayor reducción del riesgo en pacientes más jóvenes (<65 años) con un HR=0,62 (0,49 a 0,79), mientras que en pacientes de 65 años o más la reducción del riesgo no es significativa HR=0,84 (0,69 a 1,02) (Figura 8).

Figura 8. Resultados del meta-análisis para el resultado de muerte por cualquier causa en pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica según subgrupos de edad



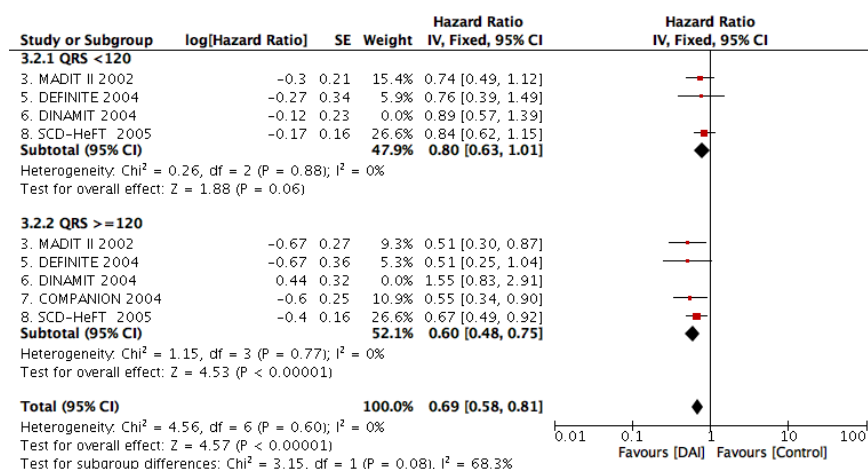
El análisis de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica según subgrupos de FEVI no sugiere un efecto distinto en pacientes con FEVI más o menos reducida. En pacientes con FEVI entre 0,25 y 0,35 se observa una reducción del riesgo de muerte de HR=0,75 (0,62 a 0,90) y en pacientes con FEVI <0,25 de 0,74 (0,60 a 0,91) (Figura 9).

Figura 9. Resultados del meta-análisis para el resultado de muerte por cualquier causa en pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica según subgrupos de FEVI



En el análisis por subgrupos de anchura del QRS se observa una reducción del riesgo mayor en pacientes con QRS mayor o igual a 120 mseg, HR=0,60 (0,48 a 0,75) excluyendo el estudio DINAMIT realizado en pacientes con infarto de miocardio reciente (Figura 10). Hay que tener en cuenta que en el estudio COMPANION, en el que todos los pacientes son portadores de CRT solamente se incluyen pacientes con QRS mayor o igual a 120 mseg. En el COMPANION no se realizaba la comparación DAI-CRT vs. CRT solo, por lo que los datos para esta comparación se obtuvieron del análisis realizado en otro estudio de revisión [48]

Figura 10. Resultados del meta-análisis para el resultado de muerte por cualquier causa en pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica en subgrupos según anchura del QRS



4.2.5 Resultados en otros estudios de revisión realizados después de la publicación del estudio DANISH

En este apartado describimos los 12 estudios [48–59]MADIT-II, DEFINITE, SCD-HeFT identificados en la búsqueda electrónica que fueron realizados después de la publicación del último estudio (DANISH).

La Tabla 4 muestra los resultados (expresados en la misma forma en la que se presentan en el estudio original, mediante RR, HR o OR con sus intervalos de confianza del 95%) de estos meta-análisis.

Tabla 4. Resultados de los metaanálisis sobre el efecto del uso DAI en prevención primaria sobre la mortalidad total y la mortalidad por arritmia

Referencia	Subgrupo	ECA incluidos	Resultado sumario para muerte total	Resultado sumario para muerte por arritmia
Friedman 2017	Isquémica	DEFINITE	HR: 0,65 (0,40-0,99)	
	Isquémica / NYHA II	MADIT I	HR: 0,55 (0,35-0,85)	
		MADIT II		
Isquémica / NYHA III	SCD-HeFT	HR: 0,76 (0,48-1,24)		
Shun Shin 2017	No isquémica	CAT	HR: 0,76 (0,64-0,90)	
		AMIOVIRT		
		DEFINITE		
		COMPANION		
		SCD-HeFT		
		DANISH		
	Isquémica	MADIT I	HR: 0,81 (0,65-1,03)	
		CABG-Patch		
		MADIT II		
		COMPANION		
		SCD-HeFT		
	Isquémica / no quirúrgicos	MADIT I	HR: 0,76 (0,60-0,96)	
		MADIT II		
		COMPANION		
		SCD-HeFT		
Isquémica / con infarto reciente	DINAMIT	HR: 1,05 (0,86-1,30)		
	IRIS			

Referencia	Subgrupo	ECA incluidos	Resultado sumario para muerte total	Resultado sumario para muerte por arritmia
Alba 2017	No isquémica	CAT	RR: 0,84 (0,73-0,96) HR: 0,78 (0,55-0,92)	RR: 0,45 (0,29-0,70)
		AMIOVIRT		
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		ProICD		
		DANISH		
Barakat 2017	No isquémica	CAT	HR: 0,79 (0,64-0,93)	HR: 0,47 (0,30-0,72)
		AMIOVIRT		
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		DANISH		
Cavalcanti 2017	No isquémica	CAT	RR: 0,79 (0,66-0,95)	
		AMIOVIRT		
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		DANISH		
Alkhatib 2017	No isquémica	CAT	HR: 0,75 (0,61-0,93)	
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		DANISH		
Xing 2017	No isquémica	CAT	RR: 0,83 (0,71-0,92)	RR: 0,54 (0,21-1,37)
		AMIOVIRT		
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		DANISH		

Referencia	Subgrupo	ECA incluidos	Resultado sumario para muerte total	Resultado sumario para muerte por arritmia
Wolf 2017	No isquémica	CAT	OR: 0,77 (0,64-0,93)	OR: 0,43 (0,27-0,69)
		AMIOVIRT		
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		DANISH		
	No isquémica / sin amiodarona	CAT	OR: 0,79 (0,65-0,96)	
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		DANISH		
no isq vs. amiodarona	AMIOVIRT	OR: 0,65 (0,47-0,92)		
	SCD-HeFT			
Stabrakis 2017	No isquémica	CAT	HR: 0,78 (0,66-0,92)	HR: 0,46 (0,29-0,71)
		AMIOVIRT		
		COMPANION		
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		DANISH		
	No isquémica / ≤65	DEFINITE	HR: 0,63 (0,46-0,86)	
		DANISH		
	No isquémica / >65	DEFINITE	HR: 0,97 (0,56-1,68)	
		DANISH		
	No isquémica / CRT	COMPANION	HR: 0,71 (0,40-1,26)	
		DANISH		
	No isquémica / No CRT	CAT	HR: 0,78 (0,65-0,95)	
		AMIOVIRT		
		DEFINITE		
SCD-HeFT				
DANISH				

Referencia	Subgrupo	ECA incluidos	Resultado sumario para muerte total	Resultado sumario para muerte por arritmia
Anantha 2017	No isquémica / No CRT	AMIOVIRT	RR: 0,76 (0,63-0,91)	RR: 0,27 (0,15-0,50)
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		CAT		
		DANISH		
	No isquémica / CRT	COMPANION	RR: 0,74 (0,47-1,16)	
DANISH				
Beggs 2017	No isquémica / No CRT	CAT	RR: 0,76 (0,65-0,91)	
		AMIOVIRT		
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		COMPANION		
		DANISH		
	No isquémica / CRT	COMPANION	RR: 0,87 (0,72-1,05)	
		DANISH		
Siddiqui 2018	No isquémica / No CRT	CAT	OR: 0,74 (0,58-0,93)	
		AMIOVIRT		
		DEFINITE		
		SCD-HeFT		
		DANISH		

CRT: Cardiac Resincronization therapy; HR: Hazard-Ratio; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds-Ratio; RR: Riesgo Relativo

Los estudios de Friedman y cols. [49]MADIT-II, DEFINITE, SCD-HeFT y Shun Shin y cols. [48] analizan el efecto del DAI en pacientes con cardiopatía de origen isquémico. Shun Shin y cols. [48] realizan análisis adicionales en pacientes no quirúrgicos (excluyendo el estudio SCD-HeFT que incluye pacientes programados para cirugía de by-pass) y en pacientes en los que se implanta el DAI en el contexto de infarto de miocardio reciente. Este análisis apoyaría nuestra decisión de excluir estos estudios, que aportan heterogeneidad y que se realizan en pacientes en los que el DAI no demostró eficacia, por lo que no está actualmente justificado su uso en ellos actualmente.

El estudio de Friedman y cols. [49] MADIT-II, DEFINITE, SCD-HeFT realiza un análisis de subgrupos con un resultado más favorable para pacientes con IC menos sintomática (NYHA II).

Son multitud los estudios publicados en el año 2017 que analizan el efecto del uso de DAI en pacientes con cardiopatía no isquémica, lo que refleja la existencia de incertidumbre y la controversia suscitada por los resultados del estudio DANISH acerca de la eficacia del DAI en este subgrupo. Todos los estudios obtienen resultados similares, aunque existen pequeñas diferencias en la forma de presentar los datos (RR, HR o OR) y en la inclusión o exclusión de algunos estudios. Solamente un estudio [52] incluye el estudio ProICD [17] realizado en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco, aunque por su pequeño tamaño tiene poco peso en la estimación del efecto global. Algunos estudios de revisión excluyen el estudio AMIOVIRT [55,57] en análisis de sensibilidad porque el grupo de comparación es el tratamiento farmacológico con amiodarona. En nuestro meta-análisis también hemos optado por excluir el AMIOVIRT, considerando que en la práctica clínica actual no se usa la amiodarona de forma generalizada.

Algunos estudios analizan por separado los pacientes a los que se implanta CRT y, al igual que se observa en nuestro análisis, el efecto del DAI-CRT vs. CRT no es estadísticamente significativo. Los datos para esta comparación solamente pueden obtenerse de los ECA DANISH y COMPANION, y hay que tener en cuenta que en el COMPANION solamente se compara explícitamente los grupos CRT y DAI-CRT vs. tratamiento médico convencional, por lo que la comparación relevante en nuestro caso, DAI-CRT vs. CRT tiene que derivarse mediante análisis secundarios. La estimación de este efecto se realiza solamente en el estudio de Beggs y cols. [50], que obtuvieron un resultado equivalente al nuestro.

Tal como sugirió el resultado del DANISH [16] y también sugerimos nosotros en nuestra aproximación, Stabrakis y cols. [58] muestran un efecto significativo en pacientes de 65 años o menos pero no en pacientes mayores de 65 años.

4.3 Resultados de la revisión sistemática de la seguridad

La revisión sistemática identificó 8 registros de DAI (Tabla 5).

Tabla 5. Características de los registros de DAI

Nombre del registro (País, año)	Fundadores / Marco legal	Financiación	Tipo de registro	Centros participantes	Participación en el registro	Estructura organizativa
Swedish ICD and Pacemaker Registry (Suecia, 1999)	Sociedad de Cardiología	La industria	Nacional	Públicos y privados	Obligatoria	No información
The Danish Pacemaker Register (Dinamarca, 1982)	Médicos	No información	Nacional	Públicos (14) y privados (1)	No información	Comité Directivo
Implantable Cardiac Defibrillator Registry (ICD) (EE.UU., 1997)	ACC	Privada	Nacional	Públicos y privados	Obligatoria	No información
Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable (España, 1996)	SEC	Medtronic, Boston, St. Jude, Biotronik y Sorin	Nacional	Público y privado (80 centros, 2015)	Voluntaria	Grupo de trabajo DCI y comité ejecutivo
The Ontario ICD Database (Canadá)	No información	Ontario MOHLTC	Regional	No información	Todos pacientes que tienen un DCI	No información
STIDEFIX 2 (Francia)	No información	No información	No información	No información	No información	No información
DISQ-F Registry (Francia)	No información	No información	No información	No información	No información	No información
European Register for Implantable Defibrillators (EURID) (1993)	No información	Financiado por fabricantes de DCI	Internacional*	No información	No información	No información

Adaptado de: "Elementos clave para el desarrollo e implementación de un registro de implantes quirúrgicos de alta complejidad/coste para su evaluación post-comercialización"; ACC: American College of Cardiology; DCI: Desfibrilador Cardioversor Implantable; MOHLTC: Ministry Of Health Long-Term Care; SEC: Sociedad Española de Cardiología

La búsqueda de información sobre efectos adversos en estudios observacionales o registros poblacionales identificó, además, un estudio reciente realizado con datos administrativos de pacientes incluidos en un plan privado de seguro médico en Estados Unidos [60] predictors, and costs associated with these complications using a large insurance database. METHODS AND RESULTS Data from the OptumLabs™ Data Warehouse, which include diagnosis, physician and procedure codes, and claims from patient hospitalizations, were analyzed. Patients with a de novo ICD or cardiac resynchronization therapy defibrillator implanted from January 1, 2003, through June 30, 2015, were included; those who did not have continuous coverage beginning 1 year before implantation were excluded, resulting in 40 837 patients followed up over an average of 2.3 ± 2.1 years. Patients were followed up until they had the procedure or their last active date in the database. Of 20 580 device procedures, 2165 (5.3%, en el que se registró una tasa de 5,3% complicaciones mecánicas y un 1,9% de complicaciones infecciosas.

También se identificó una revisión sistemática [61] que comparaba las complicaciones recogidas en ensayos clínicos aleatorizados con las recogidas en el mayor gran registro de DAI, el US National Cardiovascular Data Registry (NCDR). La revisión incluyó 17 ECA en los que se reportaban datos sobre eventos adversos de la implantación de DAI.

En la Tabla 6 se reproducen los resultados del estudio [61] en el que se estimó una tasa total de complicaciones del 9,1%, 1,1% de neumotórax, 1,2% de hematomas, 3,1% de desplazamientos del electrodo, 2,7% de complicaciones relacionadas con el generador y 1,5% de infecciones. Estas tasas contrastan con las que se identificaron en el registro de NCDR, con una tasa global de complicaciones mayores del 3,08%, 1,02% de desplazamientos del electrodo, 0,86% de hematomas y 0,44% de neumotórax.

Para determinar las tasas de complicaciones se revisaron las tasas observadas tanto en ensayos clínicos (resumidas en el estudio de Ezzat y cols. [61] y añadiendo las del estudio DANISH [12]) como en estudios observacionales o registros de multicéntricos de más de 1.000 pacientes (Tabla 6).

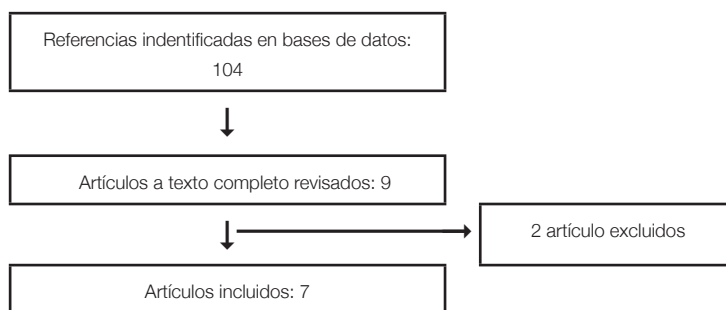
Tabla 6. Tasa de complicaciones en registros o estudios observacionales multicéntricos con más de 1.000 pacientes, en un estudio de revisión y en el ensayo clínico DANISH

Registro	Referencia	N	Neumotórax	Sangrado	Infección	Fallo del dispositivo	Muerte peroperatoria	Terapias inapropiadas
French registry	Providencia 2016	5539	1,9	4	1	3,4	0,1	6,7
Ontario ICD Database	Krahn 2011	1081	0,9	0,9	1,7	2,9	-	-
Swedish registry	Gadler 2014	1298	0,6	0,8	3	3,6	-	-
OptumLabs Data Warehouse	Koneru 2018	28537	-	-	1,9	5,3	-	-
ICD Registry (Estados Unidos)	Haines 2011	268701	0,42	-	0,03	2% anual	-	-
Estudio de revisión ECA	Ezzat 2015	6796	1,1	1,2	1,5	5,8	-	-
Estudio de revisión- NCDR	Ezzat 2015	356515	0,44	0,86	1,49	-	-	-
DANISH	Kober 2016	556	2	0,2	4,9 (2,7 severa)	2% anual	-	1% anual

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; ICD: Implantable Cardioverter Defibrilator; NCDR: National Cardiovascular Data Registry

4.4 Resultados de la revisión sistemática de la evidencia sobre coste-utilidad

Figura 11. Proceso de selección de evaluaciones económicas del DAI



La búsqueda identificó 7 artículos: 4 estudios de revisión y 3 evaluaciones económicas que analizaban el coste efectividad del DAI+TMC respecto al TMC. Dos estudios se excluyeron porque no comparaban DAI+TMC vs. TMC; uno de ellos [62] comparaba DAI con sacubitril/valsartan y sugería que el tratamiento médico con sacubitril/valsartan sería coste-efectivo al mejorar la supervivencia y reducir los costes con respecto al DAI, mientras que el otro comparaba CRT-DAI vs. DAI [63].

Entre los artículos identificados se obtuvo una nueva revisión de García-Pérez y cols. realizada en el año 2015 [28]. En la Tabla 7 se resumen las características principales de todos los estudios identificados en la revisión de García-Pérez [28] y se añadieron los tres nuevos estudios identificados en nuestra revisión hasta el año 2018 [30,64,65] EMBASE and The Cochrane Library were searched from inception to November 2012. Additional studies were sought from reference lists, clinical experts and manufacturers' submissions to the National Institute for Health and Care Excellence. REVIEW METHODS: Inclusion criteria were applied by two reviewers independently. Data extraction and quality assessment were undertaken by one reviewer and checked by a second. Data were synthesised through narrative review and meta-analyses. For the three populations above, randomised controlled trials (RCTs).

El estudio de Colquitt y cols. [30] es, quizás, de entre los estudios más contemporáneos, el más completo, puesto que incluye análisis en varios subgrupos de pacientes. El estudio obtiene un RCEI de 14.698€/AVAC (Años

de Vida Ajustados por Calidad) en pacientes con disfunción ventricular de origen isquémico del tipo MADITII y de 26.883 en pacientes de etiología no isquémica.

