

Coste-efectividad del desfibrilador automático implantable en prevención primaria en España

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Coste-efectividad del desfibrilador automático implantable en prevención primaria en España

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



GARCÍA PÉREZ, L.

Coste-efectividad del desfibrilador automático implantable en prevención primaria en España / L. García Pérez... [et al.]. – Madrid : Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife : Servicio Canario de la Salud, – 141 p. ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

NIPO: 680-15-089-7

1. Desfibriladores implantables 2. Prevención primaria
3. Arritmias 4. Coste-efectividad
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

García Pérez L, Pinilla Domínguez P, García García FJ, García Quintana A, Caballero Dorta E, Linertová R. 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.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento a Carmen Bujalance y Esperanza Ciruela del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud por el apoyo técnico prestado, y a las siguientes personas y entidades: Belén Martí Sánchez de Medtronic Ibérica, Francisco Rodríguez y Abidán Cerdeña de RS Medical, Paloma Beltrán de Boston Scientific Ibérica, Milagrosa López Brito de la Unidad de Gestión Analítica del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, y Alfonso Landín Trujillo del Servicio de Contabilidad Analítica del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

Índice

Siglas y acrónimos	11
Lista de tablas, figuras y ecuaciones	13
Resumen	17
Summary	21
I. Introducción	25
II. Objetivos	29
III. Revisión de la eficacia y coste-efectividad de DAI en prevención primaria: Metodología	31
III.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	31
III.2. Criterios de selección de estudios	32
III.2.1. Tipos de estudios	32
III.2.2. Tipos de participantes	33
III.2.3. Tipos de intervenciones	33
III.2.4. Tipos de medidas de resultados	33
III.2.5. Idioma de la publicación	34
III.3. Extracción de datos	35
III.4. Valoración de la calidad	35
III.5. Síntesis de los datos	35
IV. Revisión de la eficacia y coste-efectividad de DAI en prevención primaria: Resultados	37
IV.1. Eficacia clínica	41
IV.1.1. Cardiopatía isquémica	41

IV.1.2. Cardiopatía no isquémica	42
IV.2. Síntesis cuantitativa de la eficacia	48
IV.2.1. Método	48
IV.2.2. Resultados: Mortalidad por todas las causas	49
IV.2.3. Resultados: Mortalidad por arritmia	50
IV.2.4. Comparación con otros meta-análisis	52
IV.3. Calidad de vida relacionada con la salud	54
IV.4. Coste-efectividad	59
V. Evaluación económica del DAI en prevención primaria en España:	
Metodología	71
V.1. Sujetos de estudio	72
V.2. Alternativas comparadas	72
V.3. Descripción general del modelo	73
V.4. Probabilidades de transición	77
V.4.1. Mortalidad	77
V.4.2. Complicaciones	80
V.5. Utilidades	81
V.6. Utilización de recursos y costes	83
V.6.1. Utilización de recursos en la rama DAI	83
V.6.2. Utilización de recursos en la rama TMC	85
V.6.3. Costes unitarios	86
V.7. Análisis de sensibilidad	88
V.7.1. Análisis de sensibilidad determinístico	88
V.7.2. Análisis de sensibilidad probabilístico	88
V.8. Resumen de los parámetros del modelo	89
VI. Evaluación económica del DAI en prevención primaria en España:	
Resultados	95
VI.1. Resultados del caso base	95
VI.2. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico	99
VI.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	102
VII. Discusión	111

VII.1. Eficacia clínica	111
VII.2. Coste-efectividad	112
VIII. Conclusiones	117
Contribución de los autores y revisores externos	119
Referencias	121
Anexos	131
Anexo 1. Indicaciones del DAI	131
Anexo 2. Estrategia y resultados de la búsqueda bibliográfica	133
Anexo 3. Listado de artículos incluidos en la revisión sistemática	138

Siglas y acrónimos

ACB	Análisis coste-beneficio
ACE	Análisis coste-efectividad
ACU	Análisis coste-utilidad
AMIOVIRT	Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator (nombre de estudio)
ARS	Peso argentino
AV	Años de vida
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BRL	Real brasileño
CABG	Bypass con injerto de arterias coronarias (Coronary Artery Bypass Graft, en inglés)
CABG Patch	Coronary Artery Bypass Patch (nombre de estudio)
CAD	Dólar canadiense
CAT	Cardiomyopathy Trial (nombre de estudio)
CD	Costes directos
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DAI	Desfibrilador automático implantable
DAP	Disposición a pagar
DDD	Dosis diaria definida
DE	Desviación estándar
DEFINITE	Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (nombre de estudio)
DINAMIT	Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (nombre de estudio)
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ECG	Electrocardiograma
FE	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GRD	Grupo relacionado de diagnóstico
HR	Hazard ratio
HTA	Health technology assessment
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IM	Infarto de miocardio
IRIS	Immediate Risk-Stratification Improves Survival (nombre de estudio)

MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (nombre de estudio)
MCS	Mental Component Scale (de SF-36)
MHI	Mental Health Inventory
MSC	Muerte súbita cardiaca
MTWA	Microalternancia de la onda T (Microvolt T-wave alternans, en inglés).
MUSTT	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (nombre de estudio)
N	Tamaño muestral
NHS	National Health Service (sistema nacional de salud británico)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
P	P valor
RCEI	Ratio coste efectividad incremental
RR	Riesgo relativo
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (nombre de estudio)
SED	Simulación de eventos discretos
SF-36	Short-Form 36 Health Survey
SNS	Sistema Nacional de Salud
T	Tiempo de seguimiento
T*	Tiempo medio de seguimiento
TMC	Tratamiento médico convencional
TV	Taquicardia ventricular

Lista de tablas, figuras y ecuaciones

Tablas

Tabla 1. Listado de estudios y artículos incluidos	40
Tabla 2. Calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados sobre prevención primaria de la muerte súbita	44
Tabla 3. Ensayos clínicos aleatorizados sobre prevención primaria de la muerte súbita	46
Tabla 4. Resumen de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos	48
Tabla 5. Meta-análisis: estimación del efecto combinado en muerte por todas las causas: DAI frente a TMC	50
Tabla 6. Meta análisis: estimación del efecto combinado en muerte por arritmia: DAI frente a TMC	51
Tabla 7. Resultados de los meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados de DAI en prevención primaria	53
Tabla 8. Calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos de DAI en pacientes con insuficiencia cardíaca	57
Tabla 9. Calidad de las evaluaciones económicas de prevención primaria	62
Tabla 10. Evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica	63
Tabla 11. Evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica y no isquémica	65
Tabla 12. Resultados de las evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica	67
Tabla 13. Resultados de las evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica y no isquémica	69
Tabla 14. Probabilidad basal de transición a muerte	78

Tabla 15. Probabilidad de transición relacionada con las complicaciones del DAI	80
Tabla 16. Tratamiento médico convencional	85
Tabla 17. Costes en € de 2011	87
Tabla 18. Parámetros del modelo	90
Tabla 19. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía isquémica	96
Tabla 20. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía no isquémica	97
Tabla 21. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía isquémica tipo MADIT	97
Tabla 22. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía isquémica tipo MADIT II	97
Tabla 23. Análisis de sensibilidad determinístico: Sin descuento (descuento del 0%) y descuento del 5%. Pacientes con cardiopatía isquémica	100
Tabla 24. Análisis de sensibilidad determinístico: Sin descuento (descuento del 0%) y descuento del 5%. Pacientes con cardiopatía no isquémica	100
Tabla 25. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Descuento del 3%	101
Tabla 26. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). DAI+TMC frente a TMC. Pacientes con cardiopatía isquémica	103
Tabla 27. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). DAI+TMC frente a TMC. Pacientes con cardiopatía no isquémica	103
Tabla 28. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). DAI+TMC frente a TMC. Pacientes tipo MADIT	104
Tabla 29. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). DAI+TMC frente a TMC. Pacientes tipo MADIT II	104

Figuras

Figura 1. Proceso de selección de los ensayos clínicos	38
Figura 2. Proceso de selección de las evaluaciones económicas	39
Figura 3. Meta-análisis: Mortalidad por todas las causas	51

Figura 4. Meta-análisis: Mortalidad por arritmia	52
Figura 5. Esqueleto del modelo	75
Figura 6. Representación visual de los estados de salud y transiciones entre estados	76
Figura 7. Probabilidad mensual de muerte por todas las causas en pacientes con Cardiopatía Isquémica	79
Figura 8. Probabilidad mensual de muerte por todas las causas en pacientes con Cardiopatía No Isquémica	79
Figura 9. Función de supervivencia en pacientes con Cardiopatía Isquémica	98
Figura 10. Función de supervivencia en pacientes con Cardiopatía No Isquémica	99
Figura 11. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida (AV) en cardiopatía isquémica (descuento de 3%).	105
Figura 12. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) en cardiopatía isquémica (descuento de 3%).	105
Figura 13. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida (AV) en cardiopatía no isquémica (descuento de 3%).	106
Figura 14. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) en cardiopatía no isquémica (descuento de 3%).	106
Figura 15. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida (AV) en pacientes tipo MADIT (descuento de 3%).	107
Figura 16. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) en pacientes tipo MADIT (descuento de 3%).	107
Figura 17. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida (AV) en pacientes tipo MADIT II (descuento de 3%).	108
Figura 18. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) en pacientes tipo MADIT II (descuento de 3%).	108

Figura 19. Curvas de aceptabilidad para DAI+TMC. Efectividad en AV (descuento de 3%). 109

Figura 20. Curvas de aceptabilidad para DAI+TMC. Efectividad en AVAC (descuento de 3%). 109

Ecuaciones

Ecuación 1. Conversión a dólares internacionales 36

Ecuación 2. Ejemplo de conversión a dólares internacionales 36

Ecuación 3. Ratio coste-efectividad incremental 72

Ecuación 4. Cálculo de probabilidades (p) a partir de tasas (r) para un tiempo (t) 77

Ecuación 5. Cálculo de tasas (r) a partir de probabilidades (p) para un tiempo (t) 77

Resumen

Introducción

El Desfibrilador Automático Implantable (DAI) es una alternativa terapéutica para prevención primaria y secundaria de arritmias cardíacas, principalmente indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca que se encuentran en riesgo de sufrir arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (MSC).

Las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica tanto internacionales como nacionales muestran la necesidad de identificar correctamente al paciente a la hora de recomendar el DAI como prevención primaria. Por ello se han llevado a cabo revisiones sistemáticas de la literatura actualizadas y meta-análisis que demuestran la eficacia del DAI en determinados grupos de pacientes.

Por otra parte, las evaluaciones económicas disponibles demuestran una alta variabilidad en los resultados en términos de coste-efectividad así como en las conclusiones derivadas, sugiriendo la necesidad de estratificar por grupos de pacientes. Además, la mayoría de estas evaluaciones económicas están realizadas en contextos fuera de Europa, con costes que pueden no ser transferibles al entorno del Sistema Nacional de Salud español. Así, no existen evaluaciones económicas disponibles que evalúen el coste-efectividad del DAI como alternativa para prevención primaria de MSC en España. Por ello, sería interesante revisar la literatura disponible y actualizada sobre el DAI para prevención primaria así como realizar una evaluación económica que incorpore un análisis coste-efectividad y coste-utilidad del DAI frente a la mejor alternativa disponible desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

Objetivos

- Revisar la literatura científica sobre la eficacia y el coste-efectividad del DAI en la prevención primaria de la muerte súbita.
- Evaluar mediante un modelo económico la relación coste-efectividad y/o coste-utilidad del DAI, en comparación con el tratamiento médico convencional (TMC), como prevención

primaria de la MSC desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Metodología

Se realizó una actualización de una revisión sistemática realizada previamente. Más específicamente se realizó una revisión de la literatura sobre la eficacia (ensayos clínicos) y la eficiencia (evaluaciones económicas) del DAI como prevención primaria de la MSC. También se realiza una revisión de estudios sobre la calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS) en pacientes con insuficiencia cardíaca y portadores de DAI.

Las estrategias de búsqueda se aplicaron en las principales bases de datos: MEDLINE y MEDLINE in process a través de PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials y CRD (DARE, HTA, NHS EED). En la revisión anterior se hicieron búsquedas en otras bases de datos como EMBASE o EconLit, no empleadas en este caso puesto que en la revisión anterior no aportaron ninguna referencia que fuera finalmente incluida.

Para la síntesis de la evidencia encontrada sobre la eficacia del DAI frente al mejor tratamiento alternativo, se han llevado a cabo meta-análisis de las principales medidas de resultado: muerte por todas las causas y muerte por arritmia. Asimismo, se ha investigado la posibilidad de encontrar diferencias en la efectividad del tratamiento por subgrupos distinguiendo entre cardiopatía isquémica y no isquémica. Para ello, se han tenido en cuenta los datos de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática de la literatura.

Por último, se realizó una evaluación económica completa en la que se compararon resultados en salud y costes de dos alternativas de prevención primaria de la MSC: DAI y TMC frente a TMC mediante modelos de Markov tanto para pacientes con insuficiencia cardíaca debida a cardiopatía isquémica como no isquémica. Complementariamente, se realizó un subanálisis dentro del grupo de pacientes con cardiopatía isquémica, diferenciando según se tratara de pacientes tipo MADIT o MADIT II, es decir, con características similares a las de los pacientes incluidos en estos dos ensayos clínicos. Se realizaron análisis de sensibilidad tanto determinísticos como probabilísticos para determinar la robustez del modelo así como la incertidumbre alrededor de los parámetros y resultados.

Resultados

La actualización de la búsqueda no identificó nuevos ensayos clínicos respecto a los ya incluidos en el anterior informe. Finalmente, se incluyeron en esta revisión, tras la actualización, 9 estudios principales basados en ensayos clínicos, de los cuales se derivan estudios relacionados o de seguimiento sumando un total de 16 artículos incluidos. Se incluyeron 4 artículos sobre CVRS y 19 artículos de evaluación económica de prevención primaria.

Los resultados de los meta-análisis de las principales medidas de resultado de eficacia basados en los ensayos clínicos muestran una reducción relativa del riesgo de muerte por cualquier causa del 33% para DAI comparado con TMC para pacientes con cardiopatía isquémica y del 25% para pacientes con cardiopatía no isquémica. Por su parte, la reducción relativa de muerte por arritmia es del 59%.

Los resultados de la evaluación económica ofrecen unas ratio coste-efectividad incremental (RCEI) iguales a 38.371 € por año de vida ajustado por calidad (AVAC) en pacientes con cardiopatía isquémica y 52.694 €/AVAC en pacientes con cardiopatía no isquémica. Estos resultados sugieren que el DAI+TMC no es una alternativa coste-efectiva comparada con TMC considerando una disposición máxima a pagar de 30.000 €/AVAC. Sin embargo, cuando se consideran los resultados del modelo para pacientes con un perfil similar al de los pacientes incluidos en el ensayo MADIT, la RCEI es igual a 16.660 €/AVAC sugiriendo en este caso que el DAI+TMC es una alternativa coste-efectiva para la prevención primaria de MSC en España.

Conclusiones

- En prevención primaria el DAI reduce la mortalidad en pacientes con antecedentes de IM, $FE \leq 0,35$, TV no sostenida en registro Holter y TV sostenida inducible en estudio electrofisiológico, no suprimible con procainamida (criterios MADIT), así como en pacientes con antecedentes de IM y $FE \leq 0,30$ (criterios MADIT II).
- En pacientes con IM reciente (últimos 40 días) el DAI no reduce la mortalidad por todas las causas.

- El DAI reduce el RR de muerte por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardíaca: en un 33% en pacientes con cardiopatía isquémica (exceptuando los pacientes con IM reciente o en espera de cirugía de revascularización coronaria) y en un 25% en pacientes con cardiopatía no isquémica. La reducción relativa de la muerte por arritmia es del 59%.
- No hay diferencias de calidad de vida relacionada con la salud entre DAI y TMC en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los estudios coinciden en que los pacientes con mayor número de descargas administradas por el DAI tienen peor calidad de vida.
- Se han identificado 19 evaluaciones económicas en las que se comparaba DAI con otra alternativa, ninguna realizada en España y con resultados diversos dada la heterogeneidad de los estudios y de los pacientes incluidos. Algunos estudios coinciden en que el DAI es una alternativa coste-efectiva en pacientes de riesgo, aunque debe definirse mejor la estratificación del mismo.
- Según el modelo realizado, en España, desde la perspectiva del SNS, el DAI es una alternativa coste-efectiva en pacientes con insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica que cumplen con los criterios del ensayo MADIT. El DAI sólo sería una alternativa coste-efectiva en pacientes con cardiopatía isquémica tipo MADIT II y en pacientes con cardiopatía no isquémica para disposiciones a pagar superiores a 50.000 €/AVAC.

Summary

Introduction

An implantable cardioverter defibrillator (ICD) is a therapeutic alternative for primary and secondary prevention of cardiac arrhythmias. It is commonly prescribed in patients with heart failure that are at risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD).

International and national clinical guidelines show that identifying the correct patient is necessary in order to recommend ICD implantation for primary prevention of SCD. For this reason, several updated systematic reviews and meta-analysis have been carried out to show ICD effectiveness among specific groups of patients.

Prophylactic ICD implantation has deeply risen during last years. This fact implies a non-homogeneous but increasing indication of ICD for primary prevention of fatal arrhythmias with substantial implications in healthcare costs.

Available economic evaluations of ICD show high variability in incremental cost-effectiveness ratios and conclusions derived. The majority of these economic evaluations are based on costs from outside Europe that are not transferable to the Spanish Healthcare System, only take individual clinical trials or do not account for the entire progression of the disease. There are no economic evaluations that assess the cost-effectiveness of ICD for primary prevention of SCD in Spain. Given these concerns about ICD therapy, we suggest a systematic review update and a cost-effectiveness and cost-utility analysis of ICD+Best Medical Therapy (BMT) vs. BMT from the Spanish National Health Service perspective.

Objectives

- To review the scientific literature about ICD effectiveness and cost-effectiveness for primary prevention of SCD.
- To assess ICD cost-effectiveness and cost-utility compared to the best medical treatment for primary prevention of SCD from the Spanish National Health Service perspective using a decision analytic model.

Methods

A previous systematic review was updated. Specifically, we reviewed ICD efficacy (based on randomized clinical trials) and effectiveness (based on economic evaluations) for primary prevention of SCD. We also review health related quality of life studies focused on patients with hearth failure and an ICD implanted.

Search strategies were applied in the main databases: MEDLINE and MEDLINE in process using PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials and CRD (DARE, HTA, NHS EED). We performed meta-analysis of the main outcomes measures (all cause mortality and arrhythmic mortality) as data quantitative synthesis. We also distinguish between different groups of patients (ischemic and non-ischemic cardiomyopathy) trying to identify differences in effectiveness.

Finally, we developed a complete economic evaluation to compare health benefits and costs between the two alternatives: ICD+BMT vs. BMT using a decision Markov model, and distinguishing between patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. We also investigate in depth the group of patients with ischemic cardiomyopathy distinguishing between patients with similar profile to MADIT and patients with similar profile to MADIT II.

We also performed deterministic and probabilistic sensitivity analysis to assess the robustness of the model and uncertainty around the parameters and results.

Results

We did not identify any new randomized clinical trial in the systematic review update. We included 9 main studies with several articles related, summing up 16 articles included. We also include 4 articles focused on health related quality of life and 19 economic evaluations about primary prevention.

Results from our meta-analysis show that ICD+BMT reduced in 33% and 25% the risk of death from any cause in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy respectively. Relative reduction of arrhythmic death is equal to 59%.

Results from the economic evaluation conclude an incremental cost-effectiveness ratio equal to € 38,371 per quality adjusted life year in

patients with ischemic cardiomyopathy and € 52,694 per quality adjusted life year in patients with non-ischemic cardiomyopathy. These results suggest that ICD+BMT is not a cost-effectiveness strategy compared to BMT for a maximum willingness to pay of €30,000 per quality adjusted life year. However, incremental cost-effectiveness ratio for patients with similar profile to MADIT is equal to € 16,660 per quality adjusted life year, suggesting that ICD+BMT is a cost-effectiveness alternative for this kind of patients in Spain.

Conclusions

- Prophylactic ICD also reduces mortality in patients with prior myocardial infarction, left ventricular ejection fraction ≤ 0.35 ; documented episode of asymptomatic unsustained ventricular tachycardia; and inducible, nonsuppressible ventricular tachyarrhythmia on electrophysiologic study; and in patients with prior myocardial infarction and left ventricular ejection fraction ≤ 0.30 .
- ICD do not reduce all cause mortality in patients that have suffered a recent myocardial infarction in the last 40 days.
- ICD+BMT reduced in 33% and 25% the risk of death from any cause in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy respectively. Relative reduction of arrhythmic death is equal to 59%.
- There are no differences between alternatives regarding quality of life. Health related quality of life studies suggest that increasing ICD shocks imply worst quality of life.
- 19 economic evaluations were identified. Neither of them was focused on Spain. There was a wide variation between studies. Some studies agreed that ICD is a cost-effectiveness alternative in high risk patients. However, risk stratification is essential.
- Results from our model suggest that ICD is a cost-effectiveness alternative for primary prevention of SCD in Spain from the National Health Service perspective only for patients with ischemic cardiomyopathy and a similar profile to those included in MADT. ICD would only be a cost-effectiveness strategy in

patients with ischemic cardiomyopathy with similar profile to those included in MADIT II and in patients with non-ischemic cardiomyopathy for willingness to pay higher than € 50,000 per quality adjusted life year.

I. Introducción

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca en España varía notablemente dependiendo de la edad y población estudiada, pero se estima que la tasa es bastante elevada situándose entre el 7% y el 8%. Además, supone aproximadamente el 5% del total de hospitalizaciones del país [1]. En cuanto a mortalidad, se coloca como la cuarta causa de muerte más frecuente en nuestro país con 16.025 defunciones en 2010 [2].

El desfibrilador automático implantable (DAI) (implantable cardioverter defibrillator, ICD, en inglés) es una alternativa terapéutica para la prevención primaria y secundaria de las arritmias cardiacas. Se trata de un dispositivo que se implanta en la región pectoral mediante intervención quirúrgica y que envía impulsos o descargas eléctricas cuando detecta arritmias ventriculares para restaurar el ritmo cardiaco normal. Se indica, por tanto, en pacientes con insuficiencia cardiaca y en general en pacientes con riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca (MSC) (véase anexo 1 para mayor detalle). Las alternativas al DAI son el tratamiento con fármacos antiarrítmicos, el tratamiento combinado de DAI y antiarrítmicos o la ablación con catéter.

Las revisiones sistemáticas y las guías de práctica clínica más recientes confirman la efectividad de los DAI en determinados grupos de pacientes y muestran la necesidad de identificar correctamente al paciente a la hora de recomendar el DAI como prevención primaria [3-5]. Según la revisión más reciente en prevención primaria, el DAI podría reducir la mortalidad en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), fracción de eyección del ventrículo izquierdo $FE \leq 0,35$, taquicardia ventricular (TV) no sostenida en registro Holter y taquicardia ventricular sostenida inducible en estudio electrofisiológico, no suprimible con procainamida y en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y $FE \leq 0,30$ [5].

Según el registro español de desfibriladores implantados en 2009 los pacientes con cardiopatía isquémica representan el 51% del total, tanto de los primoimplantes como de los recambios [6]. En el 75,2% de los pacientes a los que se implantó un DAI por primera vez la FE fue inferior a 0,40. Asimismo los DAI por prevención primaria han pasado del 20,7% en 2002 al 55,9% en 2009 [6]. Por tanto, se está produciendo un aumento de las indicaciones de DAI en prevención primaria de pacientes con riesgo de sufrir MSC y sin embargo esta indicación no se aplica de forma homogénea en todos los servicios de salud del país [7].

Los cambios en la práctica clínica deberían basarse en la mejor evidencia científica ya que una mayor utilización no implica necesariamente un uso apropiado de la tecnología. Uno de los criterios que debería sustentar la indicación de las tecnologías sanitarias es el coste-efectividad. Las revisiones existentes sugieren que el DAI es coste-efectivo en pacientes con riesgo medio-alto en Estados Unidos y Reino Unido [5,8].

En la revisión de García et al. (2011) se identificaron 15 evaluaciones económicas que valoraban el DAI como alternativa para la prevención primaria de la MSC [5]. Las ratios coste-efectividad incrementales (RCEI) de estos estudios variaban de 20.000 a 170.000 € por año de vida ganado (euros actualizados a precios de 2009), concluyéndose en algunos estudios que el DAI es una tecnología coste-efectiva [5]. Los primeros estudios económicos evaluaban el coste-efectividad del DAI como prevención primaria en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica; los estudios más recientes han evaluado también el DAI en pacientes sin cardiopatía isquémica. Algunos de los estudios destacan la necesidad de estratificar el riesgo y evaluar la implantación del DAI selectivamente según el riesgo para emplear esta tecnología en aquellos pacientes que más se pueden beneficiar de ella [5,9].

La transferibilidad de estos resultados al contexto español no es directa: no es posible concluir si el DAI en prevención primaria de la MSC sería o no coste-efectivo en nuestro país a partir de las conclusiones de estudios realizados en otros países con sistemas sanitarios y estructuras de costes distintos de los nuestros [10]. Hasta la fecha únicamente se ha realizado una evaluación económica del DAI en nuestro país como dispositivo para la prevención secundaria de la MSC [5]. En esa evaluación económica el DAI demostraba ser una alternativa coste-efectiva en España para la prevención secundaria de la MSC en pacientes con antecedentes de parada cardíaca debida a taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. No está tan clara la efectividad y el coste-efectividad del DAI para prevención primaria de la MSC [5].

Por lo tanto, se plantea una actualización del conocimiento sobre la efectividad y el coste-efectividad del DAI como prevención primaria de la MSC mediante una revisión de la literatura, y una evaluación económica contextualizada en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS), en la que se comparen los costes y los beneficios del DAI con la mejor alternativa posible para la prevención primaria de la MSC en España. El objetivo último de este informe es ayudar a la toma de decisiones sanitarias y orientar a los especialistas sobre en qué

condiciones y niveles de riesgo es coste-efectivo el DAI como prevención primaria de la MSC y en cuáles es desaconsejable su uso por su poca efectividad y/o coste-efectividad.

II. Objetivos

- Revisar la literatura científica sobre la eficacia y el coste-efectividad del DAI en la prevención primaria de la muerte súbita.
- Evaluar mediante un modelo económico la relación coste-efectividad y/o coste-utilidad del DAI, en comparación con el tratamiento médico convencional (TMC), como prevención primaria de la MSC desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

III. Revisión de la eficacia y coste-efectividad de DAI en prevención primaria: Metodología

Se realizó una actualización de una revisión sistemática realizada previamente [5]. Más específicamente se realiza una revisión de la literatura sobre la eficacia (ensayos clínicos) y la eficiencia (evaluaciones económicas) del DAI como prevención primaria de la MSC.

III.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se elaboraron dos estrategias de búsqueda, una para identificar estudios de eficacia y otra para identificar evaluaciones económicas. Las estrategias de búsqueda se aplicaron en las bases de datos MEDLINE y MEDLINE in process a través de PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials y CRD (DARE, HTA, NHS EED). En la revisión anterior se hicieron búsquedas en otras bases de datos como EMBASE o EconLit, no empleadas en esta ocasión puesto que en la revisión anterior no aportaron ninguna referencia que fuera finalmente incluida. En PubMed se aplicaron un filtro para ensayos clínicos y otro para evaluaciones económicas. Las búsquedas se restringieron cuando fue posible por fecha (a partir de enero de 2010 y hasta la fecha de acceso) y por idioma (sólo inglés y español); para mayor detalle véase anexo 2.

Las referencias bibliográficas fueron guardadas en una base de datos mediante el programa Reference Manager v.10 (Thomson Scientific, EE.UU.). También se realizó búsqueda manual en los listados bibliográficos de los artículos incluidos y de las revisiones sistemáticas identificadas previamente, y se consultó con los autores de los estudios o con expertos cuando fue necesario.

III.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 evaluador de tecnologías sanitarias. Los textos completos de aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron revisados y clasificados como incluidos o excluidos por más de un revisor. Cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La preselección de evaluaciones económicas fue realizada a partir de título y resumen por una economista experta en evaluación de tecnologías sanitarias y comprobada por un segundo revisor. Los textos completos de los artículos seleccionados fueron revisados por las tres economistas del equipo que los clasificaron como incluidos o excluidos. Cuando hubo dudas éstas fueron resueltas mediante consenso y tras consultar con los cardiólogos del equipo. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

III.2.1. Tipos de estudios

Se incluyeron diversos tipos de estudios según su diseño:

1. Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)
2. Evaluaciones económicas completas: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad y minimización de costes.

