

# Terapia de resincronización cardiaca. Evaluación económica

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2007.10







Terapia de  
resincronización  
cardíaca.  
Evaluación económica

Cardiac  
resynchronization  
therapy.  
Economic evaluation

Terapia de resincronización cardiaca: Evaluación económica = Cardiac Resynchronization Therapy: Economic Evaluation / Daniel Callejo, Carlos Martín, Mercedes Guerra, Juan Antonio Blasco – Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo, 2010.

98 p. : 24 cm + 1 CD. – (Informes, estudios e investigación ; UETS 2007/10)

NIPO: 477-09-084-4

ISBN: 978-84-451-3291-3

Economía de la salud  
Evaluación económica  
Cardiología  
Insuficiencia cardíaca



**Autoría:** Daniel Callejo, Carlos Martín, Mercedes Guerra y Juan Antonio Blasco.

**Dirección técnica:** Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo.

**Revisión externa:** Dr. Antonio Hernández Madrid. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.  
Dr. Rodolfo Hernández. Health Economics Research Unit (HERU). Universidad de Aberdeen.

Las conclusiones de este trabajo reflejan exclusivamente la opinión de los autores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agencia para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios de la Comunidad de Madrid Pedro Laín Entralgo.

**Edición:** Ministerio de Ciencia e Innovación. [www.micinn.es](http://www.micinn.es)

**ISBN:** 978-84-451-3291-3

**NIPO:** 477-09-084-4

**Depósito Legal:** M-9783-2010

**Impresión:** Estilo Estugraf Impresores S.L. [www.estugraf.es](http://www.estugraf.es)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

**Para citar este informe:** Callejo D, Martín C, Guerra M, Blasco JA. Terapia de resincronización cardiaca. Evaluación económica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2007/10.

Terapia de  
resincronización  
cardíaca.  
Evaluación económica

Cardiac  
resynchronization  
therapy.  
Economic evaluation



# Índice

<b>I.</b>	<b>Índice</b>	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b>Resumen</b>	<b>7</b>
<b>III.</b>	<b>Abstract</b>	<b>11</b>
<b>IV.</b>	<b>Listado de abreviaturas usadas en el informe</b>	<b>13</b>
<b>V.</b>	<b>Introducción</b>	<b>15</b>
	V.1. Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca (IC)	15
	V.2. Definición y clasificación de la IC	15
	V.3. Diagnóstico de la IC	16
	V.4. Tratamiento de la IC	17
	V.5. La Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC)	18
	V.6. Justificación del informe	19
<b>VI.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>21</b>
	VI.1. Objetivo principal	21
	VI.2. Objetivos específicos	21
<b>VII.</b>	<b>Revisión sistemática de evaluaciones económicas</b>	<b>23</b>
	VII.1. Metodología	23
	VII.2. Resultados	27
<b>VIII.</b>	<b>Evaluación económica</b>	<b>33</b>
	VIII.1. Metodología	33
	VIII.2. Parámetros utilizados en el modelo	38
	VIII.3. Costes	43
	VIII.4. Utilidades	47
	VIII.5. Resultados	51
<b>IX.</b>	<b>Discusión</b>	<b>59</b>
<b>X.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>63</b>
<b>XI.</b>	<b>Anexos</b>	<b>65</b>
	Anexo 1.- Estudios excluidos	65
	Anexo 2.- Tablas de evidencia de los estudios incluidos	67
	Anexo 3.- Listado de verificación para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en ETS	81
	Anexo 4.- Esquema gráfico alternativa TFO y TRC-D	83



Anexo 5.- Listado de verificación para la evaluación de la calidad de una revisión sistemática	85
Anexo 6.- Características ensayo clínico MADIT CRT	87
Anexo 7.- Listado de verificación para la evaluación de la calidad de un ensayo clínico aleatorio	89
Anexo 8 Clasificaciones de jerarquía de la evidencia	91
<b>XII. Bibliografía</b>	<b>93</b>

# Resumen

**Título:** Terapia de resincronización cardiaca: evaluación económica

**Autores:** Daniel Callejo Velasco, Carlos Martín Saborido, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro

**Agencia:** Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo

**Persona de contacto:** Juan Antonio Blasco Amaro

**Fecha:** 2009

**Idioma:** Español

**Tipo de publicación:** Informe de evaluación

**Páginas:** 98

**Referencias:** 50

**Tipo de tecnología:** Terapéutica

**Palabras clave:** insuficiencia cardiaca, resincronización cardiaca, coste-efectividad, evaluación económica.

**Introducción:** La insuficiencia cardiaca es una de las enfermedades más prevalentes y la causa más frecuente de hospitalización en población mayor de 65 años.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca se realizó en un primer momento mediante farmacoterapia, pero la aparición de dispositivos de resincronización cardiaca permite la mejora en términos de reducción de mortalidad global, así como por progresión de la insuficiencia y hospitalizaciones asociadas a la misma.

Existen dos tipos de dispositivos de resincronización cardiaca el convencional y el que se implanta asociado con un desfibrilador automático implantable. Este segundo tipo ofrece la ventaja teórica adicional, de prevención de eventos arrítmicos y reducción en mortalidad súbita cardiaca.

El objetivo de nuestro trabajo es determinar la eficiencia de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) comparada con la terapia farmacológica, en base a los estudios de evaluación económica completa publicados en la literatura, así como el desarrollo de una evaluación económica propia adaptada a nuestro entorno sanitario.

**Metodología:** Se realiza búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas Medline y Centre for Review and Dissemination (CRD) del National Health Service (NHS), para encontrar evaluaciones económicas completas sobre la terapia de resincronización cardiaca.

Se realizará lectura crítica de los estudios incluidos mediante el listado de verificación elaborado por el GEVIEC para determinar su calidad metodológica.

Para la evaluación económica en nuestro contexto se realiza una adaptación al ámbito sanitario español de un modelo previamente existente, desarrollado por el grupo PenTAG para el Reino Unido. En él se plantean tres posibles alternativas de tratamiento de la IC: tratamiento farmacológico óptimo (TFO), TFO unido a la realización de TRC y la tercera opción TFO + TRC con desfibrilador automático implantable. Para establecer los resultados incrementales de las intervenciones se utilizan revisiones sistemáticas de la literatura publicadas previamente sobre la efectividad de la terapia de resincronización cardiaca. En cuanto a los costes que suponen las distintas intervenciones se determinan de acuerdo a distintas fuentes de datos de costes españolas. El modelo se realiza desde la perspectiva del Sistema Sanitario, utiliza como horizonte temporal el resto de vida de los pacientes, y obtendrá como variables de resultado tanto los años de vida, como los años de vida ajustados por calidad.

**Resultados:** La búsqueda devuelve un total de 22 publicaciones, de las que 7 cumplen con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos y por lo tanto son incluidos en nuestra revisión. Ninguna de estas evaluaciones está realizada para nuestro entorno sanitario. Los resultados en cuanto a la razón coste-efectividad incremental, de la terapia de resincronización cardiaca sin desfibrilador comparada con la farmacoterapia, oscilan aproximadamente entre 7.500 €/AVAC y 85.000 €/AVAC. Por su parte, la eficiencia de la TRC con desfibrilador comparada frente a la TRC sin desfibrilador oscila entre alrededor de 48.000, y 112.000 €/AVAC.

La evaluación realizada para nuestro entorno sanitario obtiene un resultado en términos de utilidad de 2,11, 2,80 y 3,19 AVACs, a un coste de 11.722, 31.629 y 52.592 €, para TFO, TFO+TRC y TFO + TRC con desfibrilador respectivamente. Esto supone que cada año de vida ajustado por calidad obtenido con la TRC frente a la TFO requiere el uso de 28.612 € de recursos adicionales. Este resultado se muestra sensible a variaciones en numerosos parámetros del modelo. De modo análogo, la TRC con desfibrilador requiere el uso adicional de 53.547 €/AVAC respecto a la TRC sin desfibrilador. Este resultado siendo más robusto que el anterior, se muestra especialmente sensible al precio del dispositivo.

**Conclusiones:** De acuerdo con la literatura existente y nuestra propia evaluación económica la terapia de resincronización cardiaca sin desfibrilador puede ser una opción de tratamiento coste-efectiva para el grupo de pacientes seleccionados, comparada con la terapia farmacológica óptima. Aunque

se muestra afectado por la incertidumbre en numerosas variables del modelo.

Por otra parte la terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador incorporado, basado en los tres estudios publicados y nuestra evaluación adaptada a nuestro entorno implica un uso adicional de recursos que no se ve compensado con beneficios de salud equivalentes, al menos para el conjunto de la población considerada. Por lo tanto, es necesaria investigación adicional para establecer si existe algún grupo específico de pacientes que puedan beneficiarse de la adición del sistema de desfibrilador automático implantable con una razón coste-efectividad razonable.

**Revisión externa:** Dr. Antonio Hernández Madrid. Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
Lic. Rodolfo Hernández. Universidad de Aberdeen. Escocia

**Agradecimientos:** A los revisores externos, Antonio y Rodolfo, por sus útiles comentarios que han ayudado a mejorar la calidad de este informe.  
A Sonia Campos por facilitarnos los precios de los dispositivos que se han usado en el informe.  
A Beatriz Rivas por proporcionarnos las utilidades obtenidas de población española, según los estados de la escala NYHA.



# Abstract

**Title:** Cardiac resynchronization therapy: economic evaluation

**Authors:** Daniel Callejo Velasco, Carlos Martín Saborido, Mercedes Guerra Rodríguez y Juan Antonio Blasco Amaro

**Agency:** Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo

**Contact:** Juan Antonio Blasco Amaro

**Date:** 2009

**Language:** Spanish

**Publication type:** Health technology assessment.

**Pages:** 98

**References:** 50

**Technology type:** Therapeutic

**Key terms:** heart failure, resynchronization therapy, cost-effectiveness, economic evaluation.

**Introduction:** Heart failure is one of the most prevalent diseases and the most frequent cause of hospitalisation in people over 65 years.

Classical treatment for heart failure was pharmacotherapy, but the emergence of cardiac resynchronization devices allowed the reduction of overall mortality, as well as, heart failure mortality and number of hospital admissions associated with the disease.

There are two types of cardiac resynchronization devices: conventional and one associated with a defibrillator. This second type offers the additional theoretical advantages of preventing arrhythmic events and sudden cardiac death.