Tabla 7. Resumen de las características principales de las evaluaciones económicas

Referencia y país	Financiación	Diseño	Comparadores	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Costes incluidos	Año	Subgrupo	RCEI original (AV)	RCEI original (AVAC)	RCEI (€) transformado (AV)	RCEI (€) transformado (AVAC)
Mushlin 1998, EUA	Guidant	CEA- RCT (MADIT)	DAI vs. amiodarona	MADIT	SS	4 años	CMD	1995		27000		27110	
Sanders 2001, EUA	pública	CEA- Markov	DAI vs. amiodarona	MI	Social	Lifetime	CMD, CNMD	1999	LVEF < 0.3	63300	71800	59793	67823
									LVEF= 0,31-0,4	173400	195700	163794	184859
Chen 2004, EUA	ninguna	CUA-Tree decision model	DAI vs. TMC	NYHA II III	Social	Lifetime	CMD, CMI	2002			97861		87034
Al Khatib 2005, EUA	Guidant	CEA and CUA	DAI vs. TMC	MADIT II	Social	Lifetime	CMD	2002		50500	57300	44913	50961
Sanders 2005,EUA	pública	CEA Markov	DAI vs. TMC	MADIT, CABG-Patch, MUSTT, MADIT II, DEFINITE, DINAMIT, SCD-HeFT	Social	Lifetime	CMD	2005	SCD-HeFT	50700	70200	41685	57718
									DEFINITE	36800	51300	30257	42178
									MADIT	25300	34900	20801	28694
									CABG-Patch	dominated	dominated		
									MADIT II	39000	54100	32065	44480
									DINAMIT	dominated	dominated		
Chan 2006,EUA	ninguna	CEA Markov	DAI vs. TMC	isquemic LVEF<0,30	Social	Lifetime	CMD	2004					
Mark 2006, EUA	Pública	CEA RCT (SCD-HEFT)	DAI vs. TMC	stable HF, NYHA class II-III,LVEF 0.35, ischaemic and nonischaemic heart disease	Social	5y	CMD	2003		38389	41530	33474	36213
Zwanziger 2006, EUA	Privada	CEA RCT (MADIT II)	DAI vs. TMC	MADIT II	Social	3,5y	CMD, CMI	2001		235000		212210	
Caro 207, EUA	Medtronic	CBA DES Model	DAI vs. amiodarona	SCD-HeFT patients	SS	5y	CMD						
Neyt 2008, Bélgica	ninguna	CEA Markov	DAI-TMC vs. TMC	SCD.HeFT patients	SS	lifetime	CMD	2005		59989	71428	58280	69393
Cowie 2009, Bélgica	Medtronic	CEA Markov	DAI-TMC vs. TMC	Chronic HF, NYHA class II or III, or prior MI with or without HF. LVEF B 0.35	SS	Lifetime	CMD	2006		24751	29530	23503	28041

Referencia y país	Financiación	Diseño	Comparadores	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Costes incluidos	Año	Subgrupo		RCEI original (AV)	RCEI original (AVAC)	RCEI (€) transformado (AV)	RCEI (€) transformado (AVAC)
Deniz 2009, Canada	Medtronic	CEA DES model	DAI vs. amiodarona	SCD.HeFT patients	SS	5y	CMD							
Filion 2009, Canada	ninguna	CEA Markov	DAI-TMC vs. TMC	Severe left-ventricular dysfunction	SS	10 años	CMD	2007						
Ribeiro 2010, Brasil	Pública	CEA Markov	DAI-TMC vs. TMC	HF, NYHA class II and III, LVEF B 0.35	SS	20 años	CMD	2007	Public		60121	68318	41034	46628
								2008	Private		80029	90942	50205	57051
Sanders 2010, EJA	Pública	CEA Markov	DAI vs. TMC	C65 years; left-ventricular dysfunction	Social	lifetime	CMD	2009	>=65y	SCD-HeFT	96666	138458	73109	104717
										DEFINITE	42071	58675	31819	44376
									>=75 y	SCD-HeFT	107208	150421	81082	113764
										DEFINITE	44746	62820	33842	47511
									>= 65y	MADIT	26661	37031	20164	28007
										MADIT II	35425	49297	26792	37284
									>=75 y	MADIT	28200	39564	21328	29923
										MADIT II	37799	53046	28588	40119
Gandjour 2011, Alemania	-	CEA Markov	ICD+BMT vs. BMT	MADIT II patient: previous MI and LVEF B 0.3	SS	Lifetime	CMD	2009			33105	44736	31709	42850
Smith 2013, Paisas Bajos	Pública	CUA Markov	DAI vs. No DAI	Patients included ischaemic and non-ischaemic heart disease. LVEF B 0.40	Social	Lifetime	CMD	2010				43993		38766
García Pérez 2011,	Pública	CUA Markov	DAI+BMT vs. BMT	Patients with ischaemic and non-ischaemic heart disease with MADIT and MADI II characteristics	SS	Lifetime	CMD	2011	ischemic		28424	38371	29490	39810
									non ischemic		38894	52694	40353	54671
									MADIT type		12384	16659	12849	17284
									MADIT II type		31240	42196	32412	43779

Referencia y país	Financiación	Diseño	Comparadores	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Costes incluidos	Año	Subgrupo	RCEI original (AV)	RCEI original (AVAC)	RCEI (€) transformado (AV)	RCEI (€) transformado (AVAC)
Colquitt 2014	NICE	CEA Markov	DAI-TMC vs. TMC	Varias	SS	Varias	CMD	2012	MADIT II		14231		14698
									SCD-HeFT		29756		30733
									no isq		26028		26883
			CRT-P+TMC vs. CRT-D+TMC								28420		29353
Thijssen 2014, Países Bajos	Biotronik, Medtronic, and Boston Scientific	CEA Markov	DAI vs. No DAI	Patients receiving primary prevention ICD	SS	Lifetime		2011		35154		30933	
Mealing 2016, Reino Unido	Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, Sorin and St. Jude Medical	CEA DEA	DAI vs. CRT-P vs. CRT-D	66y, HF, EF<=35	SS	Lifetime	CMD	2015	Subgroups by LBBB, QRS duration and NYHA		Cost effective at a threshold of 30.000€ in 10 of 24 subgroups		

Adaptada de García-Pérez y cols. [28], añadiendo las publicaciones identificadas a partir del año 2014. AV: Años de Vida; AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; BMT: Best Medical Treatment; CEA: Cost-Effectiveness Analysis; CUA: Cost-Utility Analysis; CMD/I: Costes Médicos Directos e Indirectos; CNMD: Costes No Médicos Directos; DAI: Desfibrilador Automático Implantable; DEA: Data Envelopment Analysis; EUA: Estados Unidos de America; HF: Heart Failure; RCEI: Razón de Coste-utilidad Incremental; LBBB: Left Bundle Branch Block; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; NYHA: New York Heart Association; SS: Sistema Sanitario; TMC: Tratamiento Médico Conservador

CAPÍTULO 5. EVALUACIÓN ECONÓMICA E IMPACTO PRESUPUESTARIO

5.1 Metodología de la evaluación económica e impacto presupuestario

Se realizó una evaluación económica en la que se compararon resultados en salud y costes de dos alternativas para la prevención primaria de la MSC: DAI y tratamiento médico convencional (TMC) frente a TMC. Para ello se construyó un modelo de Markov en el que se representó el curso de la enfermedad de una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca.

Se realizaron varios análisis para responder a cada uno de los objetivos específicos predefinidos y en función de los hallazgos de la revisión sistemática y el análisis de la evidencia:

1. DAI para prevención primaria en disfunción ventricular de origen isquémico comparando con tratamiento médico convencional en pacientes no quirúrgicos y fuera del contexto de un infarto de miocardio agudo reciente (>30 días)
2. DAI para prevención primaria en disfunción ventricular no isquémica
3. DAI para prevención primaria en disfunción ventricular no isquémica en pacientes de 68 años o menos (subgrupo pre-especificado en el estudio DANISH con beneficio¹)

Para el análisis en pacientes de origen isquémico se utilizaron los datos de eficacia de los estudios MADIT, MADIT II y SCD-HF y excluyeron los estudios CABG-Patch, DINAMIT e IRIS puesto que los tres estudios excluidos se realizaron en el contexto de un infarto de miocardio reciente.

1. Valor de agrupación de edad utilizado y sugerido en análisis de la población DANISH de Elming et al. [18].

Para el análisis en pacientes con disfunción ventricular no isquémica se utilizaron los datos de eficacia de los estudios CAT, DEFINITE, DANISH y SCD-HF, excluyendo el estudio AMIOVIRT que utilizó la amiodarona como comparador y el ProICD, realizado en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco.

Los únicos ECA en los que se especifica que los pacientes en ambos grupos estaban con tratamiento farmacológico óptimo fueron COMPANION y DANISH. El estudio COMPANION no presentó la comparación entre CRT-DAI y CRT, por lo que hemos tenido que excluirlo de la evaluación económica. Así pues, solamente el estudio DANISH permite obtener datos de pacientes en tratamiento farmacológico óptimo y realizar un análisis en pacientes de 65 años o menos, por lo que utilizamos los datos de eficacia del DANISH para el análisis secundario en pacientes con disfunción ventricular de origen no isquémico de 65 años o menos en los que, según los análisis de subgrupos presentados más arriba, la implantación de DAI tiene un efecto más beneficioso.

No ha sido posible por falta de evidencia realizar un análisis secundario para la comparación de pacientes que además de DAI llevan un dispositivo CRT con respecto a CRT solo, aunque inicialmente se había planteado como uno de los objetivos del estudio.

El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), ya que el objetivo es informar a las autoridades sanitarias nacionales y autonómicas y recomendar el tratamiento más coste-efectivo. Por este motivo, solo se incluyen en el análisis costes directos sanitarios. Se realizó un análisis coste-utilidad (ACU) en el que la medida de resultado fue los años de vida ajustados por calidad (AVAC). El horizonte temporal analizado comprendió toda la vida del paciente hasta un máximo de 40 años, con ciclos mensuales.

Se combinaron los resultados estimados de costes (C) y mejoras en salud (E) de cada alternativa de tratamiento (A y B). Se estimaron el coste medio por AV, el coste medio por AVAC y la RCEI.

Ecuación 1. Ratio coste-utilidad incremental

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Los costes (expresados en € de 2018) y los beneficios (AV, AVAC) fueron descontados a una tasa anual del 3%; en el análisis de sensibilidad determinístico se utilizaron tasas del 0 y 5%. Además del análisis de sensibilidad determinístico en el que se variaron diversos parámetros sobre los que había

incertidumbre, también se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico; ambos se detallan más adelante.

Los análisis se realizaron con el *software* TreeAge Pro 2018 Healthcare (TreeAge Software, Inc., EE.UU.). Las representaciones gráficas se realizaron con la ayuda del programa Microsoft Excel.

5.1.1 Sujetos de estudio

Se partió de una cohorte hipotética de pacientes de 60 años de edad, con insuficiencia cardíaca crónica, clase funcional NYHA II o III y FE (Fracción de Eyección) $<0,35$, con o sin antecedentes de cardiopatía isquémica. Se seleccionó esta edad ya que, según el Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable, la edad de los pacientes sometidos a primoimplante de DAI en el año 2016 [66] fue de 61,2 (DE: 13.4) años. Además, los ECA que han servido como base para la efectividad del modelo incluyeron pacientes con edades medias entre 52 y 67 años (Tabla 4).

5.1.2 Alternativas comparadas

Las alternativas de tratamiento comparadas fueron DAI y TMC (DAI+TMC) frente a TMC solo.

El DAI es un dispositivo que se compone de un generador (bloque conector, conjunto de circuitos electrónicos, batería y condensador) y de uno o varios electrodos. En el modelo suponemos que todos los pacientes, en ambos grupos, reciben tratamiento óptimo para la insuficiencia cardíaca y que el tratamiento farmacológico es indicado y supervisado por un cardiólogo.

5.1.3 Descripción del modelo

El modelo de Markov desarrollado evalúa DAI+TMC frente a TMC. Por ello, del nodo de decisión parten dos ramas que representan las alternativas comparadas (Figura 12). A partir de ahí, se representa el curso de la enfermedad con ciclos mensuales con sus distintos estados representados en la Figura 12:

- Bien
- Complicaciones relacionadas con el DAI:
 - Complicaciones peri-operatorias: infección (superficial o profunda), neumotórax o hemorragia
 - Complicaciones en el seguimiento: disfunción por desplazamiento o rotura del electrodo, fallo del generador o terapias inadecuadas

- Complicaciones no relacionadas con el DAI: descompensación de la insuficiencia cardíaca e ingreso hospitalario que puede ocurrir tanto en pacientes portadores de DAI como no portadores
- Muerte por cualquier causa

El curso de la enfermedad y los supuestos asumidos son los siguientes:

- Todos los pacientes parten del estado “bien”
- Estando “bien”, los pacientes con DAI+TMC pueden sufrir “complicaciones relacionadas con el DAI en el seguimiento”; “complicaciones no relacionadas con el DAI”; pueden permanecer en el estado “bien” otro ciclo más o transitar al estado absorbente “muerte”. Los pacientes en la rama DAI+TMC solo pueden transitar a las “complicaciones peri-operatorias” en el primer ciclo o cuando haya un reemplazo de batería después de la implantación del DAI.
- Los pacientes que inician el modelo en la rama TMC podrán permanecer en el estado “bien”, tener “complicaciones no relacionadas con el DAI” o transitar al estado absorbente “muerte”.
- Un paciente con “complicaciones relacionadas con el DAI” o “complicaciones no relacionadas con el DAI” puede recuperarse tras recibir tratamiento y volver al estado “bien” o puede morir.
- Se ha supuesto que las complicaciones del DAI se solucionan reprogramando el dispositivo en atención a urgencias (en el caso de alto número de terapia o descarga inapropiada) o con re-intervención quirúrgica para reemplazar el electrodo por rotura del electrodo o del aislante, o reemplazar el dispositivo bajo tratamiento antibiótico en caso de infección grave.
- Un paciente no permanece en cualquiera de los estados de “complicaciones” durante más de un ciclo. De hecho, los costes y utilidades de las complicaciones neumotórax, hemorragia severa o desplazamiento en el proceso de reemplazo de batería se incluyen dentro del propio estado de transición porque el manejo no alcanza un mes de seguimiento. No ocurre así en el caso de infección o disfunción (complicación no quirúrgica en forma de desplazamiento o terapia inadecuada)
- Se ha tomado muerte por todas las causas como medida de resultado principal.

Figura 12.1 Esqueleto del modelo (rama Desfibriladores Automáticos Implantables) en prevención primaria

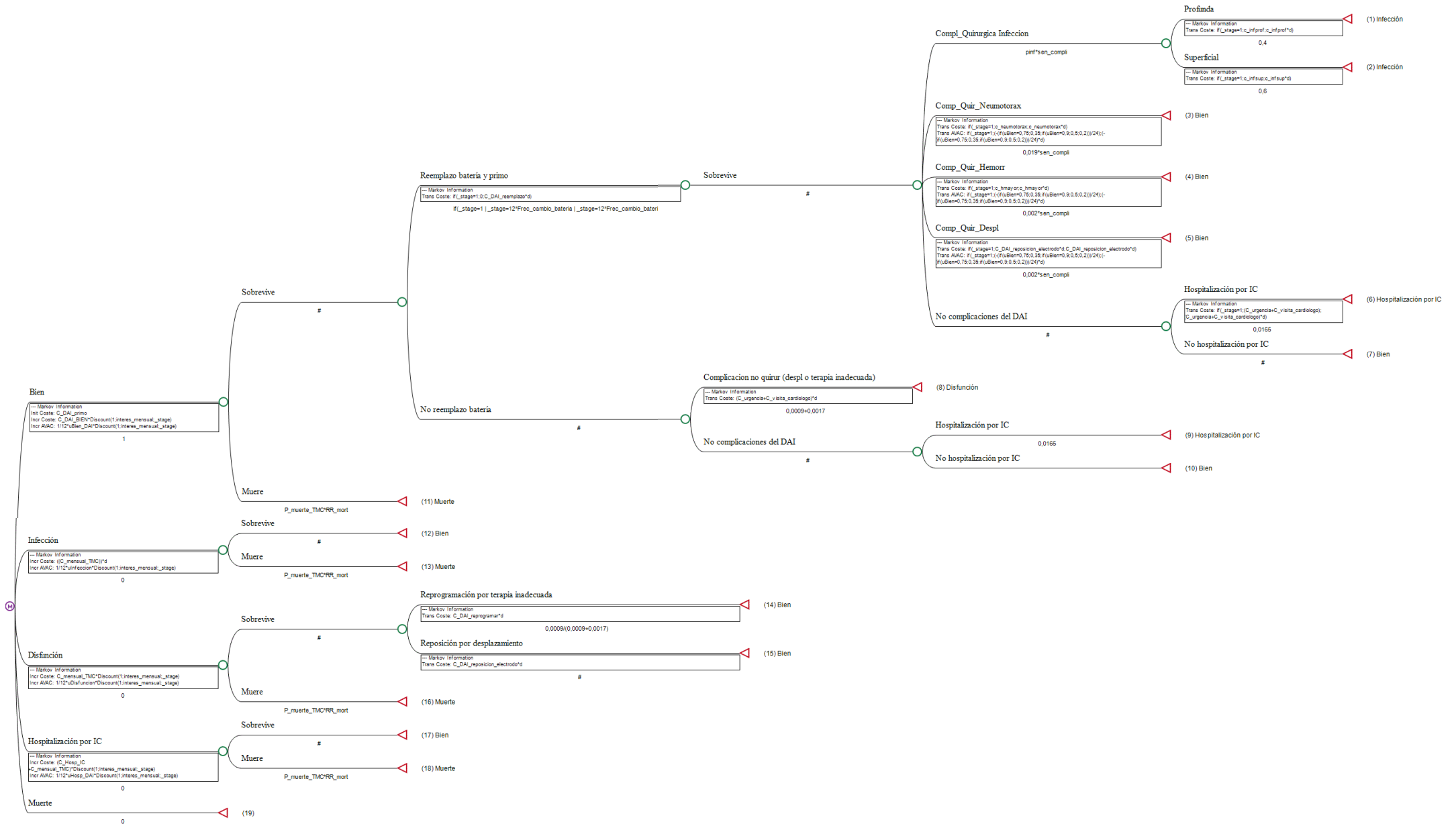


Figura 12.2 Esqueleto del modelo (rama Tratamiento Médico Conservador) en prevención primaria