Adicionalmente se seleccionaron aquellas revisiones sistemáticas previas de interés 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.

III.2.2. Tipos de participantes

Adultos con alto riesgo de MSC por taquiarritmia ventricular. Más específicamente se incluyeron pacientes en los que DAI se indicara como prevención primaria de la MSC:

- Historia de IM previo y
 - o Taquiarritmia ventricular no sostenida en monitorización con Holter durante 24 horas y taquicardia ventricular sostenida inducible en estudio electrofisiológico, u otros criterios de riesgo arritmico.
 - o Disfunción ventricular izquierda con FE < 0,40 y clase funcional entre I y III según la New York Heart Association (NYHA).
- Historia de IM previo y función cardiaca deprimida (FE ≤ 0,30).
- Miocardiopatía dilatada no isquémica con/sin arritmias ventriculares de riesgo y función cardiaca deprimida (FE ≤ 0,35).

Se excluyeron aquellos estudios que incluían al mismo tiempo pacientes con criterios de prevención primaria y pacientes con DAI por prevención secundaria, y en los que los resultados de ambos grupos no se presentaban por separado.

También se excluyeron aquellos estudios en los que más del 20% de la muestra estuvo formada por pacientes menores de 21 años.

III.2.3. Tipos de intervenciones

DAI con o sin tratamiento asociado, comparado con tratamiento médico convencional (TMC).

III.2.4. Tipos de medidas de resultados

Las principales 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. En cuanto a los estudios económicos la principal medida de resultado fue la ratio coste-efectividad incremental (RCEI), siendo deseable que se expresara como unidad

monetaria por año de vida (AV) o por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

III.2.5. Idioma de la publicación

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para ser seleccionados.

III.3. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Las discrepancias fueron resueltas con la ayuda de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Se diseñaron dos hojas independientes de extracción de datos de los artículos incluidos en la revisión: una hoja de extracción de datos para ensayos clínicos y otra para evaluaciones económicas (pueden solicitarse a los autores). Los datos a extraer fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología (objetivo, diseño y duración del estudio, características de los pacientes, descripción de las intervenciones, medidas de resultados clínicos y económicos evaluadas, tipo de análisis, perspectiva, fuentes de información utilizadas, etc.) y con los resultados del estudio (resultados clínicos como odds ratios (OR) o hazard ratios (HR), y de costes como la RCEI en el caso de las evaluaciones económicas, etc.).

III.4. Valoración de la calidad

La valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión o se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Se optó por la valoración de la existencia de sesgos (de selección, realización, etc.) siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane [11], además de otros aspectos como cálculo del tamaño muestral o porcentaje de cruzamientos entre grupos de intervención.

La calidad metodológica de las evaluaciones económicas fue valorada mediante los criterios de Drummond et al. [12].

III.5. Síntesis de los datos

La información recopilada fue resumida mediante una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Los resultados de los estudios de eficacia se presentan de forma que se puedan identificar por medida de resultado (para los distintos tipos de mortalidad y CVRS) y por medida de síntesis, riesgos relativos (RR).

También se realizó una síntesis cuantitativa mediante el meta-análisis de los resultados de eficacia de los ensayos clínicos incluidos en la revisión, en términos de mortalidad por todas las causas y mortalidad por causa arritmica. El método está descrito con más detalle en el apartado IV.2.1.

Las RCEI de las evaluaciones económicas se presentan de modo que se identifique claramente el resultado en unidades monetarias originales por AV y por AVAC, así como la conversión de estas RCEI a dólares internacionales (EE.UU.) y euros de España de 2011. Esto último se realizó del siguiente modo:

Los resultados monetarios fueron convertidos de la divisa original a dólares internacionales de 2011 siguiendo la siguiente fórmula ampliamente descrita en la literatura [13]:

Ecuación 1. Conversión a dólares internacionales

$$C_{D,A} = \frac{PPA_{D,A}}{PPA_{d,A}} \times \frac{dPIB_{d,A}}{dPIB_{d,a}} \times C_{d,a}$$

Donde C es el coste en unidades monetarias, d y a representan la divisa y el año en el que se expresaron los costes en el estudio original, y D y A representan la divisa y el año al que queremos convertir los datos originales para establecer las comparaciones; PPA es la paridad del poder adquisitivo y dPIB es el deflactor del PIB. En nuestro caso se expresan los costes en dólares de 2011 (1 \$ EE.UU. = 1 \$ internacional), de modo que:

Ecuación 2. Ejemplo de conversión a dólares internacionales

$$C_{\$,2009} = \frac{PPA_{\$,2009}}{PPA_{d,2009}} \times \frac{dPIB_{d,2009}}{dPIB_{d,a}} \times C_{d,a}$$

Los indicadores de PPA y dPIB se tomaron de la World Economic Outlook Database (edición de abril de 2012) del Fondo Monetario Internacional [14]. De forma análoga se realizó la conversión a € de España de 2011, teniendo en cuenta una ratio de conversión de la PPP del € con respecto al dólar de 0,759.

IV. Revisión de la eficacia y coste-efectividad de DAI en prevención primaria: Resultados

La búsqueda de ensayos clínicos en varias bases de datos electrónicas obtuvo 2080 referencias hasta abril de 2010 y 180 nuevas referencias de 2010 a diciembre de 2011 (cifras una vez eliminados duplicados). La actualización de la búsqueda no identificó nuevos ensayos clínicos respecto a los ya incluidos en el anterior informe [5]. El proceso de selección llevó a la inclusión de los siguientes artículos en la revisión:

- 9 ensayos clínicos descritos en 9 artículos principales [15-23],
- 3 artículos con resultados de seguimiento o subanálisis de los ensayos clínicos incluidos [24-26],
- 3 artículos relacionados con los ensayos anteriores con resultados sobre calidad de vida [27-29]. A estos artículos habría que añadir el artículo principal del estudio AMIOVIRT que también incluye información sobre calidad de vida [19] y un último estudio identificado mediante búsqueda manual que incluía datos de calidad de vida del ensayo DINAMIT [30].

La búsqueda de evaluaciones económicas obtuvo 534 referencias hasta abril de 2010 y 38 nuevas referencias de 2010 a diciembre de 2011 (cifras una vez eliminados duplicados). Se incluyeron en la revisión 18 estudios descritos en 19 artículos [31-49]: 15 evaluaciones obtenidas tras la búsqueda electrónica inicial [31-36,39-47] y 4 nuevos artículos de evaluaciones económicas identificados durante el proceso de actualización de la revisión [37,38,48,49].

El detalle de los resultados para cada estrategia y base de datos puede consultarse en el anexo 2. Las figuras 1 y 2 muestran el proceso de selección de estudios.

Figura 1. Proceso de selección de los ensayos clínicos

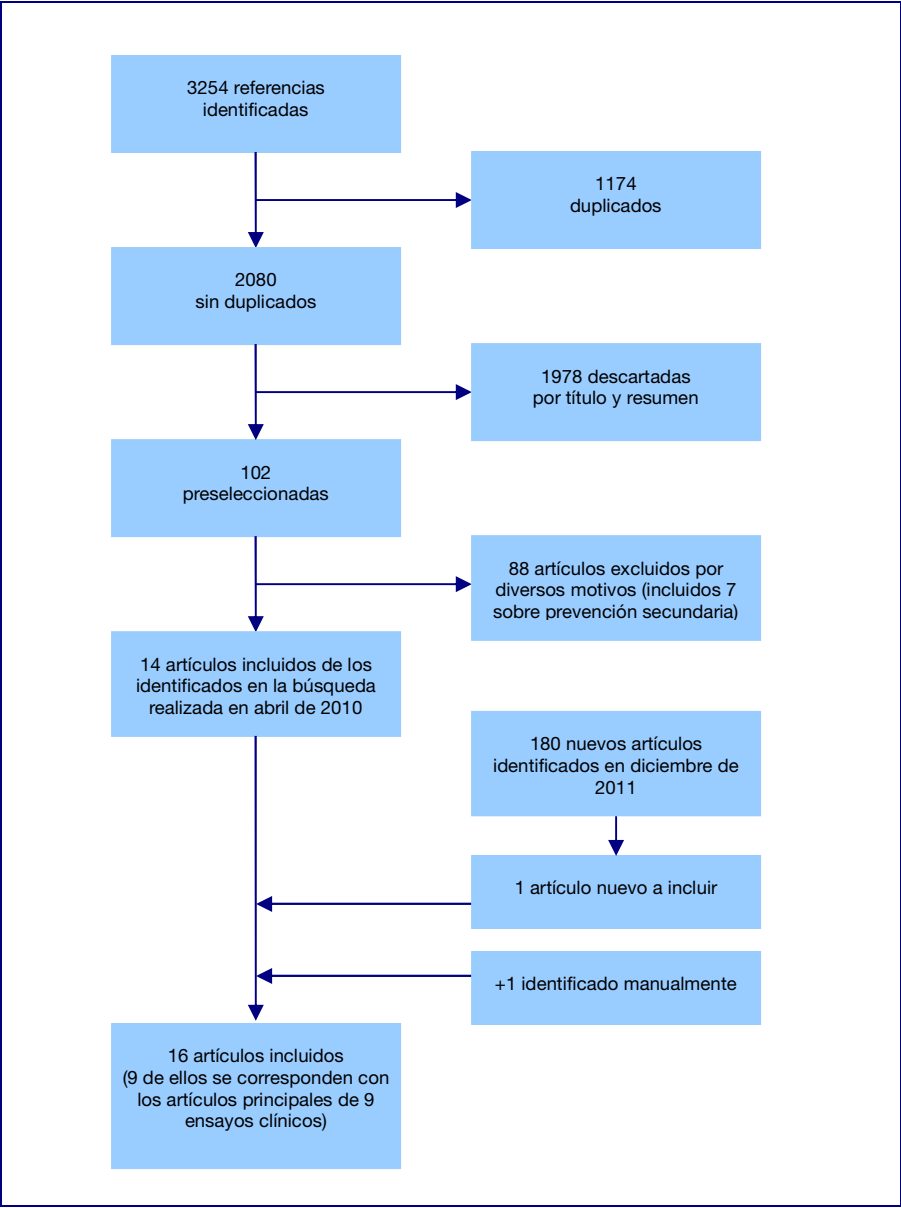
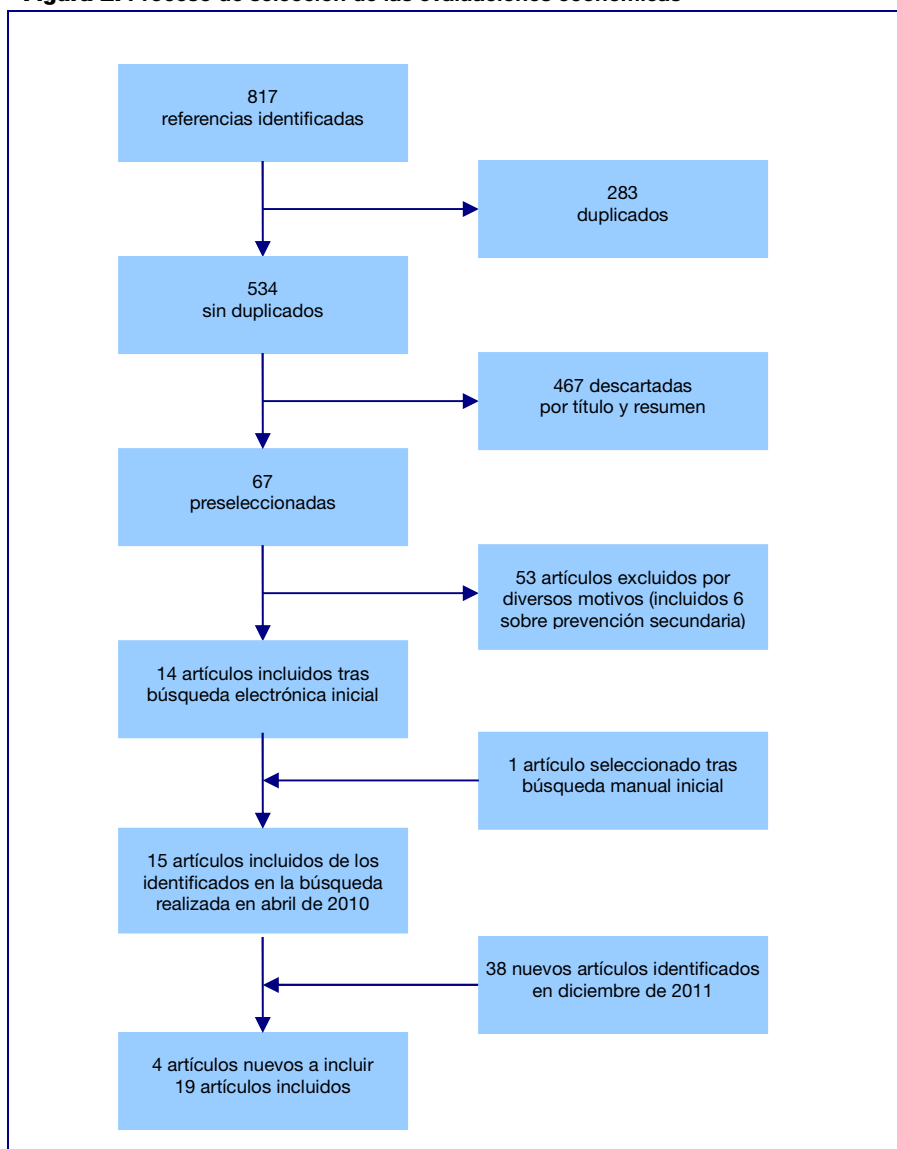


Figura 2. Proceso de selección de las evaluaciones económicas



En el anexo 3 se citan los artículos incluidos en la revisión. Los artículos preseleccionados y luego excluidos con sus correspondientes motivos de exclusión pueden ser solicitados a los autores de este informe. Entre

los excluidos se encuentran aquellos estudios sobre prevención secundaria que fueron incluidos en la revisión anterior [5].

En los siguientes apartados se describen las características y los resultados de los ensayos clínicos y de las evaluaciones económicas.

Tabla 1. Listado de estudios y artículos incluidos		
Ensayos clínicos aleatorizados	Estudios que incluyeron análisis de calidad de vida	Evaluaciones económicas
9 estudios [15-26] Cardiopatía isquémica: - MADIT: Moss 1996 - CABG-Patch: Bigger 1997 - MADIT II: - Moss 2002 - Greenberg 2004 - Goldenberg 2010 - DINAMIT: Hohnloser 2004 - IRIS: Steinbeck 2009 Cardiopatía no isquémica: - CAT: Bansch 2002 - AMIOVIRT: Strickberger 2003 - DEFINITE: Kadish 2004 Cardiopatía isquémica y no isquémica: - SCD-HeFT: - Bardy 2005 - Packer 2009	4 artículos [19,27-30] Cardiopatía isquémica: - MADIT II: Noyes 2007 - MADIT II: Huang 2007 Cardiopatía no isquémica: - AMIOVIRT: Strickberger 2003 Cardiopatía isquémica y no isquémica: - SCD-HeFT: Mark 2008	18 estudios (19 artículos) [31-49] Cardiopatía isquémica: - Mushlin 1998 - Sanders 2001 - Sanders 2004* - Al-Khatib 2005 - Chan 2006 - Zwanziger 2006 - Alcaraz 2011 - Gandjour 2011 Cardiopatía isquémica y no isquémica**: - Chen 2004 - Sanders 2005 - Mark 2006 - Caro 2007 - Neyt 2008 - Cowie 2009 - Deniz 2009 - Filion 2009 - Ribeiro 2010*** - Sanders 2010
*La publicación de Sanders et al. de 2004 [33] no pudo ser obtenida. **Estudios que incluyeron explícitamente ambos tipos de pacientes o que no lo indicaron. ***Ribeiro et al. publicaron resultados complementarios de un mismo estudio en el mismo año (2010) en dos publicaciones distintas: Value in Health [47] y Arquivos Brasileiros de Cardiologia [48].		

IV.1. Eficacia clínica

Se han incluido en la revisión 9 ensayos clínicos publicados entre 1996 y 2009 que comparaban DAI con tratamiento farmacológico [15-23]. Son estudios de alta calidad metodológica en general, exceptuando alguno como el estudio CAT [17]. La mortalidad por todas las causas es la principal medida de resultado aunque algunos de los estudios también informaron de los resultados por causa de muerte, especialmente muerte por arritmia. La valoración de la calidad metodológica se recoge en la tabla 2 y las principales características en la tabla 3. La tabla 4 resume los RR del efecto del DAI en comparación con otras alternativas en cada ECA con respecto a la reducción del riesgo de muerte. El detalle de las características y de los resultados de estos estudios ya fue detallado en un informe anterior [5], y puesto que no han aparecido nuevos estudios, en las próximas líneas se resumen brevemente sus características y resultados, distinguiendo entre cardiopatía isquémica y cardiopatía no isquémica.

En general, en los estudios realizados hasta el momento se observa que el riesgo de muertes por arritmia es menor en los pacientes con DAI (RR inferiores a la unidad). Los resultados son algo distintos cuando se valora el riesgo de muerte total o por cualquier causa: los estudios CABG Patch [16], DINAMIT [20] o IRIS [23] encontraron un mayor riesgo de muerte total en pacientes con DAI que en pacientes sin DAI, si bien este incremento de riesgo es pequeño y no significativo (indicadores próximos a la unidad). Además estos estudios son bastante diferentes del resto por el tipo de población que incluyen: pacientes que eran sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CABG Patch) [16] o pacientes con IM reciente (DINAMIT, IRIS) [20,23].

IV.1.1. Cardiopatía isquémica

El estudio MADIT comparaba la utilización del DAI con fármacos antiarrítmicos (fundamentalmente amiodarona) en pacientes con antecedentes de IM, $FE \leq 0,35$, TV no sostenida en estudio Holter y TV sostenida inducible en estudio electrofisiológico no suprimible con procainamida. El estudio fue interrumpido prematuramente al observarse una reducción de la mortalidad por todas causas del 54% en los pacientes con DAI en un análisis intermedio [15].

El estudio MADIT II evaluó el DAI en pacientes con antecedentes de IM y $FE \leq 0,30$. Este estudio fue concluyente al encontrar que el uso

del DAI reducía la mortalidad por todas las causas comparado con tratamiento médico convencional [18]. Dos artículos posteriores han realizado subanálisis del MADIT II [24,25]. El estudio de Greenberg et al. diferencia y clasifica las causas de muerte del ensayo MADIT II [24]. Por su parte, en el estudio de Goldenberg et al. se realizó un seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en el MADIT II. En un periodo de 8 años (seguimiento medio de 7,6 años) la probabilidad acumulada de mortalidad por cualquier causa fue del 49% en pacientes con DAI y del 62% en pacientes sin DAI [25].

Los estudios DINAMIT e IRIS tienen similitudes en el tipo de paciente y en los resultados encontrados. En el estudio DINAMIT se evaluaba la implantación precoz del DAI en pacientes con FE $\leq 0,35$ tras un IM reciente (6 a 40 días antes de la implantación) y con alteraciones de la función autonómica [20]. En el estudio IRIS se incluían pacientes con infarto reciente, FE $\leq 0,40$ y frecuencia cardíaca ≥ 90 latidos por minuto en el primer ECG disponible, TV no sostenida en registro Holter o ambos criterios [23]. En ambos estudios se encontró una reducción significativa de la muerte súbita arrítmica, no así en la mortalidad global y por otras causas.

En el estudio CABG-Patch se incluían pacientes con cardiopatía isquémica y alto riesgo de muerte por arritmia ventricular (FE $\leq 0,35$ y anomalías en el electrocardiograma de señal promediada) sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Tras un seguimiento medio de 32 meses no se encontró beneficio para la supervivencia en el grupo con DAI. Este resultado puede explicarse en parte porque la cirugía de revascularización coronaria puede reducir por sí misma la MSC [16].

IV.1.2. Cardiopatía no isquémica

El estudio CAT incluyó pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, FE $\leq 0,30$ y clase funcional NYHA II o III. La calidad metodológica del estudio es baja debido principalmente a que el reclutamiento se interrumpió prematuramente al observarse una tasa de mortalidad global muy inferior a la asumida en el cálculo del tamaño muestral. Los resultados no mostraron diferencias de supervivencia entre el grupo con DAI y el grupo control [17].

En el estudio AMIOVIRT se incluyeron pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, FE $\leq 0,35$ y taquicardia ventricular no sostenida asintomática. El objetivo principal del estudio era comparar DAI con amiodarona. Nuevamente el escaso tamaño muestral con interrupción temprana del reclutamiento por falta de eventos limitó la

potencia del estudio para detectar diferencias entre grupos en términos de supervivencia acumulada a 3 años o calidad de vida [19].

El estudio DEFINITE demostró reducción de la mortalidad súbita en los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, disfunción ventricular izquierda ($FE < 0,36$) y taquicardia ventricular no sostenida o extrasistolia ventricular frecuente en el grupo con DAI comparado con tratamiento convencional. Sin embargo, no se demostró efecto en la mortalidad por todas las causas [21].

Por último, el estudio SCD-HeFT incluyó pacientes tanto con cardiopatía isquémica como no isquémica, en clase funcional NYHA II-III y $FE \leq 0,35$. En este estudio se demostró una reducción de la mortalidad global del DAI en comparación con placebo [22]. Un estudio posterior realizó un subanálisis de los pacientes incluidos en el SCD-HeFT concluyendo que el DAI reduce la mortalidad cardíaca y la mortalidad súbita por taquiarritmias ventriculares, sin tener efecto sobre la mortalidad por fallo de bomba [26].

Tabla 2. Calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados sobre prevención primaria de la muerte súbita

Estudio	Se describe el proceso de aleatorización	Se ocultó la asignación en el momento de la aleatorización	Existió cegamiento durante el desarrollo del estudio	Se calculó el tamaño muestral al inicio	Se previó el análisis de subgrupos al inicio	Se realizó análisis por intención de tratar	Se informa de pérdidas (%)	Porcentaje de cruzamientos	Diferencias entre grupos al inicio
MADIT Moss 1996 [15]	Parcialmente	No	No se indica claramente: el Comité Ejecutivo desconocía los resultados a lo largo del ensayo	Sí	No	Sí	Sí, pero no se informa del motivo (1,53%)	8,16%	No, pero no muestran valores de p
CABG Patch Bigger 1997 [16]	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No se informa de cifras ni motivos	7,78%	No, pero no muestran valores de p
CAT Bänsch 2002 [17]	No se describe	No	No	Sí	No	No se indica	No se informa de cifras ni motivos	No se indica	No, salvo en bradicardias (más frecuentes en el grupo control)
MADIT II Moss 2002 [18]	Parcialmente	No	No se indica	Sí	Sí	Sí	Sí, pero no se informa del motivo (0,24%)	4,38%	No, pero no muestran valores de p
AMIOVIRT Strickberger 2003 [19]	Parcialmente	No	Evalúadores / analistas (causa de la muerte)	Sí	No	Sí	Sí (0%)	15,4% de amiodarona a DAI 21,57% de pacientes con DAI también recibieron amiodarona	No, y se muestran valores de p
DINAMIT Hohnloser 2004 [20]	Sí	No	Evalúadores / analistas (causa de la muerte)	Sí	No	Sí	Sí (2,37%)	Se informa parcialmente	No, pero no muestran valores de p

DAI: Desfibrilador automático implantable; p: p valor; TMC: Tratamiento médico convencional.

Nota: Artículos ordenados cronológicamente según fecha de publicación.

Tabla 2. Calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados sobre prevención primaria de la muerte súbita (continuación)

Estudio	Se describe el proceso de aleatorización	Se ocultó la asignación en el momento de la aleatorización	Existió cegamiento durante el desarrollo del estudio	Se calculó el tamaño muestral al inicio	Se previó el análisis de subgrupos al inicio	Se realizó análisis por intención de tratar	Se informa de pérdidas (%)	Porcentaje de cruzamientos	Diferencias entre grupos al inicio
DEFINITE Kadish 2004 [21]	Parcialmente	No	Evalúadores / analistas (causa de la muerte)	Sí	Sí	Sí	Sí (1,75%, todas en grupo DAI)	10% de TMC a DAI	No salvo en duración de la insuficiencia cardíaca (mayor en el grupo de TMC)
SCD-HeFT Bardy 2005 [22]	Sí	No	Pacientes y médicos en grupos que recibieron medicamentos y placebo	Sí	Sí	Sí	No hubo pérdidas	11% de grupo de amiodarona o placebo recibieron un DAI; 14% de DAI recibieron amiodarona	No, pero no muestran valores de p
IRIS Steinbeck 2009 [23]	Sí	No	Evalúadores / analistas (causa de la muerte)	Sí	Sí	Sí	Sí (6,74%, todas en grupo DAI)	9,35%	No, salvo en diabetes (más frecuente en el grupo DAI)

Tabla 3. Ensayos clínicos aleatorizados sobre prevención primaria de la muerte súbita

Estudio	País	Financiación	Comparador	Reclutamiento Seguimiento medio	Criterios de inclusión	Características de la muestra
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA						
MADIT Moss 1996 [15]	EE.UU. Italia Alemania	CPI/Guidant Corporation	TMC (incluye fármacos antiarrítmicos como amiodarona y sotalol)	1990-1995 27 meses	IM, TV no sostenida asintomática, FE≤0,35 y clase funcional NYHA I-III, TV sostenida inducible en estudio electrofisiológico, no suprimible con procainamida	N=196 Hombres: 92% Edad media=62-64 NYHA II o III: 65%
CABG Patch Bigger 1997 [16]	EE.UU. Alemania	CPI/Guidant Corporation; National Heart, Lung and Blood Institute	Grupo control (no DAI)	1990-1997 32 ± 16 meses	Pacientes programados para cirugía de CABG, con FE≤0,35 y alteraciones en el ECG de señal promediada	N=900 Hombres: 84% Edad media=63-64 NYHA II o III: 72%
MADIT II Moss 2002 [18]	EE.UU. Europa	Guidant Corporation	TMC (amiodarona, betabloqueantes, agentes antiarrítmicos clase I)	1997-2001 20 meses	IM previo y FE≤0,30	N=1232 Hombres: 84% Edad media=64-65 NYHA I: 37% NYHA II: 35% NYHA III: 24% NYHA IV: 4%
DINAMIT Hohnloser 2004 [20]	Alemania Canadá Reino Unido Chequia EE.UU.	St. Jude Medical	No DAI (TMC)	1998-2002 30 ± 13 meses	IM reciente, FE≤0,35 y alteración de la función autonómica cardíaca	N=674 Hombres: 76,3% Edad media=61-62 NYHA I: 6,1% NYHA II: 28,6% NYHA III: 13,2%
IRIS Steinbeck 2009 [23]	Alemania Austria Chequia Eslovaquia Hungria Polonia Rusia	Medtronic Bakken Research Center; Astra Zeneca	No DAI (TMC)	1999-2007 37 meses	IM reciente, FE≤0,40 y frecuencia cardíaca ≥ 90 lat/min en el primer ECG disponible, TV no sostenida (con frecuencia ≥150 lat/min) en registro Holter o ambos criterios	N=898 Hombres: 77% Edad media=62 NYHA I: 28% NYHA II: 60% NYHA III: 12%

CABG: Coronary artery bypass graft; FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: Infarto agudo de miocardio; N: Tamaño muestral aleatorizado; NYHA: New York Heart Association; TMC: Tratamiento médico convencional; TV: Taquicardia ventricular

Tabla 3. Ensayos clínicos aleatorizados sobre prevención primaria de la muerte súbita (continuación)

Estudio	País	Financiación	Comparador	Reclutamiento Seguimiento medio	Criterios de inclusión	Características de la muestra
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y NO ISQUÉMICA						
CAT Bänsch 2002 [17]	Alemania	Guidant	Grupo control (medicación habitual del paciente)	1991-1997 22,8 ± 4,3 meses (por protocolo) 5,5 ± 2,2 años (re-evaluación)	Miocardopatía dilatada, clase funcional NYHA II-III y FE≤0,30	N=104 Hombres: 80% Edad media=52 ± 11 NYHA II: 65,4% NYHA III: 34,6%
AMIOVIRT Strickberger 2003 [19]	EE.UU.	Guidant Corporation	Amiodarona	1996-2000 2 ± 1,3 años	Miocardopatía dilatada no isquémica, clase funcional NYHA I-III y FE≤0,35	N=103 Hombres: 71% Edad media=58-60 NYHA I: 15,5% NYHA II: 64,1% NYHA III: 20,4%
DEFINITE Kadish 2004 [21]	EE.UU.	St. Jude Medical	TMC	1998-2002 29 ± 14,4 meses	Miocardopatía dilatada no isquémica, FE<0,36, historia de insuficiencia cardíaca sintomática y TV no sostenida o extrasistólica ventricular frecuente	N=458 Hombres: 71,2% Edad media=58,3 NYHA I: 21,6% NYHA II: 57,4% NYHA III: 21%
SCD-HeFT Bardy 2005 [22]	EE.UU. Canadá	National Heart, Lung and Blood Institute; National Institute of Health; Wyeth- Ayerst Laboratories; Knoll Pharmaceuticals; Medtronic	TMC y amiodarona TMC y placebo	1997-2001 45,5 meses (mediana)	Insuficiencia cardíaca, clase funcional NYHA II-III, FE≤0,35 Único ensayo que incluyó tanto pacientes con cardiopatía isquémica como pacientes con cardiopatía no isquémica.	N=2521 Hombres: 77% Edad=59-60 (mediana) NYHA II: 70% NYHA III: 30%

Tabla 4. Resumen de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos

Estudio	Muerte total			Muerte por arritmia o súbita		
	HR	OR	RR	HR	OR	RR
MADIT	0,46	0,30	0,41	0,21	0,22	0,25
CABG Patch	1,07	1,11	1,08	0,53	0,53	0,55
CAT	-	0,76 (*)	0,83	No se informa de muertes por arritmia		
MADIT II	0,69	0,67	0,71	0,38	0,36	0,39
AMIOVIRT	0,72	0,86	0,79	0,42	0,50	0,51 (*)
DINAMIT	1,08	1,12	1,10	0,42	0,40	0,43 (*)
DEFINITE	0,65	0,66	0,71	0,20	0,20	0,21 (*)
SCD-HeFT	0,77	0,70 (*)	0,76	-	0,37(*)	0,40
IRIS	1,04	1,01 (*)	1,01 (*)	0,55	0,42 (*)	0,46 (*)

HR: Hazard ratios; OR: Odds ratios; RR: Riesgos relativos.