The aim of our study is to determine the cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy (CRT) compared with drug therapy, based on full economic evaluation studies in the literature, as well as the development of our own economic evaluation for the Spanish healthcare setting.

**Methodology:** Literature search was performed in order to find full economic evaluations of cardiac resynchronization therapy in Medline and Centre for Review and Dissemination (CRD) of the National Health Service (NHS) electronic databases.

The checklist developed by the GEVIEC was used to assess methodological quality of the included studies.

A previously existing model, developed by the PenTAG group, for the UK was adapted to our setting. There are three possible alternatives

of treatment for heart failure: optimal pharmacological treatment (OPT), TFO plus CRT and the third option OPT + CRT with defibrillator capability. The effectiveness of cardiac resynchronization therapy was established using published systematic reviews. Different Spanish sources were used to determine costs. The model uses the perspective of the Public Health System, and the cohort was followed up during patient's lifetime. Two variables, years gained and quality-adjusted life year, are considered as effectiveness outcomes.

**Results:** None of the 7 included papers out of a total of 22 studies was performed in our healthcare setting. The results, in terms of incremental cost-effectiveness ratio of cardiac resynchronization therapy without defibrillator compared with drug therapy, varies between 7,500 € / QALY and 85,000 € / QALY. The effectiveness of CRT with defibrillator compared with TRC without defibrillator ranges between 48,000 and 112,000 € / QALY.

In our setting the main outcomes are: 2.11, 2.80 and 3.19 QALYs with a cost of 11,722, 31,629 and 52,592 € for OPT, OPT plus CRT and OPT + CRT with defibrillator respectively. Then each quality-adjusted life year gained with the CRT compared with OPT requires the use of 28,612 € in additional resources. Similarly additional 53,547 € / QALY was associated to CRT with defibrillator.

**Conclusions:** CRT might be a cost-effective alternative of OPT for the treatment of heart failure in a selected group of patients. But this result is affected by the uncertainty in most of the variables in the model.

Furthermore, cardiac resynchronization therapy with defibrillator involves an additional use of resources that are not offset against health benefits, at least for the entire studied cohort. Additional research is required in order to establish whether there is any specific group of patients that may benefit from the addition of implantable cardioverter defibrillator system with a reasonable cost-effectiveness ratio.

# Listado de abreviaturas usadas en el informe

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality. USA
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BADAPIC	Base de datos de pacientes con insuficiencia cardiaca
CRD	Centre of Reviews and Dissemination. University of York
DAI	Desfibrilador automático implantable
ECA	Ensayo clínico con asignación aleatoria
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
GALICAP	Estudio gallego de insuficiencia cardiaca en atención primaria
GPC	Guía de Práctica Clínica
HR	Hazard ratio
IC	Insuficiencia cardiaca
INCA	Estudio de insuficiencia cardiaca
NHS	Servicio de Salud de Inglaterra
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NYHA	New York Heart Association
RAIC	Registro Andaluz de Insuficiencia Cardiaca
RCEI	Razón coste-efectividad incremental
RR	Riesgo relativo
TFO	Terapia farmacológica óptima
TRC	Terapia de resincronización cardiaca
TRC-D	Terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador asociado





# Introducción

## Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca (IC)

La insuficiencia cardíaca es una de las enfermedades más prevalentes, letales y que más recursos consumen en los sistemas sanitarios. Se estima que en nuestro país padece IC al menos el 2% de la población de más de 40 años, aproximadamente 200.000 personas entre 40 y 60 años, y entre el 6 y el 10% de los mayores de 60, más de medio millón de personas<sup>1</sup>. En España es la primera causa de hospitalización entre los mayores de 65 años (74.000 hospitalizaciones/año) con el consumo de recursos que ello implica, la mayoría derivados de esos procesos de hospitalización, se estima que consume entre el 1,8 y 3,1 % del presupuesto sanitario<sup>2</sup>. Es la tercera causa de mortalidad cardiovascular tras cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. De forma adicional, es la única enfermedad cardiovascular que presenta en la actualidad un continuo aumento de incidencia y prevalencia<sup>3</sup>, por lo que la previsión es que estas cifras se agravarán en un futuro. Además se trata de un trastorno progresivo y letal cuyo pronóstico es poco satisfactorio, incluso con el tratamiento adecuado, la mortalidad de los pacientes diagnosticados de IC a los cuatro años es el 50% y aquellos que sufren IC severa ese porcentaje se alcanza al año<sup>4</sup>, letalidad similar a los tipos de cáncer más agresivos y superior a la mayoría de tipos de cáncer.

## Definición y clasificación de la IC

La definición establecida por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), en la guía de práctica clínica (GPC) de 2008 señala: “La IC es un síndrome en el que los pacientes presentan las siguientes características: síntomas de IC, típicamente falta de aire o fatiga tanto en reposo como durante el ejercicio; signos de retención de líquidos, como congestión pulmonar o hinchazón de tobillos, y evidencia objetiva de una alteración cardíaca estructural o funcional en reposo”<sup>5</sup>. Para establecer la gravedad de la IC suelen utilizarse dos escalas, tabla 1, la primera de la New York Heart Association (NYHA)<sup>6</sup> basada en los síntomas y limitaciones en la actividad física y la segunda del American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA)<sup>7</sup> de acuerdo los cambios estructurales producidos en el corazón.

**Tabla 1.- Clasificación de la Insuficiencia Cardíaca**

Clasificación funcional de la NYHA. Severidad basada en síntomas y actividad física	
Clase I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea
Clase III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardíaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física
Clasificación de la ACC/AHA. Estadio de la insuficiencia cardíaca basada en la estructura y el daño en el músculo cardíaco	
Estadio A	Con alto riesgo de insuficiencia cardíaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas
Estadio B	Enfermedad cardíaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardíaca, pero sin signos ni síntomas
Estadio C	Insuficiencia cardíaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente
Estadio D	Enfermedad cardíaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardíaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo
NYHA: New York Heart Association ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9.a ed. Little Brown & Co; 1994. p. 253-6. Hunt SA et al. Circulation 2005;112:1825-52.	

## Diagnóstico de la IC

El diagnóstico de la IC no es una tarea sencilla, especialmente en fases iniciales, y además no resulta suficiente, es necesario conocer la causa subyacente. Para confirmar la IC en la práctica habitual se emplean criterios clínicos y pruebas diagnósticas como: síntomas y signos compatibles de IC, disfunción cardíaca en ecocardiografía, respuesta positiva de los síntomas y signos con el tratamiento, electrocardiograma, pruebas de laboratorio y radiografía torácica. La tabla 2 muestra el esquema de evaluación diagnóstica sugerido en la GPC de IC de la ESC<sup>5</sup>.

**Tabla 2.- Evaluación diagnóstica que sugiere presencia de insuficiencia cardiaca**

Evaluación	Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca	
	Apoya, si está presente	Descarta, normal o ausente
Síntomas compatibles	++	++
Signos compatibles	++	+
Disfunción cardiaca en ecocardiografía	+++	+++
Respuesta de los síntomas y signos al tratamiento	+++	++
<b>Electrocardiograma</b>		
Normal		++
Anormal	++	+
Disritmia	+++	+
<b>Pruebas laboratorio</b>		
BNP/NT-proBNP elevadas	+++	+
BNP/NT-proBNP normal/baja	+	+++
Hiponatremia	+	+
Disfunción renal	+	+
Ligera elevación troponina	+	+
<b>Radiografía torácica</b>		
Congestión pulmonar	+++	+
Capacidad ejercicio reducido	+++	++
Pruebas función pulmonar anormales	+	+
Hemodinámica anormal en reposo	+++	+

*+.- importancia leve; ++.- importancia moderada; +++.- muy importante.*

## Tratamiento de la IC

Durante las dos últimas décadas, múltiples ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA), han centrado su investigación en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la prevención de la muerte súbita cardiaca, abor-

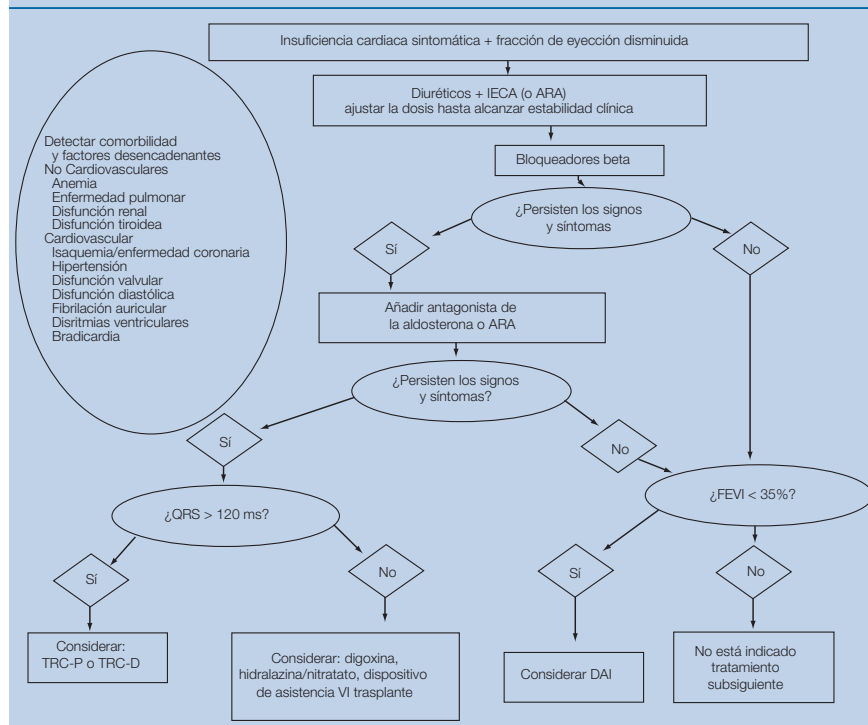
dando diferentes opciones terapéuticas. El autocontrol del paciente, en aspectos como adherencia al tratamiento, actividad física y ejercicio, dieta y nutrición, control de peso, tabaco y alcohol, entre otros han demostrado ser medidas eficaces para mejorar el pronóstico de esta enfermedad. La farmacoterapia fue inicialmente el centro de la terapéutica en la insuficiencia cardíaca. El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca ha utilizado múltiples estrategias que incluían y combinaban: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina, antagonistas de la aldosterona y bloqueadores beta. Sin embargo un elevado número de pacientes, a pesar de estos tratamientos, continúa padeciendo una baja calidad de vida y elevada tasa de mortalidad. Se trata de pacientes no respondedores a pesar de estar recibiendo tratamiento adecuado mediante fármacos.