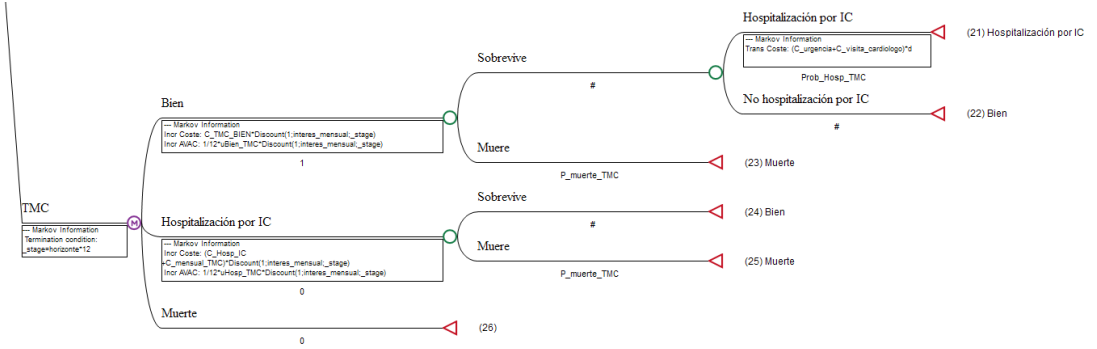
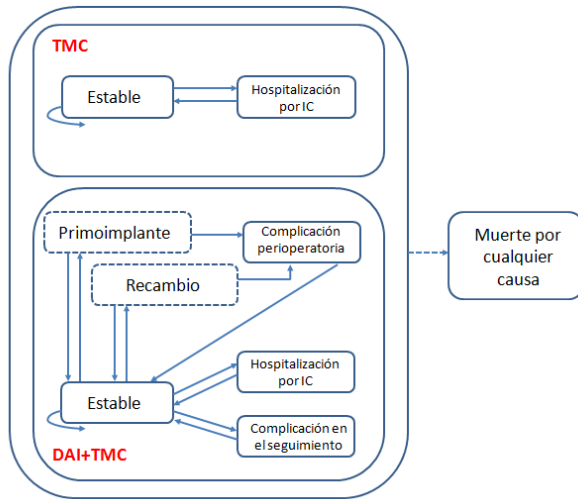


Figura 13. Representación de los estados de salud y transiciones entre estados



5.1.4 Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición mensuales se han estimado a partir de probabilidades y tasas de periodo temporal superior haciendo uso de las ecuaciones de transformación de tasas a probabilidades (Ecuación 2) y de probabilidades a tasas (Ecuación 3) descritas en la literatura [67]:

Ecuación 2. Cálculo de probabilidades (p) a partir de tasas (r) para un tiempo (t)

$$p = 1 - e^{-rt}$$

Ecuación 3. Cálculo de tasas (r) a partir de probabilidades (p) para un tiempo (t)

$$r = -\frac{1}{t} \ln(1 - p)$$

Mortalidad

Las probabilidades de transición a muerte por todas las causas se estimaron a partir de los datos obtenidos en los meta-análisis realizados con los ECA detectados en la revisión sistemática de estudios de eficacia descritos más arriba y se resumen en la Tabla 8. Se incluyen los ECA MADIT, MADIT II y SCD-HeFT para cardiopatía isquémica y CAT, DEFINITE, DANISH, SCD-HeFT para cardiopatía no isquémica.

Tabla 8. Probabilidades de transición a muerte

	Cardiopatía isquémica		Cardiopatía no isquémica		DANISH < 68 años	
	DAI+TMC	TMC	DAI+TMC	TMC	DAI+TMC	TMC
Número de sujetos	1268	1044	1233	1237	167	181
Número de muertes por todas las causas	240	297	223	271	17	34
Probabilidad mensual*: Muertes totales/Total reclutados	0,0074	0,0110	0,0038	0,0049	0,0016	0,0031

DAI: Desfibrilador automático implantable; TMC: Tratamiento Médico Convencional

*La probabilidad se ha obtenido mediante el pool de las tasas acumuladas de los distintos ensayos clínicos aleatorizados, pasando la tasa acumulada de incidencia a tasa mensual y luego la probabilidad mensual mediante las Ecuaciones 2 y 3.

La probabilidad de muerte se ajustó a su vez por la edad del paciente en función de las tablas de mortalidad de la población española publicadas para el año 2017 por el Instituto Nacional de Estadística [68]. En este ajuste se ha aplicado a la tasa de mortalidad obtenida a partir del meta-análisis, el RR de morir por cualquier causa en España según grupo de edad en relación a la edad con la que los pacientes entran en el modelo (60 años).

Las probabilidades de muerte total para ambas ramas ajustadas por edad se muestran gráficamente en las figuras 14 según tipo de cardiopatía. A partir de los 82 y 87 años se suponen unas tasas de mortalidad constantes para ambas ramas y tratamientos en cardiopatía isquémica y no isquémica respectivamente.

Figura 14.1 Probabilidad mensual de muerte por todas las causas en pacientes con Cardiopatía Isquémica que reciben DAI+TMC vs. TMC

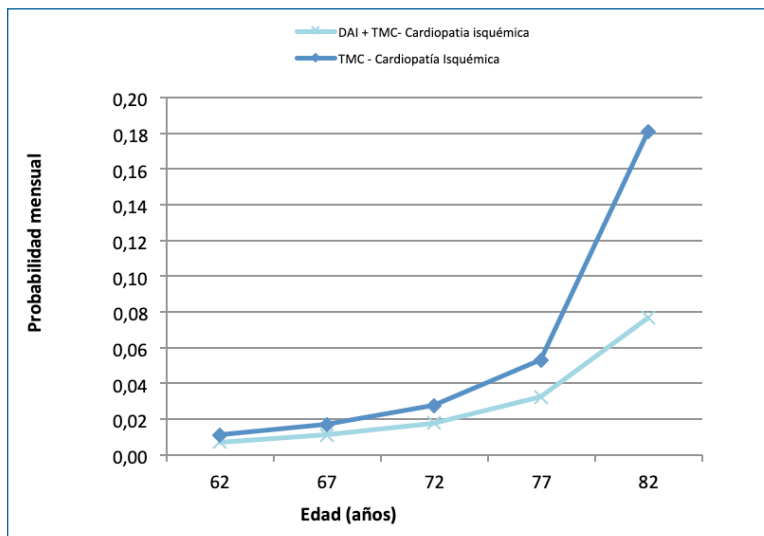
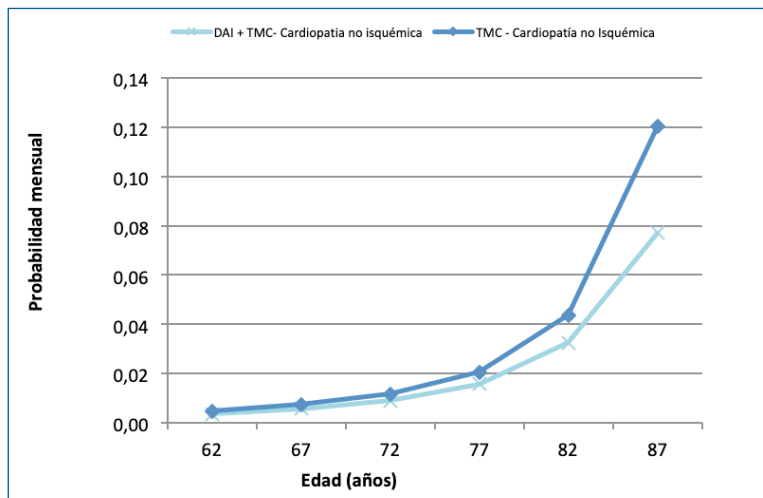


Figura 14.2 Probabilidad mensual de muerte por todas las causas en pacientes con Cardiopatía No Isquémica que reciben DAI+TMC vs. TMC



Complicaciones

Entre las **complicaciones relacionadas con el DAI** se han diferenciado las complicaciones perioperatorias (infección superficial o profunda, hemorragia mayor, neumotórax) y las que pueden ocurrir a lo largo de todo el seguimiento (disfunción por rotura o desplazamiento o terapias inadecuadas).

Puesto que existe evidencia de que las tasas de complicaciones están infraestimadas en los registros, se decidió utilizar las reportadas en el estudio DANISH puesto que es el estudio más contemporáneo y en el que la información sobre complicaciones se presenta de forma más exhaustiva.

Las **complicaciones no relacionadas con el DAI** consisten en episodios de descompensación o empeoramiento de los **síntomas de la insuficiencia cardíaca** que pueden ocurrir a lo largo de la vida del paciente y que implican un ingreso hospitalario. Los episodios de descompensación pueden ocurrir en ambas ramas de tratamiento en la misma proporción [15,41].

La probabilidad de complicaciones no relacionadas con el DAI se ha obtenido a partir de los estudios de Cleland y cols. [5] o Lupón y cols. [69] y se ha ajustado a ciclos mensuales siendo de 0,0135 para el caso base. Dada la variabilidad en datos referidos a la hospitalización por insuficiencia cardíaca, se ha variado este parámetro en el análisis de sensibilidad tanto determinístico como probabilístico, utilizando otros valores encontrados en la literatura [11]we enrolled 1232 patients with a prior myocardial infarction and a left ventricular ejection fraction of 0.30 or less. Patients were randomly assigned in a 3:2 ratio to receive an implantable defibrillator (742 patients).

Se ha asumido que las posibles muertes derivadas específicamente de alguna de las complicaciones ya están incluidas en la probabilidad de muerte por todas las causas, por lo que solo se ha tenido en cuenta dicha probabilidad.

5.1.5 Utilidades

Hemos utilizado las mismas asunciones sobre utilidades que se adoptaron en informe de 2011 [9]. Basándonos en su revisión sistemática y en consenso de expertos, se ha asumido que no existen diferencias entre la utilidad de los pacientes portadores del DAI y los pacientes con solo TMC. Por tanto, la utilidad del paciente solo se verá afectada por el estado de salud en el que se encuentre, independientemente del tratamiento asignado.

Siguiendo este criterio, se ha supuesto una utilidad igual a **0,75** para el estado “bien” en ambas ramas del modelo. Dicho valor ha sido aproximado por consenso de expertos y utilizado en evaluaciones económicas de prevención primaria de MSC [70]. Además, se han considerado los resultados

de un estudio en el que se midió la CVRS de 330 pacientes con insuficiencia cardíaca en España y en el que la utilidad media estimada mediante el cuestionario genérico EQ-5D fue igual a 0,77 [71]. Esta utilidad media ha sido aproximada sabiendo que el 82,4% de los pacientes se encontraban en clase funcional NYHA II y tenían una utilidad media de 0,81, y que el 17,6% restante de los pacientes estaban en clase funcional NYHA III-IV y tenían una utilidad media de 0,6135. El instrumento EQ-5D es el cuestionario genérico más utilizado en los estudios europeos para la obtención de utilidades.

Además, este dato se ha variado en el análisis de sensibilidad determinístico, basándonos fundamentalmente en el estudio de Noyes y cols. [72] en el que se utilizó el cuestionario genérico HUI-3 para medir la utilidad de los pacientes reclutados en el ECA MADIT II, resultando igual a 0,6. Este dato también concuerda con el estudio sobre CVRS del ECA DINAMIT en el que las utilidades fueron obtenidas mediante los cuestionarios genéricos HUI-3 y SF-6D [73]. Asimismo, el estudio español INCA también presenta utilidades similares para pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional NYHA II [74].

Los estados de salud que suponen un empeoramiento de la CVRS están asociados a aquellos que conllevan una hospitalización del paciente: “infección”, “disfunción” y “hospitalización por insuficiencia cardíaca”. Se ha asumido, de nuevo por consenso de expertos, que la utilidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados durante 7 días aproximadamente es igual a 0,40. Este supuesto se apoya principalmente en un estudio observacional que midió la CVRS en 139 pacientes, ingresados en el hospital, con insuficiencia cardíaca en el que se estimaron las utilidades mediante el cuestionario genérico EQ-5D utilizando tanto la técnica de equivalencia temporal (time trade-off) como la escala visual analógica (visual analogue scale) [75].

Asimismo, se ha asumido por consenso de expertos que la utilidad de los pacientes que tienen que permanecer un tiempo ingresados a causa de las complicaciones derivadas de la implantación del DAI es igual a 0,40.

Por último, se asume que la utilidad del estado muerte es igual a cero.

5.1.6 Utilización de recursos y costes

Dado que la perspectiva adoptada es la del Sistema Nacional de Salud, se han incluido únicamente los costes directos sanitarios: dispositivos, intervenciones quirúrgicas, estancias hospitalarias, consultas médicas, recambios, reingresos y fármacos. Se siguió un enfoque bottom-up para la estimación de los costes.

Se ha asumido que el uso de algunos recursos fue similar en los dos grupos comparados, por ejemplo: las visitas al médico de atención primaria y a otros especialistas por otros motivos distintos de los cardiológicos; el consumo de fármacos no relacionados con la enfermedad y sus complicaciones; el coste previo al inicio del tratamiento en pruebas diagnósticas y consultas habituales durante el seguimiento en pacientes con enfermedades cardiacas como ecocardiografías o electrocardiogramas. Por lo tanto, este uso de recursos no se contabiliza en nuestro análisis. En ambas ramas del modelo se asume que el paciente acude dos veces al año al cardiólogo para visitas de seguimiento.

Utilización de recursos en la rama DAI

La utilización de recursos en la rama DAI se basa en la práctica habitual en el Hospital Vall d'Hebron.

El dispositivo evaluado en este informe es un DAI monocameral modelo INOGEN VR de Boston Scientific con electrodo ventricular modelo RELIANCE 4-FRONT de Boston Scientific. El tratamiento con DAI implica inicialmente la implantación del dispositivo (primoimplante): un día de estancia o cirugía ambulatoria sin ingreso (en el 70% de los casos) y el dispositivo completo (generador y electrodo). Además, el paciente será tratado con tratamiento profiláctico con antibiótico (cefuroxima 1,5g) en una sola administración intravenosa en el momento del implante.

El seguimiento posterior del dispositivo implica: una visita anual al cardiólogo, controles telemáticos trimestrales o una visita anual de enfermería para control del dispositivo y el recambio del generador por agotamiento de la batería transcurrido un tiempo. Basándonos en datos aportados por el fabricante suponemos que el generador debe reemplazarse aproximadamente cada 8 años como media en portadores de DAI para prevención primaria. El recambio supone el mismo consumo de recursos que el primoimplante, pero restando el implante del electrodo. Teniendo en cuenta que los pacientes entran en el modelo con una edad media aproximada de 60 años, se asume que afrontarán una media de dos reemplazos a lo largo de su vida.

En el caso de complicaciones relacionadas con el DAI durante el procedimiento (hemorragia mayor, infección o neumotórax) se asume la extracción del dispositivo, tratamiento antibiótico según el caso y reintervención para implantar un nuevo dispositivo.

En el caso de hemorragia mayor (que requiere intervención) se asumen dos semanas de ingreso en planta y limpieza quirúrgica.

La infección puede ser superficial o profunda. El porcentaje de infecciones superficiales o profundas se ha obtenido del estudio DANISH y se

ha confirmado mediante opinión de expertos (equipo Vall d'Hebron). En ambos casos es necesaria la extracción del dispositivo y reintervención.

En caso de infección superficial (que se produce en el 1,6% de los casos) se realiza tratamiento con vancomicina (1gr/12 h) por vía intravenosa durante 2 semanas, y en caso de infección profunda (que se produce en el 1% de los casos) se realiza tratamiento con cloxacilina (2 g/4h) por vía intravenosa o daptomicina (850 mg/24h) por vía intravenosa durante 4-6 semanas, con el correspondiente ingreso hospitalario durante el mismo periodo de tiempo.

En el caso de neumotórax asumimos una semana de ingreso en planta.

En el caso de aparición de terapias inadecuadas en el seguimiento se ha supuesto una atención a urgencias o al hospital de día para reprogramación del dispositivo.

En el caso de disfunción del dispositivo por rotura o desplazamiento del electrodo se volvería a intervenir al paciente. El coste de esta intervención es menor que el coste del implante inicial dado que solo sería necesario implantar un nuevo electrodo en caso de rotura del electrodo o del aislante. Asumimos en este caso un ingreso hospitalario de 5 días y tratamiento profiláctico con cefuroxima (unidosis)

Ante un agravamiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca, suponemos una hospitalización durante aproximadamente 7 días.

El TMC recibido en esta rama es equivalente al recibido en la rama TMC, y viene especificado en el siguiente apartado

Utilización de recursos en la rama TMC

Para los pacientes con cardiopatía isquémica el TMC consiste en beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II); diuréticos (diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio), estatinas, antiagregantes. El TMC para los pacientes con cardiopatía no isquémica es igual al descrito para cardiopatía isquémica exceptuando las estatinas y los antiagregantes. (Tabla 9).

Tabla 9. Tratamiento farmacológico de la cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca

Grupo	% de uso	Medicamento y dosis (mg/día)	Coste unitario
β-bloqueantes	80	CARVEDILOL (50) O BISOPROLOL (10)	6,14€
IECA	80	ENALAPRIL BELMAC EFG (40)	2,58€
ARA II	20	VALSARTAN ALTER EFG (160) O LOSARTAN (100) O CADENSARTAN (32)	3,04€
Diuréticos de asa	80	FUROSEMIDA APOTEX EFG (40)	1,8€
Diuréticos ahorradores de potasio	80	ESPIRONOLACTONA ALTER EFG (25) y EPLERENONA (25)	1,2€
Digitálicos	15	DIGOXINA KERN PHARMA (0,25)	0,225€
Estatinas	80	ATORVASTATINA ABEX EFG (20)	14,736€
Antiagregantes	100	Ac. ACETISLAICILICO 100 (100)	1,45€
Antiarrítmicos	15	AMIODARONA (200)	0,522€

El tratamiento habitual se ha descrito a partir de la opinión de expertos y se han considerado los fármacos prescritos de forma más habitual y los más económicos dentro de cada grupo. Para estimar el uso medio se han supuesto unos porcentajes de pacientes que reciben cada tipo de medicamento (a partir de la prescripción informada en los ECA y de la opinión de expertos), de manera que todos los pacientes reciban un tratamiento médico compatible. Las dosis asumidas han sido las dosis target, máximas o más habituales. El medicamento escogido se varía en el análisis de sensibilidad. Se considera tratamiento con digitálicos (digoxina) o antiarrítmicos (Trangorex) para control de la fibrilación auricular permanente o paroxística solamente en un 15% de los casos.