(*) Estimación propia a partir de los datos primarios de los estudios.

Fuentes: Ensayos clínicos y meta-análisis de Ezekowitz 2007, Ezekowitz 2003 y Theuns 2010.

IV.2. Síntesis cuantitativa de la eficacia

IV.2.1. Método

Con el objetivo de analizar la eficacia del DAI frente al mejor tratamiento alternativo, se han llevado a cabo meta-análisis de las principales medidas de resultado: muerte por todas las causas y muerte por arritmia. Asimismo, se ha investigado la posibilidad de encontrar diferencias en la efectividad del tratamiento por subgrupos distinguiendo entre cardiopatía isquémica y no isquémica. Para ello, se han tenido en cuenta los datos de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática de la literatura. Para cada estudio se extrajo el número de muertes y el tamaño muestral para el cálculo de los riesgos relativos (RR) y su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC). Dichos resultados fueron combinados en el meta-análisis usando tanto modelos de efectos fijos como aleatorios. Para la estimación de los pesos en ambos modelos se utilizaron los métodos estándar de Mantel-Haenszel para el modelo de efectos fijos [50] y de DerSimonian & Laird para el modelo de efectos aleatorios [51]. Para contrastar la evidencia de heterogeneidad se realizó la prueba de χ^2 y se obtuvo el estadístico I^2 considerándolo como estadísticamente significativo cuando $p \leq 0,05$.

Dado que el modelo de efectos fijos es considerado más robusto, éste se escogía frente al de efectos aleatorios cuando no había

evidencia de heterogeneidad. Cuando se encontraba evidencia de heterogeneidad, se estudiaba el posible efecto de cada estudio individualmente de manera que ésta se pudiese disipar mediante la eliminación de los estudios que causaban más distorsión. Finalmente, cuando aún se encontrase evidencia de heterogeneidad en el modelo tras la eliminación de aquellos estudios que más contribuían a dicha heterogeneidad, se escogió el modelo por efectos aleatorios.

IV.2.2. Resultados: Mortalidad por todas las causas

Cuando se combinaron los resultados de todos los ensayos clínicos divididos por subgrupos entre cardiopatía isquémica y no isquémica, se encontró un efecto combinado global con alta evidencia de heterogeneidad ($I^2=54,8\%$; $p=0,019$). Dicha heterogeneidad se concentraba en el grupo de cardiopatía isquémica ($I^2=72,4\%$; $p=0,003$). Es importante tener en cuenta que dentro de esta combinación se incluían los estudios CABG-Patch [16], DINAMIT [20] e IRIS [23], que no encontraron beneficios del DAI respecto a la mejor terapia alternativa ($RR=1,08$, $IC-95\%=0,84-1,39$; $RR=1,10$, $IC-95\%=0,80-1,52$; $RR=1,01$, $IC-95\%=0,81-1,26$, respectivamente). Además, las poblaciones objeto de estudio en estos ensayos son cualitativamente distintas. El ensayo CABG-Patch [16] incluía específicamente pacientes pendientes de cirugía de revascularización coronaria, y tanto el ensayo DINAMIT [20] como el más reciente IRIS [23] incluyeron pacientes con infarto agudo de miocardio en los 40 días previos. Así pues, se procedió a eliminar primero el ensayo CABG-Patch [16], obteniéndose aún evidencia de heterogeneidad en el efecto combinado global ($I^2=48,6\%$; $p=0,049$) concentrada en el grupo de cardiopatía isquémica ($I^2=72,6\%$; $p=0,006$). Por último, tras eliminar también los ensayos DINAMIT [20] e IRIS [23] no se encontró evidencia de heterogeneidad global ($I^2=0,0\%$; $p=0,478$).

En los meta-análisis por subgrupos, en el grupo con cardiopatía isquémica se observó heterogeneidad aunque ésta no fue significativa ($I^2=61,5\%$; $p=0,075$), y en el grupo de cardiopatía no isquémica no se observó heterogeneidad en ningún momento ($I^2=0,0\%$; $p=0,964$).

En la tabla 5 se muestran los resultados globales y por subgrupos del modelo por efectos aleatorios para muerte por todas las causas. Así, se observa como el DAI reduce la muerte por todas las causas en comparación con el mejor tratamiento alternativo ($RR=0,73$, $IC-95\%=0,64-0,82$). Esta reducción se observa tanto en el grupo de cardiopatía isquémica ($RR=0,67$, $IC-95\%=0,51-0,88$) como en el de

cardiopatía no isquémica (RR=0,75, IC-95%=0,60-0,94). Dichos resultados también se representan gráficamente en la figura 3.

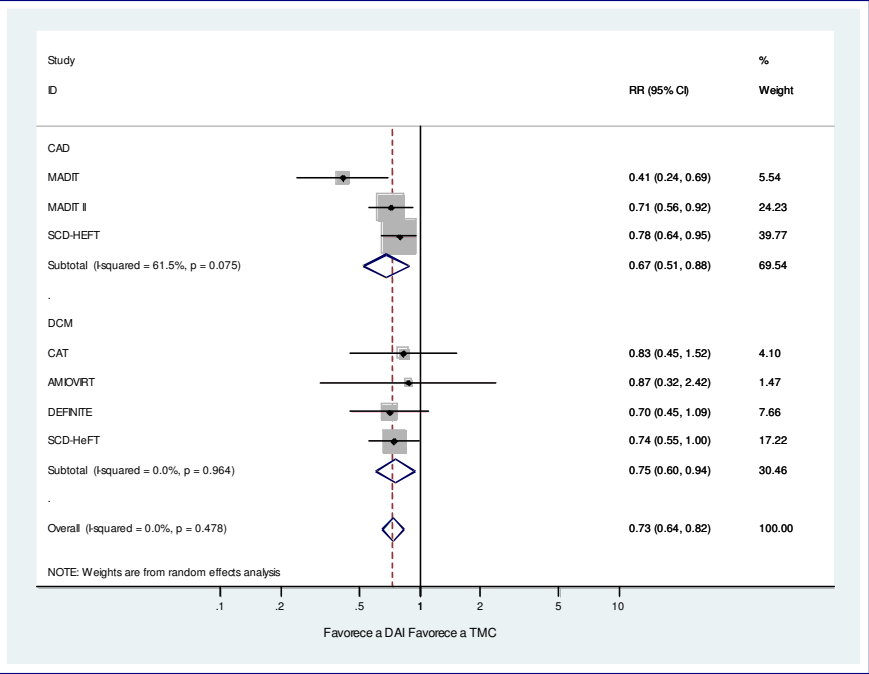
Tabla 5. Meta-análisis: estimación del efecto combinado en muerte por todas las causas: DAI frente a TMC					
Estudio	DAI n/N	TMC n/N	RR [IC 95%]	Meta-análisis	
Cardiopatía Isquémica				Efecto combinado*: 0,73 IC 95% [0,64 a 0,82] Z=5,02; P=0,000 Test de heterogeneidad: χ²=5,53; (g.l.=6); p=0,478; I² = 0,0%	
MADIT	15/95	39/101	0,41 [0,24 a 0,69]		
MADIT II	105/742	97/490	0,71 [0,56 a 0,92]		
SCD-HeFT	120/431	161/453	0,78 [0,64 a 0,95]		
Efecto combinado para cardiopatía isquémica: Z=2,87; p=0,004 Test de heterogeneidad: χ²=5,19; (g.l.=2); p=0,075; I²=61,5%			0,67 [0,51 a 0,88]		
Cardiopatía No Isquémica					
CAT	13/50	17/54	0,83 [0,45 a 1,52]		
AMIOVIRT	6/51	7/52	0,87 [0,32 a 2,42]		
DEFINITE	28/229	40/229	0,70 [0,45 a 1,09]		
SCD-HeFT	62/398	83/395	0,74 [0,55 a 1,0]		
Efectos combinado para cardiopatía no isquémica: Z=2,55; p=0,011 Test de heterogeneidad: χ²=0,28; (g.l.=3); p=0,964; I²=0,0%			0,75 [0,60 a 0,94]		
DAI: Desfibrilador automático implantable; g.l.: grados de libertad; IC: Intervalo de confianza; n: Eventos (muertes); N: Tamaño muestral; RR: Riesgo relativo; TMC: Tratamiento médico convencional.					
*Modelo por efectos aleatorios					

IV.2.3. Resultados: Mortalidad por arritmia

La mortalidad por arritmia es una medida de resultado secundaria en el análisis del DAI en prevención primaria de MSC. Al estudiar esta medida se observa en todos los ensayos clínicos incluidos en la revisión una reducción de la muerte por arritmia con DAI respecto a la mejor alternativa de tratamiento independientemente del tipo de cardiopatía, variando el RR desde 0,21 (IC-95%=0,06-0,74) en el estudio DEFINITE [21] hasta 0,55 (IC-95%=0,30-1,01) en el estudio CABG-Patch [16] (Tabla 6 y Figura 4). Los resultados del meta-análisis mediante el modelo de efectos fijos evidencia la no existencia de heterogeneidad global (I²=0,0; p=0,833) y una reducción relativa de la muerte por arritmia del 59% (RR=0,41, IC-95%=0,33-0,53). Teniendo en cuenta que no se encuentra heterogeneidad total y que hablamos de una medida de resultado secundaria, no ha sido necesario separar por subgrupos para la realización de este análisis.

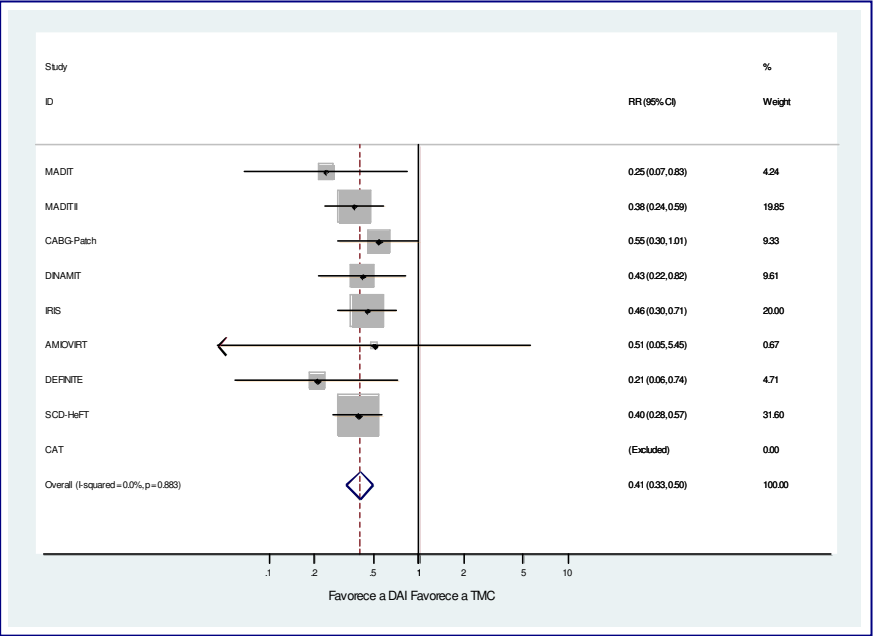
Tabla 6. Meta análisis: estimación del efecto combinado en muerte por arritmia: DAI frente a TMC				
Estudio	DAI n/N	TMC n/N	RR [IC 95%]	Meta-análisis
MADIT	3/95	13/101	0,25 [0,07 a 0,83]	Efecto combinado*: 0,41 IC 95% [0,33 a 0,50] Z=8,65; p=0,000 Test de heterogeneidad: $\chi^2=3,03$; (g.l.=7); P=0,883; I ² = 0,0%
MADIT II	28/742	49/490	0,38 [0,24 a 0,59]	
CABG-Patch	15/446	28/454	0,55 [0,30 a 1,01]	
DINAMIT	12/332	29/342	0,43 [0,22 a 0,82]	
IRIS	27/445	60/453	0,46 [0,30 a 0,71]	
CAT	0/50	0/54	No estimable	
AMIOVIRT	1/51	2/52	0,51 [0,05 a 5,45]	
DEFINITE	3/229	14/229	0,21 [0,06 a 0,74]	
SCD-HeFT	37/829	95/847	0,40 [0,28 a 0,57]	
DAI: Desfibrilador automático implantable; g.l: grados de libertad; IC: Intervalo de confianza; n: Eventos (muertes); N: Tamaño muestral; RR: Riesgo relativo; TMC: Tratamiento médico convencional.				
*Modelo por efectos fijos				

Figura 3. Meta-análisis: Mortalidad por todas las causas



CAD: Coronary artery disease (cardiopatía isquémica); DAI: Desfibrilador automático implantable; DCM: Dilated cardiomyopathy (miocardiopatía dilatada o cardiopatía no isquémica); RR: Riesgo relativo; TMC: Tratamiento médico convencional.

Figura 4. Meta-análisis: Mortalidad por arritmia



DAI: Desfibrilador automático implantable; RR: Riesgo relativo; TMC: Tratamiento médico convencional.

IV.2.4. Comparación con otros meta-análisis

Las búsquedas electrónicas y la búsqueda manual permitieron identificar un total de 6 meta-análisis en los que se obtenían medidas resumen de la eficacia del DAI como prevención primaria a partir de ensayos clínicos [9,52-56]. La tabla 7 recoge el resumen de los resultados (riesgos relativos) de estos meta-análisis. Estos meta-análisis no se contabilizan entre los estudios incluidos.

Los resultados de nuestros meta-análisis son similares a los encontrados por los últimos estudios. Los meta-análisis más recientes incluyen todos los ensayos identificados e incluidos en nuestro meta-análisis (Ezekowitz et al. [9] además incluyeron el estudio COMPANION). Inicialmente en nuestro meta-análisis incluimos el último ensayo publicado, el estudio IRIS, posteriormente excluido al aportar heterogeneidad. Como se indica en el apartado anterior, es necesario no incluir en el meta-análisis algunos de los estudios para realizar un análisis libre de heterogeneidad.

Tabla 7. Resultados de los meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados de DAI en prevención primaria

Estudio	ECA incluidos	Riesgos Relativos (Intervalos de Confianza)	
		Muerte por todas las causas	Muerte por arritmia
Lee 2003* [52] (Cardiopatía isquémica)	CABG Patch CAT MADIT MADIT II MUSTT	0,66 (0,46-0,96)*	0,34 (0,23-0,50)*
Ezekowitz 2003* [53] (Cardiomiopatía isquémica)	CABG Patch CAT MADIT MADIT II MUSTT	0,72 (0,63-0,84)*	0,37 (0,27-0,50)*
Ezekowitz 2007** [9] (Cardiopatía isquémica y no isquémica)	AMIOVIRT CABG Patch CAT COMPANION DEFINITE DINAMIT MADIT MADIT II SCD-HeFT	0,81 (0,69-0,95)**	
Theuns 2010** [54] (Cardiopatía isquémica)	MADIT MADIT II SCD-HeFT	0,67 (0,51-0,88)**	
Theuns 2010** [54] (Cardiopatía no isquémica)	AMIOVIRT CAT DEFINITE SCS-HeFT	0,74 (0,59-0,93)**	
Theuns 2010** [54] (Cardiopatía isquémica y no isquémica)	AMIOVIRT CAT DEFINITE MADIT MADIT II SCD-HeFT	0,73 (0,64-0,82)**	
	AMIOVIRT CABG Patch DEFINITE DINAMIT MADIT MADIT II SCD-HeFT		0,40 (0,32-0,50)*

*Medidas resumen obtenidas mediante el método de efectos fijos.

**Medidas resumen obtenidas mediante el método de efectos aleatorios.

DAI: Desfibrilador automático implantable; ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

Ezekowitz et al. concluyeron que el DAI reduce el RR de muerte en un 20% en adultos con FE menor o igual a 0,35 y clase funcional NYHA predominantemente II o III; este efecto existiría independientemente de si el paciente tiene antecedentes de arritmia ventricular o cardiopatía isquémica [9]. Theuns et al., por su parte, concluyeron que el DAI reduce

el RR de muerte por cualquier causa en pacientes con cardiopatía isquémica en un 33% y en pacientes con cardiopatía no isquémica en un 26% [54]. Nuestros resultados son similares a los de Theuns et al. puesto que se incluyen los mismos estudios en el meta-análisis. Coincidimos también en la estimación del RR de muerte arrítmica.

Por último, algunos de los meta-análisis más recientes realizan subanálisis por grupos de edad [55,56]. Aunque los datos apuntan a que el DAI mejora la supervivencia en pacientes mayores de 65 o 75 años, estos estudios coinciden en que los resultados no son concluyentes y es necesaria más investigación sobre los beneficios y riesgos del DAI en personas mayores [55,56].

IV.3. Calidad de vida relacionada con la salud

Se han identificado cinco artículos relacionados con los ensayos clínicos incluidos en esta revisión en los que se informaba de resultados sobre calidad de vida relacionada con la salud (CVRS): dos artículos relacionados con el estudio MADIT II [27,28], uno con el estudio AMIOVIRT [19], uno con el estudio SCD-HeFT [29], y otro con el estudio DINAMIT [30]. Todos ellos miden la CVRS en pacientes con DAI como prevención primaria de la MSC. Las características principales de los estudios y sus resultados se recogen en la tabla 8.

En el estudio de Noyes et al. [27] basado en el ensayo clínico MADIT II se utilizaron dos cuestionarios genéricos para medir la CVRS: HUI3 y SF-12 (para este último sólo se detallan medidas basales). A partir del cuestionario HUI3 se obtuvieron índices de utilidades para cada grupo (DAI y TMC) y se transformaron en años de vida ajustados por calidad (AVAC). En el momento basal, más del 10% de los pacientes observados tenía índices cercanos a una salud perfecta (índice $\geq 0,95$), aproximadamente la mitad tenía un índice superior a 0,7 y alrededor del 5% tenía una puntuación aproximadamente tan mala como la muerte (índice $\leq 0,05$). Mientras la CVRS aumentó para los pacientes que sobrevivieron a los 36 meses de seguimiento en el grupo TMC, ésta disminuyó en el grupo DAI. El cambio medio anual en la CVRS en el grupo DAI fue estadísticamente significativo a los 24 meses (-0,027; $p=0,02$) aunque no lo fue a los 36 meses. Por el contrario, no hubo disminución significativa de la CVRS asociada a los pacientes supervivientes en el grupo TMC. En general, las ganancias obtenidas por el aumento en supervivencia en los pacientes en el grupo DAI se vieron reducidas por una disminución en la CVRS, mientras que la menor

supervivencia en el grupo TMC se vio contrarrestada por fallecer aquellos pacientes con peor CVRS. Los autores concluyen que hubo una importante ganancia en términos de supervivencia en el grupo DAI para los pacientes del MADIT II, pero no la hubo (o ésta fue limitada) en términos de mejora de la CVRS. No obstante, la CVRS en el grupo DAI en el momento basal era solamente de 0,64 lo que significaría que aunque los pacientes supervivientes mantuvieran constante su CVRS, las ganancias en términos de supervivencia se verían reducidas en aproximadamente un 40% cuando éstas se ajustaran por la calidad de vida. Así se concluye que los efectos adversos del DAI en la CVRS junto con una peor CVRS en los pacientes supervivientes pueden disminuir los beneficios obtenidos del DAI en términos de supervivencia a 3 años [27].

Huang et al. realizaron un subanálisis del estudio MADIT-II centrado en pacientes mayores de 75 años [28]. El instrumento mediante el que se evaluó la CVRS fue el cuestionario genérico HUI3 del que se obtienen utilidades asociadas al estado de salud. Aunque se observó que la CVRS disminuía con la edad durante los 24 meses de seguimiento, siendo la disminución mayor en pacientes mayores de 75 años, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de cambio a los 12 y 24 meses de seguimiento comparadas con el momento basal entre las dos terapias (DAI y TMC) en ninguno de los dos grupos de edad. De esta manera los autores concluyen que la CVRS no está afectada por la elección del tratamiento en los pacientes mayores de 75 años [28].

El ensayo AMIOVIRT [19] incluyó la medición de la CVRS mediante el instrumento Quality of Well Being Schedule. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ni en el momento basal ni a los 12 meses de seguimiento. Tampoco se observaron diferencias significativas a los 12 meses con respecto al momento basal en ambos grupos. El índice del cuestionario Quality of Well Being Schedule mejoró ligeramente para el grupo DAI a los 12 meses de seguimiento (67 ± 15 frente a 74 ± 19 ($p=0,2$)). Así, los autores concluyeron que no se observaba ningún efecto significativo de la terapia (amiodarona o DAI) sobre la CVRS a los 12 meses de seguimiento, por lo que ésta no debería condicionar la elección del tratamiento [19].

En el ensayo SCD-HeFT [29] se analizaron como medidas de resultado principales de la CVRS el Duke Activity Status Index (DASI), centrado en el funcionamiento físico cardíaco, y la subescala Mental Health Inventory 5 (MHI-5) del cuestionario genérico SF-36, la cual mide el bienestar psicológico del paciente. Asimismo, como medidas

secundarias también se evaluaron el resto de subescalas del SF-36, el cuestionario específico Minnesota Living with Heart Failure y se obtuvo la utilidad asociada a la CVRS mediante el método directo de Equivalencia Temporal o Time-Trade-Off (TTO). Como conclusión principal se observó que el DAI no empeoró la CVRS de los pacientes tras 30 meses de seguimiento. Aunque sí se observó un efecto negativo del DAI cuando la CVRS fue medida en el mes posterior a haber sufrido una descarga; este efecto no se mantuvo con el paso del tiempo, no encontrándose diferencias en la CVRS de los pacientes que habían recibido una descarga en cualquier momento durante el primer año en comparación con los que no recibieron ninguna descarga. En cuanto al índice DASI, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo DAI+TMC y el grupo TMC. Sin embargo, las diferencias entre ambos grupos sí fueron significativas a favor de DAI+TMC cuando se analizaron las diferentes subescalas del SF-36 a los 3 meses, manteniéndose la mayoría de estas diferencias a los 12 meses ($p \leq 0,05$). Estas diferencias entre grupos favoreciendo a DAI+TMC también se observaron a los 3 meses cuando se analizó la utilidad obtenida mediante el TTO ($p \leq 0,05$), no siendo significativas para el resto del seguimiento. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas entre grupos a los 30 meses del seguimiento para ningún índice o cuestionario [29].

Finalmente, el estudio de O'Brien et al. [30], a diferencia de los anteriores, no tenía como objetivo medir la CVRS en pacientes con DAI comparados con los que no tenían el dispositivo, sino que se centraba en la evaluación de utilidades obtenidas mediante los cuestionarios genéricos HUI3 y SF36. Las puntuaciones del SF-36 son transformadas en utilidades mediante el índice SF-6D y éstas son comparadas con las derivadas del HUI3. Para ello utilizaron datos basales de una submuestra de 246 pacientes del ensayo DINAMIT encontrando unos valores medios de las utilidades de 0,61 y 0,58 obtenidos mediante el HUI3 y el SF-6D respectivamente [30].

En resumen, los cuatro estudios centrados en medir la CVRS de los pacientes con DAI frente a pacientes sin DAI parecen indicar que la elección de un tratamiento u otro no condiciona la CVRS. Debe tenerse en cuenta que en todos los estudios se compara DAI frente a TMC excepto en el estudio AMIOVIRT donde el comparador es amiodarona. Los instrumentos de CVRS son varios y no necesariamente miden las mismas dimensiones. Aún así, parece que las descargas producidas por el DAI empeoran la CVRS de los pacientes y que no se observa un efecto del tratamiento sobre la CVRS en pacientes mayores de 75 años.

Tabla 8. Calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos de DAI en pacientes con insuficiencia cardiaca

Estudio	Población	Medidas	Resultados
MADIT II Noyes 2007 [27]	IM previo y FE≤0,30 - Submuestra de 1089 pacientes: - Grupo DAI: 658 - Grupo TMC: 431	- HUI3 - SF-12 Componente físico y mental (sólo medidas basales) Seguimiento: 36 meses	Medidas basales: - HUI3: DAI= 0,637; TMC= 0,646 - SF-12 componente físico: DAI= 36,293; TMC= 36,444 - SF-12 componente mental: DAI= 50,505; TMC= 50,419 Medidas a los 12 meses de seguimiento sobre los pacientes vivos: - HUI3: DAI= 0,627 (N=455)*; TMC= 0,659 (N=290)* Medidas a los 24 meses de seguimiento sobre los pacientes vivos: - HUI3: DAI= 0,622 (N=236)*; TMC= 0,667 (N=145)* Medidas a los 36 meses de seguimiento sobre los pacientes vivos: - HUI3: DAI= 0,601 (N=99)*; TMC= 0,678 (N=54)*
MADIT II Huang 2007 [28]	IM previo y FE≤0,30 1232 aleatorizados < 75 años: 1028 -DAI: 614 -TMC: 414 ≥ 75 años: 204 -DAI: 128 -TMC: 76 - Submuestra de 470 pacientes	HUI3 Seguimiento: 24 meses	- La CVRS disminuye con la edad durante los 24 meses de seguimiento. - No hay diferencias significativas en las tasas de cambio a los 12 y 24 meses de seguimiento en comparación al momento basal entre los dos grupos (DAI y TMC) para ninguno de los dos grupos de edad.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud; DAI: Desfibrilador automático implantable; DASI: Duke Activity Status Index; FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HUI: Health Utility Index; IM: Infarto agudo de miocardio; NYHA: New York Heart Association; SF: Short Form Health Survey; TMC: Tratamiento médico convencional; TTO: Time-Trade_Off (Equivalencia Temporal).
Nota: Tamaño muestral dado para la utilidad correspondiente al número de pacientes que sobreviven sobre los pacientes observados una vez sustraídas las pérdidas de seguimiento.