## La Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC)

La resincronización cardíaca es una tecnología que viene a ofrecer una nueva opción de tratamiento para los pacientes con insuficiencia cardíaca. Es un dispositivo mecánico que pretende mejorar la eficacia del bombeo sanguíneo mediante la coordinación de los distintos segmentos del corazón que funcionaban de manera asincrónica<sup>8</sup>. El marcapasos se ha propuesto como tratamiento en situaciones en las que la insuficiencia cardíaca está relacionada con alteraciones del ritmo cardíaco. La terapia de resincronización cardíaca mediante la estimulación del ventrículo izquierdo, bien de forma aislada, o bien de forma biventricular, ha sido un avance propuesto para pacientes con deterioro de la función ventricular, estado clínico desfavorable y retraso de la contracción cardíaca, valorado por el ensanchamiento del complejo QRS con morfología de bloqueo de rama izquierda. El mecanismo de actuación de la TRC corrige la asincronía electromecánica, actuando sobre el retraso auriculoventricular, el retraso interventricular, el retraso intraventricular y el retraso intermural, mejorando los parámetros hemodinámicos (aumentar el volumen de expulsión, la fracción de eyección, el tiempo de eyección aórtica, disminuyendo los volúmenes telesistólicos y diastólicos y la insuficiencia mitral) y la función cardíaca sin aumentar el consumo de oxígeno<sup>9</sup>. Esta tecnología se utiliza asociada o no al uso de un desfibrilador automático implantable. Se estima que entre el 20 y 30% de los pacientes con IC sintomática y el 10% de los pacientes con IC sin seleccionar sufren trastornos en la conducción intraventricular y podrían beneficiarse de la TRC<sup>10</sup>. En la actualidad la TRC es recomendada por las Guías de Práctica Clínica tanto de la Sociedad Europea de Cardiología, como la guía americana de la AHA/ACC.

En ambas guías para el tratamiento de pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo y que tienen una fracción de eyección disminuida (FEVI  $\leq$  35%) y prolongación QRS (ancho QRS  $\geq$  120 ms) se recomienda la utilización de TRC, para reducir la morbilidad<sup>5,11</sup>.

**Figura 1: Algoritmo de tratamiento para insuficiencia cardiaca sintomática y fracción de eyección disminuida**



## Justificación del informe

El incremento del gasto sanitario y la continua aparición de nuevas tecnologías sanitarias hacen necesaria la evaluación del beneficio adicional aportado por las mismas en relación al incremento en la utilización de los recursos que implica, en aras a lograr la optimización del gasto sanitario. La evaluación económica de tecnologías sanitarias, mediante análisis coste-efectividad, coste-utilidad o coste-beneficio es una herramienta adecuada para lograr este objetivo.

La IC como se ha descrito previamente es una patología muy prevalente, especialmente en población de edad avanzada, que consume una cantidad muy importante de recursos del sistema sanitario español y la previsión es que en los próximos años la situación continúe empeorando.

En este contexto, se propone una revisión sistemática sobre la eficiencia (análisis coste-efectividad) de la terapia de resincronización cardiaca en la IC, y si resultara necesario, por no existir evaluaciones previas consideradas de buena calidad realizadas para el marco del Sistema Público de Salud español, la evaluación económica de dicha tecnología en el entorno sanitario.

# Objetivos

## Objetivo principal

El objetivo principal del presente informe es evaluar la eficiencia de la terapia de resincronización cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca en el entorno sanitario español. El grupo de pacientes en el que se evaluará la intervención será el contemplado en las Guías de Práctica Clínica de Insuficiencia Cardiaca.

## Objetivos específicos:

- Evaluar la evidencia disponible sobre eficiencia de la terapia de resincronización cardiaca frente a la terapia farmacológica convencional, así como de la terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador frente a terapia de resincronización cardiaca sin el desfibrilador asociado.
- Realizar un estudio de coste-efectividad de la TRC en nuestro entorno sanitario.
- Analizar los resultados de eficiencia de la TRC y la TRC-D frente a la terapia farmacológica óptima obtenidos en nuestra evaluación económica.





# Revisión sistemática de evaluaciones económicas

## Metodología

Se realizó una búsqueda centrada en estudios considerados evaluaciones económicas completas, entendido como aquellos que realizan un análisis incremental de costes y resultados en salud de las alternativas estudiadas<sup>12</sup>, en las bases de datos de Medline y CRD del NHS.

La primera de las búsquedas se realizó en la base de datos Medline 1950-2008 a través de OVID. La segunda se realizó en las bases de datos del Centro de Evaluación y Difusión (CRD) del Reino Unido, que incluye tres diferentes bases de datos, pero restringida a la base de datos de evaluaciones económicas (NHS EED). La búsqueda en esta última se realizó combinando los términos libres “Resynchronization therapy”, “Biventricular and (pace or pacing)” y “Dual chamber pacer” y el término “Heart Failure” y “Cost-Benefit Analysis” como lenguaje controlado.

No se utilizaron límites, ni en la fecha de publicación ni en el idioma. La última búsqueda se realizó en octubre de 2008. Además, se revisaron manualmente las referencias de los trabajos recuperados, para localizar otra literatura que no hubiera aparecido en la búsqueda inicial.

La estrategia de búsqueda utilizada para la base de datos general de Medline a través de OVID es la siguiente:

		<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Resultados</b>	<b>Tipo de búsqueda</b>
<input type="checkbox"/>	1	Resynchronization therapy {Sin términos relacionados}	640	Básica
<input type="checkbox"/>	2	Heart Failure/	62212	Avanzada
<input type="checkbox"/>	3	Biventricular and (pace or pacing) {Sin términos relacionados}	388	Básica
<input type="checkbox"/>	4	Dual chamber pacer {Sin términos relacionados}	463	Básica
<input type="checkbox"/>	5	Cost-Benefit Analysis/	44912	Avanzada
<input type="checkbox"/>	6	1 and 2	454	Avanzada

<input type="checkbox"/>	7	3 and 2	257	Avanzada
<input type="checkbox"/>	8	4 and 2	22	Avanzada
<input type="checkbox"/>	9	8 or 6 or 7	721	Avanzada
<input type="checkbox"/>	10	9 and 5	16	Avanzada

La estrategia de búsqueda utilizada para la base de datos específica NHS EED a través del CRD es la siguiente:

		<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Referencias encontradas</b>
#	1	"Resynchronization therapy"	24
#	2	MeSH Heart Failure EXPLODE 1	473
#	3	Biventricular AND ( pace OR pacing )	16
#	4	"Dual chamber pacer"	0
#	5	#2 AND #1	17
#	6	#2 AND #3	13
#	7	#2 AND #4	0
#	8	#5 OR #6 OR #7	24
#	9	MeSH Cost-Benefit Analysis EXPLODE 1	10948
#	10	#8 AND #9	6

## Selección de estudios

Criterios de inclusión:

- Estudios económicos que comparen al menos dos de las tres alternativas:
  - TRC
  - TRC + DAI
  - Tratamiento farmacológico óptimo.
- Evaluaciones económicas completas, que presenten resultados de efectividad y costes para al menos dos de las tres alternativas elegidas.

Criterios de exclusión:

- Estudios de costes de la enfermedad.
- Comparaciones de costes
- Estudios que solo presenten resultados de efectividad.
- Publicaciones en idioma distinto de inglés y español.

También se recuperarán aquellos otros estudios de los que se considere que pudieran aportar información relevante para nuestro análisis.

## Evaluación de la calidad de los estudios

Se realizará mediante el listado de verificación incluido en el anexo 3, desarrollado en España por el Grupo de Elaboración y Validación de Instrumentos de Evaluación de la Calidad de los productos de Agencias/Unidades de ETS<sup>13</sup>. Este listado de verificación para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en evaluación de tecnologías sanitarias, fue elaborado por un grupo de destacados profesionales españoles en el ámbito de la economía de la salud, con la participación de los distintos agentes que intervienen en el proceso de evaluación; Ministerio de Sanidad, Agencias de Evaluación, Universidad y Compañías farmacéuticas. Su objetivo es determinar las características mínimas que debe cumplir una evaluación económica para ser considerada de calidad. En total se deben evaluar 21 cuestiones, resumidas en siete dimensiones.

## Extracción de datos

Para la extracción de la información relevante de los estudios incluidos en la revisión se utilizaron formularios previamente diseñados que pretenden resumir de un lado las principales características del estudio: tipo de evaluación económica, ámbito geográfico en el que se enmarca dicha evaluación, fuente de datos de efectividad utilizada, alternativas de estudio, perspectiva y horizonte temporal, utilizados en el análisis.

Por otra parte se resumen los principales resultados obtenidos en cada estudio en cuanto a efectividad de las alternativas, costes y razón coste efectividad incremental.