Costes unitarios

Los costes unitarios se obtuvieron de la contabilidad analítica del Hospital Universitario Vall d'Hebron y se contrastaron con los de otro hospital público de Canarias Complementariamente, se aportaron datos del Nomenclator de Farmacia del Ministerio de Sanidad. Los costes se expresan en euros de 2019 e incluyen IVA (7% para productos sanitarios y 4% para medicamentos). Cuando no se dispuso de costes del año 2019, los costes disponibles fueron ajustados a ese año por la inflación según tasas de variación del Instituto Nacional de Estadística. El coste mensual del tratamiento farmacológico, tomando los porcentajes y dosis mencionados en el apartado anterior (Tabla

10), ascienden a 28,48 € mensuales en el caso de cardiopatía isquémica y a 12,45 € en cardiopatía no isquémica.

Los costes unitarios del hospital incluyeron un 20%, que habitualmente consideran relacionados con costes indirectos del centro. En la Tabla 11 se muestra el cálculo de los costes hospitalarios de la implantación, el recambio y las complicaciones.

Los costes de procesos como el implante del DAI, el recambio del generador o la intervención para la implantación de un nuevo electrodo fueron estimados mediante la agregación de costes según las cantidades de recursos y los costes unitarios de los recursos involucrados: estancia, personal en quirófano, materiales. De esta manera se estimó el coste del primoimplante de DAI en 12.385€, el coste de un recambio en 11.864€, de la infección superficial en 24.382€, de la infección profunda en 32.992€, de la hemorragia mayor en 12.940€, del neumotórax en 4.315€, de la atención por terapias inadecuadas en 208,16€, de la rotura o desplazamiento del electrodo en 4.167€.

El coste de un día de ingreso en planta también se estimó mediante contabilidad analítica en el Hospital Vall d'Hebron, resultando en 616,56€ al día, por lo que un ingreso de una semana a causa de descompensación por insuficiencia cardíaca costaría 4.315€.

Tabla 10. Costes unitarios considerados en el modelo de coste-utilidad del DAI (€, 2018)

Concepto	Supuesto	Coste	Observaciones
Intervención			
Implantación del DAI	Estancia en hospital de día	266,65	Coste medio obtenido en una muestra de 66 pacientes (primoimplante en prevención primaria) (a)
	Ingreso hospitalario (1 día)	616,56	(a)
	Generador	10.764	Coste unitario INOGEN (b)
	Electrodo	476,67	Coste unitario RELIANCE (c)
	Intervención en laboratorio de electrofisiología	606,42	(a)
	Tratamiento antibiótico profiláctico	1,9	Cefuroxima 1,5g iv (unidosis)

Concepto	Supuesto	Coste	Observaciones
Recambio del generador	Estancia en hospital de día	266,65	(a)
	Ingreso hospitalario (1 día)	616,56	(a)
	Generador	10.764	(b)
	Tratamiento antibiótico profiláctico	1,9	Cefuroxima 1,5g iv (unidadosis)
Seguimiento*	Dos visitas anuales (1 cardiólogo + 1 enfermera)	78	Suma de los costes unitarios aportados por el Servicio Canario de Salud (Costes, 2018)
Complicaciones del DAI			
Perioperatorias			
Infección superficial	Tratamiento antibiótico	201,6	Vancomicina iv 1g/12h durante 2 semanas
	Ingreso 2 semanas	8.631,84	(a)
	Extracción en quirófano	7.308,18	(a)
	Generador	10.764	(b)
	Electrodo	476,67	(c)
Infección profunda	Tratamiento antibiótico	180 – 4.494	Cloxacilina iv 2g/4h durante 4-6 semanas, o Daptomicina iv 850mg/24h durante 4 - 6 semanas
	Ingreso 4-6 semanas	17.263,68 – 25.896	(a)
	Extracción en quirófano	4.308,18	(a)
	Generador	10.764	(b)
	Electrodo	476,67	(c)
Hemorragia mayor	Dos semanas de ingreso en planta	8.631,84	(a)
	Limpieza quirúrgica	4.308,18	(a)
Neumotórax	Una semana de ingreso en planta	4.315,92	(a)

Concepto	Supuesto	Coste	Observaciones
Seguimiento			
Terapia inadecuada	Atención a urgencias o hospital de día para reprogramación	208,16	(a)
Rotura o desplazamiento	5 días de hospitalización	3.082,8	(a)
	Electrodo	476,67	(c)
	Intervención en quirófano	606,42	(a)
	Tratamiento antibiótico profiláctico	1,9	Cefuroxima 1,5g iv (unidadosis)
Discontinuación	1 día de hospitalización	616,56	(a)
	Extracción en quirófano	4.308,18	(a)
Ingreso por IC	Estancia 7 días	4.315,92	(a)

DAI: Desfibrilador Automático Implantable; IC: Insuficiencia Cardíaca

* Este coste toma los datos proveídos por Canarias pero se podría considerar alternativamente la monitorización a distancia ofrecidas por empresas y aplicado, por ejemplo, en el Hospital de Sant Pau de Barcelona

5.1.7 Análisis de sensibilidad

La Tabla 11 muestra los parámetros del modelo para el caso base y los análisis de sensibilidad. En los comentarios al pie de tabla se muestra la coherencia comparando –análisis ya comentado- entre los datos del Hospital Vall d’Hebron y del Proyecto Cantonera (datos hospitalarios de Canarias), así como, en los casos en que se introdujo en el modelo un valor agregado de varios costes unitarios, el detalle del desglose.

Análisis de sensibilidad determinístico

Para conocer la robustez de los resultados del modelo y ante la posible incertidumbre en los valores de los parámetros, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariante. Así, por ejemplo, se varió la tasa de descuento del 3% en el caso base a los valores extremos del 0% (sin descuento) y del 5%. Se variaron también valores del resto de parámetros para los que había mayor incertidumbre, tomando datos extremos encontrados en la literatura y variaciones del 20% (Tabla 11). Se destaca que los clínicos revisores de este estudio consideraron que el precio del electrodo y generador del caso

base referían al valor más bajo que se obtuvo por parte del equipo investigador. En relación a este aspecto se modificó la variable en el análisis de sensibilidad univariante. Asimismo, el revisor externo del informe destacó que el coste unitario de la hemorragia mayor utilizado en el modelo podía ser menor en la práctica habitual de algunos centros si bien se considera que la modificación de este parámetro no debería cambiar los resultados principales de la evaluación económica. Cabe también destacar el valor indirecto de la modificación de algunas variables. Así, por ejemplo, la modificación de la probabilidad de infección reduciéndola a cero también permite valorar el potencial impacto de variar el coste del manejo de esta infección.

Análisis de sensibilidad probabilístico

Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico en el que se evaluó la incertidumbre de los resultados del modelo cuando se variaron una serie de parámetros al mismo tiempo (Tabla 11). Se especificaron distintas funciones de distribución según el parámetro del que se tratara: distribución beta para probabilidades y utilidades, y distribuciones gamma y uniforme para la utilización de recursos. Las distribuciones beta son adecuadas para representar parámetros que varían entre 0 y 1 y representan la ocurrencia de un evento, como es el caso de probabilidades y utilidades. Para el resto de variables de utilización de recursos, de días de estancia o de duración del tratamiento, por ejemplo, se utilizó la distribución gamma cuando se estimó que la variable podía tener una mayor frecuencia hacia valores más altos (días de estancia por infección).

Simulaciones de Monte Carlo de 10.000 iteraciones permitieron obtener planos coste-utilidad probabilísticos. Se trazaron distintas curvas de aceptabilidad representando las probabilidades de aceptar el DAI como alternativa coste-efectiva para distintos niveles de disposición a pagar [76,77].

Los intervalos de confianza han sido estimados de manera no paramétrica mediante simulaciones utilizando el método de los percentiles al 95% de credibilidad [78].

Tabla 11. Resumen de los parámetros del modelo para el caso base y análisis de sensibilidad

	Caso base		Análisis determinístico		Análisis probabilístico		
	Valor	Fuente	Valor	Fuente	Función	Valor	Fuente
PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN							
RAMA DAI+TMC							
Probabilidad anual (mensual) de muerte por todas las causas en cardiopatía isquémica	0,0847 (0,0074)	MADIT, MADITII, SCD_HEFT	-	-	Beta	Alfa=107 Beta=1159	MADIT, MADITII, SCD_ HEFT
Probabilidad anual (mensual) de muerte por todas las causas en cardiopatía no isquémica	0,0450 (0,0038)	CAT, DEFINITE, DANISH, SCD_HEFT	-	-	Beta	Alfa=55 Beta=1177	CAT, DEFINITE, DANISH, SCD_ HEFT
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en el subgrupo de pacientes tipo DANISH <65 años	0,0016	DANISH	-	-	Beta	Alfa=3 Beta=163	DANISH
Probabilidad de infección (45% superficial; 55% profunda)	0,0026*	DANISH	0	-	-	-	-
Probabilidad de hemorragia mayor	0,00003	DANISH	-	-	-	-	-
Probabilidad de neumotórax	0,00029	DANISH	-	-	-	-	-
Probabilidad mensual de rotura, desplazamiento o reposición	0,0017	Ezzat et al. OpenHeart 2015 Koner et al. AHA2018	-	-	-	-	-
Probabilidad mensual de terapia inadecuada	0,0009	DANISH	-	-	-	-	-
Probabilidad mensual de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) (también en rama TMC)	0,0165	Lupon J y cols. 2005 Cleland JGF 2005	-	-	-	-	-

	Caso base		Análisis determinístico		Análisis probabilístico		
	Valor	Fuente	Valor	Fuente	Función	Valor	Fuente
RAMA TMC							
Probabilidad anual (mensual) de muerte por todas las causas en cardiopatía isquémica	0,1245 (0,0110)	MADIT, MADITII, SCD_HEFT	-	-	Beta	Alfa=129 Beta=913	
Probabilidad anual (mensual) de muerte por todas las causas en cardiopatía no isquémica	0,0571 (0,0049)	CAT, DEFINITE, DANISH, SCD_HEFT	-	-	Beta	Alfa=71 Beta=1165	
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en el subgrupo de pacientes tipo DANISH <65 años	0,0031	DANISH	-	-	Beta	Alfa=6 Beta=174	
UTILIDADES							
Estado muerte	0	Supuesto	-	-	-	-	-
Estado bien	0,75	Marti B et al	±20%		Beta	$\mu=0,6$ $\sigma=0,2$	Comin-Colet y cols. 2016. Estudio VIDA-IC
Estado infección/disfunción/hospitalizado por IC	0,4	Garcia Perez L	-	-	Beta	$\mu=0,4$ $\sigma=0,1$	

	Caso base		Análisis determinístico		Análisis probabilístico		
	Valor	Fuente	Valor	Fuente	Función	Valor	Fuente
UTILIZACIÓN DE RECURSOS (uso de recursos)							
Frecuencia de reemplazo del generador	8	Contabilidad analítica del Hospital Vall d'Hebron	6 o 10	-	-	-	-
Coste Desfibrilador Activo Implantable	10.764€		-	-	-	-	-
Coste implantación Desfibrilador Activo Implantable (G (coste DAI de la fila anterior) +H*0,30+HD*0,70+E+C+CI)	12.385€*		±20%	-	-	-	-
Coste recambio del generador (HD*0,70+1H*0,30+G+C+CI)	11.864€		-	-	-	-	-
Coste urgencias	208,16€		-	-	-	-	-
Coste infección superficial (V+14H+CI+G+E)	24.382€		-	-	-	-	-
Coste infección profunda (CCD+28H+CI+G+E)	32.992€		±20%	-	-	-	-
Coste hemorragia mayor (14H+CI)	12.940€		-	-	-	-	-
Coste neumotórax (7H)	4.315€		-	-	-	-	-
Coste seguimiento (visita cardiólogo+enfermería)	49,55+28,45€		-	-	-	-	-
Coste terapias inadecuadas o reprogramación (visita a urgencias)	208,16€		180,86	Canarias	.	-	-
Coste desplazamiento o reposición de electrodo (5H+E+CI+C)	4.167€		-	-	-	-	-
Coste farmacológico cardiopatía isquémica (mes)	28,48€		±20%	-	-	-	-
Coste farmacológico cardiopatía no isquémica (mes)	12,45€		±20%	-	-	-	-
Coste ingreso por insuficiencia cardíaca	4.315€	±20%	-	-	-	-	

	Caso base		Análisis determinístico		Análisis probabilístico		
	Valor	Fuente	Valor	Fuente	Función	Valor	Fuente
OTROS							
Proporción entre infección superficial (vs. profunda)	0,45	DANISH	-	-			
Tasa de descuento	3%	Guías	0%; 5%				

Costes unitarios en Vall d'Hebron (VH): 1H (1 día hospitalización; 616,56€), G (Generador; 10.764€), E (Electrodo; 476,67€), C (Cefuroxima unidosis, 1,9€), HD (Estancia sin ingreso o Hospital de Día; 266,65€), V (vancomicina; 201,6€), CCD (Cloxacilina o daptomicina; 180€).

Coste intervención (CI) de implantación (606,42€ VH; 679,69 Hospital Negrín), recambio de generador (562,5€ VH; 406,77€ Hospital Negrín), extracción por infección superficial o profunda en quirófano (4.308€ VH; 316,13€ Canarias), limpieza quirúrgica por hemorragia mayor (4.308,2€ VH) o desplazamiento (606,42€ VH; 444,47€ Hospital Negrín); *graves en "no CRT"

5.1.8 Interpretación de los resultados

El coste-utilidad de una alternativa dependerá de la disposición a pagar (DAP) del pagador o financiador por un AVAC adicional ganado con la intervención objeto de estudio. En general, se considera en los estudios de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) una disposición a pagar de 20-25.000 € por AVAC como umbral de referencia [Vallejo Torres, 2016]. Para el análisis de sensibilidad, el rango se simplifica utilizando un enfoque conservador y tomando 25.000€ por AVAC como referencia.

5.1.9 Análisis del impacto presupuestario

El análisis de impacto presupuestario cuantifica la variación que la introducción de una nueva intervención sanitaria, específica para la atención de una patología o grupo de pacientes, provocará sobre el gasto sanitario del ente financiador. Se calcula a partir de la estimación de los costes de las alternativas comparadas y del número de pacientes que se prevé se beneficien de cada una.

El objetivo de este análisis en concreto es estimar la repercusión económica para el Sistema Nacional de Salud de la modificación de la utilización de los desfibriladores automáticos implantables. Esto implica considerar las mismas partidas de coste del entorno hospitalario consideradas en el estudio

de coste-utilidad. Asimismo, el análisis debe realizarse bajo una lógica en que la intervención se realice en aquella población donde resulte eficiente (por tanto, considerando para determinar los comparadores los resultados que se obtengan del estudio de coste-utilidad).

Horizonte temporal

El horizonte temporal considerado es de 3 años, que podrían corresponder del 2020 al 2022. La recomendación habitual es que el análisis de impacto presupuestario sea una estimación a medio plazo. La consideración de un horizonte temporal más extenso requiere cálculos y supuestos más sujetos a la incertidumbre y, por tanto, más complejos.

Epidemiología o población objetivo

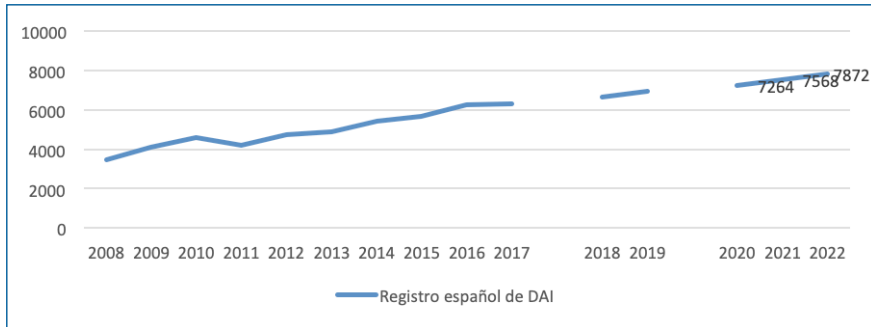
En prevención primaria de la muerte súbita cardíaca existe un conjunto amplio de pacientes para los que se establece una indicación individualizada a criterio del clínico y en función de ciertas características de riesgo. Por ejemplo, la etiología isquémica, la menor edad, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida o la positividad del estudio electrofisiológico y la elongación del QRS) y una menor FE favorecen la indicación, mientras que la edad avanzada, la comorbilidad/fragilidad, la etiología no isquémica, la ausencia de fibrosis miocárdica y la previsión de respuesta favorable al dispositivo de resincronización cardíaca, no favorecen la indicación. La falta de criterios objetivos no permite abordar el impacto presupuestario con una estimación poblacional general sugerida a recibir prevención primaria. Por tanto, se considera más oportuno y realista considerar que las estimaciones poblacionales se basen en función de la evolución actual de la población con DAI en España, y hacer una comparación con la evolución paralela europea.

El registro español de DAI que se publica anualmente desde el año 2005 en un Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología [79] dispone de datos hasta el año 2017 y permite realizar una estimación del uso de DAI en España a partir de una extrapolación lineal, tal como se muestra en la Figura 15 para el periodo 2018 a 2022. Los datos para este registro se obtienen mediante una hoja de recogida de datos disponible en la web de la SEC que cada equipo rellena directamente y de forma voluntaria. Las hojas cumplimentadas se mandan a la SEC desde donde se introduce la información en una base de datos que se depura y se analiza de forma centralizada.