Tabla 8. Calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos de DAI en pacientes con insuficiencia cardiaca (continuación)

Estudio	Población	Medidas	Resultados
AMIOVIRT Strickberger 2003 [19]	Miocardiopatía dilatada no isquémica, clase funcional NYHA I-III y FE≤0,35 103 aleatorizados - Grupo Amiodarona: 52 - Grupo DAI: 51	Quality of Well Being Schedule Seguimiento: 12 meses	Quality of Well Being Schedule: Mejora para el grupo DAI a los 12 meses de seguimiento aunque no de manera significativa ($p=0,2$) y se mantiene igual para el grupo TMC. No hay diferencias entre grupos ni en el momento basal ni a los 12 meses ($p=0,5$).
SCD-HeFT Mark 2008 [29]	Insuficiencia cardiaca, clase funcional NYHA II-III, FE≤0,35 2479 aleatorizados - Grupo DAI: 816 - Grupo TMC: 883	- Duke Activity Status Index (DASI) - Mental Health Inventory 5 (MHI-5)* - SF-36 - Minessota Living with Heart Failure - Time-trade-off (TTO) Seguimiento: 30 meses	- El índice DASI mejoró levemente a lo largo de los 30 meses en ambos grupos (DAI y TMC). - Las diferencias en el índice DASI entre el grupo DAI y TMC no son estadísticamente significativas. - La puntuación en el MHI-5 mejoró ligeramente para ambos grupos (DAI y TMC) a los 30 meses en comparación con el momento basal. - Las diferencias entre grupos en el índice MHI-5 fueron significativas a favor de DAI+TMC a los 3 y 12 meses ($p\leq0,05$). - El grupo DAI mostró mejoras significativas para el resto de escalas del SF-36 a los 3 y/o 12 meses de seguimiento. - Las puntuaciones del Minessota Living with Heart Failure fueron similares para ambos grupos (DAI y TMC) en el momento basal, y generalmente mejores en el grupo DAI para el resto del seguimiento. - La utilidad media medida con el TTO fue igual a 0,80 en el momento basal para ambos grupos, y mejoró significativamente para el grupo DAI solamente a los 3 meses. - La CVRS medida tras un mes de haber recibido una descarga fue significativamente peor que en el grupo que no recibió ninguna descarga.
O'Brien 2003 [30] (utiliza datos del estudio DINAMIT)	IM reciente, FE≤0,35 y alteración de la función autonómica cardiaca Submuestra de 246 pacientes	- HUI3 - SF-36; SF-6D Solo datos basales	- HUI3= 0,61 (IC 95%: 0,60-0,63) - SF-6D= 0,58 (IC 95%: 0,54-0,62)

IV.4. Coste-efectividad

Se identificaron 19 evaluaciones económicas que valoraban el DAI para la prevención primaria de la MSC [31-49]. La calidad de los estudios se resume en la tabla 9 y sus principales características en las tablas 10 y 11. Diez estudios se realizaron en Estados Unidos, 2 en Canadá, 2 en Bélgica, 1 en Brasil (descrito en 2 artículos), 1 en Alemania, 1 en Argentina y 1 en Francia y Reino Unido. Nueve de los estudios adoptaron la perspectiva social según los autores aunque no incluyeron costes indirectos. Esto se debe a dos motivos: por un lado, todos ellos se realizaron en Estados Unidos donde los costes indirectos no se suelen incluir dada la opinión generalizada entre los expertos de que incluirlos implicaría una doble contabilización si se realiza análisis coste-utilidad; por otro lado, los pacientes analizados suelen ser de edad avanzada y no realizan actividad laboral por lo que en principio el coste por pérdidas de productividad del paciente es despreciable. Tres de los estudios se realizaron en paralelo a un ensayo clínico, el resto fueron modelos económicos y en 11 de ellos se emplearon modelos de Markov. En general, el comparador elegido es “tratamiento médico convencional” (TMC), pobremente descrito habitualmente. Salvo dos estudios que realizaron un análisis coste-beneficio mediante simulación de eventos discretos, el resto realizó análisis coste-efectividad y/o coste-utilidad tomando como medida de resultado los años de vida (AV) ganados o los años de vida ajustados por calidad (AVAC). También la mayoría de los estudios adoptó el horizonte temporal de toda la vida del paciente; los ensayos clínicos y los análisis coste-beneficio son los 5 estudios que analizaron los resultados del DAI con un horizonte temporal más corto. Seis de los estudios fueron financiados por empresas fabricantes de dispositivos.

En las tablas 12 y 13 se resumen los resultados de las evaluaciones económicas. En la segunda tabla se incluyen los resultados de aquellas evaluaciones que no distinguen según el tipo de cardiopatía. Dentro de estas tablas no se incluyen los resultados de los estudios basados en un análisis coste-beneficio. La heterogeneidad de los estudios se refleja en las RCEI que varían de 12.707 a 222.860 €/AV (€ 2011).

En la evaluación económica del estudio MADIT se encontró una ratio aceptable (28.467 €/AV) [31] mientras que en el ensayo clínico MADIT II la RCEI fue muy elevada (222.860 €/AV) [36]. El único modelo que incluye costes indirectos en su análisis, también realizado en Estados Unidos por autores independientes, estimó una RCEI también bastante elevada igual a 91.327 €/AVAC. No obstante, este estudio no

diferenció entre pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica, y utilizó un árbol de decisión para llevar a cabo el análisis coste-utilidad [39].

Recientemente se ha publicado un modelo de Markov cuya principal fuente de efectividad fueron los resultados a los 8 años de los pacientes incluidos en el estudio MADIT II [38]. Esta evaluación económica estimaba una RCEI menor (41.450 €/AVAC). Sin embargo, los autores concluían que el DAI no puede considerarse una alternativa claramente coste-efectiva cuando se compara con otras intervenciones y resaltan el alto impacto presupuestario que supondría su implantación en todos los pacientes candidatos a recibirlo [38].

En paralelo al ensayo SCD-HeFT también se realizó una evaluación económica del DAI en la que se estimaban una ratios moderadas (35.088 €/AV y 37.959 €/AVAC) [41].

El grupo de investigación de Sanders et al. ha publicado varias versiones de su modelo de Markov sobre el DAI [32,33,40,49]. En uno de los más recientes estimaban tantas ratios como ensayos sobre prevención primaria existían hasta la fecha. Según sus resultados las ratios incrementales variaban de los 29.000 €/AVAC del estudio MADIT a los 108.000 €/AVAC del estudio SCD-HeFT. En su último estudio evaluaban el DAI en personas mayores de 65 años concluyendo que el coste-efectividad en prevención primaria varía mucho entre ensayos por lo que serían necesarios más estudios en este grupo de pacientes [49].

Fuera de Estados Unidos se han realizado diversos modelos económicos. Dos estudios realizados en Bélgica mostraron resultados dispares. En uno de ellos la RCEI se acercaba a los 68.400 €/AVAC [43] mientras que en el otro sólo alcanzaba los 27.600 €/AVAC [44]. La explicación de esta diferencia radica tanto en los costes incluidos en el análisis como en los valores de efectividad asumidos.

Ribeiro et al., desde Brasil, publicaron resultados de su estudio en dos artículos en revistas distintas pero en el mismo año; en uno de ellos solo incluían el análisis desde la perspectiva del sistema sanitario público brasileño mientras que en el otro añadían la perspectiva del sistema sanitario privado [47,48]. Según sus resultados, en Brasil e independientemente de la perspectiva adoptada, el DAI para prevención primaria es una alternativa muy costosa en comparación con los beneficios obtenidos [47,48].

En Argentina, Alcaraz et al. desarrollaron un modelo de Markov adoptando tres perspectivas: salud pública, seguro social y sector privado. Según sus resultados el DAI es más costoso y más efectivo que la terapia control aunque las conclusiones sobre su coste-efectividad

varían dependiendo de la población de modo que el DAI podría ser coste-efectivo en pacientes tipo MADIT [37].

Dos estudios compararon la estrategia de implantar el DAI en todos los pacientes con el uso selectivo de DAI en pacientes con un resultado no negativo en la prueba de microalternancia de la onda T (MTWA) [35,46]. Ambos coinciden en que la estratificación del riesgo con MTWA es más coste-efectivo que la implantación del DAI a todos los pacientes, aunque en uno de los estudios se concluye que ninguna de las dos estrategias es eficiente ya que las RCEI son superiores a los 100.000 \$ por AVAC (varían de 81.504 €/AVAC a 118.709 €/AVAC en euros de 2011) [46].

Por último, Caro et al. [42] y Deniz et al. [45], realizaron sendos análisis coste-beneficio, tipo de análisis poco frecuente en economía de la salud, comparando DAI con amiodarona. Estos autores aproximaron el valor monetario de una vida salvada mediante la disposición a pagar por salvar una vida según sus respectivas sociedades. Según los resultados obtenidos por el primer estudio, los beneficios en salud ganados son más de cinco veces más valiosos que la cantidad neta que tiene que ser invertida (ratio de 0,17 en Reino Unido y 0,14 en Francia) [42]. En el segundo de los estudios se concluyó que, para los canadienses, los beneficios en salud ganados son más de 20 veces más valiosos que la cantidad neta a invertir [45]. Por lo tanto, ambos estudios concluyen que vale la pena invertir en el DAI como alternativa a la amiodarona (resultados no mostrados en tablas).

Tabla 9. Calidad de las evaluaciones económicas de prevención primaria

Pregunta (Drummond et al.)		Mushlin 1998	Sanders 2001	Chen 2004	Al-Khatib 2005	Sanders 2005	Chan 2006	Mark 2006	Zwanziger 2006	Caro 2007	Neyt 2008	Cowie 2009	Deniz 2009	Filion 2009	Ribeiro 2010*	Sanders 2010	Alcaraz 2011	Gandjour 2011
1	¿Hay una pregunta expresada y definida de forma adecuada?	S	P	S	S	P	P	S	S	S	P	P	P	P	S	S	S	S
2	¿Se proporciona una descripción exhaustiva de las alternativas?	N	N	P	N	N	P	S	N	P	P	P	P	P	N	P	P	N
3	¿Hay pruebas de que se ha demostrado la efectividad de los programas?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4	¿Están identificados claramente todos los costes y beneficios relevantes de cada una de las alternativas?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	P	P	S
5	¿Se han medido exactamente los costes y los beneficios en unidades apropiadas?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6	¿Es aceptable la valoración de costes y de beneficios?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
7	¿Se ajustaron los costes y beneficios respecto a la distribución temporal?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	¿Se realizó un análisis incremental de los costes y beneficios de las distintas alternativas?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9	¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10	¿Incluyen la presentación y la discusión del estudio todos los elementos de interés para los usuarios?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Interpretación de las respuestas: S: Sí alcanzado; P: Parcialmente alcanzado; N: No o no se da información; *Ribeiro et al. Value in Health. 2010 [47] y Ribeiro et al. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2010 [48], son dos publicaciones correspondientes al mismo estudio. Notas: La calidad metodológica de Sanders 2004 [33] no fue valorada puesto que no se dispuso del artículo original. Artículos ordenados cronológicamente según fecha de publicación.

Tabla 10. Evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica

Estudio	País	Financiación	Diseño	Alternativas en comparación	Población	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos
Mushlin 1998 [31]	EE.UU.	CPI/Guidant Corporation	ACE ECA (MADIT)	DAI TMC (amiodarona principalmente)	IM previo, FE≤0,35, TV no sostenida y TV sostenida inducible	Sistema sanitario	4 años	3% costes y beneficios	AV	CD sanitarios
Sanders 2001 [32]	EE.UU.	Agency for Health Care Policy and Research	ACE y ACU Modelo Markov	DAI Amiodarona No tratamiento*	IM previo sin TV sostenida	Social según los autores	Toda la vida del paciente	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios CD no sanitarios
Sanders 2004** [33]	EE.UU.	No se indica	ACE y ACU Modelo Markov	DAI TMC	IM previo, FE≤0,3	Social según los autores	Toda la vida del paciente	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios CD no sanitarios
Al-Khatib 2005 [34]	EE.UU.	Guidant Corporation	ACE y ACU Modelo de supervivencia	DAI TMC	IM previo y FE≤0,3	Social según los autores	Toda la vida del paciente	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios
Chan 2006 [35]	EE.UU.	Ninguna	ACE y ACU Modelo Markov	DAI para todos TMC para todos DAI para selección de pacientes en función de la prueba MTWA	Cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda con FE≤0,3	Social según los autores	Toda la vida del paciente	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios
Zwanziger 2006 [36]	EE.UU.	Guidant Corporation	ACE ECA (MADIT II)	DAI TMC	IM previo y FE≤0,3	Social según los autores	3,5 años	3% costes y beneficios	AV	CD sanitarios CD no sanitarios

ACE: Análisis coste-efectividad; ACU: Análisis coste-utilidad; AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; CD: Costes directos; DAI: Desfibrilador automático implantable; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: Infarto de miocardio; MTWA: Microalternancia de la onda T; NYHA: New York Heart Association; TMC: Tratamiento médico convencional; TV: Taquicardia ventricular.

*Resultados no extraídos

**Datos extraídos a partir del resumen de la base de datos NHS EED ya que no se pudo obtener el informe original.

Nota: Artículos ordenados cronológicamente según fecha de publicación.

Tabla 10. Evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica (continuación)

Estudio	País	Financiación	Diseño	Alternativas en comparación	Población	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos
Alcaraz 2011 [37]	Argentina	Ninguna	ACE y ACU Modelo Markov	DAI TMC	MADIT: IM, TV no sostenida asintomática, $FE \leq 0,35$ y clase funcional NYHA I-III, TV sostenida inducible MADIT II: IM previo y $FE \leq 0,30$	Sistema sanitario público Sistema de seguridad social Sistema privado	Toda la vida del paciente	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios
Gandjour 2011 [38]	Alemania	No se indica	ACE y ACU Modelo Markov	DAI + TMC TMC	MADIT II: IM previo y $FE \leq 0,30$	Seguro de Salud Estatutario Alemán (SHI)	Toda la vida del paciente	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios

Tabla 11. Evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica y no isquémica

Estudio	País	Financiación	Diseño	Alternativas en comparación	Población	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos
Chen 2004 [39]	EE.UU.	Ninguna	ACU Modelo (árbol decisión)	DAI TMC	ICC, clase funcional NYHA II-III	Social	Toda la vida del paciente	3% costes y beneficios	AVAC	CD sanitarios Costes indirectos
Sanders 2005 [40]	EE.UU.	Blue Cross Blue Shield Association Technology Evaluation Center; Department of Veterans Affairs; Agency for Healthcare Research and Quality	ACE y ACU Modelo Markov	DAI TMC	Varias poblaciones según ECA (MADIT, CABG-Patch, MUSTT, MADIT II, DEFINITE, DINAMIT, SCD-HeFT)	Social según los autores	Toda la vida del paciente	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios
Mark 2006 [41]	EE.UU.	National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health	ACE y ACU ECA (SCD-HeFT)	DAI Placebo / TMC	Insuficiencia cardíaca crónica, clase funcional NYHA II-III, FE $\leq$ 0,35	Social según los autores	5 años	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios
Caro 2007 [42]	Francia Reino Unido	Medtronic	ACB Modelo (SED)	DAI Amiodarona	Véase ECA SCD-HeFT. Clase funcional NYHA II-III, FE $\leq$ 0,35	Sistema sanitario	5 años	Francia: 3% Reino Unido: 3,5%	Beneficio en € (valor monetario de una vida salvada según DAP)	CD sanitarios
Neyt 2008 [43]	Bélgica	Ninguna	ACE y ACU Modelo Markov	DAI + TMC TMC	Paciente tipo del ECA SCD-HeFT (Insuficiencia cardíaca crónica y cardiopatía isquémica o no)	Sistema de seguro sanitario	Toda la vida del paciente	3% costes y 1,5% beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios

ACB: Análisis coste-beneficio; ACE: Análisis coste-efectividad; ACU: Análisis coste-utilidad; AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; CD: Costes directos; DAI: Desfibrilador automático implantable; DAP: Disposición a pagar; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; IM: Infarto de miocardio; MTWA: Microalternancia de la onda T; NYHA: New York Heart Association; SED: Simulación de eventos discretos; TMC: Tratamiento médico convencional.

*El estudio de Ribeiro 2010 fue publicado con datos complementarios en dos publicaciones en el mismo año: Value in Health y Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Nota: Estudios que incluyen explícitamente pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica o que no lo indican. Artículos ordenados cronológicamente según fecha de publicación.

Tabla 11. Evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica y no isquémica (continuación)

Estudio	Estudio	Estudio	Estudio	Estudio	Estudio	Estudio	Estudio	Estudio	Estudio	Estudio
Cowie 2009 [44]	Bélgica	Medtronic	ACE y ACU Modelo Markov	DAI + TMC TMC	Insuficiencia cardiaca crónica, clase funcional NYHA II-III, o IM previo con o sin insuficiencia cardiaca. FE≤0,35	Sistema sanitario	Toda la vida del paciente	3% costes y 1,5% beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios
Deniz 2009 [45]	Canadá	Medtronic	ACB Modelo (SED)	DAI Amiodarona	Insuficiencia cardiaca leve a moderada (clase funcional NYHA II-III) y FE≤0,35	Sistema sanitario	5 años	3% costes y beneficios	Beneficio en € (valor monetario de una vida salvada según DAP)	CD sanitarios
Filion 2009 [46]	Canadá	Ninguna	ACE y ACU Modelo Markov	DAI para todos TMC para todos DAI selectivo según MTWA	Disfunción ventricular izquierda grave	Sistema sanitario	10 años	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios
Ribeiro 2010* [47,48]	Brasil	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	ACE y ACU Modelo Markov	DAI + TMC TMC	Insuficiencia cardiaca crónica, clase funcional NYHA II-III, FE≤0,35, 60 años	Sistema sanitario público Sistema privado	20 años	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios
Sanders 2010 [49]	EE.UU.	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	ACE y ACU Modelo Markov	DAI TMC	≥65 años; disfunción ventricular izquierda	Social según los autores	Toda la vida del paciente	3% costes y beneficios	AV y AVAC	CD sanitarios

Tabla 12. Resultados de las evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica

Estudio	Moneda y año	Comparación		RCEI principales	Conversión a \$ 2011	Conversión a € 2011
Mushlin 1998 [31]	\$ EE.UU. 1995	DAI vs TMC		27.000 \$/AV	37.506,53 \$/AV	28.467,45 €/AV
Sanders 2001 [32]	\$ EE.UU. 1999	DAI vs amiodarona	FE≤0,3	63.300 \$/AV 71.800 \$/AVAC	82.628,28 \$/AV 93.723,71 \$/AVAC	62.714,87 €/AV 71.136,29 €/AVAC
			FE=0,31-0,4	173.400 \$/AV 195.700 \$/AVAC	226.346,67 \$/AV 255.455,85 \$/AVAC	171.797,12 €/AV 193.890,99 €/AVAC
Sanders 2004 [33]	\$ EE.UU. 2003	DAI vs TMC		36.700 \$/AV 50.900 \$/AVAC	44.195,17 \$/AV 61.295,20 \$/AVAC	33.544,13 €/AV 46.523,06 €/AVAC
Al-Khatib 2005 [34]	\$ EE.UU. 2002	DAI vs TMC		50.500 \$/AV 57.300 \$/AVAC	62.092,50 \$/AV 70.453,47 \$/AVAC	47.128,21 €/AV 53.474,18 €/AVAC
Sanders 2005 [40]	\$ EE.UU. 2005	DAI vs TMC	MADIT	25.300 \$/AV 34.900 \$/AVAC	28.680,08 \$/AV 39.562,64 \$/AVAC	21.768,18 €/AV 30.028,04 €/AVAC
			CABG-Patch	DAI dominado por TMC		
			MADIT II	39.000 \$/AV 54.100 \$/AVAC	44.210,40 \$/AV 61.327,76 \$/AVAC	33.555,69 €/AV 46.547,77 €/AVAC
			DINAMIT	DAI dominado por TMC		
Chan 2006 [35]	\$ EE.UU. 2004	DAI vs TMC		55.800 \$/AVAC	65.355,40 \$/AVAC	49.604,75 €/AVAC
		DAI vs DAI selectivo		88.700 \$/AVAC	103.889,32 \$/AVAC	78.852,00 €/AVAC
Zwanziger 2006 [36]	\$ EE.UU. 2001	DAI vs TMC		235.000 \$/AV	293.623,73 \$/AV	222.860,41 €/AV

ARS: Peso argentino; AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; DAI: Desfibrilador automático implantable; FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; TMC: Tratamiento médico convencional.

Nota: Artículos ordenados cronológicamente según fecha de publicación.

Tabla 12. Resultados de las evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica (continuación)

Estudio	Moneda y año	Comparación			RCEI principales	Conversión a \$ 2011	Conversión a € 2011
Sanders 2010 [49]	\$ EE.UU. 2009	DAI vs TMC	≥65 años	MADIT	26.661 \$/AV 37.031 \$/AVAC	27.543,48 \$/AV 38.256,73 \$/AVAC	20.905,50 €/AV 29.036,86 €/AVAC
				MADIT II	35.425 \$/AV 49.297 \$/AVAC	36.597,57 \$/AV 50.928,73 \$/AVAV	27.777,55 €/AV 38.654,91 €/AVAC
			≥75 años	MADIT	28.200 \$/AV 39.564 \$/AVAC	29.133,42 \$/AV 40.873,57 \$/AVAC	22.112,27 €/AV 31.023,04 €/AVAC
				MADIT II	37.799 \$/AV 53.046 \$/AVAC	39.050,15 \$/AV 54.801,82 \$/AVAC	29.639,06 €/AV 41.594,58 €/AVAC
Alcaraz 2011 [37]	Peso argentino (ARS) 2009	DAI vs TMC	Sistema sanitario público	MADIT	31.806 ARS/AV 36.377 ARS/AVAC	16.741,95 \$/AV 19.148,02 \$/AVAC	12.707,14 €/AV 14.533,35 €/AVAC
				MADIT II	64.735 ARS/AV 74.537 ARS/AVAC	34.075,03 \$/AV 39.234,57 \$/AVAC	25.862,94 €/AV 29.779,04 €/AVAC
			Sistema seguridad social	MADIT	34.907 ARS/AV 39.941 ARS/AVAC	18.374,25 \$/AV 21.024,03 \$/AVAC	13.946,05 €/AV 15.957,24 €/AVAC
				MADIT II	69.190 ARS/AV 79.772 ARS/AVAC	36.420,04 \$/AV 41.990,16 \$/AVAC	27.642,81 €/AV 31.870,53 €/AVAC
			Sistema privado	MADIT	37.559 ARS/AV 42.975 ARS/AVAC	19.770,20 \$/AV 22.621,06 \$/AVAC	15.005,58 €/AV 17.169,38 €/AVAC
				MADIT II	73.753 ARS/AV 85.032 ARS/AVAC	38.821,89 \$/AV 44.758,90 \$/AVAC	29.465,82 €/AV 33.972,01 €/AVAC
Gandjour 2011 [38]	€ 2009	DAI vs TMC			33.105 €/AV 44.736 €/AVAC	40.461,49 \$/AV 54.677,09 \$/AVAC	30.710,27 €/AV 41.499,91 €/AVAC

Tabla 13. Resultados de las evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica y no isquémica

Estudio	Moneda y año	Comparación		RCEI principales	Conversión a \$ 2011	Conversión a € 2011
Chen 2004 [39]	\$ EE.UU. 2002	DAI vs TMC		97.861 \$/AVAC	120.325,43 \$/AVAC	91.327,00 €/AVAC
Sanders 2005 [40]	\$ EE.UU. 2005	DAI vs TMC	SCD-HeFT	50.700 \$/AV 70.200 \$/AVAC	57.473,52 \$/AV 79.578,72 \$/AVAC	43.622,40 €/AV 60.400,25 €/AVAC
			DEFINITE	36.800 \$/AV 51.300 \$/AVAC	41.716,48 \$/AV 58.153,68 \$/AVAC	31.662,81 €/AV 44.138,64 €/AVAC
Mark 2006 [41]	\$ EE.UU. 2003	DAI vs placebo / TMC		38.389 \$/AV 41.530 \$/AVAC	46.229,11 \$/AV 50.011,59 \$/AVAC	35.087,89 €/AV 37.958,79 €/AVAC
Neyt 2008 [43]	€ 2005	DAI + TMC vs TMC		59.989 €/AV 71.428 €/AVAC	75.644,13 \$/AV 90.068,33 \$/AVAC	57.413,89 €/AV 68.361,86€/AVAC
Cowie 2009 [44]	€ 2006	DAI + TMC vs TMC		24.751 €/AV 29.530 €/AVAC	30.510,67 \$/AV 36.401,77 \$/AVAC	23.157,60 €/AV 27.628,94 €/AVAC
Filion 2009 [46]	\$ Canadá (CAD) 2007	DAI vs TMC		91.100 CAD/AV 121.800 CAD/AVAC	80.316,70 \$/AV 107.382,81 \$/AVAC	60.960,38 €/AV 81.503,55 €/AVAC
		DAI vs DAI selectivo		133.300 CAD/AV 177.400 CAD/AVAC	117.521,58 \$/AV 156.401,57 \$/AVAC	89.198,88 €/AV 118.708,79 €/AVAC
Ribeiro 2010* [47,48]	Reales brasileños (BRL) 2007**	DAI + TMC vs TMC	Sistema sanitario público	60.121 BRL/AV 68.318 BRL/AVAC	44.751,70 \$/AV 50.853,23 \$/AVAC	33.966,54 €/AV 38.597,60 €/AVAC
			Sistema sanitario privado	80.029 BRL/AV 90.942 BRL/AVAC	59.570,43 \$/AV 67.693,64 \$/AVAC	45.213,96 €/AV 51.379,47 €/AVAC

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; BRL: Real brasileño; CAD: Dólar canadiense; DAI: Desfibrilador automático implantable; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; TMC: Tratamiento médico convencional.

*El estudio de Ribeiro 2010 fue publicado con datos complementarios en dos publicaciones en el mismo año: Value in Health y Archivos Brasileiros de Cardiologia. En el artículo de Value in Health se indican los costes en reales y dólares mientras que en el artículo de Archivos Brasileiros de Cardiologia sólo se indican en reales.

Nota: Artículos ordenados cronológicamente según fecha de publicación.

Tabla 13. Resultados de las evaluaciones económicas sobre prevención primaria de la muerte súbita: Cardiopatía isquémica y no isquémica (continuación)

Estudio	Moneda y año	Comparación			RCEI principales	Conversión a \$ 2011	Conversión a € 2011
Sanders 2010 [49]	\$ EE.UU 2009	DAI vs TMC	≥65 años	SCD-HeFT	96.666 \$/AV 138.458 \$/AVAC	99.865,65 \$/AV 143.040,96 \$/AVAC	75.798,03 €/AV 108.568,09 €/AVAC
				DEFINITE	42.071 \$/AV 58.675 \$/AVAC	43.463,55 \$/AV 60.617,14 \$/AVAC	32.988,84 €/AV 46.008,41 €/AVAC
			≥75 años	SCD-HeFT	107.208 \$/AV 150.421 \$/AVAC	110.756,59 \$/AV 155.399,94 \$/AVAC	84.064,25 €/AV 117.948,55 €/AVAC
				DEFINITE	44.746 \$/AV 62.820 \$/AVAC	46.227,09 \$/AV 64.899,34 \$/AVAC	35.086,36 €/AV 49.258,60 €/AVAC

V. Evaluación económica del DAI en prevención primaria en España: Metodología

Se realizó una evaluación económica completa 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 dos análisis distinguiendo entre pacientes con insuficiencia cardiaca debida a cardiopatía isquémica y pacientes con insuficiencia cardiaca debida a cardiopatía no isquémica. Complementariamente, se realizó un subanálisis dentro del grupo de pacientes con cardiopatía isquémica, diferenciando según se tratara de pacientes tipo MADIT [15] o MADIT II [18], es decir, con características similares a las de los pacientes incluidos en cada uno de estos dos ensayos clínicos. El ensayo MADIT incluyó pacientes con antecedentes de IM, $FE \leq 0,35$, TV no sostenida en estudio Holter y TV sostenida inducible en estudio electrofisiológico, no suprimible con procainamida. Por su parte, el estudio MADIT II tomó como criterios principales de inclusión simplemente pacientes con antecedentes de IM y $FE \leq 0,35$.

Se ha utilizado un modelo de Markov por ser el que mejor representa el curso de enfermedades crónicas en las que pueden recurrir determinados estados de salud, como sucede en pacientes con insuficiencia cardiaca.

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, sólo se incluyen en el análisis costes directos sanitarios.

Se realizó un análisis coste-efectividad (ACE) en el que se tomó como medida de resultado los años de vida ganados (AV) y 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 [57].

Ecuación 3. Ratio coste-efectividad incremental

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

Los costes (expresados en € de 2011) 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% [57,58]. 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 programa informático TreeAge Pro 2009 Healthcare (TreeAge Software, Inc., EE.UU.). Las representaciones gráficas se realizaron con la ayuda del programa Microsoft Excel.