## Presentación de resultados

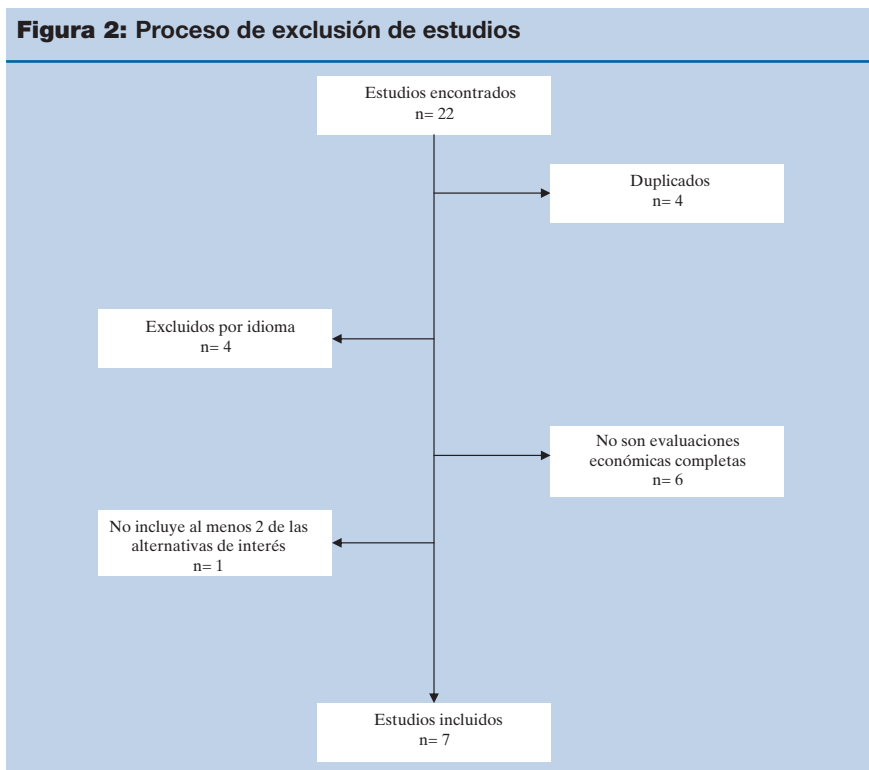
Como resultado de la revisión se expone el número y principales características de los estudios incluidos. Para a continuación presentar los principales resultados de las distintas evaluaciones económicas encontradas en términos

de efectividad, coste y finalmente la razón coste efectividad incremental obtenida, así como las principales conclusiones de cada publicación. De forma adicional a los resultados presentados en la moneda del país para el que se realizan los diferentes estudios, se realiza una conversión directa al tipo de cambio de mercado de fecha 12 de noviembre de 2008, con la finalidad de facilitar la comparación entre los distintos estudios.

# Resultados

## Estudios incluidos

La búsqueda en Medline devuelve un total de 16 estudios, por su parte la búsqueda en CRD obtiene otros 6 estudios más. En total hemos encontrado 22 estudios que potencialmente son objeto de nuestra revisión. De los 22 estudios encontrados se eliminan 15 tal y como puede comprobarse en la figura 2. La referencia bibliográfica y la causa de exclusión puede consultarse en el anexo 1.



Al final se incluyen en la revisión los 7 estudios<sup>14-20</sup> que cumplían los criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Uno de los estudios publicados se comprueba que corresponde con un informe de evaluación de NICE, por lo que se recupera el informe completo para obtener mayor información sobre la evaluación económica.

## Características de los estudios incluidos.

De los siete estudios incluidos en esta revisión, seis están al menos en parte financiados por la industria, el séptimo es un informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizado por NICE<sup>18</sup>.

Las tablas de evidencia de los estudios incluidos pueden consultarse en el anexo 2. Como característica común a todos los estudios es la realización de un análisis coste-utilidad, es decir utilizan como medida de efectividad los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los entornos en los que están realizados los estudios son EE.UU, Reino Unido y Alemania. La principal conclusión de todos los estudios es que la terapia de resincronización cardiaca (TRC) comparada con la terapia farmacológica óptima es coste-efectiva. Dos de los estudios; Calvert et al., 2005<sup>15</sup> y Yao et al., 2007<sup>20</sup>, están realizados por el mismo grupo de trabajo.

**Tabla 3.- Resumen características estudios incluidos**

Estudio	Base	Análisis	País (año precios)	Comparadores	Perspectiva
Banz, 2005 <sup>14</sup>	Modelo	Coste-utilidad	Alemania (2002)	TRC y TFO	Pagador y sociedad
Calvert et al., 2005 <sup>15</sup>	ECA + extrapolación supervivencia	Coste-utilidad	R.U. (2004)	TRC y TFO	Pagador
Caro et al., 2006 <sup>16</sup>	ECA + Modelo	Coste-utilidad	R.U. (2004)	TRC y TFO	Pagador
Feldman et al., 2005 <sup>17</sup>	ECA + Modelo	Coste-utilidad	EE.UU. (2004)	TRC con TFO TRC-D con TFO	Pagador
Fox et al., 2007 <sup>18</sup>	Modelo	Coste-utilidad	R.U. (2005)	TFO, TRC y TRC-D	Pagador
Nichol et al., 2004 <sup>19</sup>	Modelo	Coste-utilidad	EE.UU. (2003)	TRC y TFO	Pagador
Yao et al., 2007 <sup>20</sup>	ECA + Modelo	Coste-utilidad	R.U. (2004)	TFO, TRC y TRC-D	Pagador

Como puede observarse en la tabla 3, todos los estudios incluyen la comparación entre la terapia de resincronización cardiaca y la terapia farmacológica óptima, además los estudios Feldman et al., 2005<sup>17</sup>, Fox et al., 2007<sup>18</sup> y Yao

et al., 2007<sup>20</sup>, incluyen la terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador implantable (TRC-D), cuya principal ventaja sobre la TRC es una reducción adicional en muerte súbita. La perspectiva de las evaluaciones es siempre la del pagador de los servicios sanitarios, pero además el estudio Banz, 2005<sup>14</sup>, incluye la perspectiva de la sociedad. También puede observarse que cuatro estudios se basan en los datos de un ensayo clínico y luego realizan extensiones a través de modelos para obtener datos a más largo plazo.

En general la calidad de los estudios de evaluación económica evaluada mediante el listado de verificación incluido en el Anexo 3 es bastante buena. Los aspectos que limitan la calidad de los estudios sería la posible existencia de conflicto de intereses en todos ellos excepto el de Fox et al., 2007<sup>18</sup>. Otro aspecto que podría ser mejorado es que la mayoría de los estudios utilizan como base para el modelo los resultados de un único ensayo clínico aleatorio, en lugar de utilizar toda la información disponible. Por su parte el estudio de Banz, 2005<sup>14</sup>, al considerar un único año como periodo de análisis no puede recoger todas las consecuencias que las intervenciones tengan sobre los resultados de salud y consumo de recursos. De acuerdo al listado de verificación utilizado el estudio de Fox et al, 2007<sup>18</sup>, podríamos considerarlo como de muy buena calidad.

## Resultados de los estudios incluidos.

Los principales resultados obtenidos en los diferentes estudios incluidos pueden consultarse en la tabla 4. En primer lugar considerando la comparación incluida en todas las evaluaciones económicas, entre TRC y TFO, podemos destacar en cuanto a:

### Efectividad

Por lo que se refiere a los beneficios de efectividad la terapia de resincronización cardiaca (TRC) supone entre 0,16 y 1,98 años de vida ajustados por calidad, obteniéndose mayores diferencias cuanto más tiempo se considere en la evaluación económica. El modelo incluido en el informe de NICE estima que la ganancia de utilidad, considerando el resto de la vida de los pacientes, es de 0,70 AVAC.

### Costes

En lo referente a los costes las diferencias oscilan entre 4.300 € y 25.000 € aproximadamente. Estas diferencias pueden verse afectadas por los tipos de cambio utilizados. La relación entre duración de tiempo considerada en el modelo y diferencia en costes entre las TRC y TFO no parece tan evidente. En el



informe de NICE se estima que la diferencia de costes entre la TRC y la TFO es de aproximadamente 13.900 €.

### Coste-efectividad

La razón coste-efectividad incremental se sitúa entre 7.538 €/AVAC y 86.261 €/AVAC, cuando comparamos la TRC y TFO. 5 estudios sitúan su razón coste-efectividad incremental por debajo de los 20.000 €/AVAC, entre ellos el informe de NICE. Los dos estudios que se sitúan por encima son Banz, 2005, que puede deberse a que solo está considerando 1 año, no pudiendo recoger todos los posibles beneficios sobre la salud de la terapia de resincronización cardiaca. El segundo estudio es el de Nichol et al., 2004, que está realizado desde la perspectiva del pagador de servicios sanitarios en EE.UU. y es el que proporciona el resultado que se diferencia más del resto de los estudios.

**Tabla 4.- Principales resultados de de los estudios incluidos**

Estudio	Horizonte temporal	Beneficios (AVACs)		Costes		ICER	ICER (€)*
Banz, 2005	1 año	TFO	0,54	TFO	4.210€	36.600 €/AVAC	36.600 €/AVAC
		TRC	0,70	TRC	10.090€		
Calvert et al., 2005	20 años	TFO	1,19	TFO	15.795€	19.319€/AVAC	19.319€/AVAC
		TRC	1,42	TRC	20.110€		
Caro et al., 2006	5 años	TFO	2,39	TFO	6.522£	15.247£/AVAC	18.225€/AVAC
		TRC	2,82	TRC	11.423£		
Feldman et al., 2005	7 años	TFO	2,30	TFO	<b>46.021\$</b>	19.600\$/AVAC (TRC vs TFO)	15.684€/AVAC
		TRC	3,01	TRC	<b>59.870\$</b>	140.000\$/AVAC (TRC-D vs TRC)	112.027€/AVAC
		TRC-D	3,15	TRC-D	82.236\$		
Fox et al., 2007	Toda la vida	TFO	3,10	TFO-	9.367£	16.375£/AVAC (TRC vs TFO)	19.573 €/AVAC
		TRC	3,80	TRC	<b>20.997£</b>	40.160£/AVAC (TRC-D vs TRC)	48.004€/AVAC
		TRC-D	4,09	TRC-D	32.687£		
Nichol et al., 2004	Toda la vida	TFO	2,64	TFO	34.400\$	107.800 \$/AVAC	86.261€/AVAC
		TRC	2,92	TRC	64.400\$		
Yao et al., 2007	Toda la vida	TFO	4,08	TFO	<b>39.060€</b>	7.538€/AVAC (TRC vs TFO)	7.538€/AVAC
		TRC	6,06	TRC	<b>53.996€</b>	47.909€/AVAC (TRC-D vs TRC)	47.909€/AVAC
		TRC-D	6,75	TRC-D	87.350€		
Tipo de cambio		1€ = 1,2497\$ 1€ = 0,8366£					

## Conclusiones de los estudios publicados

Las 7 evaluaciones económicas en sus conclusiones destacan que la TRC es una estrategia coste-efectiva comparada con la TFO, para el entorno en el que está realizada la evaluación. El estudio de Nichol et al., 2004, señala que aunque la razón coste-efectividad se sitúa ligeramente por encima de la considerada aceptable en los EE.UU. es similar a la aceptada para otras intervenciones que afectan al corazón.