Paralelamente y para contrastar la validez de los datos del registro, se han obtenido los datos estimados por la European Medical Technology In-

dustry Association (EUCOMED) publicados también en el informe oficial de la sección.

Figura 15. Población estimada con DAI en el horizonte temporal de 3 años*



* Se diferencian los datos disponibles (2008-2017), de los proyectados (2018, 2019), de los proyectados utilizados en el modelo (2020-2022)

Se estima que si continúa la tendencia actual al alza, se implantarán en España 7.264 DAI en el año 2020 y 7.872 en el 2022. Para limitar el número de DAI a los que corresponden al objeto de este estudio, hemos considerado los siguientes cuatro datos correspondientes a la distribución a 2017: el 71% corresponde a primo-implantes, el 62%, a indicación de prevención primaria, el 68,5% sin dispositivo de resincronización cardíaca, en pacientes con (54%) y sin cardiopatía isquémica (46%). Adicionalmente, se considera que el 95% (aproximadamente) de casos son atendidos en el Sistema Nacional de Salud. Finalmente, de los no isquémicos, un 64% correspondería a menores de 68 años (población específica analizada con datos del ensayo DANISH) y un 36% a mayores de 68 años (población general a enero de 2019 mayor de 47 años² entre 47 y 68 años, según el Instituto Nacional de Estadística).

La Tabla 12 muestra, a partir de los cálculos anteriores, una estimación de los DAI que se implantarían con las poblaciones relacionadas con el objeto del actual informe y tendencias actuales.

2. Este valor se toma de un cuartil inferior de población menor de 68 años de Elming et al.

Tabla 12. Distribución de DAI esperados en el contexto del actual estudio

	Isquémica	No isquémica <68 años	No isquémica ≥68 años
2020	1.124	613	345
2021	1.171	638	359
2022	1.218	664	373

Uso de recursos y costes considerados

Los costes para los tres grupos de pacientes (isquémicos, y no isquémicos según grupo de edad) para el primer, segundo y tercer año del modelo de impacto presupuestario se toman de los costes del manejo de los pacientes del primer, segundo y tercer año del modelo de coste-utilidad (donde ya se diferenciaba por estos perfiles de pacientes con/sin DAI).

5.2 Resultados de la evaluación económica y el análisis de impacto presupuestario del DAI en prevención primaria en España

5.2.1 Resultados del caso base de la evaluación económica

Los resultados del análisis coste-utilidad para el caso base para una tasa de descuento del 3%, y tomando como valores de efectividad los resultantes del meta-análisis de los principales ensayos para pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica se presentan en las tablas 13 y 14 respectivamente. Adicionalmente, en la Tabla 15 se presentan los resultados del caso base para el análisis del grupo de pacientes que responden al perfil de paciente del estudio DANISH menor de 68 años. Según estos resultados, en general, el DAI+TMC es una alternativa más efectiva, pero también más costosa que el TMC en prevención primaria de MSC en España.

La efectividad, expresada en AVAC, favorece en todos los casos al DAI+TMC. Sin embargo, las ganancias en salud no son suficientes para compensar el coste incremental en el caso no isquémico general, ya que supone la introducción del DAI+TMC teniendo en cuenta un umbral de 25.000€ por AVAC. Los otros dos resultados (DANISH en menores de 65 años e isquémico) tienen un resultado por debajo del umbral de eficiencia.

La RCEI es el indicador que permite conocer la “rentabilidad” en términos de costes por ganancias en salud y optar entre una alternativa y otra. La RCEI indica el coste adicional de cada AVAC adicional conseguido con DAI+TMC en comparación con TMC. Según los resultados obtenidos en pacientes con cardiopatía isquémica, obtener un AVAC adicional cuesta 19.278€ más con DAI+TMC (Tabla 13). Para pacientes con cardiopatía no isquémica la RCEI aumenta de manera que un AVAC adicional cuesta 32.006€ más con DAI+TMC que con TMC (Tabla 14). Sin embargo, los resultados varían notablemente cuando realizamos el subanálisis dentro del grupo de pacientes con cardiopatía no isquémicos, en concreto cuando sólo consideramos los menores de 68 años. Con este análisis el DAI+TMC ofrece unas RCEI de 24.142€/AVAC en comparación con TMC (Tabla 15).

Así, para una disposición a pagar de 25.000 € por AVAC, el tratamiento con DAI+TMC sería una alternativa aceptable o coste-efectiva en comparación con TMC para prevención primaria de la MSC en España desde el punto de vista del SNS en pacientes isquémicos o no isquémicos “tipo DANISH” menores de 68 años.

Tabla 13. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía isquémica. Coste (€ 2018)

	Costes según horizonte temporal			Resultados finales del caso base con todo el horizonte temporal del modelo		
	1 año	2 años	3 años	Coste (€ 2018)	AVAC	Coste / AVAC
DAI+TMC	14.528	15.501	16.365	27.090	5,12	5.291
TMC	785	1.515	2.135	4.920	3,97	1.239
Diferencia (DAI+TMC - TMC)	13.743*	13.986*	14.230	22.170**	1,15	
RCEI (DAI+TMC frente a TMC)						19.278

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-utilidad incremental ($RCEI = \frac{DCostes}{DUtidad}$). DAI: Desfibriladores Automáticos Implantables. * la diferencia entre diferencias anual a corto plazo es de unos 200€. Las diferencias (*) entre tablas a corto plazo son pequeñas. A largo plazo (**) son grandes

Tabla 14. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía no isquémica. Coste (€ 2018)

	Horizonte temporal			Resultados finales del caso base con todo el horizonte temporal del modelo		
	1 año	2 años	3 años	Coste (€ 2018)	AVAC	Coste/AVAC
DAI+TMC	14.555	15.591	6.551	34.167	7,21	4.739
TMC	814	1.627	2.370	7.922	6,39	1.240
Diferencia (DAI+TMC - TMC)	13.741*	13.964*	4.181	26.245**	0,82	
RCEI (DAI+TMC frente a TMC)						32.006

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-utilidad incremental (RCEI = DCostes / DUtilidad). DAI: Desfibriladores Automáticos Implantables. * la diferencia entre diferencias anual a corto plazo es de unos 200€. Las diferencias (*) entre tablas a corto plazo son pequeñas. A largo plazo (**) son grandes

Tabla 15. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes tipo DANISH <68 años. Coste (€ 2018)

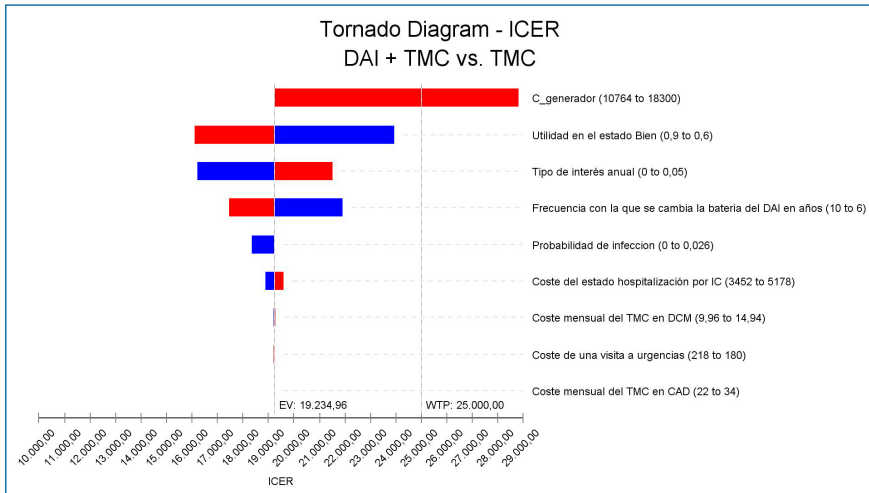
	Horizonte temporal			Resultados finales del caso base con todo el horizonte temporal del modelo		
	1 año	2 años	3 años	Coste (€ 2018)	AVAC	Coste/AVAC
DAI+TMC	14.573	15.633	16.631	38.845	8,75	4.439
TMC	825	1.661	2.438	9.391	7,53	1.247
Diferencia (DAI+TMC - TMC)	13.748*	13.972*	14.193	29.454**	1,22	
RCEI (DAI+TMC frente a TMC)						24.142

AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-utilidad incremental (RCEI = DCostes / DUtilidad). DAI: Desfibriladores Automáticos Implantables. * la diferencia entre años a corto plazo es de unos 200€ (diferencias pequeñas); a largo plazo (**) son grandes

5.2.2 Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Las tres figuras siguientes muestran que el modelo es especialmente sensible –con independencia de la tasa de descuento- a las tres variables siguientes: la utilidad en el estado bien (cuanto mayor es el valor de utilidad en el paciente estable, mayor es la ganancia en AVAC si se evitan muertes por muerte súbita), la frecuencia con la que se cambia la batería (cuanto mayor es la frecuencia de recambio mayor es el número de recambios realizados a lo largo de una vida y mayor es el coste por paciente) y el coste de implantación del primoimplante. Otros dos factores importantes serían el coste del estado de hospitalización o considerar infecciones o no en el modelo, pero su modificación tendría un impacto en el resultado menos relevante. Las conclusiones no se modifican respecto al caso base, dado que, en general, solo la modificación del precio al extremo del rango analizado (datos en Canarias frente a datos en Vall d’Hebron) provoca unos resultados diferentes en relación al umbral de 25.000€/AVAC.

Figura 16.1. Resultados del análisis de sensibilidad univariante (tornado) en pacientes con cardiopatía isquémica. Coste (€ 2018)



Guía: El valor central del diagrama es el resultado del caso base y se observa a derecha y izquierda el impacto de la variación de parámetros al alza o a la baja. Adicionalmente se señala como referencia el valor de la Disponibilidad a Pagar de 25.000€/AVAC

DCM: Cardiomiopatía dilatada

Figura 16.2. Resultados del análisis de sensibilidad univariante (tornado) en pacientes con cardiopatía no isquémica. Coste (€ 2018)

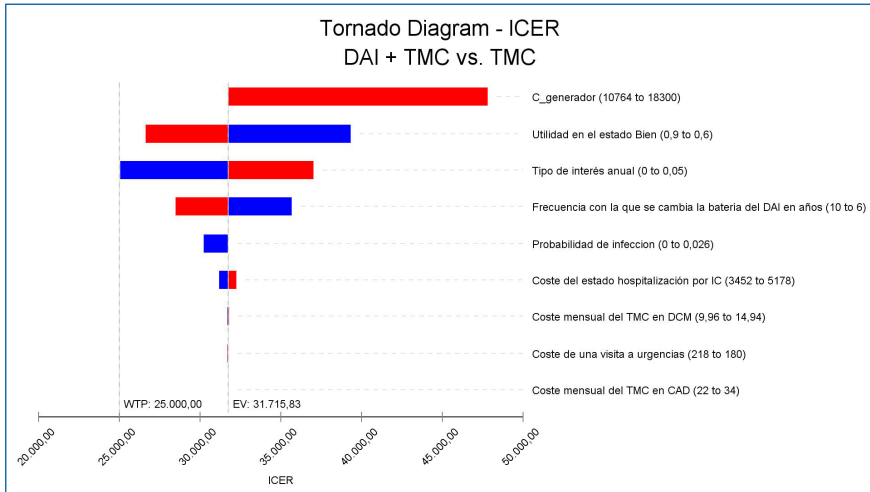
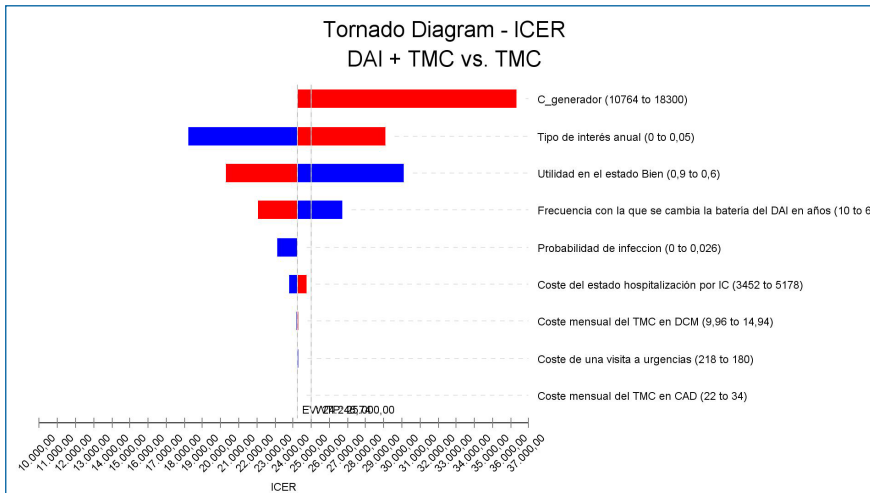


Figura 16.3. Resultados del análisis de sensibilidad univariante (tornado) en pacientes tipo DANISH <65 años. Coste (€ 2018)



5.2.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 16 y las figuras 17 a 19 muestran los resultados de las simulaciones de Monte Carlo con 1.000 iteraciones realizadas para el análisis de sensibilidad probabilístico.

Los promedios de las diferencias de costes y efectividades simulados en el análisis probabilístico son parecidos, aunque no idénticos, a los estimados en el caso base (tablas 13, 14, y 15) tanto para cardiopatía isquémica como no isquémica. Según los resultados del análisis probabilístico las RCEI de DAI+TMC frente a TMC se estiman en 19.171€/AVAC, 31.054€/AVAC y 23.230€/AVAC desde la perspectiva del SNS para el caso de pacientes, pacientes con cardiopatía isquémica, pacientes con cardiopatía no isquémica y DANISH menores de 68 años, respectivamente.

Los planos coste-utilidad representan las nubes de puntos de las simulaciones de las RCEI entre DAI+TMC y TMC expresadas en términos de coste incremental por AVAC ganado para cardiopatía isquémica, no isquémica y pacientes tipo DANISH con menos de 65 años respectivamente. Casi todos los puntos estimados se sitúan en el cuadrante superior derecho indicando un coste y una efectividad superiores del DAI+TMC en relación con TMC en los tres casos. No obstante, se puede observar como en el caso de los “no isquémicos” la proporción de casos a la izquierda del umbral (es decir, más coste con menos ganancia) es mayor que en los otros dos casos.

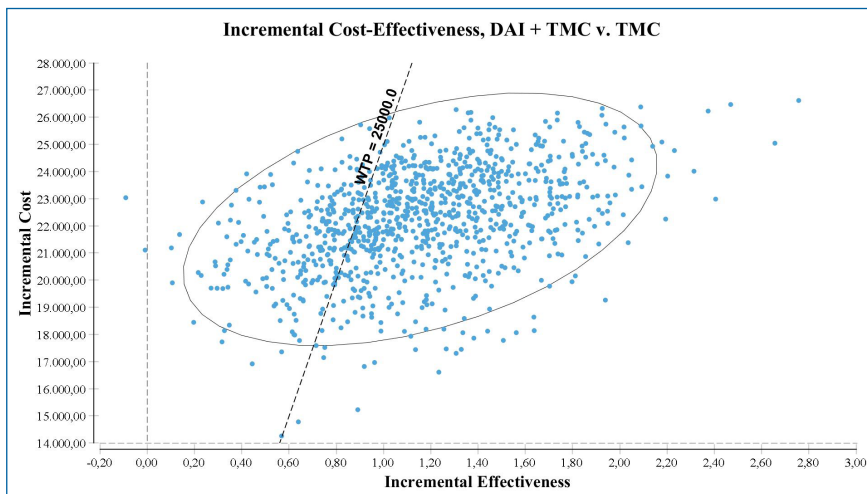
La Figura 20 muestra las curvas de aceptabilidad para distintas disponibilidades a pagar. En dos casos la probabilidad de que la alternativa DAI+TMC sea coste-efectiva tomando una DAP igual a 25.000 € por AVAC es igual o superior al 50% (80% en isquémicos y 55% en DANISH no isquémicos, 35% en no isquémicos). Estos resultados redundan de nuevo los dos perfiles de pacientes en los que la utilización de DAI en prevención primaria es más eficiente.

Tabla 16. Resultados del análisis probabilístico. DAI+TMC frente a TMC.