V.1. Sujetos de estudio

Se partió de una cohorte hipotética de pacientes de 60 años de edad, con insuficiencia cardiaca crónica, clase funcional NYHA II o III y FE <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 implantación de DAI o recambio en 2008 fue $61,7 \pm 12$ años ($61,4 \pm 12$ años si solo se consideran primoimplantes) [59]. Además, los ECA que han servido como base para la efectividad del modelo incluyeron pacientes con edades medias entre 52 y 65 años (véase Tabla 3).

V.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. Los pacientes con insuficiencia cardiaca y

DAI reciben también 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), digitálicos, estatinas, antiagregantes y antiarrítmicos. El TMC para los pacientes con cardiopatía no isquémica es igual al descrito para cardiopatía isquémica exceptuando las estatinas y los antiagregantes.

Los pacientes en la rama TMC recibieron los mismos medicamentos que los pacientes con DAI. En el modelo suponemos que el tratamiento farmacológico es indicado y supervisado por cardiólogos.

V.3. Descripción general 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 5). A partir de ahí, se representa el curso de la enfermedad con ciclos mensuales con sus distintos estados:

- “bien” con DAI+TMC o TMC;
- “complicaciones relacionadas con el DAI”, que pueden ser:
 - “infección” relacionada con el DAI,
 - “disfunción” del DAI (mal funcionamiento del dispositivo por desplazamiento o rotura del electrodo, fallo del generador o alto número de descargas inapropiadas);
- “complicaciones no relacionadas con el DAI” y que suponen un agravamiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca y su consiguiente ingreso hospitalario, tanto para pacientes con DAI+TMC como TMC solo.
- “discontinuación del DAI” por diversos motivos (infección, fin de la vida útil o enfermedad terminal) y sus estados derivados similares a los de la rama TMC;
- “muerte por causa arrítmica” o “muerte por otra 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”, “hospitalizaciones debidas a la insuficiencia cardíaca”, pueden permanecer en el estado “bien” otro ciclo más, pueden discontinuar por motivos diversos, o transitar al estado absorbente “muerte”. Los pacientes que inician el modelo con únicamente TMC podrán

permanecer en el estado “bien”, tener “hospitalizaciones debidas a la insuficiencia cardiaca” 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.
- Si el paciente discontinúa el tratamiento con DAI, continuará bajo TMC siendo los estados de salud y probabilidades similares a los descritos en la rama TMC.
- Se ha supuesto que las complicaciones del DAI se solucionan reprogramando el dispositivo en consulta ambulatoria (en el caso de alto número de descargas inapropiadas) o con reintervención 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.
- El estado “muerte” es absorbente, una vez se entra en él ya no se puede salir. Se ha tomado muerte por todas las causas como medida de resultado principal, pero también se ha diferenciado muerte causada por arritmia ya que es una de las medidas de resultado secundarias, diferenciando entre dos estados de muerte: “muerte por arritmia” y “muerte por otras causas”.

Figura 5. Esqueleto del modelo

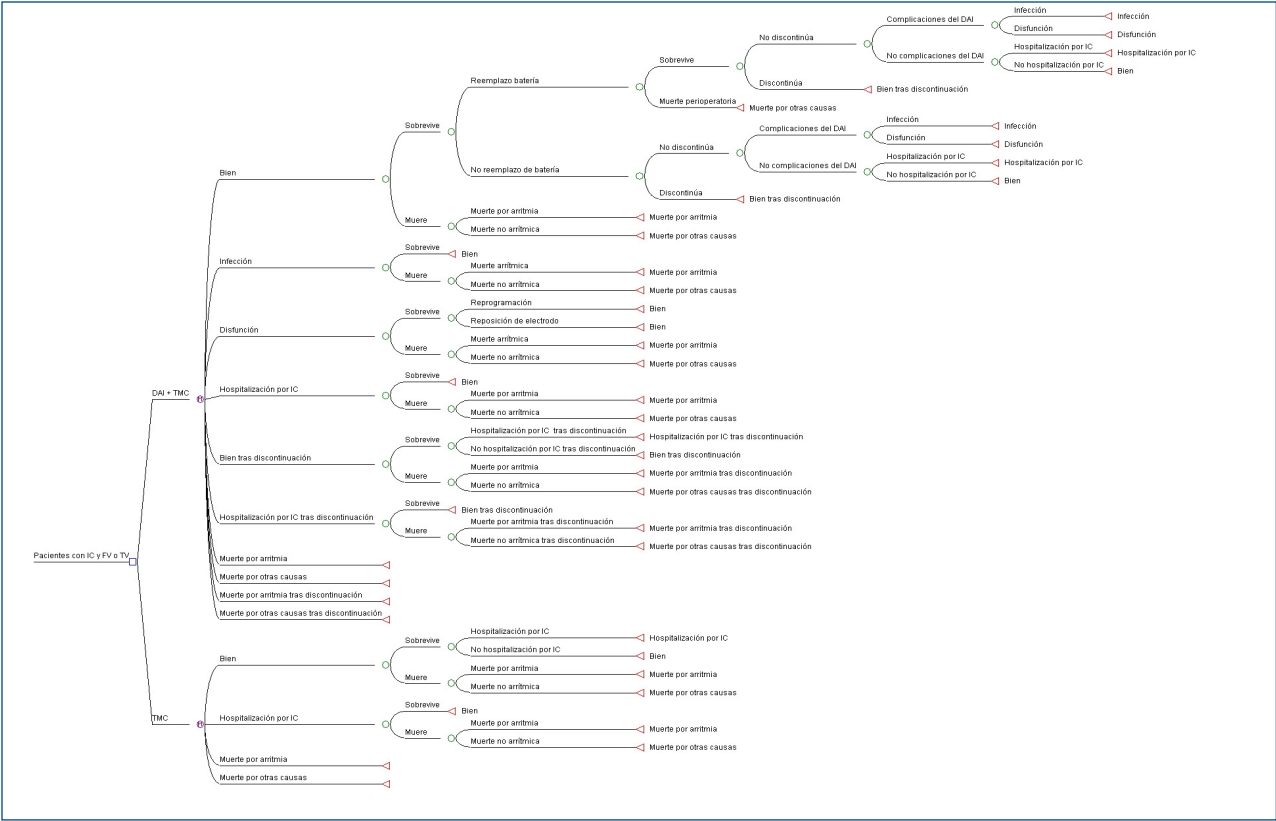
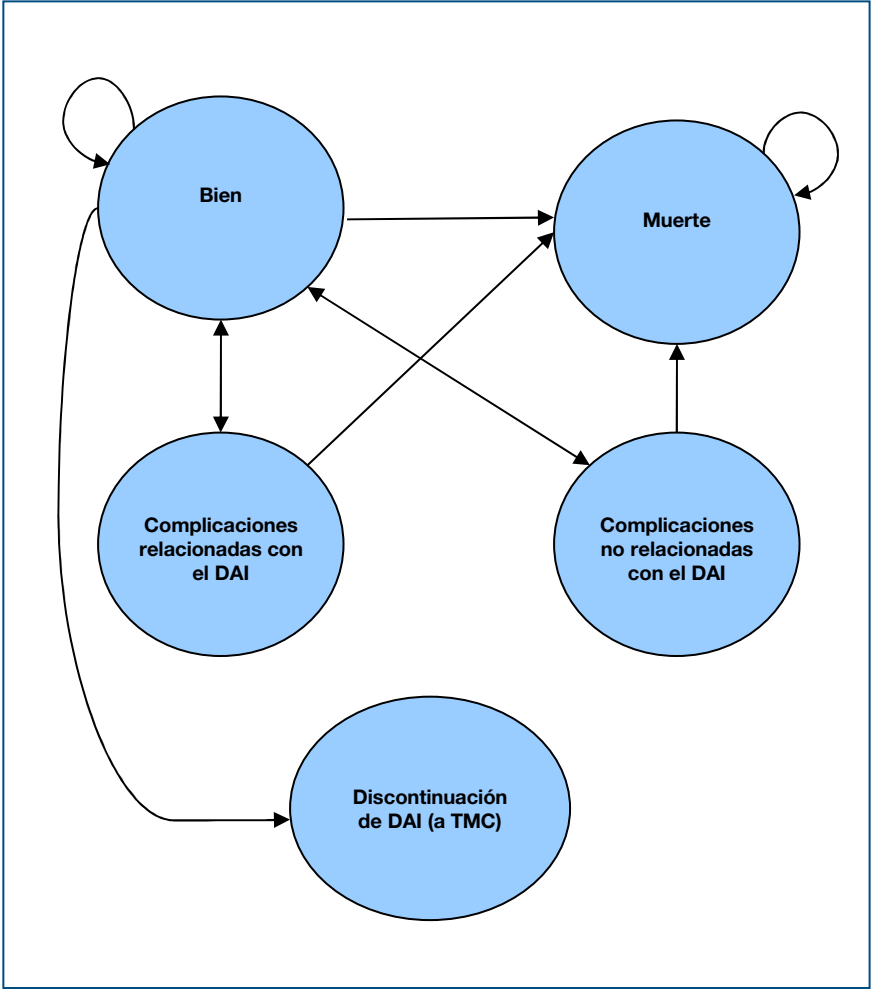


Figura 6. Representación visual de los estados de salud y transiciones entre estados



V.4. Probabilidades de transición

La revisión sistemática de la eficacia (véase apartado IV.1) permitió identificar 9 ECA en los que se comparaba DAI+TMC versus TMC, de los cuales 5 se centraban en pacientes con cardiopatía isquémica [15,16,18,20,23], 3 en cardiopatía no isquémica [17,19,21], y 1 en ambos tipos de pacientes [22]. Los principales parámetros del modelo, mortalidad por todas las causas y mortalidad por arritmia, fueron estimados basándonos en el meta-análisis realizado de los mencionados ECA (véase apartado IV.2). Para el subanálisis realizado dentro del grupo de cardiopatía isquémica, se obtuvieron las probabilidades de muerte de los ensayos MADIT [15] y MADIT II [18]. El resto de parámetros, tanto para el caso base como para el análisis de sensibilidad, se obtuvieron de estos ensayos, de la literatura obtenida tras la realización de una búsqueda cuasi-sistemática que permitió identificar otros estudios relevantes y de la opinión de expertos.

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 4) y de probabilidades a tasas (Ecuación 5) descritas en la literatura [60]:

Ecuación 4. Cálculo de probabilidades (p) a partir de tasas (r) para un tiempo (t)

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

Ecuación 5. Cálculo de tasas (r) a partir de probabilidades (p) para un tiempo (t)

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

V.4.1. Mortalidad

Las probabilidades basales de transición a “muerte por todas las causas” se recogen en la tabla 14 a continuación. Es importante destacar que la medida principal de resultado es “muerte por todas las causas” y que la distinción entre “muerte por arritmia” y “muerte por otra causa” es secundaria.

Tabla 14. Probabilidad basal de transición a muerte				
	Cardiopatía Isquémica		Cardiopatía No Isquémica	
	DAI+TMC	TMC	DAI+TMC	TMC
Número de sujetos	1268	1044	728	729
Número de muertes por todas las causas	240	297	109	147
Probabilidad mensual*: Muertes totales / Total reclutados	0,007351636	0,011048834	0,00408634	0,00568793
Proporción de muertes por arritmia sobre el total de muertes**	0,1624	0,3515	0,1624	0,3515
	MADIT		MADIT II	
	DAI+TMC	TMC	DAI+TMC	TMC
Probabilidad mensual: Muertes totales / Total reclutados	0,0063	0,0179	0,0076	0,0110
Proporción de muertes por arritmia sobre el total de muertes	0,2	0,33	0,0381	0,1031
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 a probabilidad mensual mediante las Ecuaciones 4 y 5.				
**Proporción obtenida del pool de todos los ensayos, cardiopatía isquémica y no isquémica conjuntamente.				

La probabilidad de mortalidad total (por todas las causas) obtenida del pool de los ECA para cada tipo de cardiopatía (isquémica y no isquémica) basado en el meta-análisis (véase apartado IV.2), ha sido ajustada a su vez por la edad del paciente en función de las tablas de mortalidad por todas las causas de la población española publicadas para el año 2009 por el Instituto Nacional de Estadística [2]. En este ajuste se ha aplicado a la tasa de mortalidad obtenida del meta-análisis de los ECA, 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 nuestro modelo (60 años). En el subanálisis dentro del grupo de cardiopatía isquémica, la probabilidad de muerte total de los ensayos MADIT [15] y MADIT II [18] también ha sido ajustada por la edad de la misma manera. Las probabilidades de muerte total para ambas ramas ajustadas por edad se muestran gráficamente en las figuras 7 y 8 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 7. Probabilidad mensual de muerte por todas las causas en pacientes con Cardiopatía Isquémica

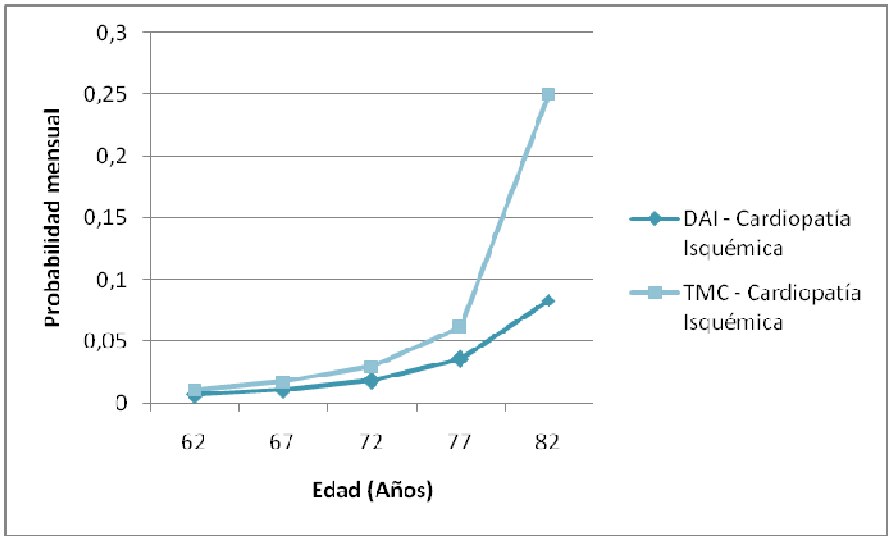
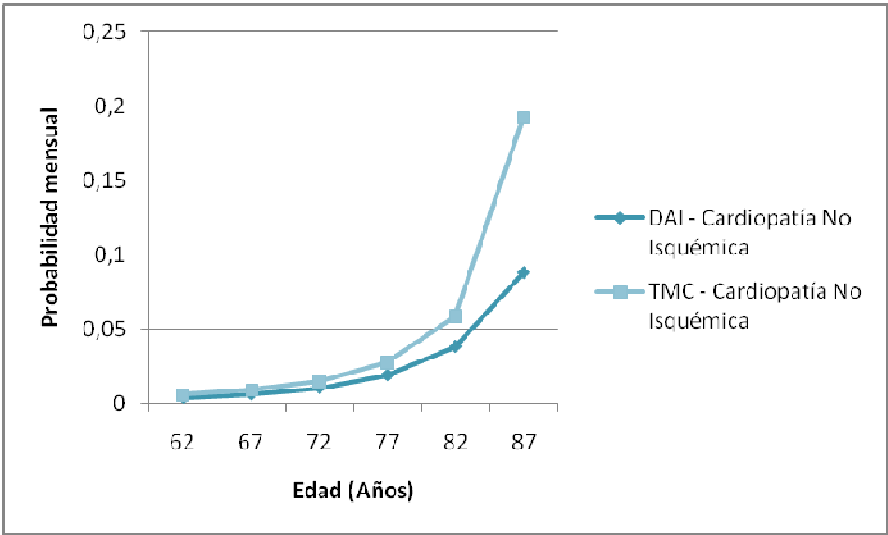


Figura 8. Probabilidad mensual de muerte por todas las causas en pacientes con Cardiopatía No Isquémica



V.4.2. Complicaciones

V.4.2.1. Complicaciones relacionadas con el DAI

La incidencia de complicaciones del DAI se ha obtenido del pool de los ensayos clínicos en los que se especificaba el número de complicaciones y sus motivos (Tabla 15). Sólo se han tenido en cuenta complicaciones con el DAI derivadas de infecciones y disfunciones, considerando las proporciones de pacientes que sufren cada complicación de los ensayos que lo especificaban (Tabla 15).

Para determinar el tipo de disfunción que sufren los pacientes y sus correspondientes proporciones se ha revisado la literatura sobre complicaciones y específicamente aquellos estudios centrados en las disfunciones del DAI. Finalmente se decidió incluir como principales disfunciones: 1) los problemas relacionados con el electrodo que suponían una intervención quirúrgica para el reemplazo del mismo (rotura del electrodo o aislante) y que conllevaba tratamiento antibiótico como profilaxis; y 2) los problemas relacionados con el mal funcionamiento del DAI que se solucionaban mediante la reprogramación del mismo. Estas proporciones se seleccionaron para ser conservadores a partir del estudio de Kleeman et al. [61]. Dichos parámetros se muestran en la tabla 15 a continuación.

Tabla 15. Probabilidad de transición relacionada con las complicaciones del DAI		
Parámetro	Dato para el caso base	Fuente
De bien a complicación relacionada con el DAI	0,0020 (*)	Pool de ECA (MADIT, MADIT II, CAT, SCD-HeFT, DEFINITE, IRIS)
Proporción de infecciones (sobre el total de complicaciones)	21,28%	Pool de ECA (MADIT, MADIT II, CAT, DEFINITE)
Proporción de reemplazos del electrodo debido a disfunción	68%	Kleeman 2007 [61]
*Probabilidad ajustada al ciclo mensual.		

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 sólo se ha tenido en cuenta dicha probabilidad.

V.4.2.2. Complicaciones no relacionadas con el DAI

Las complicaciones no relacionadas con el DAI están referidas al posible empeoramiento a lo largo de la vida del paciente de los síntomas de la insuficiencia cardíaca y que implican un ingreso hospitalario. Esto ocurre en ambas ramas del modelo no encontrándose diferencias significativas entre grupos de tratamiento [15,41]. Esta probabilidad ha sido derivada y ajustada a ciclos mensuales a partir de datos obtenidos de los estudios de Cleland et al. o Lupón et al. [62,63] para el caso base siendo igual a 0,0135. 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, haciendo uso de otros valores encontrados en la literatura [18,64]. Se ha supuesto que la probabilidad de muerte en este estado es igual a la probabilidad de muerte por todas las causas.

V.4.2.3. Discontinuación del DAI

Cuando el paciente discontinúa el tratamiento con DAI por cualquier motivo, las probabilidades de transición al resto de estados serán similares a las obtenidas para la rama TMC. Los posibles motivos por los que el paciente puede llegar a discontinuar incluyen cualquier tipo de complicación que impida reimplantar el DAI u obligue a desactivarlo, fin de la vida útil del generador y no indicación de reemplazo por la situación clínica del paciente, trasplante de corazón o enfermedad terminal entre otros.

La probabilidad de discontinuar el tratamiento con DAI por cualquier causa ha sido derivada del pool de varios ECA (MADIT, MADIT II, SCD-HeFT, IRIS [15,18,22,23]) y ajustada a ciclos mensuales, resultando igual a 0,0016.

V.5. Utilidades

Para la obtención de las utilidades se ha revisado la literatura sobre CVRS identificada en la revisión sistemática (véase apartado IV.3) y diversos estudios sobre insuficiencia cardíaca identificados mediante una revisión sistemática sobre utilidades en España [5].

Basándonos en nuestras conclusiones sobre la CVRS procedente de los estudios relacionados con los ECA, se ha asumido que no existen

diferencias entre la utilidad de los pacientes portadores del DAI y los pacientes con sólo TMC. Por tanto, la utilidad del paciente sólo 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 [38,46]. 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 [65]. 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 0,8058, 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 et al. 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 [27]. 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 [30]. Asimismo, el estudio español INCA también presenta utilidades similares para pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional NYHA II [66].

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 en curso que ha medido la CVRS en 139 pacientes, ingresados en el hospital, con insuficiencia cardíaca en el que se estiman 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) [67].

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

V.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. La utilización de recursos se obtuvo de varias fuentes bibliográficas y de la opinión de expertos sobre la práctica clínica habitual en España [68-75].

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 cardíacas 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 2 veces al año al cardiólogo para visitas de seguimiento.

Un resumen de los recursos utilizados en el caso base puede verse en el último apartado de la Metodología.

V.6.1. Utilización de recursos en la rama DAI

El tratamiento con DAI implica inicialmente la implantación del dispositivo (primoimplante): 3 días de estancia, dos horas de quirófano, personal (un facultativo, un enfermero y un auxiliar de enfermería) y el dispositivo completo (generador y electrodo). Además, el paciente será tratado con tratamiento profiláctico con antibióticos (teicoplanina 400 mg/día) durante los 3 días de hospitalización.

El dispositivo evaluado en este informe es un DAI monocameral. El seguimiento posterior del dispositivo implica: 2 visitas anuales periódicas al cardiólogo y el recambio del generador por agotamiento de la batería transcurrido un tiempo. Aproximadamente cada 6 o 7 años el generador debe cambiarse en una intervención quirúrgica que será menos costosa que un primoimplante, ya que implica la retirada del generador previo y la implantación de uno nuevo sin que sea necesario cambiar electrodos si su estado es correcto. Por ello, teniendo en cuenta que los pacientes entran en el modelo con una edad media

aproximada de 60 años, se asume que sólo podrán afrontar dos reemplazos a lo largo de su vida.

En cada reemplazo de la batería, el paciente será tratado con tratamiento profiláctico con antibióticos (teicoplanina 400 mg/día) durante los 3 días de hospitalización.

En el caso que presenten complicaciones se ha supuesto el uso de los servicios de urgencias en una ocasión y al menos una visita al cardiólogo. Si la complicación fuera una infección relacionada con el dispositivo, se ha supuesto que la alternativa es siempre extracción del dispositivo, tratamiento con antibióticos y reintervención para implantar un nuevo dispositivo, además de la correspondiente estancia hospitalaria. La estancia hospitalaria se estima en 6 semanas, tiempo durante el cual se produce la extracción, el tratamiento hospitalario con antibióticos y la implantación de un nuevo dispositivo.

El tratamiento con antibióticos incluye vancomicina (30 mg/Kg/día iv en dos dosis durante 6 semanas), gentamicina (3 mg/Kg/día iv en dos o tres dosis durante dos semanas) y rifampicina (1200 mg/día vo en dos dosis durante dos semanas) para pacientes con infecciones graves con endocarditis asociadas; en caso de pacientes menos graves: vancomicina intravenosa (1 gramo cada 12 horas durante 5 días) y ciprofloxacino (500 mg cada 12 horas durante 10 días).

Si la complicación fuera disfunción del dispositivo por rotura del electrodo se volvería a intervenir al paciente. El coste de esta intervención es menor que el coste del implante inicial dado que sólo sería necesario implantar un nuevo electrodo en caso de rotura del electrodo o del aislante. Asimismo, el paciente será tratado con antibióticos (teicoplanina 400 mg/día) durante los 3 días de hospitalización como profilaxis para evitar infecciones. Si la complicación consistiera en disfunción del DAI por un problema de programación que pudiera causar infradetección o sobredetección, bastaría en muchos casos con reprogramar el dispositivo en la consulta del cardiólogo.

Ante un agravamiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca, el paciente será hospitalizado durante aproximadamente 7 días y supondrá un coste asociado directamente a la complicación [72].

El TMC recibido en esta rama es similar al recibido en la rama TMC, y viene especificado en el siguiente apartado V.6.2.

V.6.2. Utilización de recursos en la rama TMC

El TMC asumido en el modelo es similar para ambas ramas. Se ha distinguido entre pacientes con cardiopatía isquémica y pacientes con cardiopatía no isquémica. Para los pacientes con cardiopatía isquémica el TMC consiste en beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), diuréticos (diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio), digitálicos, estatinas, antiagregantes y antiarrítmicos; el TMC para los pacientes con cardiopatía no isquémica es el mismo excluyendo estatinas y antiagregantes (Tabla 16).

Tabla 16. Tratamiento médico convencional

Grupo de medicamento	Porcentaje de uso en pacientes (%)	Medicamento	Dosis (mg/día)
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA			
B-bloqueantes	80	ATENOLOL ALTER EFG (100 MG 30 COMPRIMIDOS)	100
IECA	80	ENALAPRIL BELMAC EFG (20 MG 28 COMPRIMIDOS)	40
ARA II	20	VALSARTAN ALTER EFG (320 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)	160
Diuréticos del asa	80	FUROSEMIDA APOTEX EFG (40 MG 30 COMPRIMIDOS)	80
Diuréticos ahorradores de potasio	20	ESPIRONOLACTONA ALTER EFG (25 MG 50 COMPRIMIDOS)	25
Digitálicos	30	DIGOXINA KERN PHARMA (0,25 MG 500 COMPRIMIDOS)	0,25
Estatinas	80	ATORVASTATINA ABEX EFG (20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)	40
Antiagregantes	90	ADIRO 100 (100 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)	100
Antiarrítmicos	30	TRANGOREX (200 MG 30 COMPRIMIDOS)	200
CARDIOPATÍA NO ISQUÉMICA			
B-bloqueantes	80	ATENOLOL ALTER EFG (100 MG 30 COMPRIMIDOS)	100
IECA	80	ENALAPRIL BELMAC EFG (20 MG 28 COMPRIMIDOS)	40
ARA II	20	VALSARTAN ALTER EFG (320 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)	160
Diuréticos del asa	80	FUROSEMIDA APOTEX EFG (40 MG 30 COMPRIMIDOS)	80
Diuréticos ahorradores de potasio	20	ESPIRONOLACTONA ALTER EFG (25 MG 50 COMPRIMIDOS)	25

Fuente: Supuestos fundamentados en la opinión de un panel de expertos, estadísticas de prescripción del SNS [73], fichas técnicas de los medicamentos [74] y portalfarma.com [76].

Para la elección de los medicamentos se ha consultado con especialistas en cardiología para conocer la práctica clínica habitual en España. También se han considerado los medicamentos más prescritos [74] así como los más baratos 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 variará en el análisis de sensibilidad.

V.6.3. Costes unitarios

Los costes unitarios se obtuvieron de la contabilidad analítica de un hospital público de Canarias, de tarifas y precios públicos [76,77], de la propia industria o alternativamente de la Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud [78] (Tabla 17). Los costes se expresan en euros de 2011 e incluyen IVA (7% para productos sanitarios y 4% para medicamentos). Cuando no se dispuso de costes del año 2011, los costes disponibles fueron ajustados a ese año por la inflación según tasas de variación del Instituto Nacional de Estadística.

Los costes farmacológicos del TMC se tomaron de los precios menores vigentes en 2011 [76]. El coste mensual del tratamiento farmacológico, tomando los porcentajes y dosis mencionados en el apartado anterior (Tabla 16), ascienden a 33,83 € mensuales en el caso de cardiopatía isquémica y a 16,74 € en cardiopatía no isquémica. En la tabla 17 se expresan los costes unitarios mensuales de cada medicamento y su dosis correspondientes sin ajustar por el porcentaje de pacientes susceptible de tomarlos.

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 21.769 €.

Tabla 17. Costes en € de 2011

Coste	€ 2011	Fuente
Generador	17.587	Precio medio de venta en 2011 en España de todas las empresas de tecnologías sanitarias [EUCOMED; comunicación personal]
Electrodo	1.511	
DAI (dispositivo completo; monocameral, un electrodo)	19.098	
Una hora de trabajo de un cirujano / cardiólogo	72,21	Unidad de Gestión Analítica de un hospital público (promedio 2009), actualizado a precios de 2011 por el IPC.
Una hora de trabajo de un enfermero en quirófano	39,79	
Una hora de trabajo de un auxiliar en quirófano	26,23	
Implantación de DAI (primoimplante)	21.769	Estimado a partir de datos EUCOMED y Unidad de Gestión Analítica de un hospital público. Incluye coste de dispositivos y de recursos humanos implicados en los procesos (véase apartado de utilización de recursos).
Coste de la intervención para extracción de DAI (sin estancia)*	210,44	
Intervención quirúrgica para implantar un electrodo	4352,17	
Intervención quirúrgica para implantar un nuevo generador por agotamiento de batería	20.428	
Vancomicina intravenosa (1 gramo)	10,77	Precio menor vigente, consultado en abril de 2012 [76]
Gentamicina (240 mg)	1,74	
Rifampicina (600 mg)	0,6559	
Ciprofloxacino (500 mg)	0,1645	
Teicoplanina (400 mg)	56,76	
Atenolol (100 mg), tratamiento mensual	3,12	Coste mensual estimado a partir del precio menor vigente consultado en marzo de 2012 [76] y de los supuestos de dosis/mes (véase Tabla 16)
Enalapril (40 mg), tratamiento mensual	4,84	
Valsartán (320 mg), tratamiento mensual	17,56	
Furosemida (40 mg), tratamiento mensual	4,5	
Espirinolactona (25 mg), tratamiento mensual	1,7	
Digoxina (0,25 mg), tratamiento mensual	1,02	
Atorvastatina (20 mg), tratamiento mensual	19,74	
Adiro (100 mg), tratamiento mensual	1,45	
Trangorex (200 mg), tratamiento mensual	8,72	
Consulta sucesiva con el cardiólogo	53,17	
Visita a urgencias	209,57	Tarifas públicas [77]

DAI: Desfibrilador automático implantable; IPC: Índice de Precios al Consumo; GRD: Grupo Relacionado de Diagnóstico.