En lo que hace referencia la TRC-D comparada con la TRC sin desfibrilador, tan sólo 3 estudios<sup>17,18,20</sup> realizan esta comparación o permiten realizarla indirectamente. Los resultados adicionales de efectividad en los tres estudios son inferiores a los obtenidos por la TRC frente a la TFO, en realidad el efecto adicional es inferior a la mitad del obtenido por la TRC frente a TFO. Esta utilidad adicional es de 0,14, 0,29 y 0,69 AVAC en los estudios aludidos respectivamente.

Por lo que se refiere al coste incremental de la TRC-D frente a TRC es de 17.800, 14.000 y 26.700 €, en los estudios de Feldman, Fox y Yao respectivamente. En todos los casos esta diferencia en costes es al menos de la misma magnitud que la de la TRC frente a la TFO.

Por último en cuanto a la eficiencia o coste-efectividad, la razón coste-efectividad incremental se sitúa en 47.909<sup>20</sup>, 48.004<sup>18</sup>, y 112.027<sup>17</sup> €/AVAC.



# Evaluación económica

## Metodología

Se desarrolla una evaluación económica propia, por la falta de evidencia disponible sobre eficiencia de la TRC en nuestro entorno sanitario. Para ello se opta por adaptar un modelo previamente publicado, desarrollado por el grupo PenTAG para el entorno sanitario del Reino Unido. Se persigue determinar la eficiencia, mediante análisis coste-utilidad, de la TRC y la TRC-D, basándonos en la evidencia disponible, en el ámbito de Sistema Nacional de Salud (SNS). Este modelo se basa en los diferentes eventos que tienen relevancia desde el punto de vista clínico o económico, que pueden sufrir los pacientes, dependiendo de su situación, es decir, según tengan implantado TRC, TRC-D o permanezcan tratados mediante TFO. Para el caso base, análisis principal, se utilizan las que se consideran mejores estimaciones de los diferentes parámetros incluidos en el modelo, posteriormente se analiza el rango plausible de esas estimaciones, para ver como afecta al resultado. Los costes y beneficios de las diferentes estrategias de tratamiento de la IC se determinarán mediante un modelo de Markov y los que se produzcan en el futuro a largo plazo (más de un año) se descontarán a una tasa del 3%<sup>21</sup>.

Una cohorte mixta de hombres y mujeres poblará el modelo de evaluación económica. Con el objetivo de que las características de los individuos incluidos en esa cohorte sean similares a aquellas de los pacientes con IC de nuestro entorno sanitario, se buscaron publicaciones de registros de pacientes de Insuficiencia Cardíaca realizados en España, en la Revista Española de Cardiología y en las referencias citadas en los estudios encontrados. Concretamente se han utilizado las características poblacionales de los estudios RAIC<sup>22</sup>, BADAPIC<sup>23</sup>, INCA<sup>24,25</sup> y GALICAP<sup>26</sup>. A partir de ellos, calculando como media ponderada en función del tamaño muestral, la edad media de nuestra cohorte sería de 69 años y 3 meses, y estaría compuesta por un 39,5 % de mujeres. Dicha cohorte será seguida durante un periodo de 25 años. Este horizonte temporal, teniendo en cuenta la media de edad de entrada en el modelo de los pacientes y que tras este periodo habían fallecido más del 99% de los individuos, nos permite asumir que los pacientes son seguidos durante el resto de sus vidas.

## Modelo evaluación económica

Se elabora un modelo de markov para evaluar la relación coste-efectividad de los dispositivos de resincronización cardiaca frente a la terapia farmacológica óptima. El modelo incluye hasta nueve diferentes estados de salud (tabla 5), según la alternativa que se esté evaluando. Para los pacientes en las alternativas de TRC y TRC-D, el modelo comienza con la intervención para el implante del dispositivo, esta intervención puede sufrir complicaciones, que pueden derivar en fallecimiento, o ser superadas. Tras ello el paciente puede pasar a cualquiera de los estados relacionados con el dispositivo que le ha sido implantado, estos cuatro estados son permanecer estable, sufrir agravamiento de la IC que requiera hospitalización, padecer una infección del dispositivo o el desplazamiento del cable-electrodo. En el caso del dispositivo de TRC sin desfibrilador, los pacientes desde cualquiera de estos estados pueden sufrir un episodio de arritmia que requiera hospitalización y la intervención para actualización del dispositivo a TRC-D. Desde cualquiera de los otros estados se puede fallecer por una de las tres causas consideradas, empeoramiento de la IC, muerte súbita u otras causas.

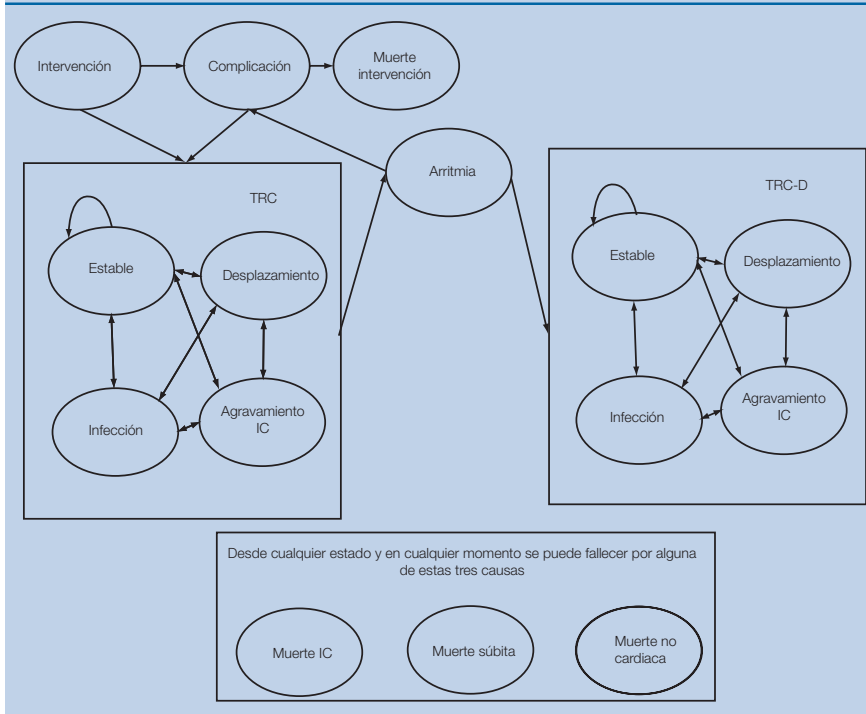
**Tabla 5.- Estados de salud incluidos en el modelo de markov**

Estable con tto.	Hosp. por arritmia	Hosp. por IC	Infección dispositivo
Desplaz. electrodo	Reintervención	Muerte por IC	Muerte súbita
Muerte otras causas			

La duración del ciclo en nuestro modelo es mensual, lo que es considerado adecuado para reflejar la posible evolución de la enfermedad. La utilización de un ciclo de esta duración hace que consideremos innecesaria la corrección de medio ciclo.

El esquema del modelo para la alternativa de TRC sin desfibrilador implantable puede verse en la figura 3 para las otras dos alternativas puede verse en el anexo 4

**Figura 3: Modelo para la alternativa TRC**



El modelo y las figuras se han desarrollado en la aplicación informática Microsoft Excel 2003.

### Efectividad clínica

Para utilizar datos la efectividad clínica de la TRC basados en la mejor evidencia disponible, se realiza la búsqueda de las revisiones sistemáticas de la literatura. La búsqueda se realizó en la base de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias (HTA), a través del buscador del Centre for Reviews and Dissemination, del NHS, mediante los términos libres “heart failure” y “resynchronisation”, en diciembre de 2008.

Como resultado de esta búsqueda hemos seleccionado dos recientes revisiones sistemáticas publicadas como informes de evaluación del NHS<sup>18</sup> y AHRQ<sup>27,28</sup>. Se eligen estas revisiones por ser los informes más actuales ambos publicados en 2007, entre los ocho documentos obtenidos en la búsqueda a través de CRD Ambas son revisiones consideradas de buena calidad

(tabla 6), según la valoración realizada siguiendo el cuestionario adaptado de evaluación de revisiones sistemáticas<sup>29</sup> propuesto en JAMA dentro de la colección “Users’ Guides to the Medical Literature” (anexo 5).

Entre los objetivos del informe elaborado por el grupo PenTAG<sup>18</sup> en el Reino Unido se incluye también la realización de una evaluación económica, que ha sido el modelo que ha sido adaptado a nuestro entorno sanitario en el presente informe. Por ello la presentación de resultados está más adaptada a los requerimientos de un modelo de evaluación económica.

Por otra parte la revisión de McAlister et al.<sup>27</sup>, tiene la ventaja de presentar los resultados de la TRC frente a la TFO para el grupo de pacientes con clase NYHA III y IV, que es uno de los criterios recogidos en las Guías de Práctica Clínica para la realización de la TRC.

<b>Tabla 6.- Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas</b>		
	NHS	AHRQ
¿La revisión aborda un problema clínico focalizado?	✓	✓
¿Fueron apropiados los criterios utilizados para la inclusión de los artículos a seleccionar?	✓	✓
¿Es poco probable que se pasaran por alto estudios relevantes importantes?	✓	✓
¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?	✓	✓
¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios?	✓	✓
¿Fueron similares los resultados de estudio a estudio?	¿?	¿?
¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?	✓	✓

Como características más relevantes de ambos informes de evaluación podríamos citar: que la revisión de McAlister et al.<sup>27</sup>, incluye datos de 4.892 pacientes reclutados en 14 ensayos clínicos aleatorios y la elaborada por Fox et al.<sup>18</sup>, incluye datos de 3.434 pacientes inscritos en cinco ensayos clínicos. A pesar de que la pregunta a la que intentan responder ambas revisiones es la misma, ¿cuál es la efectividad de la TRC en pacientes con IC?, y la fecha en que se realiza de búsqueda también es similar (junio de 2006 informe NHS<sup>18</sup>, noviembre 2006 informe AHRQ<sup>27</sup>), el número de estudios incluidos en cada informe difiere notablemente. La explicación que hemos encontrado es que la revisión de AHRQ incluye en el grupo de comparación estimulación univentricular derecha y terapia farmacológica óptima mientras la

revisión NHS solamente ésta última. A pesar de estas diferencias, los principales resultados obtenidos en ambas revisiones son similares, como puede comprobarse en la tabla 7. Siempre resultan ligeramente más favorables a la TRC en la revisión de Fox y colegas<sup>18</sup> (NHS). La explicación puede deberse a la diferencia descrita en cuanto a inclusión de estudios, así como, a que cuanto mayor sea el periodo de seguimiento se produce un incremento en la magnitud del beneficio clínico, y en la revisión NHS sólo incluye los ensayos clínicos con mayor seguimiento.