		Media+-DE	Limite Superior IC 90%	Limite Inferior IC 90%
Población "Isquémicos"	Diferencia Coste (€, 2018)	27.125	25.238	28.533
		-4.887	-3.040	-6.974
	Diferencia AVAC	5,12	4,16	6,04
		-3,96	-3,25	-4,66
	RCEI (diferencia €/AVAC)	19.171	24.393	15.622
Población "No isquémicos"	Diferencia Coste (€, 2018)	34.252	32.530	36.171
		-7.856	-4.787	-11.503
	Diferencia AVAC	7,26	5,94	8,64
		-6,41	-5,24	-7,52
	RCEI (diferencia €/AVAC)	31.054	39.633	22.025
Población DANISH (<68 años)	Diferencia Coste (€, 2018)	39.263	43.447	35.145
		-9.529	14.013	-5.719
	Diferencia AVAC	8,93	6,90	11,05
		-7,65	-5,97	-9,34
	RCEI (diferencia €/AVAC)	23.230	61.785	17.208

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; DAI: Desfibrilador Automático Implantable; IC: Intervalo de Confianza; RCEI: Ratio Coste-utilidad Incremental; TMC: Tratamiento Médico Conservador

Figura 17. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Población isquémicos



Guía: tras sucesivas iteraciones la mayoría de los puntos se sitúan a la derecha del umbral, lo que implica que la mayoría de simulaciones tienen un perfil eficiente de ganancia de calidad de vida por coste añadido

Figura 18. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Población no isquémicos

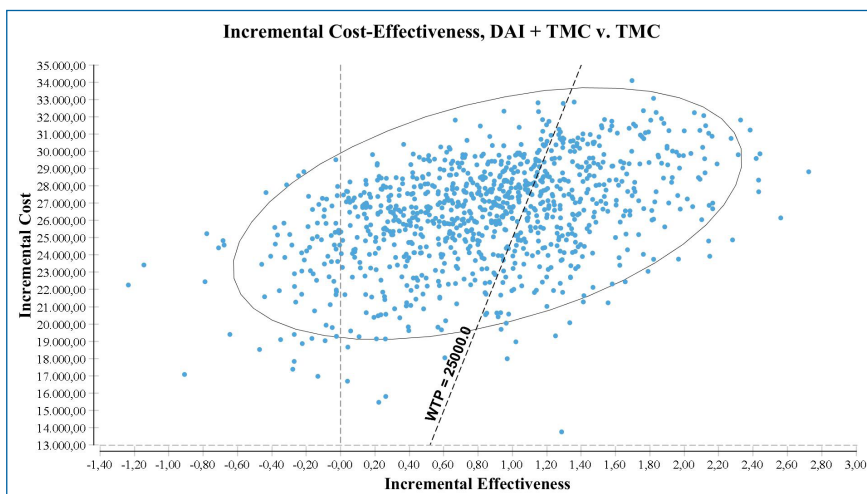


Figura 19 Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Población DANISH <68 años

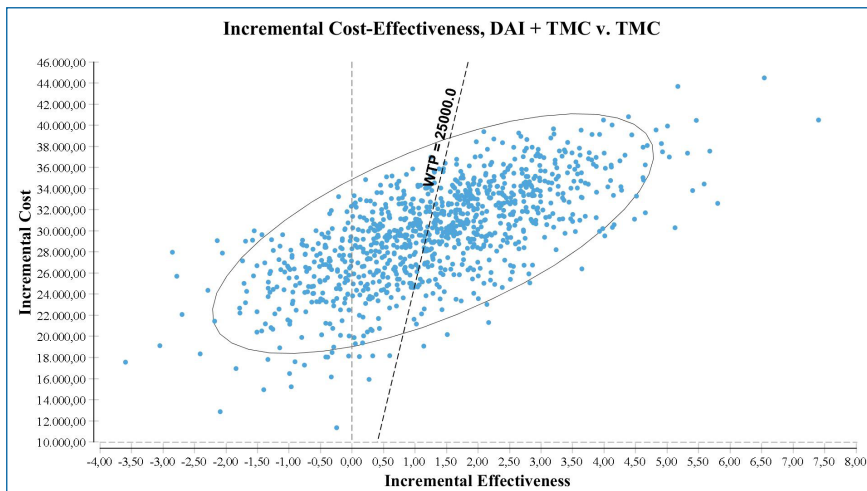
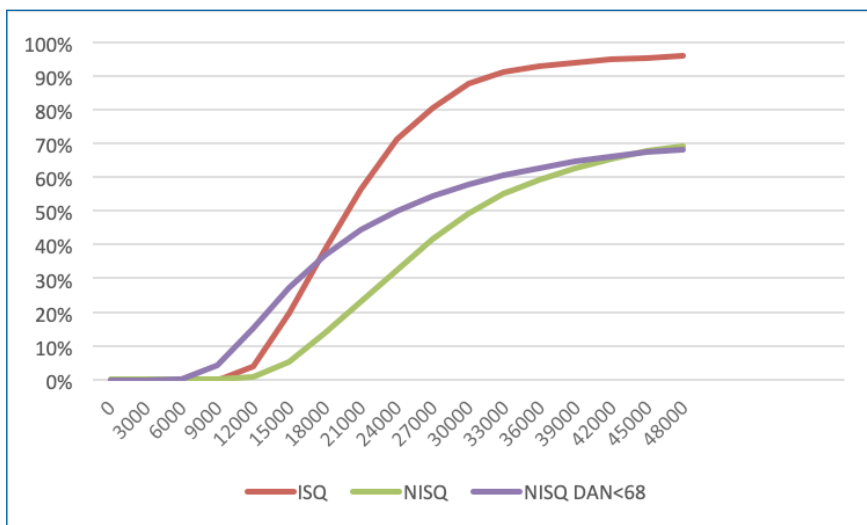


Figura 20. Curvas de aceptabilidad para DAI+TMC (€/AVAC)



ISQ: Isquémicos; NISQ: No Isquémicos; DAN<68: Población DANISH Menores de 68 años

5.2.4 Resultados del análisis de impacto presupuestario para el SNS

Contexto

Los registros muestran un aumento de la tasa global por millón de habitantes de implantación de DAI en los últimos años, con un ligero descenso en los años 2010 a 2013 y nuevo incremento a partir del 2013 (figuras 20A y 20B).

La tasa de implantes en España se encuentra ligeramente por debajo de los otros países europeos miembros de la ESC, algo por debajo de la media del resto de países del Sur de Europa y muy por debajo de la media de los 28 países miembros de la Unión Europea.

Existe una gran variabilidad entre países (entre 10 implantes por millón de habitantes en 2016 en Macedonia y 334 en Alemania) y también entre comunidades autónomas (variando en el año 2017 entre una tasa de 102 implantes por millón de habitantes en Andalucía y 236 implantes por millón de habitantes en Cantabria).

Figura 21A. Evolución de las tasas totales de implantación de DAI

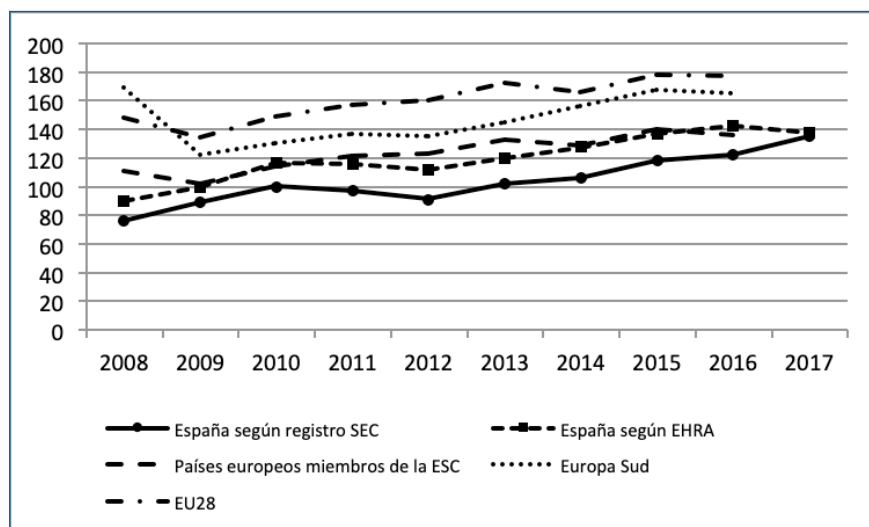
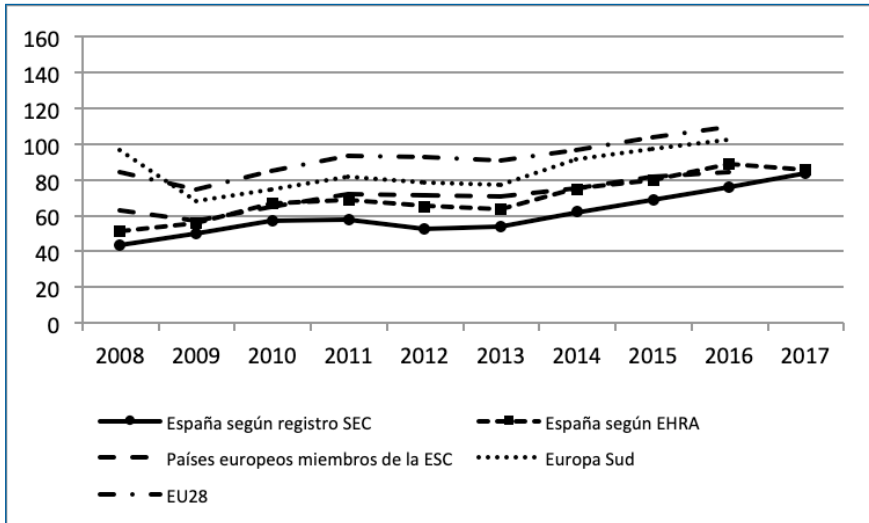


Figura 21B. Evolución de las tasas de implantación de DAI aplicando el porcentaje anual de indicación por prevención primaria en España



Impacto presupuestario esperado

El **primer cálculo o escenario** realizado está relacionado con el impacto económico de no realizar primo-implantes a aquella población en que se ha mostrado que no es eficiente realizarlo. Es decir, se realiza el cálculo del potencial ahorro presupuestario. La siguiente tabla muestra el ahorro al que se incurriría considerando que:

- el 95% de los DAI primo-implantados en pacientes no isquémicos de 68 años o mayores no se implantarán (dejando un margen clínico a que pueda haber algún nicho de pacientes candidato con ese perfil)
- esta población recibiera TMC en lugar de TMC+DAI utilizando para estimar el ahorro el primer año en cardiopatía no isquémica
- el ahorro corresponde a la diferencia entre DAI+TMC y TMC el primer año y un ahorro sucesivo de los 2 años sucesivos

Tabla 17. Distribución de los ahorros por no considerar a los pacientes no isquémicos mayores de 68 años (práctica ineficiente) (primer escenario del impacto presupuestario)

	Población que se mantiene		Población y estimación de impacto económico		
	Isquémica	No isquémicos <68 años	No isquémicos ≥68 años (1)	Costes por paciente no isquémico ≥68 años (2)	Total Gasto*** (1)*(2)
2020	1.124	613	345*95%*	13.743€	4,5 millones €
2021 (Nuevos casos)	1.171	638	(+369*95%*)	200€** + (13.743€)	4,89 millones €
2022 (Nuevos casos)	1.218	664	(+373*95%*)	200€** + 200€ + 13.743€	5,0 millones €

M€: Millones de euros. Tabla elaborada a partir de datos de la Tabla 13 y Tabla 15

* el 95% de los DAI primo-implantados en pacientes no isquémicos mayores de 68 años no se implantarán

**aproximación del valor de la diferencia observada los primeros años entre la rama DAI+TMC y TMC en el modelo

*** Potencial ahorro (posibilidad de re-inversión) en pacientes perfil ineficiente (para pacientes de perfil eficiente)

Un **segundo escenario de impacto presupuestario** se enmarca en sustituir en los centros a los pacientes que reciben los DAI considerando los perfiles diferenciados tras el estudio DANISH. Se puede observar que el impacto económico en los primeros años entre DAI y no DAI es similar en las tres cohortes simuladas. Por tanto, a corto plazo, la sustitución no implicaría un impacto presupuestario relevante. En otras palabras, a corto plazo, nunca considerando como único criterio clínico los 68 años, pero siempre tomándolo como principal referencia, sustituir los pacientes perfil DANISH mayores de 68 años por otros isquémicos, y no isquémicos de menor edad, podría ser una práctica recomendable. A largo plazo, obviamente, se incurriría incluso a ahorros al haberse escogido una opción más eficiente en ese plazo.

CAPÍTULO 6.

DISCUSIÓN

El uso del DAI para prevención primaria de la muerte súbita en pacientes con disfunción ventricular ha aumentado casi exponencialmente en los últimos años [13], aunque en el último año parece que se ha reducido la tendencia al alza [79]. La indicación para prevención primaria representa actualmente el 62% de todas las indicaciones, siendo ésta la indicación que más ha crecido en los pacientes con miocardiopatía dilatada. En el año 2011 la SESCO realizó una revisión de la evidencia y una evaluación económica en pacientes con disfunción ventricular de origen isquémico o no isquémico, por lo que en esta nueva evaluación nos propusimos actualizar la revisión realizada por García-Pérez y cols. y actualizar el modelo económico incorporando nuevos datos de eficacia y efectividad y adaptándolo a las condiciones actuales de práctica clínica.

6.1 Eficacia y efectividad clínica

Se identificaron dos nuevos ensayos clínicos [12,34] y un análisis posthoc de un ensayo clínico anterior [19] publicados después del año 2011 que no habían sido incluidos en la revisión anterior y 12 meta-análisis que incorporan los datos del estudio DANISH. Realizamos nuestro propio meta-análisis obteniendo resultados similares al resto de estudios identificados en la literatura. Se excluyeron los estudios que aportaban heterogeneidad a los análisis, realizados en pacientes en el contexto de un infarto de miocardio, programados para cirugía cardíaca o en lista de espera para trasplante cardíaco o en los que el grupo de comparación era el tratamiento con amiodarona.

El gran número de revisiones y meta-análisis realizados, especialmente en pacientes sin cardiopatía isquémica, después de la publicación del estudio DANISH demuestra el grado de incertidumbre que existe sobre la eficacia del DAI en este subgrupo específico.

Los análisis de subgrupos apoyan el criterio clínico de individualizar la decisión en el paciente en función de la edad y de la duración del QRS, favoreciendo la decisión de implantación de DAI en pacientes de menor edad (<65a) y mayor duración del QRS (≥ 120).

A pesar de que el estudio DANISH no demostró eficacia del DAI en prevención primaria de muerte súbita cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática no causada por enfermedad coronaria, nuestro meta-análisis y los diversos meta-análisis publicados que incluyen el DANISH siguen mostrando un tamaño del efecto global significativo sobre la mortalidad, por lo que el análisis de coste-utilidad en este grupo de pacientes sigue siendo relevante.

Puesto que el estudio DANISH es el estudio más contemporáneo y el único que especifica de forma explícita el tratamiento óptimo de los pacientes aleatorizados como criterio de inclusión, se ha utilizado en esta evaluación como fuente principal de datos de seguridad y como base para realizar subanálisis específicos.

En general, la eficacia del DAI para prevención primaria de la muerte súbita, puede resumirse en un problema de riesgos competitivos, de manera que su eficacia depende de la relación entre la probabilidad de muerte súbita y la probabilidad de muerte no súbita (tanto cardiovascular como no cardiovascular) [80] Inc. Results from the DANISH Study (Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality, siendo primordial tener que estratificar ambos riesgos de manera personalizada en cada indicación.

6.2 Impacto económico y evolución del uso del DAI en prevención primaria

Las tasas españolas son inferiores y desiguales respecto a los países de nuestro entorno. Por ejemplo, según datos de MedTech Europe (patronal europea del sector de tecnologías sanitarias), los desfibriladores por millón de habitantes en 2019 serían 269 para Alemania, 255 para Italia, 168 para Irlanda, 127 para Francia, 136 para Portugal y 104 en España). Estas tasas pueden compararse con las de otra referencia de 2017 de Fernandez I y cols.. En esta otra referencia independiente de la primera se observaban crecientes pero desiguales tasas de implantes entre regiones y hospitales que también podrían regularizarse (desde Cantabria o Aragón con 236 y 177 por millón de habitantes hasta Cataluña o La Rioja con 120 o 89 por millón de habitantes, sin intuirse diferencias relevantes en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica que lo justifiquen).

A la vista de estos datos y de los resultados de los análisis económicos,

- debería **motivarse un mantenimiento en la tendencia al alza de implantación de DAI en prevención primaria por centro con una sustitución de perfiles³ por eficiencia** o incluso
- debería **aumentarse la implantación de DAI en España en los próximos 5 años reduciéndose las diferencias entre CC.AA. y aproximándose más a las medias europeas** (y salvándose las vidas correspondientes a largo plazo gracias a la prevención)

Estas políticas deberían valorarse bajo un paraguas multi-criterio en que se comparara con otras alternativas eficientes y se evaluara el coste-oportunidad de cada una de ellas dentro de las capacidades presupuestarias de las distintas nacionalidades y regiones.

6.3 Coste-utilidad

La actualización de la revisión sistemática permitió identificar 3 evaluaciones económicas que no habían sido identificadas por García-Pérez y cols. y que se añaden, junto con su propia evaluación económica, a su revisión de 19 artículos. A pesar de ello, y como es habitual en los estudios de coste-utilidad realizados en distintos contextos, la heterogeneidad es enorme y no permite extraer conclusiones sobre el coste-utilidad del DAI para prevención primaria en España.

La presente evaluación económica desde la perspectiva del SNS arroja unos resultados parecidos a los obtenidos en el año 2011 pero con diferencia que son explicables por la actualización de los datos de eficacia, el consumo de recursos y (3) costes. Los resultados muestran que la implantación de DAI para prevención primaria en pacientes con cardiopatía isquémica resulta en una relativamente discreta ganancia en AVAC (1,15 para un horizonte temporal de 40 años) a un mayor coste (22.170€), con un RCEI de 19.278€/AVAC, por debajo del umbral de 25.000€/AVAC aceptado nuestro contexto. La implantación de DAI en pacientes con disfunción ventricular no debida a cardiopatía isquémica representa una menor ganancia en AVAC (0,82) a un mayor coste (26.245€), con un RCEI de 32.006€/AVAC, por encima del umbral de 25.000€/AVAC. Sin embargo, el DAI sí resultaría coste-efectivo, en base a los datos más recientes del estudio DANISH, en pacientes más jóvenes (menores de 68 años), en los que el beneficio obtenido es un poco mayor (Δ AVAC=1,22) y se obtiene un RCEI más favorable y cercano al umbral de 25.000€/AVAC, de 24.142€/AVAC).

3 Esta decisión puede ser **monitorizada** por parte de las diferentes gerencias hospitalarias a través de conocer la evolución en la distribución entre isquémicos y no isquémicos por grupos de edad

Las diferencias con respecto a la evaluación del 2011 radican casi exclusivamente en diferencias en el coste incremental. La ganancia de AVAC fue también discreta y muy parecida a la obtenida en el presente estudio, 0,95 en el subgrupo de pacientes isquémicos y 0,79 en el subgrupo de pacientes no isquémicos; mientras que el incremento del coste estimado fue mucho mayor, 36.376€ en pacientes isquémicos (RCEI=38.371) y 52.694€ en pacientes no isquémicos (RCEI=52.694€). Esta diferencia en el coste es atribuible principalmente a la reducción del coste del dispositivo y al alargamiento de la vida media de los generadores.

6.4 Limitaciones

Esta evaluación tiene varias limitaciones:

Algunas limitaciones son inherentes a los ECA que se han incluido en la revisión. En los ECA de implantación de dispositivos no es posible realizar doble ciego con el consecuente riesgo de sesgo. Además, el horizonte temporal de los ECA puede ser inadecuado, siendo el más largo el del estudio DANISH con un seguimiento medio de 67,6 meses. Los ECA también suponen problemas de validez externa y de aplicabilidad a nuestro contexto. La limitación más importante es que en todos los estudios, excepto en el DANISH, el tratamiento farmacológico descrito no puede considerarse óptimo según los estándares actuales, por lo que en algunos de los subanálisis realizados se han tenido que basar en los datos de un solo estudio.