* El coste de la estancia hospitalaria derivada de la extracción del DAI debida a una complicación está contemplado en la correspondiente complicación para evitar duplicidades.

Tabla 17. Costes en € de 2011 (continuación)		
Coste	Coste	Coste
Un día de estancia en el servicio de cardiología	820,15	eSalud [78] (Fuente original: Adaptado del Ministerio de Sanidad y Consumo. (2010). CMBD 2008. http://www.msc.es), actualizado a precios de 2011 por el IPC.
Reprogramación de un DAI en una visita	53,17	Supuesto: Coste de reprogramación = Coste de una visita al cardiólogo
Coste de hospitalización por insuficiencia cardíaca	3399,8	GRD 2008 [72], actualizado a precios de 2011 por el IPC.

V.7. Análisis de sensibilidad

V.7.1. 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. En primer lugar, como ya se indicó, se varió la tasa de descuento del 3% en el caso base a los valores extremos del 0% (sin descuento) y del 5% [58]. Se variaron posteriormente los valores del resto de parámetros para los que había mayor incertidumbre, tomando datos extremos encontrados en la literatura y otros datos basados en supuestos a partir de la consulta con expertos y otras fuentes (Tabla 18). Para variar el coste farmacológico se decidió seleccionar medicamentos de cada grupo con un precio superior a los seleccionados en el caso base, sobre todo para aquellos grupos que tenían más peso representado por el porcentaje de pacientes susceptible de tomarlo. Concretamente se varió el coste del TMC al alza modificando beta-bloqueantes e IECA, y suponiendo el uso de anticoagulantes en lugar de antiagregantes.

V.7.2. 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 todos los parámetros se variaron al mismo tiempo (Tabla 18). 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. Dada la incertidumbre sobre el comportamiento en la realidad de algunas variables de utilización de recursos se optó por una distribución no informativa como la uniforme; este fue el caso de las variables discretas de intervalo más estrecho como número de visitas. 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-efectividad 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 [79,80].

Los intervalos de confianza han sido estimados de manera no paramétrica mediante simulaciones utilizando el método de los percentiles al 95% de confianza [81].

Para el análisis probabilístico se utilizó la tasa de descuento de costes del caso base, 3%.

V.8. Resumen de los parámetros del modelo

La siguiente tabla muestra los valores del caso base y los valores utilizados para los análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, además de sus respectivas fuentes.

Tabla 18. Parámetros del modelo

Parámetro	Caso base		Análisis determinístico		Análisis probabilístico		
	Valor	Fuente	Valores	Fuente	Función	Valores	Fuente
PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN							
RAMA DAI+TMC							
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en cardiopatía isquémica	0,0847	MADIT, MADIT II, SCD-HeFT	-	-	Beta	alfa= 107,3539 beta= 1159,6461	MADIT, MADIT II, SCD-HeFT
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en cardiopatía no isquémica	0,0479	CAT, DEFINITE, SCD-HeFT, AMIOVIRT	-	-	Beta	alfa= 34,8510 beta= 692,1490	CAT, DEFINITE, SCD-HeFT, AMIOVIRT
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en el subgrupo de pacientes tipo MADIT	0,0735	MADIT	-	-	Beta	alfa= 6,9122 beta= 87,0878	MADIT
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en el subgrupo de pacientes tipo MADIT II	0,0875	MADIT II	-	-	Beta	alfa= 64,8244 beta= 676,1756	MADIT II
Muerte por arritmia (sobre todas las muertes)	0,1624	MADIT, CABG-Patch, MADIT II, CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, DINAMIT, SCD-HeFT, IRIS	-	-	Beta	alfa= 101,8376 beta= 525,1624	MADIT, CABG-Patch, MADIT II, CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, DINAMIT, SCD-HeFT, IRIS
Probabilidad de muerte perioperatoria	0,01287	[9]	0	MADIT, MADIT II, CAT, DEFINITE, DINAMIT	Beta	alfa= 514,9871 beta= 39342,0129	[9]
Probabilidad mensual de complicación relacionada con el DAI	0,0020	MADIT, MADIT II, CAT, DEFINITE, SCD-HeFT, IRIS	-	-	Beta	alfa= 4,6852 beta= 2352,3142	MADIT, MADIT II, CAT, DEFINITE, SCD-HeFT, IRIS
Probabilidad de infección (sobre todas las complicaciones)	0,2128	MADIT, MADIT II, CAT, DEFINITE	-	-	Beta	alfa= 9,7872 beta= 36,2128	MADIT, MADIT II, CAT, DEFINITE

Tabla 18. Parámetros del modelo (continuación)

Parámetro	Caso base		Análisis determinístico		Análisis probabilístico		
	Valor	Fuente	Valores	Fuente	Función	Valores	Fuente
Probabilidad de reemplazo del electrodo debido a disfunción (sobre el total de disfunciones)	0,68	[61]	-	-	Beta	alfa= 100,3176 beta= 46,6824	[61]
Probabilidad mensual de discontinuación	0,0014	MADIT, MADIT II, SCD-HeFT, IRIS	-	-	Beta	n = 2081 r = 3	MADIT, MADIT II, SCD-HeFT, IRIS
RAMA TMC							
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en cardiopatía isquémica	0,1245	MADIT, MADIT II, SCD-HeFT	-	-	Beta	alfa= 129,8552 beta= 913,1448	MADIT, MADIT II, SCD-HeFT
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en cardiopatía no isquémica	0,0661	CAT, DEFINITE, SCD-HeFT, AMIOVIRT	-	-	Beta	alfa= 48,1462 beta= 679,8538	CAT, DEFINITE, SCD-HeFT, AMIOVIRT
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en el subgrupo de pacientes tipo MADIT	0,1950	MADIT	-	-	Beta	alfa= 19,4976 beta= 80,5024	MADIT
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en el subgrupo de pacientes tipo MADIT II	0,1240	MADIT II	-	-	Beta	alfa= 60,6224 beta= 428,3776	MADIT II
Muerte por arritmia (sobre todas las muertes)	0,3515	MADIT, CABG-Patch, MADIT II, CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, DINAMIT, SCD-HeFT, IRIS	-	-	Beta	alfa= 250,6485 beta= 462,3515	MADIT, CABG-Patch, MADIT II, CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, DINAMIT, SCD-HeFT, IRIS
UTILIDADES							
Estado muerte	0	Supuesto	-	-	-	-	-

Tabla 18. Parámetros del modelo (continuación)

Parámetro	Caso base		Análisis determinístico		Análisis probabilístico		
	Valor	Fuente	Valores	Fuente	Función	Valores	Fuente
Estado bien	0,75	Supuesto [38,46, 65]	0,60	[27,30,66]	Beta	$\mu = 0,75$ $\sigma = 0,1$	Supuesto [38,46, 65]
Estado infección / Estado disfunción / Estado hospitalización por insuficiencia cardiaca	0,4	[67]	-	-	Beta	$\mu = 0,4$ $\sigma = 0,1$	[67]
UTILIZACIÓN DE RECURSOS							
RAMA DAI+TMC							
Días de ingreso en el hospital por intervención quirúrgica	3	Supuesto [69]	2 5,39	Supuesto [72]	Uniforme	$a = 2$ $b = 4$	Supuesto
Días de ingreso en el hospital debido a infección relacionada con el DAI (tratamiento antibiótico)	42 (6 semanas)	Supuesto de infección con endocarditis basado en opinión de expertos y [71]	15(*) 23	Supuesto de infección menos grave (*) [72]	Gamma	$\mu = 42$ $\sigma = 4$	Supuesto
Frecuencia de reemplazo del generador (cada n° de años)	6,5	[40,44]	4 8 12	Garantía dada por las empresas Estadísticas de la industria (comunicación personal)	-	-	-
Coste del DAI (dispositivo completo; monocameral, un electrodo)	19.098	EUCOMED [comunicación personal]	24.500	Supuesto a partir de contabilidad de costes de un hospital	-	-	-
AMBAS RAMAS							

Tabla 18. Parámetros del modelo (continuación)

Parámetro	Caso base		Análisis determinístico		Análisis probabilístico		
	Valor	Fuente	Valores	Fuente	Función	Valores	Fuente
Probabilidad mensual de hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,0135	[62] [63]	0,0046 0,0269	MADIT II [64]	Beta	alfa= 5,4363 beta= 397,5637	[62]
Coste de hospitalización por insuficiencia cardíaca	3399,8	GRD 2008 [72] (actualizado por el IPC a precios de 2011)	5741,05	Supuesto: 7 días de estancia en el hospital en el servicio de cardiología	-	-	-
Tratamiento farmacológico en cardiopatía isquémica	33,83	Supuesto	44,21	Supuesto**	-	-	-
Tratamiento farmacológico en cardiopatía no isquémica	16,74	Supuesto	26,23	Supuesto***	-	-	-
Número de visitas de seguimiento al cardiólogo al año (programadas)	2	Supuesto [69]			Uniforme	a = 1 b = 3	Supuesto
OTROS							
Descuento (anual)	3%	[58]	0-5%	[58]	-	-	-

DAI: Desfibrilador automático implantable; GRD: Grupo Relacionado de Diagnóstico; n: tamaño de la población; r: número de eventos

* Supuesto de infección menos grave: Análisis bivalente: Al variar los días de estancia por infección (15 días) también se modificó el coste de los antibióticos (vancomicina intravenosa: 1 gr/12 horas durante 5 días, y ciprofloxacino: 500 mg/12 horas durante 10 días)

** Modificación del tratamiento farmacológico en cardiopatía isquémica: beta-bloqueantes (carvedilol 50 mg/día), IECA (captopril 75 mg/día) y anticoagulantes (Sintrom® 4 mg/día).

*** Modificación del tratamiento farmacológico en cardiopatía no isquémica: beta-bloqueantes (carvedilol 50 mg/día) e IECA (captopril 75 mg/día).

VI. Evaluación económica del DAI en prevención primaria en España: Resultados

VI.1. Resultados del caso base

Los resultados del análisis coste-efectividad 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 ECA (véase apartado IV.2) se presentan en las tablas 19 y 20 para pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica respectivamente. En las tablas 21 y 22 se presentan los resultados del caso base para el subanálisis del grupo de pacientes con cardiopatía isquémica que toma como resultado la mortalidad por todas las causas de los ensayos MADIT [15] y MADIT II [18]. 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 tanto en AV como en AVAC, favorece en todos los casos al DAI+TMC. Sin embargo, las ganancias en salud no son suficientes para compensar el coste incremental que supone la introducción del DAI+TMC teniendo en cuenta un umbral de 30.000 € por AVAC. El coste (coste directo sanitario, puesto que la perspectiva es la del SNS) es mucho mayor en la alternativa DAI+TMC que en la alternativa TMC. La diferencia entre las alternativas tanto en términos de costes como de efectividad es mayor en pacientes con cardiopatía isquémica (Tabla 19) que en pacientes con cardiopatía no isquémica (Tabla 20). Dentro de los pacientes con cardiopatía isquémica, la diferencia de costes y efectividad entre alternativas es mayor en el caso de pacientes tipo MADIT que en pacientes tipo MADIT II (Tablas 21 y 22).

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 AV o AVAC adicional conseguido con DAI+TMC en comparación con TMC. Según los resultados obtenidos en pacientes con cardiopatía isquémica, obtener un AV adicional cuesta 28.424 € más con DAI+TMC en comparación con TMC, y la obtención de un AVAC adicional cuesta 38.371 € más con

DAI+TMC (Tabla 19). Para pacientes con cardiopatía no isquémica la RCEI aumenta de manera que un AV adicional cuesta 38.894 € más con DAI+TMC que con TMC, y un AVAC adicional cuesta 52.694 € más con DAI+TMC que con TMC (Tabla 20).

Sin embargo, los resultados varían notablemente cuando realizamos el subanálisis dentro del grupo de pacientes con cardiopatía isquémica. Con este tipo de análisis se ha intentado estratificar a los pacientes según la posibilidad de beneficiarse del DAI por sus características, lo que ha supuesto un cambio en los resultados y conclusiones. De esta manera, el DAI+TMC ofrece unas RCEI de 12.385 €/AV y 16.660 €/AVAC en comparación con TMC en pacientes tipo MADIT, es decir, con las características de los pacientes incluidos en ese ensayo (Tabla 21). En el caso de pacientes tipo MADIT II, las RCEI son superiores, 31.240 €/AV y 42.196 €/AVAC, favoreciendo la opción TMC frente a DAI+TMC (Tabla 22).

El coste-efectividad de una alternativa dependerá de la disposición a pagar (DAP) del pagador o financiador por un AVAC (o por un AV) adicional ganado con la intervención objeto de estudio. En general, para una disposición a pagar de 30.000 € por AVAC, umbral comúnmente aceptado en la literatura en España, el tratamiento con DAI+TMC no 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. Para que el DAI fuera una alternativa coste-efectiva en cualquier paciente con cardiopatía isquémica la DAP tendría que ser de 40.000 €/AVAC y en pacientes con cardiopatía no isquémica de 53.000 €/AVAC. Pro subgrupos por el contrario, dentro de los pacientes con cardiopatía isquémica, en pacientes tipo MADIT el DAI sería una alternativa coste-efectiva para una DAP incluso inferior a 30.000 €/AVAC.

Tabla 19. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía isquémica					
	Coste (€ 2011)	AV	AVAC	Coste / AV	Coste / AVAC
DAI+TMC	42.190,68	6,58	4,90	6.407,74	8.607,31
TMC	5.814,29	5,30	3,95	1.096,09	1.470,59
Diferencia (DAI+TMC - TMC)	36.376,39	1,28	0,95	-	-
RCEI (DAI+TMC frente a TMC)	-	-	-	28.424,31	38.370,99
AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = $\Delta\text{Costes} / \Delta\text{Efectividad}$).					

Tabla 20. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía no isquémica

	Coste (€ 2011)	AV	AVAC	Coste / AV	Coste / AVAC
DAI+TMC	48.576,88	8,95	6,67	5.425,18	7.287,23
TMC	7.025,90	7,89	5,88	890,97	1.195,39
Diferencia (DAI+TMC – TMC)	41.550,99	1,07	0,79	-	-
RCEI (DAI+TMC frente a TMC)	-	-	-	38.893,80	52.694,22

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental ($RCEI = \Delta Costes / \Delta Efectividad$).

Tabla 21. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía isquémica tipo MADIT

	Coste (€ 2011)	AV	AVAC	Coste / AV	Coste / AVAC
DAI+TMC	44.079,18	6,96	5,18	6.333,72	8.508,10
TMC	4.089,03	3,73	2,78	1.096,14	1.470,66
Diferencia (DAI+TMC - TMC)	39.990,15	3,23	2,40	-	-
RCEI (DAI+TMC frente a TMC)	-	-	-	12.384,46	16.659,50

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental ($RCEI = \Delta Costes / \Delta Efectividad$).

Tabla 22. Resultados del caso base (descuento de 3%) en pacientes con cardiopatía isquémica tipo MADIT II

	Coste (€ 2011)	AV	AVAC	Coste / AV	Coste / AVAC
DAI+TMC	41.733,87	6,47	4,82	6.450,42	8.664,64
TMC	5.831,97	5,32	3,97	1.096,09	1.470,59
Diferencia (DAI+TMC - TMC)	35.901,90	1,15	0,85	-	-
RCEI (DAI+TMC frente a TMC)	-	-	-	31.239,59	42.195,79

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental ($RCEI = \Delta Costes / \Delta Efectividad$).

El subanálisis de los pacientes con cardiopatía isquémica, estratificando a los pacientes según sean tipo MADIT o MADIT II, ofrece resultados interesantes. Los resultados muestran que el DAI+TMC es una alternativa coste-efectiva para prevención primaria de MSC en pacientes tipo MADIT en España, estando las RCEI por debajo de una DAP de 30.000 € por AVAC (Tabla 21). Por el contrario, si nos centramos en los resultados obtenidos para el tipo de pacientes incluido en el ensayo MADIT II la conclusión no es tan clara. En este caso, las RCEI describen un panorama menos favorable para la alternativa DAI+TMC, siendo

superior a la DAP de 30.000 € por AVAC (Tabla 22). En estos pacientes el DAI+TMC no resultaría una alternativa tan claramente coste-efectiva para prevención primaria de MSC en España.

Al final del horizonte temporal de 40 años todos los pacientes se encontraban en el estado muerte. Tras un análisis de una cohorte hipotética de 1000 pacientes con cardiopatía isquémica en la rama DAI+TMC, 182 personas habían muerto por arritmia y 818 por otras causas. De los pacientes que murieron por arritmia, 43 lo hicieron tras haber discontinuado su tratamiento con DAI y, de los pacientes que murieron por otras causas, 80 habían discontinuado dicho tratamiento.

Un análisis análogo con una cohorte de 1000 pacientes también con cardiopatía isquémica en la rama TMC, revela que al final del horizonte temporal, 352 pacientes habían muerto por arritmia y 648 por otras causas. Por tanto, las muertes por arritmia son mucho menores bajo tratamiento con DAI+TMC en comparación con TMC solamente.

Para los pacientes con cardiopatía no isquémica la conclusión es similar, siendo el número de muertes por arritmia muy inferior en la rama DAI+TMC en comparación con la rama TMC.

Las funciones de supervivencia para ambos tratamientos pueden verse en las figuras 9 y 10 para cardiopatía isquémica y no isquémica respectivamente.

Figura 9. Función de supervivencia en pacientes con Cardiopatía Isquémica

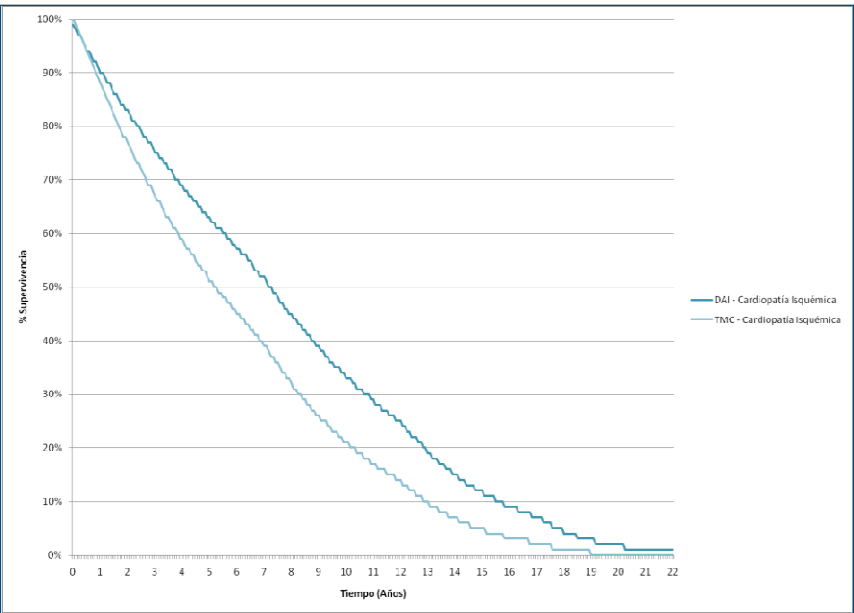
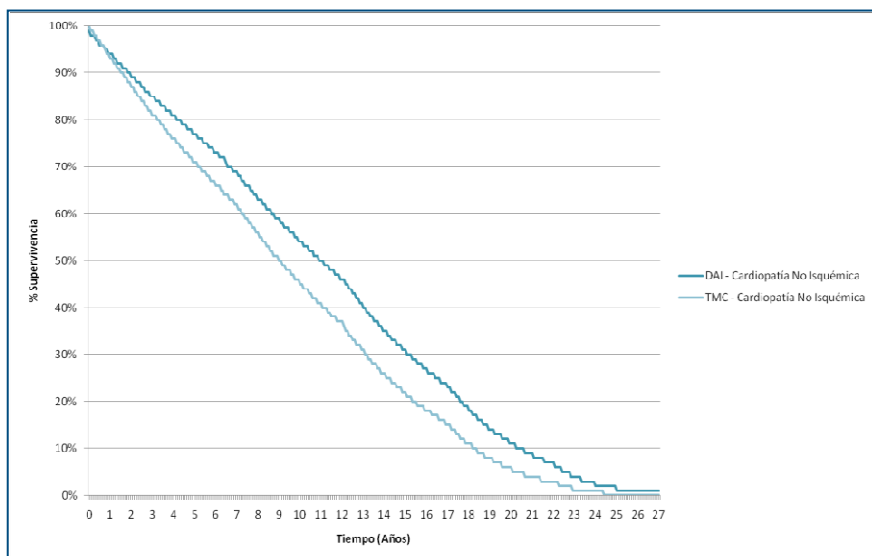


Figura 10. Función de supervivencia en pacientes con Cardiopatía No Isquémica



VI.2. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

El análisis de sensibilidad determinístico sólo se ha aplicado en los modelos de cardiopatía isquémica y no isquémica, no se ha aplicado a los modelos con pacientes tipo MADIT o MADIT II. En primer lugar se modificó la tasa de descuento. Para las tasas de interés del 0% (no aplicar descuento ni a costes ni a beneficios) y 5%, los resultados cambiaron ligeramente pero sin afectar a la conclusión ya indicada para la tasa del 3% anual tanto para cardiopatía isquémica como no isquémica (Tablas 23 y 24).

Tabla 23. Análisis de sensibilidad determinístico: Sin descuento (descuento del 0%) y descuento del 5%. Pacientes con cardiopatía isquémica

	Sin descuento			Descuento del 5%		
	Coste (€ 2011)	AV	AVAC	Coste (€ 2011)	AV	AVAC
DAI+TMC	46.761	7,76	5,78	39.793	5,97	4,44
TMC	6.669	6,09	4,54	5.351	4,88	3,64
Diferencia (DAI+TMC – TMC)	40.092	1,68	1,24	34.442	1,08	0,80
RCEI (DAI+TMC frente a TMC)	-	23.910	32.256	-	31.776	42.915

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = $\Delta\text{Costes} / \Delta\text{Efectividad}$).

Tabla 24. Análisis de sensibilidad determinístico: Sin descuento (descuento del 0%) y descuento del 5%. Pacientes con cardiopatía no isquémica

	Sin descuento			Descuento del 5%		
	Coste (€ 2011)	AV	AVAC	Coste (€ 2011)	AV	AVAC
DAI+TMC	55.700	11,09	8,26	44.956	7,89	5,88
TMC	8.506	9,55	7,12	6.271	7,04	5,25
Diferencia (DAI+TMC – TMC)	47.194	1,54	1,14	38.684	0,85	0,63
RCEI (DAI+TMC frente a TMC)	-	30.612	41.412	-	45.309	61.452

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = $\Delta\text{Costes} / \Delta\text{Efectividad}$).

En el análisis de sensibilidad determinístico cabe destacar que todos los parámetros variados tienen poco efecto sobre el resultado del análisis, es decir, las variaciones en los parámetros ofrecen RCEI superiores a 30.000 €/AVAC, concluyendo por tanto que el modelo es suficientemente robusto (Tabla 25). Solamente en el caso de que la frecuencia de recambio del generador fuese igual (o superior) a 12 años como indica la industria para los dispositivos más modernos [Comunicación personal], el DAI+TMC pasaría a considerarse una alternativa coste-efectiva en pacientes con cardiopatía isquémica para una DAP próxima a 30.000 €/AVAC. Por el contrario, si la frecuencia de recambio del generador del DAI por agotamiento de la batería fuese

solamente de 4 años, las RCEI aumentarían hasta 47.126 €/AVAC en cardiopatía isquémica y 64.311 €/AVAC en cardiopatía no isquémica.

También es notable el efecto de la variación de la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca en estado “bien”. Si la calidad de vida estuviese asociada a una utilidad de 0,60 como sugiere el ECA MADIT II [18] o el estudio español INCA [66] en pacientes en clase funcional NYHA II, las RCEI se verían afectadas aumentando hasta 47.794 y 65.566 €/AVAC para cardiopatía isquémica y no isquémica, respectivamente.

Tabla 25. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Descuento del 3%				
Parámetro	Caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC) en cardiopatía isquémica	RCEI (€/AVAC) en cardiopatía no isquémica
CASO BASE:			38.370,99	52.694,22
PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN				
RAMA DAI+TMC				
Probabilidad de muerte perioperatoria	0,01287	0	35.766,45	45.966,70
Probabilidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,0135	0,0046	37.867,36	52.267,62
		0,0269	39.122,15	53.331,41
UTILIDADES				
Estado bien	0,75	0,6	47.793,70	65.565,85
UTILIZACIÓN DE RECURSOS				
RAMA DAI+TMC				
Días de ingreso en el hospital por intervenciones quirúrgicas (excepto extracción e infección)	3	2	36.979,77	50.743,93
		5,39	41.696,00	57.355,42
Días de ingreso en el hospital debido a infección por DAI (tratamiento antibióticos)	42	15(*)	37.302,36	50.993,84
		23	37.646,36	51.541,21
Frecuencia de recambio del generador (cada nº de años)	6,5	4	47.125,61	64.311,13
		8	34.814,69	47.511,46
		12	30.024,61	39.147,68
Coste del DAI (dispositivo completo; monocameral, un electrodo)	19.098	24.500	43.995,85	59.456,77
AMBAS RAMAS				
Coste farmacológico cardiopatía isquémica	33,83	44,21	38.539,14	-

Tabla 25. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico. Descuento del 3%

Parámetro	Caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC) en cardiopatía isquémica	RCEI (€/AVAC) en cardiopatía no isquémica
Coste farmacológico cardiopatía no isquémica	16,74	26,23	-	52.848,51
Coste de hospitalización por insuficiencia cardíaca	3399,8	5741,05	38.858,80	53.173,78

(*) Análisis bivariente: supuesto de infección menos grave: se varían tanto los días de ingreso en el hospital debido a infección como el coste de los antibióticos.

VI.3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

Las tablas 26 a 29 y las figuras 11 a 20 muestran los resultados de las simulaciones de Monte Carlo con 10.000 iteraciones realizadas para el análisis de sensibilidad probabilístico, tanto para pacientes con cardiopatía isquémica como no isquémica, así como para pacientes tipo MADIT y MADIT II.

Los promedios de las diferencias de costes y efectividades simulados en el análisis probabilístico se aproximan a los estimados en el caso base tanto para cardiopatía isquémica como no isquémica. Según los resultados del análisis probabilístico las RCEI de DAI+TMC frente a TMC se estiman en 28.354,70 €/AV y 38.246,88 €/AVAC desde la perspectiva del SNS para el caso de cardiopatía isquémica. En cardiopatía no isquémica las RCEI ascienden a 38.150,07 €/AV y 51.714,41 €/AVAC.

Los planos coste-efectividad (Figuras 11 a 18) representan las nubes de puntos de las simulaciones de las RCEI entre DAI+TMC y TMC expresadas en términos de coste incremental por AV y por AVAC ganado para cardiopatía isquémica y no isquémica respectivamente, así como para los pacientes tipo MADIT y MADIT II. 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 las figuras 11 a 18 también se ha representado la recta para la DAP de 30.000 por AV o por AVAC. En las figuras 19 y 20 se muestran las curvas de aceptabilidad para distintas DAP. Excepto para el caso de pacientes tipo MADIT, la probabilidad de que la alternativa DAI+TMC sea coste-efectiva tomando una DAP igual a 30.000 € por AVAC es inferior al 25%; la DAP tendría que ser superior para que la alternativa

DAI+TMC pudiera considerarse coste-efectiva. Estos resultados son aún menos favorables en el caso de pacientes con cardiopatía no isquémica en comparación con los pacientes con cardiopatía isquémica. Así, teniendo en cuenta la variable AVAC como medida de resultado, el DAI+TMC estaría dominado por TMC (es decir, tendría una efectividad menor y un coste superior) en un 9,3% de los casos en cardiopatía no isquémica (Figura 14).