**Tabla 7.- Comparación principales resultados revisiones sistemáticas encontradas**

Parámetro	Revisión NHS <sup>17</sup>	Revisión AHRQ <sup>28</sup>
RR mortalidad todas causas	0,71 (0,58 a 0,87)	0,78 (0,67 a 0,91)
RR mortalidad por IC	0,61 (0,44 a 0,83)	0,64 (0,49 a 0,84)
RR mortalidad súbita	0,81 (0,58 a 1,27)	1,07 (0,79 a 1,46)
RR hospitalización por IC	0,48 (0,37 a 0,61)	0,51 (0,41 a 0,64)
RR.- riesgo relativo IC.- insuficiencia cardíaca		

Puede comprobarse que los resultados de ambas revisiones son consistentes, puesto que los intervalos de confianza al 95% se superponen e incluyen el valor del estimador puntal de la otra revisión. Quizá el dato que resulta más llamativo sea el de muerte súbita, puesto que en la revisión AHRQ<sup>27</sup> el estimador es superior a uno y en la de NHS<sup>18</sup> inferior.

Para los objetivos del presente informe ambas revisiones tienen aspectos a favor, en primer lugar los objetivos del informe NHS<sup>18</sup>, son bastante similares al nuestro. Por las alternativas incluidas a estudio y porque también realizan una evaluación económica de la tecnología, por lo que la presentación de los datos está adecuada a dicho objetivo. Por otra parte, el informe AHRQ<sup>27</sup>, incluye un mayor número de estudios, debido a su criterio de inclusión menos restrictivo y además presenta resultados de un análisis de subgrupos incluyendo a aquellos pacientes con NYHA clase III y IV, que como se ha señalado es uno de los criterios incluidos en las Guías de Práctica Clínica como indicados para la TRC.

Finalmente, se opta por elegir como estimadores para el caso base de nuestra evaluación, aquellos riesgos relativos que comparan la eficacia de la TRC frente a la TFO, del subgrupo de pacientes NYHA clase III y IV calculados en el informe AHRQ<sup>27</sup>.



# Parámetros utilizados en el modelo

## Características basales de la población con IC

Para determinar las características demográficas de la cohorte que seguiremos en el modelo, como se ha comentado previamente, se ha utilizado la información disponible de cuatro registros de población con IC de nuestro país. A partir de las características de cada una de estos registros y como media ponderada por el número de individuos que la conforman, se establecen las condiciones demográficas de la cohorte que poblará el modelo, ver tabla 8.

<b>Tabla 8.- Demografía de la IC en España</b>			
Registro	N	Mujeres (%)	Edad media
BADIPAC	3.909	1.268 (32,4)	66
GALICAP	1.195	623 (52,1)	76
INCA	2.161	949 (44,4)	71
RAIC	674	287 (42,5)	70
Media ponderada		39,5%	69,3 años

Sobre la cohorte definida tendremos que establecer las probabilidades de transición entre estados, en función del tratamiento que reciban los individuos que conforman dicha cohorte.

Se definirán en primer lugar las probabilidades de transición para la alternativa de tratamiento farmacológico óptimo, que es el definido como grupo control. Estamos asumiendo que está es la realidad antes de la posible introducción de la tecnología de resincronización cardiaca.

## Mortalidad por causa no cardiaca

El valor de este parámetro es igual para las tres alternativas incluidas en el modelo, estamos asumiendo que el tratamiento de la IC no afecta a la mortalidad por causa no cardiaca. Se ha calculado a partir de los datos del año 2006 proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) de mortalidad por causa, sexo y grupo de edad, según la clasificación de CIE 10. De la mortalidad total, ajustada por sexo y por grupo de edad se descontaron la mortalidad por IC y por otras enfermedades del corazón. (Tabla 9), a

partir de esas tasas de mortalidad anuales por 100.000 personas, se calculan mediante métodos estándar, la probabilidad mensual ajustada por edad y sexo que se utilizará en el modelo.

**Tabla 9.- España 2006. Mortalidad por Causa, Sexo y Grupo de edad (CIE 10)**

Causa muerte	65-74 años		75-84 años		>85 años	
	Hombre	Mujeres	Hombre	Mujeres	Hombre	Mujeres
Todas causas	2266,6	985,23	5968,09	3563,74	15873,1	13569,2
IC	44,62	29,6	205,67	207,35	1069,9	1376,49
Otras Enf. Corazón	87,72	45,73	242,92	206,17	737,5	788,37
Diferencia	2134,26	909,9	5519,5	3150,22	14065,7	11404,34
Tasa mensual	0,0017978	0,00076172	0,00473139	0,00266742	0,01263226	0,01009061
Prob mensual	0,00179619	0,00076143	0,00472022	0,00266387	0,01255281	0,01003987

### Mortalidad por progresión o agravamiento de la IC

La mortalidad por progresión de IC para la alternativa TFO, se obtiene a partir del ensayo clínico aleatorio CARE-HF. Se elige este estudio por ser el que presenta el periodo de seguimiento más largo y además incluye una muestra pequeña de pacientes españoles (entre 30 y 40 intervenidos en seis centros). La función de supervivencia para estas variables se ajusta según el modelo de distribución Weibull utilizado en el informe del NHS<sup>17</sup>. La distribución Weibull se define en función de dos parámetros, uno de escala ( $\lambda$ ) y otro de pendiente ( $\gamma$ ). Para su ajuste se utilizaron métodos de análisis de regresión, y se valora la bondad del ajuste de acuerdo al estadístico  $R^2$ , que para el caso de mortalidad por empeoramiento de IC obtiene un ajuste excelente ( $R^2 = 0,9861$ ). La función obtenida con este método tiene una pendiente  $\gamma = 1,31$  (intervalo de confianza 95% 1,23 a 1,39) superior a uno, lo que indica que el riesgo de muerte se incrementa con el transcurso del tiempo. El valor de la pendiente difiere del establecido en el modelo NHS por el distinto ciclo temporal considerado.

### Muerte súbita cardiaca

De forma análoga a lo que sucedía en la mortalidad por progresión de IC, la probabilidad de fallecer por muerte súbita en el grupo de TFO, está calculada mediante una función Weibull a partir del estudio CARE-HF. También

se obtiene un magnífico ajuste ( $R^2 = 0,9828$ ). El parámetro de pendiente obtenido es  $\gamma = 1,31$  (intervalo de confianza 95% 1,30 a 1,49). Todos los comentarios realizados para la probabilidad de muerte por empeoramiento de IC, son validos de nuevo.

## **Hospitalización por IC**

La probabilidad de hospitalización por IC en el grupo de TFO se obtiene a partir de la información facilitada en el informe NHS<sup>17</sup> recogida de los ensayos clínicos aleatorios CARE-HF<sup>28-31</sup>, COMPANION<sup>32,33</sup> y MIRACLE<sup>34,35</sup>. La información sintetizada supone de la tasa anual de hospitalización por IC de 0,505. De esta forma, el valor de la probabilidad mensual de hospitalización en el grupo TFO es 0,0412 (intervalo de confianza 95% 0,0318 a 0,0572).

Una vez establecidas las que hemos definido como características basales o del grupo control de la población, se aplicarán sobre la cohorte sometida a la intervención evaluada TRC y TRC-D, los resultados de efectividad medidos como riesgos relativos (RR) o Hazard ratios (HR), calculados en las revisiones sistemáticas elegidas.

## **Riesgo relativo muerte por IC**

En este caso el riesgo relativo de muerte por progresión de la IC es 0,56 (intervalo de confianza 95% 0,38 a 0,82) tanto de TRC, como TRC-D. Este estimador está seleccionado de la revisión AHRQ<sup>27</sup>, para el subgrupo de pacientes de clase funcional III y IV de la NYHA, nos hemos decantado por la opción por ser el grupo de pacientes para el que las GPC recomiendan la resincronización cardiaca. Estamos asumiendo que la efectividad en este parámetro es igual para los dos tipos de dispositivos.

## **Riesgo relativo de muerte súbita**

El estimador que es diferente entre dispositivos es el riesgo relativo de muerte súbita, en el caso de la TRC será 0,91 (IC 95% 0,60 a 1,38) obtenido de la revisión AHRQ<sup>27</sup> en el subgrupo de pacientes ya indicado.

Para el dispositivo TRC-D utilizaremos el estimador obtenido en el mismo informe para el desfibrilador automático implantable, 0,46 (intervalo de confianza 95% 0,37 a 0,57). Este valor ligeramente superior al utilizado en el informe NHS<sup>18</sup> para TRC-D (0,44 IC 95% 0,23 a 0,86). Aquí estamos suponiendo que el efecto del desfibrilador es el mismo vaya o no asociado a resincronizador cardiaco, de forma análoga a como hemos establecido en cuanto a IC para el resincronizador.

## Riesgo relativo de hospitalización por IC

El riesgo relativo de hospitalización motivada por IC, en los grupos TRC y TRC-D, obtenido del informe de AHRQ<sup>27</sup> para el subgrupo establecido, es 0,51 (intervalo de confianza 95% 0,41 a 0,64).

## Arritmia

En los pacientes que no tienen desfibrilador implantado la probabilidad mensual de sufrir un evento arrítmico que requiera hospitalización es de 0,0083, según los cálculos realizados adaptando el dato del informe NHS<sup>18</sup>. Se asume que aquellos pacientes que tienen el desfibrilador implantado se evitarán totalmente estos eventos arrítmicos.

## Probabilidad de muerte y complicaciones quirúrgicas

Todas las intervenciones quirúrgicas suponen un riesgo para la vida del paciente, utilizando la información del informe NHS<sup>18</sup> la probabilidad de fallecimiento peri operatorio es de 0,0076 (IC 95% 0,005 a 0,012), tanto para la intervención TRC, TRC-D y Desfibrilador Automático Implantable (DAI). De la misma fuente la probabilidad de complicaciones peri operatorias es 0,1063.