Tampoco puede descartarse el sesgo de publicación, aunque en el proceso de revisión han aparecido numerosos artículos que se han tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados, especialmente los que hacen referencia a los datos de seguridad y tasas de eventos adversos reportadas en ensayos clínicos y estudios observacionales.

El modelo se basa en distintas asunciones que han sido supervisadas por el equipo clínico de un solo centro y contrastadas con las que se realizan en otro centro. Aunque pensamos que el proceso asistencial y los protocolos que se siguen en el Hospital Vall d'Hebron representan los estándares actuales en el tratamiento de pacientes sometido a implantación de DAI para prevención primaria podría haber diferencias entre centros.

El dispositivo que se ha asumido en el modelo es el de un generador monocameral y se ha utilizado en el caso base el modelo más económico. Aunque hay una proporción de casos en los que se implanta un dispositivo bicameral (un 14% según el registro del SEC), asumimos que este porcentaje es menor en la indicación para prevención primaria.

Asimismo, el uso de recursos y costes se basa también en el proceso asistencial y la contabilidad analítica realizada en un solo centro, por lo que

podría haber ciertas diferencias con otros centros, aunque pensamos que los datos de contabilidad analítica se aproximan más a la realidad que los datos obtenidos de tarifas o de la literatura. Esta extrapolación es especialmente compleja en la estimación de costes de dispositivos puesto que a menudo el coste final que se fija para un determinado producto depende de la negociación entre el centro proveedor y la industria. En nuestra aproximación hemos optado por la opción más económica y más habitual en el contexto del centro de estudio. En cualquier caso, los datos sobre costes y consumo de recursos se han contrastado siempre con el criterio clínico de varios miembros especialistas del equipo clínico del Hospital Vall d'Hebron y con los datos obtenidos del Hospital de Canarias, realizando análisis de sensibilidad en caso de incertidumbre. Estos datos se podrían contrastar como línea futura con aun más equipos de contabilidad analítica así como podría trabajarse con otros hospitales con un sistema de información de costes hospitalarios reconocido como el Hospital del Mar de Barcelona.

Puesto que la implantación de DAI no modifica los síntomas de insuficiencia cardíaca, no se espera que, en ausencia de complicaciones, el DAI tenga un impacto sustancial en la calidad de vida de los pacientes. Por ello no se ha realizado una actualización de la revisión de la literatura sobre calidad de vida y se han asumido los supuestos realizados en la evaluación de García-Pérez y cols.

Impacto presupuestario – remarcar que según los datos de la EHRA parece que en el año 2017 ya se ha producido un cierto freno a la implantación de DAI (143 implantes por millón de habitantes en 2016 y 138 en 2017) quizás debido al impacto que la publicación del DANISH ha podido tener en el criterio clínico a la hora de indicar DAI en pacientes con disfunción ventricular de causa no isquémica. A pesar de ello la indicación primaria es la que más ha aumentado en los últimos años (más de un 11% en 10 años) siendo del 62% en el 2017.

6.5 Guías de Práctica Clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) o documentos estratégicos similares dejan margen a la indicación individualizada. Asimismo, **la adherencia a las GPC** alineada con los resultados del informe no **implicaría** necesariamente una reducción global del número de dispositivos implantados en prevención primaria. No obstante, sí implicaría **una sustitución o aumento, de pacientes receptores, con menor riesgo de muerte súbita y mayor riesgo de muerte no súbita, por pacientes, con mayor riesgo de muerte súbita y menor riesgo de muerte no súbita.**

Un ejemplo de aplicación alineada con lo anteriormente indicado es el documento de recomendaciones elaborado por el Plan Director de la Enfermedad Cardiovascular en la comunidad autónoma de Cataluña, en el que se especifican las directrices y recomendaciones basadas en las GPC y que pretenden ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones⁴.

6.6 Incertidumbres

Existe todavía poca evidencia sobre la comparación del DAI con DAI-CRT en aquellos pacientes en los que se indica *upgrade* debido a la progresión de la insuficiencia cardíaca. Deberían desarrollarse nuevos modelos económicos en cuya estructura se incorpore esta posibilidad, pero su desarrollo requeriría la obtención de datos más robustos sobre eficacia y efectividad, eventos adversos y calidad de vida en estos pacientes. Tampoco se ha tenido en cuenta en este estudio la aparición de nuevas alternativas de tratamiento farmacológico como el sacubitrilo/valsartan con eficacia demostrada en el estudio PARADIGM y potencialmente más coste-efectivo que el DAI ([62,81]), por lo que a la larga podría verse reducido el número de potenciales candidatos a DAI. En este sentido, un informe relacionado con el Plan de Trabajo 2019 de la Red de Agencias podría complementar el abordaje realizado a lo largo de la presente evaluación.

Es preocupante y debería abordarse la enorme variabilidad en la tasa de implantes que existe entre comunidades autónomas, siendo esperable que una correcta regulación reduzca esta variabilidad y promueva un uso más eficiente del DAI en aquellos pacientes en los que el beneficio es más probable.

Parece razonable que para facilitar la indicación individualizada en pacientes para los que todavía existe incertidumbre, pacientes con disfunción ventricular de origen no isquémico mayores de 68 años, pudieran desarrollarse modelos que incorporaran la predicción del riesgo de muerte súbita para determinar en qué perfil de pacientes la implantación profiláctica del DAI sería más beneficiosa. Además de la FEVI, otros factores han demostrado tener valor predictivo sobre el riesgo de muerte súbita, como son el diámetro telediastólico ventricular izquierdo, la inducción de taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida espontánea, el bloqueo de rama izquierda, la fragmen-

4. En el documento se clasifican las indicaciones en absolutas e individualizadas y se hace énfasis, en estas últimas, en que se tenga en cuenta el perfil coste-beneficio en función de las características clínicas, las comorbilidades, la expectativa de vida e indicadores clínicos o biológicos que se hayan demostrado útiles para la estratificación del riesgo individual [84]

tación del QRS [82]”ISSN”:"15583597””abstract”:"Objectives The purpose of this study was to provide a meta-analysis to estimate the performance of 12 commonly reported risk stratification tests as predictors of arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Background Multiple techniques have been assessed as predictors of death due to ventricular tachyarrhythmias/sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Methods Forty-five studies enrolling 6,088 patients evaluating the association between arrhythmic events and predictive tests (baroreflex sensitivity, heart rate turbulence, heart rate variability, left ventricular end-diastolic dimension, left ventricular ejection fraction, electrophysiology study, nonsustained ventricular tachycardia, left bundle branch block, signal-averaged electrocardiogram, fragmented QRS, QRS-T angle, and T-wave alternans y, sobre todo, la presencia, la localización y extensión de fibrosis miocárdica detectada mediante resonancia magnética. [83]

Parece razonable que para facilitar la indicación individualizada en pacientes para los que todavía existe incertidumbre, pacientes con disfunción ventricular de origen no isquémico mayores de 68 años, pudieran desarrollarse modelos que incorporaran la predicción del riesgo de muerte súbita para determinar en qué perfil de pacientes la implantación profiláctica del DAI sería más beneficiosa.

Asimismo, es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes en distintas circunstancias. Por ejemplo, en este análisis como en otros, no se han tenido en cuenta los recambios al final de la vida o en los casos en los que se agota el generador sin que el paciente haya recibido ninguna descarga. En ambos casos, la necesidad o no de recambio debería valorarse de nuevo en función de las características clínicas del paciente, de su nueva expectativa de vida y de sus preferencias. En el análisis hemos asumido que el generador se recambia cada vez que se agota a los 8 años de su implantación.

Asimismo, puesto que la infección profunda del dispositivo es una de las complicaciones que mayor implicación tiene tanto en la gravedad de sus consecuencias como en el coste, sería oportuno incorporar el potencial beneficio de medidas preventivas en los pacientes identificados como de alto riesgo de infección (con presencia de diabetes o insuficiencia renal, por ejemplo) y estimar mediante el uso de modelos económicos el potencial beneficio de dichas medidas.

CAPÍTULO 7.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 Conclusiones

- El DAI para prevención primaria de la muerte súbita reduce la mortalidad global a expensas de reducir la muerte súbita en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa y antecedente de infarto de miocardio con respecto al tratamiento médico óptimo, pero fuera del contexto de un infarto de miocardio agudo reciente o en espera de cirugía de revascularización coronaria.
- En pacientes con disfunción ventricular de origen no isquémico, el uso de DAI para la prevención primaria de la muerte súbita también reduce la mortalidad por cualquier causa, especialmente en pacientes más jóvenes y con duración del QRS ≥ 120 .
- En España, desde la perspectiva del SNS, la implantación de DAI para prevención primaria además del tratamiento farmacológico óptimo en pacientes con cardiopatía isquémica es una alternativa eficiente por debajo del umbral de disposición a pagar de 25.000€/AVAC. En pacientes con etiología no isquémica la razón de coste-utilidad incremental se sitúa por debajo de este umbral solamente en pacientes más jóvenes (menores de 68 años).

7.2 Recomendaciones

A la vista de los resultados de los estudios clínicos y económicos, se recomienda:

- a la Comisión de Prestaciones Aseguramiento y Financiación, **promover, a nivel de cartera común⁵ del Sistema Nacional de Salud, las indicaciones con una relación coste-utilidad más favorable⁶**: pacientes con cardiopatía de origen isquémico o de origen no isquémico menores de 68 años

Perfil no coste-efectivo “tipo DANISH”:

- a los profesionales asistenciales, considerar, en aquellos pacientes **para los que no existe una indicación absoluta de DAI** (fundamentada en evidencia robusta en ensayos clínicos aleatorizados), por ejemplo pacientes con función ventricular deprimida entre el 30 y el 35%, **una selección cuidadosa de los pacientes a partir de la valoración del balance entre características que favorecen el implante** (antecedente de cardiopatía isquémica entre otros) y características que no lo favorecen (edad avanzada, presencia de fragilidad o comorbilidades y cardiopatía no isquémica entre otros),
- en general, los esfuerzos para sintetizar, explicar y difundir la evidencia a todos los actores implicados, tanto gestores hospitalarios como equipos clínicos.

5. Un establecimiento específico en la definición de la cartera no coartaría la libertad de implantación en pacientes no isquémicos pero sería correspondiendo a una decisión clínica y en el ámbito de la libertad de gestión de las comunidades autónomas. Además implicaría una lógica entre los resultados del estudio económico y el contenido general. Alternativamente, podría pensarse en un sistema de puntuación que incluyera edad, fracción de eyección, tipo de cardiopatía, etc.

6. Pacientes con perfil no eficiente: cardiopatía de origen no isquémico “tipo DANISH” mayores de 68 años

REFERENCIAS

1. de Asmundis C, Brugada P. Epidemiología de la muerte súbita cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2013;13 Supl:2–6.
2. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:649–56.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329–38.
5. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539–49.
6. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, et al. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open.* 2018 Jul 28;8(7):e021108.
7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;36:2793–867.
8. García-Pérez L, Linertová R, Worbes-Cerezo S, et al. Efectividad y coste-efectividad de los desfibriladores automáticos implantables en España. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2011. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2009/5). [consultado 3 May 2019]. Disponible en: <http://funcanis.es/efectividad-y-coste-efectividad-de-los-desfibriladores-automaticos-implantables-en-espana/>

9. García-Pérez L, Pinilla-Domínguez P, García-García F, et al. Coste-efectividad del desfibrilador automático implantable en prevención primaria en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. [consultado 3 May 2019]. Disponible en: <http://funcanis.es/coste-efectividad-del-desfibrilador-automatico-implantable-en-prevencion-primaria-en-espana/>
10. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335:1933–40.
11. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877–83.
12. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221–30.
13. Alzueta J, Fernández-Lozano I, Barrera A. Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable. XII Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2015). *Rev Española Cardiol.* 2016;72(12):1054-64.
14. Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1. [updated March 2011]. [Consultado 11 Feb 2019]. Disponible en: https://handbook-5-1.cochrane.org/front_page.htm (accessed 11 Feb 2019)
15. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials.* 2007;8:16.
16. Elming MB, Nielsen JC, Haarlo J, et al. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation.* 2017;136:1772–80.
17. Pezawas T, Grimm M, Ristl R, et al. Primary preventive cardioverter-defibrillator implantation (Pro-ICD) in patients awaiting heart transplantation. A prospective, randomized, controlled 12-year follow-up study. *Transpl Int.* 2015;28:34–41.

18. Barsheshet A, Moss AJ, McNitt S, et al. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2011;8:212–8.
19. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–50.
20. Bristow MR, Saxon LA, Feldman AM, et al. Lessons Learned and Insights Gained in the Design, Analysis, and Outcomes of the COMPANION Trial. *JACC Heart Fail*. 2016 Jul;4(7):521-535. doi: 10.1016/j.jchf.2016.02.019. Epub 2016 Jun 8. Erratum in: *JACC Heart Fail*. 2017 Jan;5(1):75-79.
21. García García MA, Rosero Arenas MA, Ruiz Granell R, et al. Usefulness of cardiac resynchronisation therapy devices and implantable cardioverter defibrillators in the treatment of heart failure due to severe systolic dysfunction: systematic review of clinical trials and network meta-analysis. *Heart Asia*. 2016;8:8–15.
22. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101:1800–6.
23. Katritsis DG, Siontis KC, Bigger JT, et al. 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;10:200–6.
24. Bertoldi EG, Rohde LE, Zimmerman LI, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: the perspective of a middle-income country's public health system. *Int J Cardiol*. 2013;163:309–15.
25. Jiang M, He B, Zhang Q. Comparison of CRT and CRT-D in heart failure: systematic review of controlled trials. *Int J Cardiol*. 2012;158:39–45.
26. Zhang Y, Li K. Use of Implantable Cardioverter Defibrillators in Heart Failure Patients and Risk of Mortality: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21:1792–7.
27. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients:

- does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:179–86.
28. García-Pérez L, Pinilla-Domínguez P, García-Quintana A, et al. Economic evaluations of implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur J Heal Econ*. 2015;16:879–93.
 29. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail*. 2014;2:623–9.
 30. Colquitt JL, Mendes D, Clegg AJ, et al. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014;18:1–560.
 31. Shah RM, Patel D, Molnar J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval ≤ 130 ms: insights from a meta-analysis. *Europace*. 2015;17:267–73.
 32. Earley A, Persson R, Garlitski AC, et al. Effectiveness of Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Subgroups. *Ann Intern Med*. 2014;160:111–21.
 33. Hess PL, Laird A, Edwards R, et al. Survival benefit of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy after myocardial infarction: does time to implant matter? A meta-analysis using patient-level data from 4 clinical trials. *Hear Rhythm*. 2013;10:828–35.
 34. Pezawas T, Grimm M, Ristl R, et al. Primary preventive cardioverter-defibrillator implantation (Pro-ICD) in patients awaiting heart transplantation. A prospective, randomized, controlled 12-year follow-up study. *Transpl Int* 2015;28:34–41.
 35. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al; 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;41(10):1707-12.
 36. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators.

- Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151-8.
37. 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;337(22):1569-75.
 38. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2481-8.
 39. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al; IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(15):1427-36.
 40. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators.* *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40.
 41. 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;105(12):1453-8.
 42. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al; MADIT-II Investigators. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):288-96.
 43. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al; Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation.* 2010;122(13):1265-71.
 44. Anand IS, Carson P, Galle E, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation.* 2009;119(7):969-77

45. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; 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;352(3):225-37.
46. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of Implantable Cardioverter-Defibrillator, Amiodarone, and Placebo on the Mode of Death in Stable Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2009;120:2170–6.
47. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221–30.
48. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, et al. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J*. 2017;38:1738–46.
49. Friedman DJ, Al-Khatib SM, Zeitler EP, et al. New York Heart Association class and the survival benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: A pooled analysis of 4 randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2017;191:21–9.
50. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, et al. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:144–50.
51. Siddiqui WJ, Aggarwal S, Rafique M, et al. Prophylactic use of the implantable cardioverter-defibrillator and its effect on the long-term survival, cardiovascular and sudden cardiac death in nonischemic cardiomyopathy patients—a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23:181–90.
52. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230–6.
53. Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillator in patients with non-ischaemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;7:e016352.

54. Cavalcanti R, Aboul-Hosn N, Morales G, et al. Implantable Cardioverter Defibrillator for the Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Angiology*. 2018;69:297–302.
55. Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, et al. Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *JAMA. Cardiol*. 2017;2:685.
56. Xing Z, Tang L, Chen C, et al. Effectiveness of Implantation of Cardioverter-Defibrillators Therapy in Patients with Non-Ischemic Heart Failure: an Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2017;32:417–22.
57. Wolff G, Lin Y, Karathanos A, et al. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:501–13.
58. Stavrakis S, Asad Z, Reynolds D. Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(6):659-65.
59. Anantha Narayanan M, Vakil K, Reddy YN, et al. Efficacy of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3:962–70.
60. Koneru JN, Jones PW, Hammill EF, et al. Risk Factors and Temporal Trends of Complications Associated With Transvenous Implantable Cardiac Defibrillator Leads. *J Am Heart Assoc*. 2018;10;7(10):e007691.
61. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our ‘real-world’ data an underestimation? *Open Heart*. 2015;2:e000198.
62. Zacà V. Sacubitril/valsartan or an implantable cardioverter-defibrillator in heart failure with reduced ejection fraction patients: a cost-effectiveness analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19:597–605.