Por ello se puede concluir que, desde la perspectiva del SNS y para una la DAP considerada usualmente en la literatura como umbral de decisión en España (30.000 €/AVAC), existe incertidumbre sobre el coste-efectividad del DAI+TMC para prevención primaria de MSC en pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, para el caso específico de pacientes tipo MADIT, la probabilidad de que la alternativa DAI+TMC sea coste-efectiva bajo una DAP de 30.000 €/AVAC es aproximadamente de un 90%.

Tabla 26. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). DAI+TMC frente a TMC. Pacientes con cardiopatía isquémica

	Media ± DE	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Δ Coste (€ 2011)	36.449,49 ± 2.927,31	31.000,68	42.541,46
Δ AV	1,29 ± 0,45	0,43	2,18
RCEI (€/AV)	28.354,70	17.584,46	77.378,85
Δ AVAC	0,95 ± 0,36	0,31	1,70
RCEI (€/AVAC)	38.246,88	22.312,51	111.416,85

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza;
RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = ΔCostes / ΔEfectividad).

Tabla 27. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). DAI+TMC frente a TMC. Pacientes con cardiopatía no isquémica

	Media ± DE	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Δ Coste (€ 2011)	41.755,09 ± 4.147,31	34.010,66	50.336,68
Δ AV	1,09 ± 0,83		
RCEI (€/AV)	38.150,07	-281.388,48	348.435,16
Δ AVAC	0,81 ± 0,64	-0,38	2,10
RCEI (€/AVAC)	51.714,41	-385.996,91	500.922,45

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza;
RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = ΔCostes / ΔEfectividad).

Tabla 28. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). DAI+TMC frente a TMC. Pacientes tipo MADIT

	Media $\pm$ DE	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Δ Coste (€ 2011)	40.826,38 $\pm$ 5.940,31	30.537,56	53.757,19
Δ AV	3,43 $\pm$ 1,51	0,68	6,62
RCEI (€/AV)	11.910,37	7.497,67	40.173,33
Δ AVAC	2,55 $\pm$ 1,18	0,48	5,14
RCEI (€/AVAC)	16.038,11	9.445,25	57.472,61

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = Δ Costes / Δ Efectividad).

Tabla 29. Resultados del análisis probabilístico (descuento de 3%). DAI+TMC frente a TMC. Pacientes tipo MADIT II

	Media $\pm$ DE	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Δ Coste (€ 2011)	36.004,45 $\pm$ 3.113,85	30.236,82	42.499,77
Δ AV	1,15 $\pm$ 0,61	-0,05	2,34
RCEI (€/AV)	31.324,12	-74.587,21	189.809,39
Δ AVAC	0,85 $\pm$ 0,47	-0,04	1,82
RCEI (€/AVAC)	42.334,19	-134.060,03	252.423,93

AV: Años de vida; AVAC: Años de vida ajustados por calidad; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = Δ Costes / Δ Efectividad).

Figura 11. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida (AV) en cardiopatía isquémica (descuento de 3%).

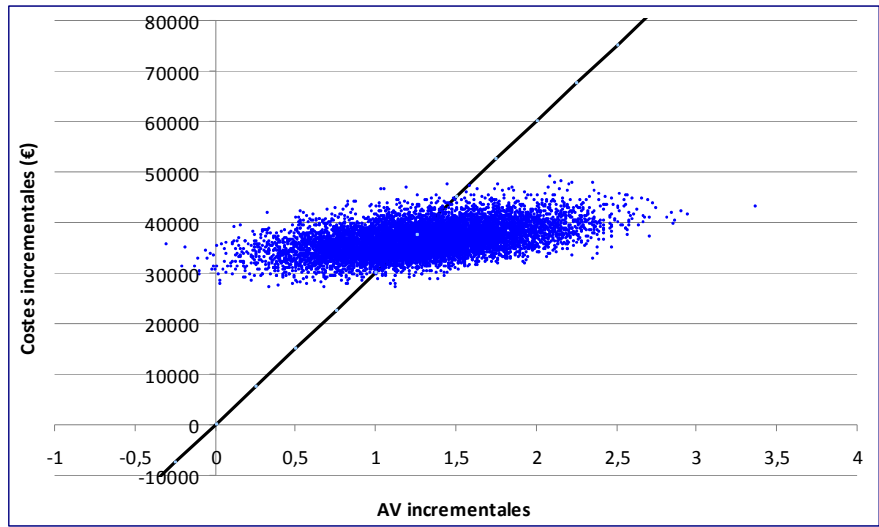


Figura 12. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) en cardiopatía isquémica (descuento de 3%).

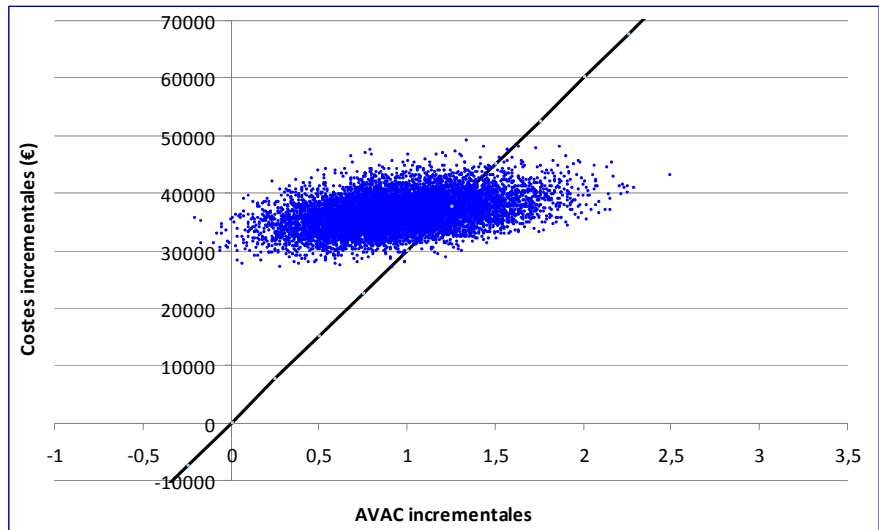


Figura 13. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida (AV) en cardiopatía no isquémica (descuento de 3%).

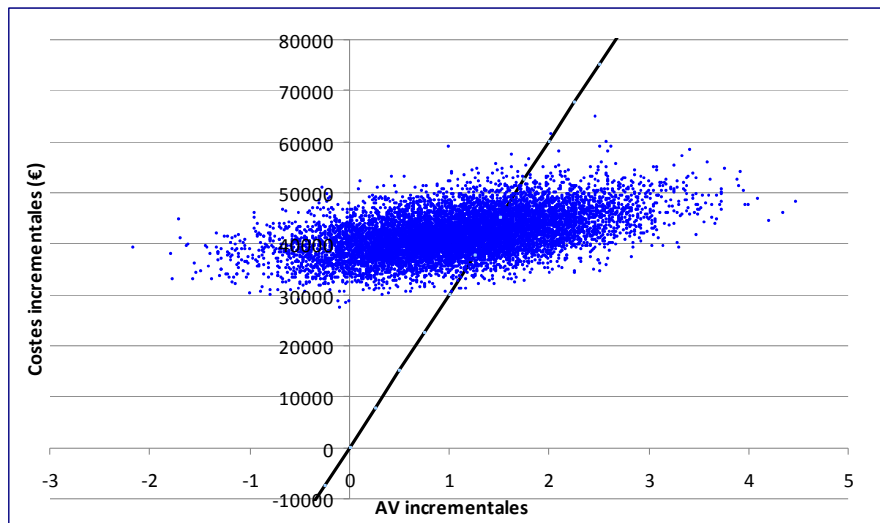


Figura 14. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) en cardiopatía no isquémica (descuento de 3%).

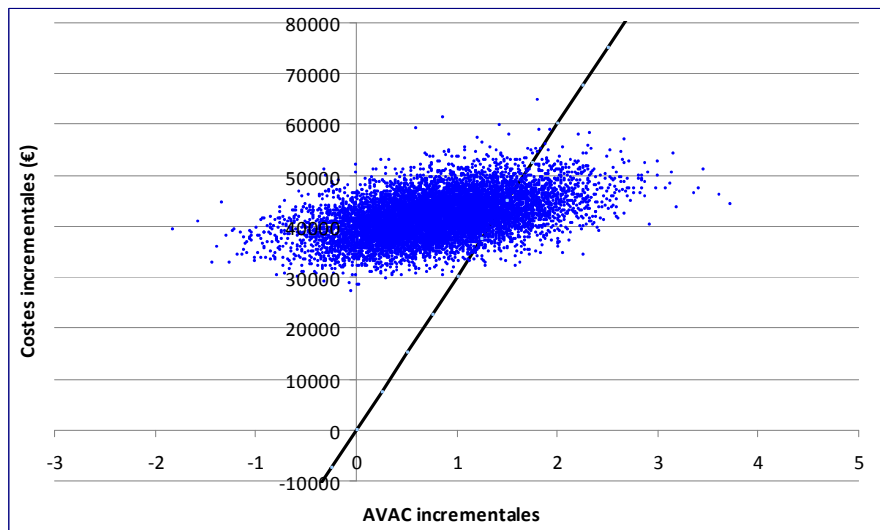


Figura 15. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida (AV) en pacientes tipo MADIT (descuento de 3%).

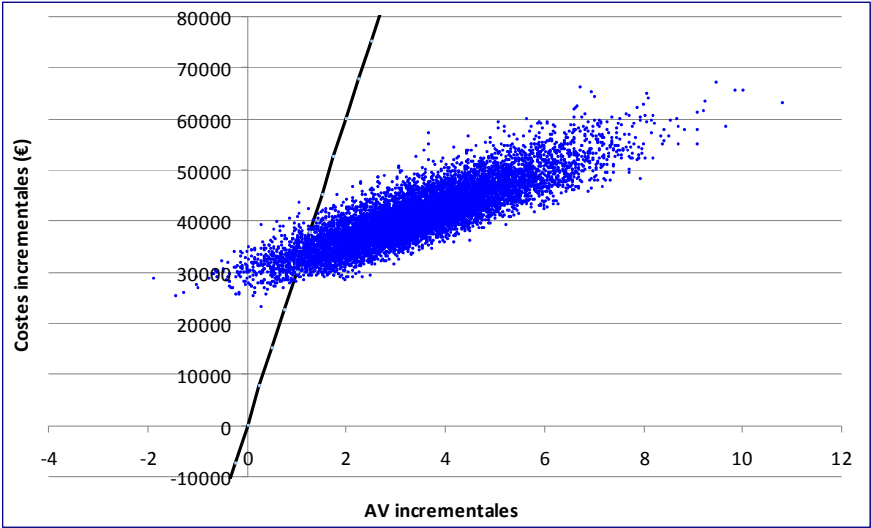


Figura 16. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) en pacientes tipo MADIT (descuento de 3%).

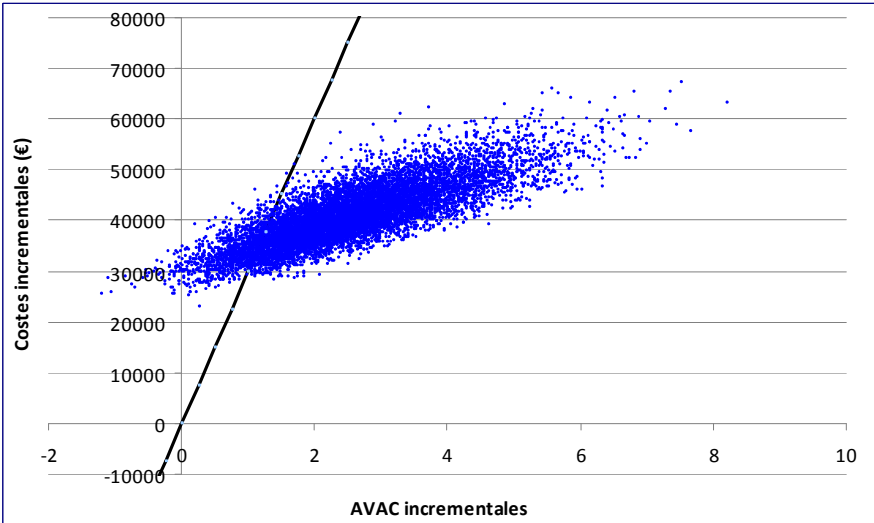


Figura 17. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida (AV) en pacientes tipo MADIT II (descuento de 3%).

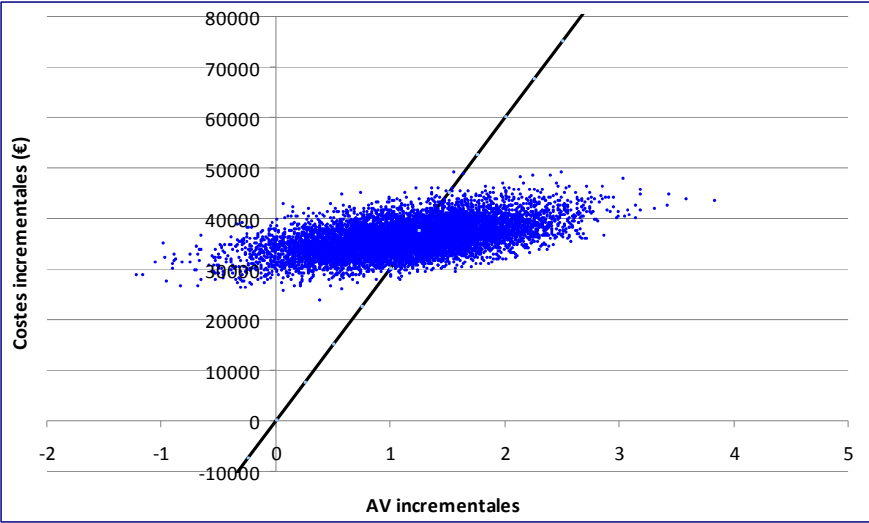


Figura 18. Plano coste efectividad. DAI+TMC frente a TMC. Efectividad en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) en pacientes tipo MADIT II (descuento de 3%).

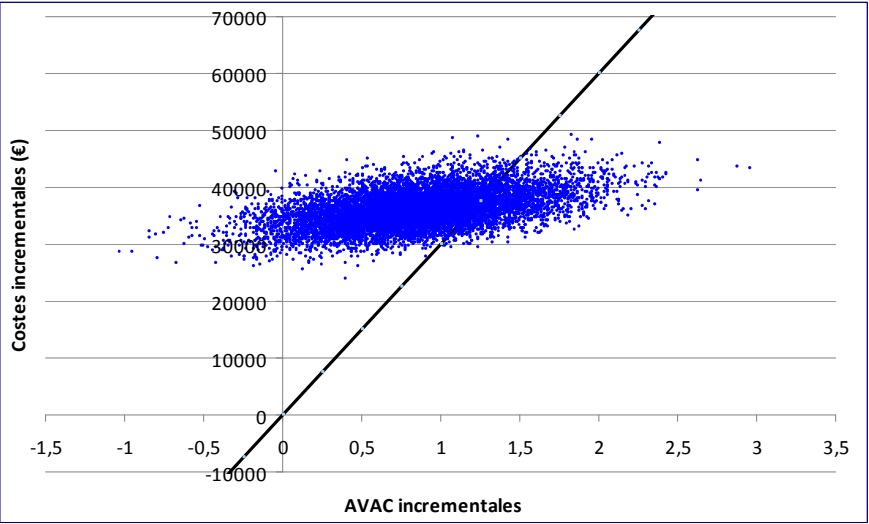


Figura 19. Curvas de aceptabilidad para DAI+TMC. Efectividad en AV (descuento de 3%).

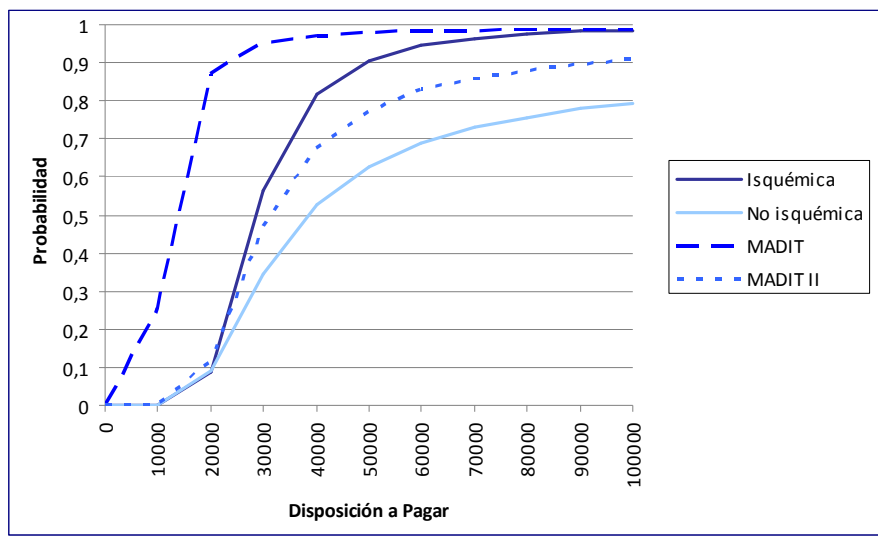
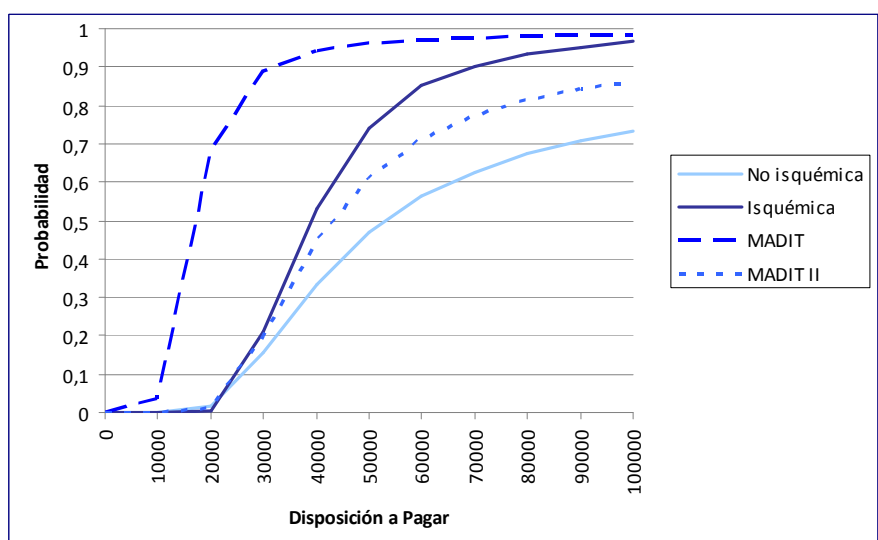


Figura 20. Curvas de aceptabilidad para DAI+TMC. Efectividad en AVAC (descuento de 3%).



VII. Discusión

Las mejoras tecnológicas de los DAI y las pruebas aportadas por los sucesivos ensayos clínicos han añadido nuevas indicaciones de DAI y han contribuido al aumento en el número de implantes [58,82]. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular significativa, ya sea postinfarto o no, se encuentran entre los casos en los que hoy en día se plantea el DAI en prevención primaria [83,84]. El número de implantes para prevención primaria de la MSC ha aumentado progresivamente en los últimos años, especialmente tras la publicación en 2002 del estudio MADIT II y en 2005 y 2006 tras la publicación de los estudios SCD-HeFT y Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) [58].

En este informe se ha planteado una actualización del conocimiento sobre la efectividad y el coste-efectividad del DAI en prevención primaria de la MSC. Para ello se realizó una revisión de la literatura y una evaluación económica contextualizada en nuestro Sistema Nacional de Salud, en la que se compararon los costes y los beneficios del DAI con la mejor alternativa posible para la prevención primaria de la MSC en pacientes con insuficiencia cardíaca en España.

VII.1. Eficacia clínica

Se han identificado 9 ensayos clínicos de calidad metodológica aceptable aunque con algunas excepciones [15-23]. Durante el proceso de revisión fueron identificados también varios meta-análisis [9,52-56]. Se procedió a realizar un meta-análisis propio con el objetivo de utilizar los resultados en nuestro modelo económico, aunque nuestros resultados no difieren de los encontrados en los estudios de síntesis más recientes.

De nuestro meta-análisis se desprende que el DAI+TMC reduce el RR de muerte por cualquier causa en un 33% en pacientes con cardiopatía isquémica y en un 25% en pacientes con cardiopatía no isquémica. A estos resultados llegamos tras excluir del meta-análisis aquellos estudios que aportaban heterogeneidad por sus características y por sus resultados. La heterogeneidad se concentraba en el grupo de cardiopatía isquémica y se debía a los estudios CABG-Patch [16], DINAMIT [20] e IRIS [23]. Estos ensayos no encontraron beneficios del DAI respecto a su comparador y, además, estudiaban poblaciones cualitativamente distintas: pacientes que eran sometidos a cirugía de

revascularización coronaria (CABG-Patch) o pacientes que habían tenido un infarto agudo de miocardio en los 40 días previos (DINAMIT, IRIS).

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud, los estudios no han demostrado diferencias significativas entre el DAI y el TMC en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque parece que coinciden en señalar que en el corto plazo los pacientes con un mayor número de descargas administradas por el DAI tienen peor calidad de vida [19,27-30].

Como toda revisión sistemática este estudio presenta algunas limitaciones derivadas de la metodología como el sesgo de publicación. No obstante, se ha tratado de localizar toda la literatura relevante sobre el DAI en prevención primaria de MSC, e interpretar sus resultados teniendo en cuenta su calidad metodológica.

VII.2. Coste-efectividad

La revisión de evaluaciones económicas permitió identificar 19 artículos, la mayoría de ellos modelos económicos [31-49]. El alto número de evaluaciones económicas publicadas demuestra el interés de evaluar el DAI en prevención primaria. Las conclusiones sobre el coste-efectividad del DAI en prevención primaria no están claras. El DAI parece justificado en determinados grupos de pacientes, no así en otros. Las RCEI varían en estos estudios entre 12.707 y 222.860 €/AV (€ 2011), dependiendo de los distintos grupos de pacientes incluidos y las diferentes metodologías y países en los que se evaluó el DAI. Puesto que no es posible concluir sobre el coste-efectividad del DAI a partir de resultados obtenidos en otros países (debido a que la transferibilidad o generalización de sus resultados no es directa), se procedió a realizar una evaluación económica en nuestro país y desde la perspectiva del SNS.

Nuestros resultados muestran que la alternativa DAI+TMC es una alternativa más efectiva que TMC pero también mucho más costosa que TMC para prevención primaria de MSC en pacientes con insuficiencia cardíaca en España. Las ganancias en salud, en términos de años de vida ganados o de AVAC, favorecen al DAI pero no son suficientes para compensar el incremento en el coste. La RCEI obtenidas son de 28.424 €/AV y 38.371 €/AVAC en pacientes con insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica y de 38.894 €/AV y 52.694 €/AVAC en pacientes con cardiopatía no isquémica. Estas cifras están por encima de la disposición a pagar de 30.000 €/AVAC, recurrentemente mencionada en la literatura en España; en cardiopatía no isquémica estas cifras superan incluso los 50.000 €/AVAC. Esto nos lleva a concluir que el DAI+TMC, en

general, no es una alternativa coste-efectiva como prevención primaria de la MSC en pacientes con insuficiencia cardiaca para las DAP mencionadas.

Si estratificamos a los pacientes dentro del grupo con cardiopatía isquémica y nos centramos en el subgrupo de pacientes con características similares a los incluidos en el ensayo MADIT, las RCEI disminuyen notablemente hasta 12.384 €/AV y 16.660 €/AVAC. Estos resultados ponen de manifiesto que la alternativa DAI+TMC puede resultar coste-efectiva en prevención primaria de MSC en España en pacientes con cardiopatía isquémica que cumplan con las características de los pacientes tipo MADIT. Estos resultados muestran que el DAI+TMC puede ser coste-efectivo con una correcta estratificación del riesgo de los pacientes. Sin embargo, en la práctica clínica, el paciente con características tipo MADIT no es muy frecuente. Esto pone de manifiesto la necesidad de seguir identificando a aquellos pacientes que más podrían beneficiarse del tratamiento con DAI+TMC y la necesidad de disponer de más datos para ello.

El modelo tiene las limitaciones inherentes a este tipo de diseño y derivadas de la falta de información disponible y simplificaciones de la realidad. La fuente de información principal ha sido los ensayos clínicos, realizados todos ellos fuera de España. Los ensayos clínicos pueden no reflejar fielmente la práctica habitual, el curso de la enfermedad y las complicaciones derivadas. Se realizaron proyecciones de costes y beneficios para modelar un horizonte temporal igual a toda la vida del paciente. Por ello, se revisó literatura específica más allá de los ensayos clínicos, sobre complicaciones por ejemplo, para suplir la posible falta de información, y se ajustó la medida de resultado principal según posibles factores influyentes como la edad. El hecho de incluir muerte por todas las causas como medida de resultado principal resalta un aspecto fundamental dentro del estudio de la insuficiencia cardiaca y la carga de la enfermedad en España. Se ha demostrado en distintas ocasiones que las estadísticas de mortalidad según causa de muerte infraestiman las tasas de mortalidad en el caso de la insuficiencia cardiaca en particular, y de las enfermedades crónicas en general [85,86]. En España y según las estadísticas nacionales, la insuficiencia cardiaca representa aproximadamente el 5% de las muertes por todas las causas, cifra similar a la encontrada en otros países [2,85]. Sin embargo, las muertes asociadas a la insuficiencia cardiaca son sustancialmente mayores, llevando a una diferencia notable entre el hecho de “morir con” o “morir de” insuficiencia cardiaca. Por ello, se ha considerado la muerte por cualquier causa en enfermos con

insuficiencia cardíaca como medida de resultado principal en nuestro modelo y ajustando la misma por edad, según el patrón seguido por la población española en las estadísticas de defunciones por cualquier causa [2]. Asumir que la mortalidad de los enfermos con insuficiencia cardíaca sigue la misma tendencia en términos de ajuste por edad que la mortalidad por todas las causas de la población general, es otro supuesto del modelo. Sin embargo, este ajuste permite tener en cuenta todas las muertes de pacientes con insuficiencia cardíaca (“morir con”), evitando una posible infraestimación de las RCEI derivada de la consideración, como medida de resultado principal, de la mortalidad debida a insuficiencia cardíaca (“morir de”).

De la misma manera, se asumen una serie de supuestos de forma conservadora. Por ejemplo, se asumió que todos los estados que implicaban alguna estancia hospitalaria tenían aparejada de manera similar una disminución importante de la utilidad asociada a la calidad de vida de los pacientes, sin diferenciar entre estados específicos. Además, ante la falta de información sobre la causa de discontinuación del tratamiento con DAI (infección, fin de la vida útil de la batería e imposibilidad de reemplazo por la situación clínica del paciente, trasplante de corazón, enfermedad terminal, etc.) puede existir una heterogeneidad no observada en este estado. También se ha de tener en cuenta que la variabilidad en la práctica médica lleva a la necesidad de hacer supuestos sobre el uso de recursos. No obstante, se ha intentado ajustar todos los supuestos según la práctica médica convencional, variando según consejo de expertos las variables más importantes correspondientes al uso de recursos en el análisis de sensibilidad (tiempo de hospitalización, visitas programadas o medicamentos).

Por otra parte, sólo hemos podido diferenciar por subgrupos (cardiopatía isquémica y no isquémica) los datos referidos a las medidas de resultado principales: muerte por todas las causas y muerte por arritmia. Existe poca información disponible sobre complicaciones que diferencie claramente el curso de la enfermedad y el tratamiento con DAI en cada subgrupo de pacientes. Asimismo, la no inclusión de otros estados en el modelo, como hospitalización por arritmia podría considerarse una limitación del modelo. No obstante, no se tuvo en cuenta otro tipo de estados debido principalmente a la falta de información de calidad en este tipo específico de pacientes.

El principal motivo de que el DAI no sea, en general, una alternativa coste-efectiva para la prevención primaria de MSC en pacientes con insuficiencia cardíaca en España, se debe a la gran diferencia de costes

entre el DAI y el TMC, diferencia que no es compensada por la mayor efectividad del DAI. Además, el TMC en España es poco costoso ya que existen genéricos para todos los medicamentos incluidos y no existen complicaciones importantes derivadas directamente del TMC.