## Complicaciones asociadas a los dispositivos

Otros aspectos relevantes relacionados con el dispositivo de TRC con o sin desfibrilador son la probabilidad de desplazamiento del electrodo situado en el ventrículo izquierdo, 0,006 según lo recogido en el informe AHRQ<sup>27</sup>. También existe la posibilidad de que cualquier dispositivo; TRC, TRC-D y también el DAI provoque infección, esta probabilidad mensual es de 0,0022 (IC 95% 0,00 a 0,0062), adaptado a partir del informe NHS<sup>18</sup> y suponiendo que es la misma para cualquier tipo de dispositivo.

## Duración de la batería

La duración de la batería de los distintos dispositivos es de 60 meses para el DAI, 66 para la TRC-D y 78 para TRC, basado en opinión de expertos.

Hay que señalar que a diferencia del modelo NHS<sup>18</sup> y de acuerdo a la opinión manifestada por expertos, no se contempla la posibilidad de que alguno de los pacientes que incluimos pueda recibir un trasplante. Tampoco se contempla la posibilidad de que los pacientes que ya tienen un dispositivo prescindan de él. Así si un paciente con TRC sufre un evento arrítmico, no se

le quitará el dispositivo de resincronización para implantar un desfibrilador, sino que será implantado de TRC-D.

Todos los parámetros utilizados en el modelo, así como la fuente de la que están obtenidos, pueden consultarse de forma resumida en la tabla 10.

<b>Tabla 10.- Parámetros de efectividad utilizados en modelo resincronización</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Valor (intervalo de confianza)</b>	<b>Fuente</b>
Probabilidad muerte progresión IC con TFO	Distr. weibull ( $\lambda = 0,0027 / \gamma = 1,31$ )	CARE-HF, Cleland (2006), ECA con pacientes españoles. Calculada Informe NHS
RR progresión IC	TRC y TRC-D: 0,56 (0,38 a 0,82)	Informe AHRQ, pacientes NYHA III y IV
	DAI: 0,99 (0,70 a 1,38)	Informe AHRQ
Probabilidad muerte súbita TFO	Distribución weibull ( $\lambda = 0,0015 / \gamma = 1,40$ )	CARE-HF, Cleland (2006), ECA con pacientes españoles. Calculada Informe NHS
RR muerte súbita	TRC: 0,91 (0,60 a 1,38)	Informe AHRQ, pacientes NYHA III y IV
	TRC-D y DAI: 0,46 (0,37 a 0,57)	Informe AHRQ
Probabilidad* hospitalización IC con TFO	0,0412 (0,0318 a 0,0572)	Informe NHS
RR hospitalización por IC	TRC y TRC-D: 0,51 (0,41 a 0,64)	Informe AHRQ, pacientes NYHA III y IV
Probabilidad* arritmia que requiera hospitalización	TFO y TRC: 0,0083	Informe NHS
	TRC-D y DAI: 0	Asunción del modelo
Probabilidad* complicaciones implante TRC/DAI	0,1063	Informe NHS
Probabilidad* muerte intervención TRC o DAI	0,0076 (0,005 a 0,012)	Informe NHS
Probabilidad* infección TRC o DAI	0,0022 (0,00 a 0,0062)	Informe NHS
Probabilidad* desplazamiento cable electrodo TRC	0,006	Informe NHS
Duración batería	<b>TRC: 78 meses</b>	Asunción del modelo
	<b>TRC-D: 66 meses</b>	
	<b>DAI: 60 meses</b>	

\*Probabilidad por ciclo mensual

## Costes

La evaluación económica trata de determinar la efectividad y costes de las distintas alternativas estudiadas. La utilización de recursos, en parte vendrá determinada por el modelo económico utilizado, que irá determinando las necesidades y tratamientos demandadas por la cohorte de pacientes. Para determinar la utilización y valor unitario de los recursos consumidos durante el seguimiento temporal de los pacientes con IC se han utilizado distintas fuentes de nuestro entorno sanitario. Así se han utilizado los datos proporcionados por el Ministerio de Sanidad y Consumo de pesos y costes para el SNS según los Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD), precios públicos publicados en boletines oficiales, datos de contabilidad analítica de la Comunidad de Madrid, opinión de expertos consultados al efecto y para el precio de los dispositivos los datos proporcionados por la consultora EUCOMED. Se pueden consultar todos los valores utilizados en la Tabla 11.

Hay que indicar que para estimar el coste del procedimiento de implante de dispositivo TRC con o sin desfibrilador, se han utilizado los precios de los dispositivos facilitados mediante contacto personal por Sonia Campos (Biotronik), estimados por la consultora EUCOMED como precios de adjudicación medios de los concursos públicos de adquisición realizados en España durante el primer trimestre de 2009. A ese valor del dispositivo se ha añadido el coste de quirófano durante cuatro horas, aunque la intervención propiamente dure menos tiempo (en torno a dos horas) para tener en cuenta el tiempo de preparación del paciente y su posterior reanimación, y un día de ingreso hospitalario. Esta información ha sido facilitada por el Dr. Hernández Madrid en comunicación personal el día 24 de julio de 2009. Si la intervención de implante sufre complicaciones, hemos asumido que supone un consumo de recursos de tres días adicionales de ingreso hospitalario.

Cuando hablamos de la intervención para implantar un desfibrilador automático implantable, se ha utilizado el GRD 850, del SNS.

Para solucionar la infección de los dispositivos se ha considerado que se requiere intervención para extraer el dispositivo que ha producido la infección, tres días para solucionar dicho problema y una nueva intervención para colocar un nuevo dispositivo.

Para solucionar el desplazamiento de cable-electrodo, será necesaria una intervención de tres horas, un nuevo cable de ventrículo izquierdo y tres días de ingreso hospitalario.

La sustitución de la batería implicará la utilización de los siguientes recursos: un nuevo generador, pero no será necesaria la extracción de los distintos cables electrodos, por ello su coste será el de la intervención para implantar los diferentes dispositivos, pero sin el coste de los cables-electrodos.

Los episodios de hospitalización por arritmia o por IC que se producen durante el seguimiento de los pacientes están valorados según los GRD del SNS.

Sufrir un episodio de arritmia que requiere hospitalización implicará además el implante de un desfibrilador automático. A los pacientes de la alternativa de TFO se les implantará un DAI y a los de la alternativa TRC, un dispositivo TRC-D. Una vez que tienen el dispositivo con capacidad de desfibrilación hemos asumido que no pueden sufrir nuevos episodios de arritmia cardiaca.

El tipo de fármacos y dosis medias que reciben los pacientes con IC están obtenidas de la publicación de Anguita Sánchez et al.<sup>23</sup>, dentro de cada categoría de fármacos se ha elegido el que se ajustaba mejor a la dosis propuesta. Los precios de los fármacos son los indicados en la página del Ministerio de Sanidad (<http://www.msc.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>, consultada el día 25 de septiembre de 2009). Suponemos que los pacientes siguen el mismo tratamiento farmacológico cualquiera que sea la alternativa de tratamiento que sigan. Bajo todas estas consideraciones, el coste del tratamiento farmacológico mensual es 22,09 €.

Todos los precios están expresados en euros constantes del año 2009. Para ello cuando la fuente de datos utilizada no estaba expresada en este momento, se actualizaron los datos mediante el índice general de precios al consumo (IPC), publicado en la página web del INE (<http://www.ine.es/variipc/index.do>, último acceso septiembre 2009). Por otra parte para los costes y efectos de salud que se producen en el futuro se utiliza la tasa de descuento<sup>12,36</sup> del 3% propuesto por el grupo de expertos español en la guía de evaluación económica<sup>21</sup>.

<b>Tabla 1.- Valores unitarios de costes y fuentes utilizadas</b>				
<b>Concepto</b>	<b>Precio</b>	<b>Año</b>	<b>Actualización 2009</b>	<b>Fuente</b>
Hospitalización IC	2946,61	2006	3.076,26 €	GRD V21, pesos españoles y coste SNS, GRD 127 IC & shock
Hosp arritmia	1492,69	2006	1.558,37 €	GRD V21, pesos españoles y coste SNS, GRD 139 arritmias cardíacas & trastornos de la conducción sin complicaciones
Consulta primera	132	2005	141,50 €	BOCM, consultas externas por especialidades con pruebas complementarias
Consulta sucesiva	79	2005	84,69 €	
Consulta alta resolución	196	2005	210,11 €	
Dispositivo TRC	4257	2009	4.257,00 €	EUCOMED, precios medios primer trimestre año 2009, proporcionados por Sonia Campos (Biotronik)
Cable VD TRC/D	400	2009	400,00 €	
Cable AD TRC/D	400	2009	400,00 €	
Cable VI TRC/D	832	2009	832,00 €	
Dispositivo TRC-D	20294	2009	20.294,00 €	
Cable desfibrilación	1318	2009	1.318,00 €	
Implante de desfibrilador	11557,5	2006	12.066,03 €	GRD V21, pesos españoles y coste SNS, GRD 850, implante de desfibrilador con cateterismo cardiaco sin IAM
Coste hora/quirófano	988	2007	989,98 €	Contabilidad analítica CM
Día estancia unidad enfermería	493	2007	493,99 €	Contabilidad analítica CM
Cirugía implante TRC			10.342,89 €	Coste dispositivo + cables VD, AD, VI +4h quirófano +1 día ingreso
Cirugía implante TRC-D			27.697,89 €	Coste dispositivo + cables VD, AD, VI y desfibr +4h quirófano +1 día ingreso
Complicaciones intervención			1.481,96 €	3 días adicionales ingreso hospitalario
Tto infección TRC			12.814,82 €	Nuevo implante + 1 hora intervención explante + 3 días ingreso infección