63. Cooper K. Cardiac resynchronisation therapy with an implantable cardioverter defibrillator appears to be cost-effective in patients with mild heart failure. *Evid Based Med.* 2016;21:88.
64. Thijssen J, van den Akker van Marle ME, et al. Cost-effectiveness of primary prevention implantable cardioverter defibrillator treatment: data from a large clinical registry. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(1):25-34
65. Mealing S, Woods B, Hawkins N, et al. Cost-effectiveness of implantable cardiac devices in patients with systolic heart failure. *Heart.* 2016;102:1742–9.
66. Alzueta J, Fernández-Lozano I. Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable. XIII Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2016). *Rev Española Cardiol* 2017;70:960–70.
67. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; 2006. [consultado: 27 Mar 2019]. Disponible en: <https://global.oup.com/academic/product/decision-modelling-for-health-economic-evaluation-9780198526629?cc=es&lang=en&>
68. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Sitio web]. Madrid: INE. Gobierno de España. [consultado 27 Mar 2019]. Disponible en: www.ine.es
69. Lupón J, Parajón T, Urrutia A, et al. Reducción de los ingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año de seguimiento en una unidad multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:374–80.
70. Gandjour A, Dipl-Ges-Ök AH, Adarkwah CC, et al. Cost-Effectiveness of Implantable Defibrillators after Myocardial Infarction Based on 8-Year Follow-Up Data (MADIT II). *Value Health.* 2011;14:812–7.
71. Martí B, Delgado J, Oliva J, et al. PCV120 Quality of Life in Chronic Symptomatic Heart Failure Patients in Spain, insight from the Inoescaro Study. *Value Health.* 2011;14:A386.
72. Noyes K, Veazie P, Hall WJ, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2013;24:66–74.

73. O'Brien BJ, Spath M, Blackhouse G, et al. A view from the bridge: agreement between the SF-6D utility algorithm and the Health Utilities Index. *Health Econ.* 2003;12:975–81.
74. Callejo D, Guerra M, Hernández-Madrid A, et al. Economic Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1235–43.
75. García Pérez L, Pinilla Domínguez P, Dávila Ramos MF, Copca Alvarez A, Ruiz Hernández JJ, Díaz Escofet M. Utilidades a partir del EQ-5D en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca en Canarias. *Gac Sanit.* 2012;26:49.
76. Sacristán JA, Oliva J, Llano J, et al. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?. *Gac Sanit.* 2002;16(4):334-43.
77. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, et al. 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 Spanish Res Artic.* 2007;4:97–107.
78. Briggs A, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ.* 1998;7:723–40
79. Fernández Lozano I, Osca Asensi J, Alzueta Rodríguez J. Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable. XIV Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2017). *Rev Española Cardiol.* 2018;71:1047–58.
80. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, et al. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation.* 2017;136:215–31.
81. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
82. Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 13;63(18):1879-89.
83. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular

outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):250-8.

84. Villuendas Sabaté R, coordinador. Recomanacions per a la indicació de desfibril·ladors automàtics implantables (DAI) i teràpia de resincronització cardíaca (TCR) a Catalunya. Barcelona: Departament de Sanitat. Generalitat de Catalunya: 2017. [consultado 9 Mar 2019]. Disponible en: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Aparell-circulatori/Documentacio/dai_2017.pdf

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE EFICACIA DEL DAI

Fecha de búsqueda o acceso: **30 may 2018**

Medline (Pubmed)

Search	Query	Items found
#1	"Defibrillators, Implantable" [Mesh]	14379
#2	"implantable cardioverter defibrillator"	8347
#3	"implantable cardiac defibrillator"	325
#4	"implantable cardioverter defibrillators"	3510
#5	"implantable defibrillator"	1000
#6	"implantable defibrillators"	14642
#7	"icd therapy" [Title/Abstract]	1511
#8	"icd therapies" [Title/Abstract]	320
#9	1-8 OR	18620
#10	"Tachycardia, Ventricular" [Mesh]	15238
#11	Death, Sudden, Cardiac [Mesh]	13722
#12	ventricular dysfunction [Mesh]	33420
#13	ventricular fibrillation [Mesh]	16347
#14	heart failure [Mesh]	107227
#15	cardiomyopathies [Mesh]	85804

Search	Query	Items found
#16	myocardial infarction [Mesh]	163680
#17	heart arrest [Mesh]	42568
#18	syncope [Mesh]	11987
#19	arrhythmias [Mesh]	191729
#20	ventricular arrhythmia* [Title/Abstract]	17583
#21	syncop* [Title/Abstract]	16489
#22	cardi* arrest [Title/Abstract]	35270
#23	heart arrest [Title/Abstract]	2091
#24	sudden death [Title/Abstract]	20902
#25	ventricular dysfunction [Title/Abstract]	15640
#26	ventricular fibrillation [Title/Abstract]	17499
#27	ventricular tachycardia [Title/Abstract]	21340
#28	cardiomyopath* [Title/Abstract]	63254
#29	heart failure [Title/Abstract]	148859
#30	myocardial infarction [Title/Abstract]	162711
#31	10-30 OR	411306
#32	9 AND 31	9435
#33	((((randomized controlled trial [pt]) OR controlled clinical trial [pt]) OR randomized [tiab]) OR placebo [tiab]) OR clinical trials as topic [mesh:noexp]) OR randomly [tiab]) OR trial [ti]	1159211
#34	32 AND 33	1489
#35	((((("systematic review" [tiab]) OR systematic review [pt]) OR Meta-Analysis as Topic [mh]) OR Meta-Analys* [tiab]) OR Meta-Analysis [pt]) OR "Cochrane Database Syst Rev") OR systematic [sb]	500160
#36	32 AND 35	524
#37	34 OR 36	1830
#38	34 OR 36 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2018/12/31	793

Embase

No.	Query	Results
#1	'implantable cardioverter defibrillator'/exp	35141
#2	'implantable cardioverter defibrillator':ti,ab	11088
#3	'implantable cardiac defibrillator':ti,ab	586
#4	'implantable cardioverter defibrillators':ti,ab	4856
#5	'implantable defibrillator':ti,ab	1284
#6	implantable defibrillators':ti,ab	950
#7	'icd therapy':ti,ab	3049
#8	'icd therapies':ti,ab	755
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	45951
#10	'ventric* arrhythmia*':ti,ab	25506
#11	'syncop*':ti,ab	25667
#12	'cardi* arrest':ti,ab	49551
#13	'heart arrest':ti,ab	579
#14	(sudden NEXT/1 cardi* NEXT/1 death):ti,ab	20184
#15	'ventric* dysfunction':ti,ab	23300
#16	'ventric* fibrillation':ti,ab	22652
#17	'ventric* tachycardia':ti,ab	29508
#18	'cardiomyopath*':ti,ab	94966
#19	'heart failure':ti,ab	230776
#20	'myocardial infarction':ti,ab	236347
#21	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	617140
#22	#9 AND #21	15801
#23	clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR ('randomi?ed controlled' NEXT/1 trial*) OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEAR/1 blind*) OR placebo*	1990434

No.	Query	Results
#24	#22 AND #23	2720
#25	'systematic review':ti,ab OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp	335912
#26	#22 AND #25	569
#27	#24 OR #26	2950
#28	(#24 OR #26) AND [embase]/lim	2814
#29	(#24 OR #26) AND [embase]/lim AND [2011-2018]/py	1785

Central

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Defibrillators, Implantable] explode all trees	1101
#2	implantable cardioverter defibrillator	2025
#3	implantable cardiac defibrillator	48
#4	implantable cardioverter defibrillators	429
#5	implantable defibrillator	140
#6	implantable defibrillators	129
#7	("icd therapy"):ti,ab,kw	286
#8	("icd therapies"):ti,ab,kw	68
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	2752
#10	MeSH descriptor: [Tachycardia, Ventricular] explode all trees	659
#11	MeSH descriptor: [Death, Sudden, Cardiac] explode all trees	645
#12	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees	2211
#13	MeSH descriptor: [Ventricular Fibrillation] explode all trees	520
#14	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	7251
#15	MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees	1616
#16	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees	10287

ID	Search	Hits
#17	MeSH descriptor: [Heart Arrest] explode all trees	1612
#18	MeSH descriptor: [Syncope] explode all trees	371
#19	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees	8199
#20	(ventricular arrhythmia*):ti,ab,kw	3496
#21	(syncop*):ti,ab,kw	1190
#22	(cardi* arrest):ti,ab,kw	3544
#23	(heart arrest):ti,ab,kw	3060
#24	(sudden death):ti,ab,kw	2451
#25	(ventricular dysfunction):ti,ab,kw	4527
#26	(ventricular fibrillation):ti,ab,kw	2717
#27	(ventricular tachycardia):ti,ab,kw	2147
#28	(cardiomyopath*):ti,ab,kw	2899
#29	(heart failure):ti,ab,kw	23659
#30	(myocardial infarction):ti,ab,kw	23045
#31	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	57049
#32	#9 and #31	1637
#33	#9 and #31 Publication Year from 2011 to 2018	897
Cochrane Reviews (24)		
Other Reviews (38)		
Trials (817)		
Methods Studies (0)		
Technology Assessments (10)		
Economic Evaluations (8)		
Cochrane Groups (0)		

ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ESTUDIOS ECONÓMICOS (EVALUACIONES ECONÓMICAS) DEL DAI

Fecha de búsqueda: 27 octubre 2018

Base de datos: **PUBMED**

Search	Query	Items found
#44	Search ((((((((((Defibrillators, Implantable [MeSH Terms]) OR implantable cardioverter defibrillator [Title/Abstract]) OR implantable cardiac defibrillator [Title/Abstract]) OR implantable cardioverter defibrillators [Title/Abstract]) OR implantable defibrillator [Title/Abstract]) OR implantable defibrillators [Title/Abstract]) OR icd therapy [Title/Abstract]) OR icd therapies [Title/Abstract])) AND (((((((((((((((Tachycardia, Ventricular [MeSH Terms]) OR Death, Sudden, Cardiac [MeSH Terms]) OR ventricular dysfunction [MeSH Terms]) OR ventricular fibrillation [MeSH Terms]) OR heart failure [MeSH Terms]) OR cardiomyopathies [MeSH Terms]) OR myocardial infarction [MeSH Terms]) OR heart arrest [MeSH Terms]) OR syncope [MeSH Terms]) OR arrhythmias [MeSH Terms]) OR ventricular arrhythmia* [Title/Abstract]) OR syncop* [Title/Abstract]) OR cardi* arrest [Title/Abstract]) OR heart arrest [Title/Abstract]) OR sudden death [Title/Abstract]) OR ventricular dysfunction [Title/Abstract]) OR ventricular fibrillation [Title/Abstract]) OR ventricular tachycardia [Title/Abstract]) OR cardiomyopath* [Title/Abstract]) OR heart failure [Title/Abstract]) OR myocardial infarction [Title/Abstract])))) AND (((((((cost [Title]) AND effectiveness [Title])) OR Qaly [Title/Abstract]) OR Cost [Title/Abstract]) OR Markov Chains [MeSH Terms]) OR Monte Carlo Method [MeSH Terms]) OR ((Cost and Cost Analysis [MeSH Terms])))) Filters: published in the last 5 years	96

Search	Query	Items found
#43	Search ((((((((((Defibrillators, Implantable [MeSH Terms] OR implantable cardioverter defibrillator [Title/Abstract] OR implantable cardiac defibrillator [Title/Abstract] OR implantable cardioverter defibrillators [Title/Abstract] OR implantable defibrillator [Title/Abstract] OR implantable defibrillators) OR icd therapy [Title/Abstract] OR icd therapies [Title/Abstract])) AND (((((((((((((((Tachycardia, Ventricular [MeSH Terms] OR Death, Sudden, Cardiac [MeSH Terms] OR ventricular dysfunction [MeSH Terms] OR ventricular fibrillation [MeSH Terms] OR heart failure [MeSH Terms] OR cardiomyopathies [MeSH Terms] OR myocardial infarction [MeSH Terms] OR heart arrest [MeSH Terms] OR syncope [MeSH Terms] OR arrhythmias [MeSH Terms] OR ventricular arrhythmia* [Title/Abstract] OR syncop* [Title/Abstract] OR cardi* arrest [Title/Abstract] OR heart arrest [Title/Abstract] OR sudden death [Title/Abstract] OR ventricular dysfunction [Title/Abstract] OR ventricular fibrillation [Title/Abstract] OR ventricular tachycardia [Title/Abstract] OR cardiomyopath* [Title/Abstract] OR heart failure [Title/Abstract] OR myocardial infarction [Title/Abstract])))) AND (((((((cost [Title] AND effectiveness [Title])) OR Qaly [Title/Abstract] OR Cost [Title/Abstract] OR Markov Chains [MeSH Terms] OR Monte Carlo Method [MeSH Terms] OR ((Cost and Cost Analysis [MeSH Terms]))))	401
#42	Search (((((((cost [Title] AND effectiveness [Title])) OR Qaly [Title/Abstract] OR Cost [Title/Abstract] OR Markov Chains [MeSH Terms] OR Monte Carlo Method [MeSH Terms] OR ((Cost and Cost Analysis [MeSH Terms]))	522732
#41	Search (Cost and Cost Analysis [MeSH Terms])	219311
#40	Search Monte Carlo Method [MeSH Terms]	25899
#39	Search Markov Chains [MeSH Terms]	13012
#38	Search Cost [Title/Abstract]	369224
#37	Search Qaly [Title/Abstract]	7294
#36	Search (cost [Title] AND effectiveness [Title])	19790
#35	Search effectiveness [Title]	86413
#34	Search cost [Title]	69248

Search	Query	Items found
#33	Search ((((((((((Defibrillators, Implantable [MeSH Terms]) OR implantable cardioverter defibrillator [Title/Abstract]) OR implantable cardiac defibrillator [Title/Abstract]) OR implantable cardioverter defibrillators [Title/Abstract]) OR implantable defibrillator [Title/Abstract]) OR implantable defibrillators) OR icd therapy [Title/Abstract]) OR icd therapies [Title/Abstract])) AND (((((((((((((((Tachycardia, Ventricular [MeSH Terms]) OR Death, Sudden, Cardiac [MeSH Terms]) OR ventricular dysfunction [MeSH Terms]) OR ventricular fibrillation [MeSH Terms]) OR heart failure [MeSH Terms]) OR cardiomyopathies [MeSH Terms]) OR myocardial infarction [MeSH Terms]) OR heart arrest [MeSH Terms]) OR syncope [MeSH Terms]) OR arrhythmias [MeSH Terms]) OR ventricular arrhythmia* [Title/Abstract]) OR syncop* [Title/Abstract]) OR cardi* arrest [Title/Abstract]) OR heart arrest [Title/Abstract]) OR sudden death [Title/Abstract]) OR ventricular dysfunction [Title/Abstract]) OR ventricular fibrillation [Title/Abstract]) OR ventricular tachycardia [Title/Abstract]) OR cardiomyopath* [Title/Abstract]) OR heart failure [Title/Abstract]) OR myocardial infarction [Title/Abstract])	9824
#32	Search (((((((((((((((Tachycardia, Ventricular [MeSH Terms]) OR Death, Sudden, Cardiac [MeSH Terms]) OR ventricular dysfunction [MeSH Terms]) OR ventricular fibrillation [MeSH Terms]) OR heart failure [MeSH Terms]) OR cardiomyopathies [MeSH Terms]) OR myocardial infarction [MeSH Terms]) OR heart arrest [MeSH Terms]) OR syncope [MeSH Terms]) OR arrhythmias [MeSH Terms]) OR ventricular arrhythmia* [Title/Abstract]) OR syncop* [Title/Abstract]) OR cardi* arrest [Title/Abstract]) OR heart arrest [Title/Abstract]) OR sudden death [Title/Abstract]) OR ventricular dysfunction [Title/Abstract]) OR ventricular fibrillation [Title/Abstract]) OR ventricular tachycardia [Title/Abstract]) OR cardiomyopath* [Title/Abstract]) OR heart failure [Title/Abstract]) OR myocardial infarction [Title/Abstract])	421008
#31	Search myocardial infarction [Title/Abstract]	166062
#30	Search heart failure [Title/Abstract]	153318
#29	Search cardiomyopath* [Title/Abstract]	64928
#28	Search ventricular tachycardia [Title/Abstract]	21725
#27	Search ventricular fibrillation [Title/Abstract]	17740
#26	Search ventricular dysfunction [Title/Abstract]	15956
#25	Search sudden death [Title/Abstract]	21218
#24	Search heart arrest [Title/Abstract]	2120
#23	Search cardi* arrest [Title/Abstract]	36086
#22	Search syncop* [Title/Abstract]	16859
#21	Search ventricular arrhythmia* [Title/Abstract]	17973
#20	Search arrhythmias [MeSH Terms]	194887

Search	Query	Items found
#19	Search syncope [MeSH Terms]	12142
#18	Search heart arrest [MeSH Terms]	43575
#17	Search myocardial infarction [MeSH Terms]	165755
#16	Search cardiomyopathies [MeSH Terms]	87374
#15	Search heart failure [MeSH Terms]	109686
#14	Search ventricular fibrillation [MeSH Terms]	16477
#13	Search ventricular dysfunction [MeSH Terms]	34148
#12	Search Death, Sudden, Cardiac [MeSH Terms]	14052
#11	Search Tachycardia, Ventricular [MeSH Terms]	15508
#10	Search ((((((Defibrillators, Implantable [MeSH Terms] OR implantable cardioverter defibrillator [Title/Abstract]) OR implantable cardiac defibrillator [Title/Abstract]) OR implantable cardioverter defibrillators [Title/Abstract]) OR implantable defibrillator [Title/Abstract]) OR implantable defibrillators) OR icd therapy [Title/Abstract]) OR icd therapies [Title/Abstract]	19365
#9	Search icd therapies [Title/Abstract]	336
#8	Search icd therapy [Title/Abstract]	1563
#7	Search implantable defibrillators	16255
#5	Search implantable defibrillator [Title/Abstract]	1015
#4	Search implantable cardioverter defibrillators [Title/Abstract]	3603
#3	Search implantable cardiac defibrillator [Title/Abstract]	337
#2	Search implantable cardioverter defibrillator [Title/Abstract]	8630
#1	Search Defibrillators, Implantable [MeSH Terms]	14776

Fecha de búsqueda: 29 octubre2018

Página web: **Centre for Reviews and Dissemination**

CRD assessed economic evaluation (bibliographic)

CRD assessed economic evaluation (full abstract)

HTA in progress

HTA published

Search	Query	Items founds
1	Implantable cardioverter defibrillator	8
2	Defibrillators, Implantable	
4	icd therapy	

Fecha de búsqueda: 29 octubre2018

Motor: **google**

Gialama F(1), Prezerakos P, Maniadakis N. The cost effectiveness of implantable cardioverter defibrillators: a systematic review of economic evaluations. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014 Feb;12(1):41-9.