En resumen, el DAI no es, en general, una alternativa coste-efectiva en prevención primaria en España desde la perspectiva del SNS. No obstante, esta conclusión se refiere al conjunto de pacientes con insuficiencia cardíaca, sin diferenciar subgrupos. No se puede asegurar que el DAI no pueda ser una alternativa coste-efectiva si se estratificase a esta población según riesgo y posibilidad de beneficiarse del tratamiento. Esto se observa en el subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica y características similares a las de los pacientes incluidos en el ensayo MADIT, donde las RCEI parecen indicar que el DAI es una alternativa coste-efectiva, lo cual podría ayudar a la toma de decisiones de clínicos y gestores sanitarios.

VIII. Conclusiones

- En prevención primaria el DAI reduce la mortalidad en pacientes con antecedentes de IM, $FE \leq 0,35$, TV no sostenida en registro Holter y TV sostenida inducible en estudio electrofisiológico, no suprimible con procainamida (criterios MADIT), así como en pacientes con antecedentes de IM y $FE \leq 0,30$ (criterios MADIT II).
- En pacientes con IM reciente (últimos 40 días) el DAI no reduce la mortalidad por todas las causas.
- El DAI reduce el RR de muerte por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardiaca: en un 33% en pacientes con cardiopatía isquémica (exceptuando los pacientes con IM reciente o en espera de cirugía de revascularización coronaria) y en un 25% en pacientes con cardiopatía no isquémica. La reducción relativa de la muerte por arritmia es del 59%.
- No hay diferencias de calidad de vida relacionada con la salud entre DAI y TMC en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los estudios coinciden en que los pacientes con mayor número de descargas administradas por el DAI tienen peor calidad de vida.
- Se han identificado 19 evaluaciones económicas en las que se comparaba DAI con otra alternativa, ninguna realizada en España y con resultados diversos dada la heterogeneidad de los estudios y de los pacientes incluidos. Algunos estudios coinciden en que el DAI es una alternativa coste-efectiva en pacientes de riesgo, aunque debe definirse mejor la estratificación del mismo.
- Según el modelo realizado, en España, desde la perspectiva del SNS, el DAI es una alternativa coste-efectiva en pacientes con insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica que cumplen con los criterios del ensayo MADIT. El DAI sólo sería una alternativa coste-efectiva en pacientes con cardiopatía isquémica tipo MADIT II y en pacientes con cardiopatía no isquémica para disposiciones a pagar superiores a 50.000 €/AVAC.

Contribución de los autores y revisores externos

- *Lidia García Pérez.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) – Revisión sistemática: Diseño y gestión del proyecto, documentación, selección, síntesis y redacción. Modelo económico: Diseño, implementación e interpretación de resultados del modelo.
- *Pilar Pinilla Domínguez.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) – Revisión sistemática: Selección, extracción de datos, síntesis y redacción. Modelo económico: Diseño, búsqueda de la literatura, implementación e interpretación de resultados del modelo.
- *Francisco Javier García García.* Dirección Médica. Servicios Sanitarios del Área de Salud de El Hierro – Revisión sistemática: Diseño, selección, síntesis y redacción. Modelo económico: Asesoramiento en el diseño e interpretación de resultados.
- *Antonio García Quintana.* Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín – Revisión sistemática: Diseño, selección, síntesis y redacción. Modelo económico: Asesoramiento en el diseño e interpretación de resultados.
- *Eduardo Caballero Dorta.* Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín – Revisión sistemática: Diseño, selección, síntesis y redacción. Modelo económico: Asesoramiento en el diseño e interpretación de resultados.
- *Renata Linertová.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) – Revisión sistemática: Selección y redacción.

Revisores externos:

- *Carlos Crespo Palomo*. Departamento de Estadística de la Universidad de Barcelona. Oblikue Consulting S.L.
- *Rafael Peinado Peinado*. Sección de Electrofisiología y Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Referencias

1. Urritia A, Santesmases J, Lupón J. ABC de la insuficiencia cardiaca. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011;12(2):42-49
2. Instituto Nacional de Estadística [Sede Web]. Madrid: INE; 2009 [acceso 02 de marzo de 2012]. Defunciones según la Causa de Muerte 2009 [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2009/10/&file=01004.px&type=pcaxis&L=0>
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias. Review of Technology Appraisal 11. Technology Appraisal 95. London: NICE, July 2007. Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/TA95/Guidance/pdf/English> [acceso 20-2-2010].
4. Bryant J, Brodin H, Loveman E, Payne E, Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2005;9(36).
5. García Pérez L, Linertová R, Worbes Cerezo SM, García García FJ, García Quintana A, Caballero Dorta E, Pinilla Domínguez P, Serrano Aguilar PG. 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 Nº 2009/5.
6. Alzueta J, Linde A, Barrera A, Peña J, Peinado R. Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable. VI Informe Oficial del Grupo de Trabajo de Desfibrilador Automático Implantable de la Sociedad Española de Cardiología (2009). *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1468-81.
7. Fitch-Warner K, García de Yébenes M, Lázaro P, Belaza J. Variabilidad entre Comunidades Autonomas en el uso de tres tecnologías cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1232-43.
8. García-García, FJ. Evaluación económica de los desfibriladores automáticos implantables. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:9A-21A.

9. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C et al. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med.* 2007;147(4):251-62.
10. Drummond M, Barbieri M, Cook J, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health.* 2009;12(4).
11. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponible en <http://www.cochrane-handbook.org>. [acceso 20-2-2010].
12. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ.* 1996;313:275-83.
13. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(13):857-76.
14. The World Economic Outlook (WEO) database [base de datos en Internet]. [Washington?]: The International Monetary Fund; 2009 [Acceso: 14 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2009/01/weodata/index.aspx>
15. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. 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.
16. Bigger JT Jr. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *N Engl J Med.* 1997; 337:1569-75.
17. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 2002; 105:1453-8.
18. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with

myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346:877-83.

19. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(10):1707-12.
20. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004; 351(24):2481-8.
21. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004; 350(21):2151-8.
22. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352(3):225-37.
23. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009; 361(15):1427-36.
24. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(8): 1459-1465.
25. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, Hall WJ, Klein H, McNitt S et al. 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):1265-1271.
26. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, Mitchell LB, Bernstein RC, Wood F et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation.* 2009; 120(22):2170-2176.
27. Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall WJ, Zhao H, Wang H et al. Health-related quality of life consequences of implantable

- cardioverter defibrillators: results from MADIT II. *Medical Care*. 2007; 45:377-385.
28. Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, Noyes K, Andrews ML, Hall WJ et al. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18(8):833-838.
 29. Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, Clapp-Channing NE, Tsiatis AA, Davidson-Ray L et al. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 359(10):999-1008.
 30. O'Brien BJ, Spath M, Blackhouse G, Severens JL, Dorian P, Brazier J. A view from the bridge: agreement between the SF-6D utility algorithm and the Health Utilities Index. *Health Econ*. 2003; 12(11):975-81.
 31. Mushlin A, Hall J, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. *Circulation*. 1998; 97:2129-35.
 32. Sanders GD, Hlatky MA, Every NR, McDonald KM, Heidenreich PA, Parsons LS, et al. Potential costeffectiveness of prophylactic use of the implantable cardioverter defibrillator or amiodarone after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001; 135:870-83.
 33. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Special report: cost-effectiveness of implantable cardioverterdefibrillators in a MADIT-II population. *Technol Eval Cent Assess Program*. 2004; 19(3):1-25.
 34. Al Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Peterson ED, Jollis JG, Mark DB, et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. *Ann Intern Med*. 2005; 142(8):593-600.
 35. Chan PS, Stein K, Chow T, Fendrick M, Bigger JT, Vijan S. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(1):112-21.
 36. Zwanziger J, Hall J, Dick A, Zhao H, Mushlin A, Marron R, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. Results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2310-8.

37. Alcaraz A, Gonzalez-Zuelgaray J, Augustovski F. [Cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for patients who are at risk for sudden death in Argentina]. *Value Health*. 2011; 14(5 Suppl 1):S33-S38.
38. Gandjour A, Holler A, Adarkwah CC. Cost-effectiveness of implantable defibrillators after myocardial infarction based on 8-year follow-up data (MADIT II). *Value Health*. 2011; 14(6):812-817.
39. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004; 18(2):161-70.
40. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005; 353(14):1471-80.
41. Mark D, Nelson C, Anstrom K, Al-Khatib S, Tsatis A, Cowper P, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: Results from the sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT). *Circulation*. 2006; 114:135-42.
42. Caro JJ, Ward A, Deniz HB, O'Brien JA, Ehreth JL. Cost-benefit analysis of preventing sudden cardiac deaths with an implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone. *Value Health*. 2007; 10(1):13-22.
43. Neyt M, Thiry N, Ramaekers D, Van Brabandt H. Cost Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention in a Belgian Context. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008; 6(1):67-80.
44. Cowie MR, Marshall D, Drummond M, Ferko N, Maschio M, Ekman M et al. Lifetime cost-effectiveness of prophylactic implantation of a cardioverter defibrillator in patients with reduced left ventricular systolic function: results of Markov modelling in a European population. *Europace*. 2009; 11(6):716-26.
45. Deniz HB, Ward A, Jaime CJ, Alvarez P, Sadri H. Cost-benefit analysis of primary prevention of sudden cardiac death with an implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(3):617-26.
46. Filion KB, Xie X, van der Avoort CJ, Dendukuri N, Brophy JM. Microvolt T-wave alternans and the selective use of implantable cardioverter defibrillators for primary prevention: a cost-

- effectiveness study. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009; 25(2):151-60.
47. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE et al. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in Brazil: Primary Prevention Analysis in the Public Sector. *Value Health*. 2010; 13(2): 160-8.
 48. Ribeiro RA, Stella SF, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in Brazil in the public and private sectors. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(5):577-586.
 49. Sanders GD, Kong MH, Al Khatib SM, Peterson ED. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in patients ≥ 65 years of age. *Am Heart J*. 2010; 160(1):122-131.
 50. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22: 719-748.
 51. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7: 177-88
 52. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1573-82.
 53. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2003;138:445-52.
 54. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010; 12(11):1564-1570.
 55. Santangeli P, Di Biase L, Dello RA, Casella M, Bartoletti S, Santarelli P et al. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. *Ann Intern Med* 2010; 153(9):592-599.
 56. Kong MH, Al-Khatib SM, Sanders GD, Hasselblad V, Peterson ED. Use of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention

in older patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Cardiol J*. 2011; 18(5):503-514.

57. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos (2ª edición); 2001.
58. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/22.
59. Peinado R, Torrecilla EG, Ormaetxe J, Alvarez M, Cózar R, Alzueta J. Spanish Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry. Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable. V Informe Oficial del Grupo de Trabajo de Desfibrilador Automático Implantable de la Sociedad Española de Cardiología (2008). *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(12):1435-49.
60. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press, 2006.
61. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*. 2007;115(19):2474-80.
62. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352(15):1539-49
63. Lupón J, Parajón T, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, Prats M, Valle V. Reducción de los ingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año de seguimiento en una unidad multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:374-80.
64. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845-53.

65. Marti B, Delgado J, Oliva J, Llano M, Pascual P, Comin J, Grillo JJ, Diaz Molina B, Culebras J, Martínez de la Concha L, Manito N. Quality of life in chronic symptomatic heart failure patients in Spain, insight from the INoEsCaro Study. *Value Health*. 2011;14(7):A386.
66. Callejo D, Guerra M, Hernandez-Madrid A, Blasco JA. Economic assessment of cardiac resynchronization therapy. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(11):1235-1243.
67. García Pérez L, Pinilla Domínguez P, Dávila Ramos MF, Copca Álvarez A, Ruiz Hernández JJ, Díaz Escofet M, Escobar Martínez A. Utilidades a partir del EQ-5D en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca en Canarias. *Gac Sanit*. 2012;26(Espec Congr 1):49.
68. Arribas F, López-Gil M, Salguero R, Chimeno J. Algunos aspectos relacionados con la implantación del desfibrilador automático implantable. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:51A-64A.
69. Álvarez M, Tercedor L, Almansa i, Algarra M. Seguimiento de los pacientes portadores de desfibrilador automático implantable. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:22A-30A.
70. Gil P, Fernández Guerrero ML, Bayona JF, Rubio JM, de Górgolas M, Granizo JJ, Farré J. Infections of implantable cardioverter-defibrillators: frequency, predisposing factors and clinical significance. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(6):533-7.
71. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413.
72. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Norma Estatal 2008 resultados globales para el SNS: NORMA ESTATAL DE LOS GRD (AP-GRD V23). AÑO 2008. [Internet]. Madrid: Instituto de Información Sanitaria. c2008. [acceso: 08 nov 2010]. Disponible en:

http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2008/NORMA_2008_AP_GRD_V23_TOTAL_SNS.xls

73. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS [base de datos en Internet]. Madrid: AEMPS. [sin fecha]- [acceso: 04 nov 2010]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>.
74. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2011; 35(4): 124-8. [Acceso: 14 de mayo de 2012]. Disponible en: http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/CompletoVol35n4.pdf
75. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2010; 12(10):1076-1084.
76. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus Web [base de datos en Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [sin fecha]- [acceso: 04 nov 2010]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
77. ORDEN de 4 de agosto de 2011, por la que se modifican los precios públicos por los servicios sanitarios prestados por el Servicio Canario de la Salud. Boletín Oficial de Canarias N° 169 de 26 de Agosto de 2011.
78. Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud [base de datos en Internet]. Barcelona: Oblikue Consulting S.L. [sin fecha] [acceso: 12 09 2010]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes>.
79. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit. 2002;16(4):334-43.
80. De Cock I, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias

procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics – Spanish Research Articles*. 2007;4(3):97-107.

81. Briggs A, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ*. 1998;7(8):723-40.
82. Proclemer A, Ghidina M, Gregori D, Facchin D, Rebellato L, Fioretti L, et al. Impact of the main implantable cardioverterdefibrillator trials in clinical practice: data from the Italian ICD Registry for the years 2005-07. *Europace*. 2009; 11:465-475.
83. González-Torrecilla, E. Indicaciones actuales del desfibrilador automático implantable. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:3A-8A.
84. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton M, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:e247-346.
85. Van Baal PH, Hoogenveen RT, Engelfriet PM, Boshuizen HC. Indirect estimation of chronic disease excess mortality. *Epidemiology*. 2010;21(3):425-6.
86. Engelfriet PM, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, van Baal PH. To die with or from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):377-83.

Anexos

Anexo 1. Indicaciones del DAI

Indicación	Recomendación (nivel de evidencia)
a) Disfunción de VI postinfarto de miocardio	Sí incluida en la revisión
-Pacientes reanimados de FV cuando no puede realizarse revascularización coronaria y hay evidencia de IM previo y disfunción de VI significativa	Clase I (A)
-Disfunción de VI por IM previo en pacientes que presentan TV sostenida hemodinámicamente inestable	Clase I (A)
-TV recurrente en pacientes postinfarto con función de VI normal o casi normal	Clase IIa (C)
b) Cardiopatías congénitas	No incluida en la revisión
c) Miocarditis	No incluida en la revisión
d) Miocardiopatías infiltrativas, enfermedades endocrinas/diabetes, fracaso renal terminal, obesidad/anorexia	No incluida en la revisión
e) Miocardiopatía dilatada	Sí incluida en la revisión
-Disfunción ventricular significativa y TV sostenida o FV documentadas	Clase I (A)
-Pacientes con síncope no explicado y disfunción de VI significativa	Clase IIa (C)
-TV sostenidas en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y FV normal o casi normal	Clase IIa (C)
f) Miocardiopatía hipertrófica	No incluida en la revisión
g) Miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha	No incluida en la revisión
h) Insuficiencia cardíaca	Sí incluida en la revisión
-Pacientes supervivientes de una FV o una TV hemodinámicamente inestable, o una TV sincopal con FE< 40%	Clase I (A)
-Arritmias ventriculares sintomáticas sostenidas y no sostenidas (se recomienda la combinación de DAI con amiodarona, sotalol y/o otros betabloqueantes)	Clase I (C)
-TV estable recurrente y FE normal o próxima a la normalidad	Clase IIa (C)
i) Síndrome de QT largo	No incluida en la revisión
j) Síndrome de Brugada	No incluida en la revisión

Indicación	Recomendación (nivel de evidencia)
k) TV polimórficas catecolaminérgicas	No incluida en la revisión
l) Arritmias en corazones estructuralmente normales	No incluida en la revisión

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; DAI: Desfibrilador automático implantable; ESC: European Society of Cardiology; FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: Fibrilación ventricular; IM: Infarto de miocardio; TV: Taquicardia ventricular; VI: Ventrículo izquierdo.

Clasificación de las recomendaciones: Clase I: Condiciones para las que hay una evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento o tratamiento determinado es beneficioso, útil y efectivo; Clase II: Condiciones para las que hay una evidencia contradictoria y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento; Clase IIa: El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia; Clase IIb: La utilidad/eficacia está peor establecida por la evidencia/opinión; Clase III: Condiciones para las que hay evidencia y/o acuerdo general de que el tratamiento/procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

Niveles de evidencia: A: Resultados derivados de múltiples estudios clínicos aleatorizados o metanálisis; B: Resultados derivados de un único estudio clínico aleatorizado o de estudios no aleatorizados; C: Sólo hay consenso en la opinión de los expertos, estudio de casos o el tratamiento de referencia.

Fuente: Adaptado de:

-González-Torrecilla E. Indicaciones actuales del desfibrilador automático implantable. Rev Esp Cardiol Supl. 2008;8:3A-8A.

-Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton M, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2006;48:e247-346.

Anexo 2. Estrategia y resultados de la búsqueda bibliográfica

Primera búsqueda:

Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha acceso	Nº de resultados
Ensayos clínicos				
MEDLINE y MEDLINE in process	PubMed	Desde 1950 hasta fecha de acceso	27-4-2010	1391
EMBASE	OVID	Desde 1980 hasta fecha de acceso	27-4-2010	1155
CENTRAL	Cochrane Library	Hasta primer trimestre 2010	27-4-2010	618
DARE (CRD)	Cochrane Library		27-4-2010	34
HTA (CRD)	Cochrane Library		27-4-2010	46
IME	CCHS-CSIC		27-4-2010	6
LILACS	BVS		27-4-2010	4
TOTAL				3254
TOTAL SIN DUPLICADOS				2080
Evaluaciones económicas				
MEDLINE y MEDLINE in process	PubMed	Desde 1950 hasta fecha de acceso	14-5-2010	443
EMBASE	OVID	Desde 1980 hasta fecha de acceso	14-5-2010	255
NHS EED (CRD)	Cochrane Library	Hasta primer trimestre 2010	14-5-2010	113
EconLit	EBSCOhost	Desde 1969 hasta el presente	14-5-2010	6
TOTAL				817
TOTAL SIN DUPLICADOS				534
BVS: Biblioteca Virtual en Salud; CCHS: Centro de Ciencias Humanas y Sociales; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CRD: Centre for Reviews & Dissemination; CSIC: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects; EED: Economic Evaluation Database; HTA: Health Technology Assessment; IME: Índice Médico Español; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; NHS: National Health Service.				

Actualización de la búsqueda:

Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha de acceso	Nº de resultados
Ensayos clínicos				
MEDLINE y MEDLINE in process	PubMed	Desde enero de 2010 hasta fecha de acceso	3-12-2011	191
CENTRAL	OVID SP	Desde enero de 2010 hasta fecha de acceso	3-12-2011	63
TOTAL CON DUPLICADOS				254
TOTAL SIN DUPLICADOS				201
TOTAL EXCLUYENDO 21 REFERENCIAS YA IDENTIFICADAS EN LA REVISIÓN ANTERIOR				180
Evaluaciones económicas				
MEDLINE y MEDLINE in process	PubMed	Desde enero de 2010 hasta fecha de acceso	3-12-2011	45
NHS EED	CRD Web	Desde enero de 2010 hasta fecha de acceso	3-12-2011	7
TOTAL CON DUPLICADOS				52
TOTAL SIN DUPLICADOS				47
TOTAL EXCLUYENDO 9 REFERENCIAS YA IDENTIFICADAS EN LA REVISIÓN ANTERIOR				38
Estudios secundarios				
DARE	CRD Web	Desde 2010 hasta fecha de acceso	3-12-2011	10
HTA	CRD Web	Desde 2010 hasta fecha de acceso	3-12-2011	7
CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CRD: Centre for Reviews & Dissemination; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects; EED: Economic Evaluation Database; HTA: Health Technology Assessment; NHS: National Health Service.				

MEDLINE y MEDLINE in process

1	"Defibrillators, Implantable"[Mesh]	9005
2	"implantable cardioverter defibrillator"	4384
3	"implantable cardiac defibrillator"	137
4	"implantable cardioverter defibrillators"	2084
5	"implantable defibrillator"	727
6	"implantable defibrillators"	9195
7	"icd therapy"[Title/Abstract]	874
8	"icd therapies"[Title/Abstract]	141
9	1-8 OR	11175
10	randomized[Title/Abstract]	252485
11	placebo[Title/Abstract]	136772
12	randomly[Title/Abstract]	174176
13	trial[Title]	101097
14	clinical trials[MeSH Major Topic]	33811
15	clinical trial[Publication Type]	650280
16	10-15 OR	920800
17	9 AND 16	1756
18	"Tachycardia, Ventricular"[Mesh]	10685
19	Death, Sudden, Cardiac[Mesh]	9130
20	ventricular dysfunction[Mesh]	21140
21	ventricular fibrillation[Mesh]	13753
22	heart failure[Mesh]	74165
23	cardiomyopathies[Mesh]	64328
24	myocardial infarction[Mesh]	132837
25	heart arrest[Mesh]	28913
26	syncope[Mesh]	9369
27	arrhythmias[Mesh]	148580
28	ventricular arrhythmia*[Title/Abstract]	13049
29	syncop*[Title/Abstract]	11693
30	cardi* arrest[Title/Abstract]	21244
31	heart arrest[Title/Abstract]	536
32	sudden death[Title/Abstract]	16140
33	ventricular dysfunction[Title/Abstract]	11257
34	ventricular fibrillation[Title/Abstract]	13394
35	ventricular tachycardia[Title/Abstract]	16024
36	cardiomyopath*[Title/Abstract]	41029
37	heart failure[Title/Abstract]	89684
38	myocardial infarction[Title/Abstract]	115588
39	18-38 OR	501600

40	17 AND 39	1599
41	Search 40, Limits: English, Spanish, Publication Date from 2010	191
42	Cost[Title]	42226
43	Effectiveness[Title]	50862
44	42 AND 43	10745
45	Qaly[Title/Abstract]	3054
46	Cost[Title/Abstract]	198334
47	Costs[Title/Abstract]	104735
48	"Markov chains"[Mesh]	7382
49	"Monte Carlo Method"[Mesh]	15829
50	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]	158840
51	44-50 OR	357876
52	9 AND 51	601
53	39 AND 52	490
54	Search 53, Limits: English, Spanish, Publication Date from 2010	45

COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS

1	Defibrillators, Implantable/	567
2	implantable cardioverter defibrillator.ti,kw,ab.	325
3	implantable cardiac defibrillator.ti,kw,ab.	11
4	implantable cardioverter defibrillators.ti,kw,ab.	147
5	implantable defibrillator.ti,kw,ab.	81
6	implantable defibrillators.ti,kw,ab.	75
7	icd therapies.ti,kw,ab.	17
8	icd therapy.ti,kw,ab.	119
9	1-8 OR	686
10	limit 9 to yr="2010 -Current"	63

CRD (NHS EED, DARE, HTA)

1	MeSH DESCRIPTOR Defibrillators, Implantable EXPLODE ALL TREES	135
2	implantable defibrillator	18
3	implantable defibrillators	11
4	implantable cardioverter defibrillators	71
5	implantable cardioverter defibrillator	74

6	implantable cardiac defibrillator	8
7	icd therapy	28
8	icd therapies	2
9	1-8 OR	172
10	(9) FROM 2010 TO 2011	24
11	(9) IN NHSEED FROM 2010 TO 2011	7
12	(9) IN DARE FROM 2010 TO 2011	10
13	(9) IN HTA FROM 2010 TO 2011	7

Anexo 3. Listado de artículos incluidos en la revisión sistemática

Ensayos clínicos aleatorizados

Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002; 105:1453-8.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352(3):225-37.

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

Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(8): 1459-1465.

Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, Hall WJ, Klein H, McNitt S et al. 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):1265-1271.

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004; 351(24):2481-8.

Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, Noyes K, Andrews ML, Hall WJ et al. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18(8):833-838.

Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004; 350(21):2151-8.

Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, Clapp-Channing NE, Tsiatis AA, Davidson-Ray L et al. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 359(10):999-1008.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. 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.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346:877-83.

Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall WJ, Zhao H, Wang H et al. Health-related quality of life consequences of implantable cardioverter defibrillators: results from MADIT II. *Medical Care.* 2007; 45:377-385.

Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, Mitchell LB, Bernstein RC, Wood F et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation.* 2009; 120(22):2170-2176.

Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009; 361(15):1427-36.

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

Estudios que valoran calidad de vida relacionada con la salud

Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, Noyes K, Andrews ML, Hall WJ et al. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18(8):833-838.

Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, Clapp-Channing NE, Tsiatis AA, Davidson-Ray L et al. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 359(10):999-1008.

Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall WJ, Zhao H, Wang H et al. Health-related quality of life consequences of implantable cardioverter defibrillators: results from MADIT II. *Medical Care.* 2007; 45:377-385.

O'Brien BJ, Spath M, Blackhouse G, Severens JL, Dorian P, Brazier J. A view from the bridge: agreement between the SF-6D utility algorithm and the Health Utilities Index. *Health Econ.* 2003; 12(11):975-81.

Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator:

randomized nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(10):1707-12.

Evaluaciones económicas

Alcaraz A, Gonzalez-Zuelgaray J, Augustovski F. [Cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for patients who are at risk for sudden death in Argentina]. *Value Health.* 2011; 14(5 Suppl 1):S33-S38.

Al Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Peterson ED, Jollis JG, Mark DB, et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. *Ann Intern Med.* 2005; 142(8):593-600.

Caro JJ, Ward A, Deniz HB, O'Brien JA, Ehreth JL. Cost-benefit analysis of preventing sudden cardiac deaths with an implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone. *Value Health.* 2007; 10(1):13-22.

Chan PS, Stein K, Chow T, Fendrick M, Bigger JT, Vijan S. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(1):112-21.

Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004; 18(2):161-70.

Cowie MR, Marshall D, Drummond M, Ferko N, Maschio M, Ekman M et al. Lifetime cost-effectiveness of prophylactic implantation of a cardioverter defibrillator in patients with reduced left ventricular systolic function: results of Markov modelling in a European population. *Europace.* 2009; 11(6):716-26.

Deniz HB, Ward A, Jaime CJ, Alvarez P, Sadri H. Cost-benefit analysis of primary prevention of sudden cardiac death with an implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone in Canada. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(3):617-26.

Filion KB, Xie X, van der Avoort CJ, Dendukuri N, Brophy JM. Microvolt T-wave alternans and the selective use of implantable cardioverter defibrillators for primary prevention: a cost-effectiveness study. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009; 25(2):151-60.

Gandjour A, Holler A, Adarkwah CC. Cost-effectiveness of implantable defibrillators after myocardial infarction based on 8-year follow-up data (MADIT II). *Value Health.* 2011; 14(6):812-817.

Mark D, Nelson C, Anstrom K, Al-Khatib S, Tsiatis A, Cowper P, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure:

Results from the sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT). *Circulation*. 2006; 114:135-42.

Mushlin A, Hall J, Zwaniger J, Gajary E, Andrews M, Marron R, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. *Circulation*. 1998; 97:2129-35.

Neyt M, Thiry N, Ramaekers D, Van Brabandt H. Cost Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention in a Belgian Context. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008; 6(1):67-80.

Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE et al. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in Brazil: Primary Prevention Analysis in the Public Sector. *Value Health*. 2010; 13(2): 160-8.

Ribeiro RA, Stella SF, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in Brazil in the public and private sectors. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(5):577-586.

Sanders GD, Hlatky MA, Every NR, McDonald KM, Heidenreich PA, Parsons LS, et al. Potential costeffectiveness of prophylactic use of the implantable cardioverter defibrillator or amiodarone after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001; 135:870-83.

Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Special report: cost-effectiveness of implantable cardioverterdefibrillators in a MADIT-II population. *Technol Eval Cent Assess Program*. 2004; 19(3):1-25.

Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005; 353(14):1471-80.

Sanders GD, Kong MH, Al Khatib SM, Peterson ED. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in patients ≥ 65 years of age. *Am Heart J*. 2010; 160(1):122-131.

Zwaniger J, Hall J, Dick A, Zhao H, Mushlin A, Marron R, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. Results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2310-8.