**Tabla 11.- Valores unitarios de costes y fuentes utilizadas (Continuación)**

Concepto	Precio	Año	Actualización 2009	Fuente
Tto infsección TRC-D			30.169,82 €	Nuevo implante + 1 hora intervención explante + 3 días ingreso infección
Desplazamiento cable VI			4.295,91 €	Nuevo cable + 3 horas intervención + 1 día ingreso
Tto infsección ICD			14.537,96 €	Nuevo implante + 1 hora intervención explante + 3 días ingreso infección
Cambio batería TRC-D			24.747,89 €	Implante - cables
Cambio batería ICD			10.748,03 €	Implante - cables
Cambio batería TRC			8.710,89 €	Implante - cables
Fármacos	Precio	%	precio mes	
Diuréticos	2,25	86%	1,935	
Digoxina	2,25	37%	0,8325	
IECA	2,9	71%	2,059	
ARA II	12,21	16%	1,9536	
Bloqueadores B	10,11	59%	5,9649	
Espinorolactona	3,12	32%	0,9984	precios 2009 <a href="http://www.msc.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp">http://www.msc.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp</a>
Estatinas	12,11	31%	3,7541	
Antiagregantes	13,4	41%	3,2964	
Anticoagulantes	2,33	37%	1,29315	
Coste medio tto farmacológico optimo/mes			22,09 €	

ICD.- insuficiencia cardiaca; TRC/TRC-D.- terapia de resincronización cardiaca / con desfibrilador; VI/VD.- ventriculo izquierdo / derecho; AD.- auricula derecha; DAI.- desfibrilador automático implantable; Tto.-tratamiento; IECA.- inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA.- antagonista de los receptores de angiotensina; GRD.- grupos relacionados de diagnóstico; BOCM.- boletín oficial de la Comunidad de Madrid.- CM.- Comunidad de Madrid

## Utilidades

Para nuestra evaluación económica de la TRC se opta realizar un análisis coste-utilidad, de forma análoga a las evaluaciones económicas previamente publicadas y descritas en el presente informe. El análisis coste-utilidad, utiliza como medida de efectividad la utilidad que cada estado de salud implica para los pacientes. Esta es una medida de resultado que permite resumir en una sola variable las dos dimensiones fundamentales de salud, como son cantidad y calidad de vida, y por tanto permite comparar en alguna medida el coste de oportunidad de las distintas tecnologías suponen para el Sistema de Salud.

Para la determinación de la utilidad asociada al pronóstico de la IC, se utilizará como en otras evaluaciones económicas existentes<sup>14-20</sup> una aproximación a la calidad de vida según el estado de NYHA de estos pacientes.

En el presente informe y siguiendo el criterio de adaptación al entorno sanitario español, utilizaremos los datos del estudio español de insuficiencia cardiaca (INCA study), obtenidos de una publicación<sup>24</sup> y comunicación personal (Data on File de AstraZeneca) con los autores, para desagregar las puntuaciones obtenidas en función de cada estado NYHA, ver tabla 12. Se trata de datos obtenidos mediante la escala visual analógica de EQ-5D, obtenida sobre una muestra de 2.709 pacientes con IC, atendidos en Atención Primaria (n=1.739) y Especializada (n=870). La utilización de estas valoraciones de la calidad de vida, que supone cada una de las categorías de la escala NYHA, en población española, unidas a la evolución de los pacientes en esta escala, del ensayo clínico aleatorio CARE-HF, nos permitirá la realización de un análisis coste-utilidad adaptado a nuestro entorno sanitario español.

**Tabla 12.- Calidad de vida EQ-5d VAS en IC según clase funcional NYHA**

Clase Funcional NYHA	N	Media $\pm$ DE*	IC95%
I	331	0,69 $\pm$ 0,16	(0,67-0,71)
II	1106	0,60 $\pm$ 0,14	(0,59-0,61)
III	580	0,49 $\pm$ 0,15	(0,47-0,50)
IV	54	0,35 $\pm$ 0,20	(0,31-0,39)

\*DE.- desviación estándar

Data on File de AstraZeneca

La puntuación obtenida mediante la escala visual analógica en el estudio de Rivas et al.<sup>24</sup>, es ligeramente inferior a la calculada mediante el

cuestionario. También estas puntuaciones son sensiblemente inferiores a las utilizadas en el informe NHS<sup>18</sup>, cuyas puntuaciones para cada nivel NYHA son, clase I: 0,93 (IC 95% 0,912 a 0,960), clase II: 0,78 (IC 95% 0,722 a 0,842), clase III: 0,61 (IC 95% 0,591 a 0,631) y clase IV: 0,44 (IC 95% 0,421 a 0,461). Se realizará análisis de sensibilidad utilizando estas puntuaciones, para comprobar como afecta al resultado obtenido en el caso base.

La evolución de los pacientes en las distintas categorías de la escala NYHA, están extraídas del ensayo clínico con mayor periodo de seguimiento CARE-HF<sup>30</sup>. Suponemos que para las alternativas de resincronización con o sin desfibrilador asociado la evolución es la misma. También se asume que una vez transcurridos 18 meses, la población se mantiene en el estado alcanzado en esa fecha. La proporción de las cohortes de los distintos grupos en cada estado NYHA y en cada momento de seguimiento puede verse en la tabla 13. La evolución entre los diferentes momentos de tiempo para los que hay medición se ha supuesto que es lineal.

**Tabla 13.- Proporción de pacientes según clasificación escala NYHA**

NYHA	Situación basal		3 meses		18 meses	
	TFO	TRC/TRC-D	TFO	TRC/TRC-D	TFO	TRC/TRC-D
I	-	-	10,1%	29,5%	12,7%	31,5%
II	-	-	29,9%	41,5%	37,3%	44,4%
III	93,8%	93,8%	54,8%	27,2%	45,7%	22,6%
IV	6,2%	6,2%	5,2%	1,8%	4,3%	1,5%

## Análisis de sensibilidad univariante

Una vez obtenidos los resultados para el caso base, que utiliza las estimaciones consideradas más plausibles, se variará valor de los principales parámetros utilizados en el modelo dentro del rango definido por el intervalo de confianza al 95%, siempre que esté disponible. Para los parámetros de efectividad utilizados estos intervalos de confianza pueden consultarse en la tabla 10. Sobre los costes se realizará análisis de sensibilidad en el precio del dispositivo. Dentro del ciclo de vida de las tecnologías sanitarias, es habitual que el precio de las mismas vaya descendiendo según alcanza la madurez, en cuanto a su difusión. Por ello se evaluará como afectarán posibles descensos en el precio de los dispositivos.

Se analizará también cual es la influencia sobre el resultado suponiendo validos las puntuaciones de utilidad incluidas en el informe NHS, por la notable diferencia entre estas y las utilizadas en el presente informe.

Esto nos permitirá evaluar como afecta la incertidumbre en los valores de los distintos parámetros al resultado de nuestra evaluación económica. Así como detectar cuales son aquellas variables que tienen mayor influencia en el resultado del análisis. Se presentarán los resultados de este análisis de forma gráfica mediante diagramas de tornado que reflejen la variación sobre la razón coste-efectividad incremental de la oscilación del parámetro entre los límites superior e inferior de su IC 95%.



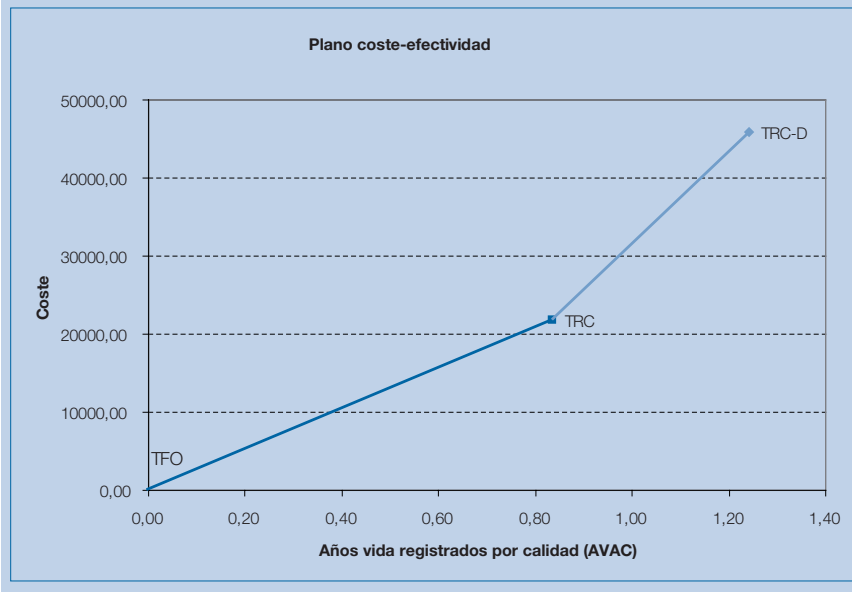
## Resultados

Los resultados descontados para el caso base de nuestra evaluación económica, tabla 14, que es una cohorte de pacientes de edad media 69 años y 3 meses y compuesta en un 39,5% de mujeres, han sido:

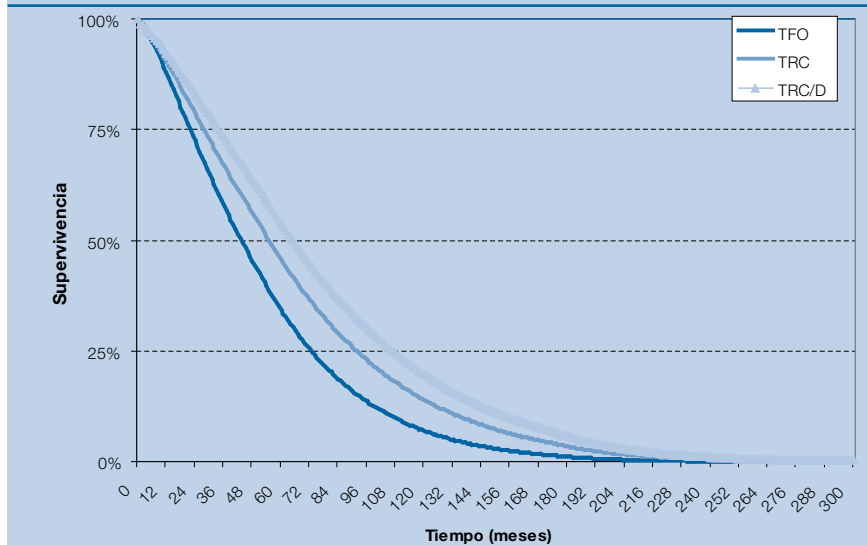
- Los pacientes tratados con TFO tendrían una esperanza de vida media descontada de 3,86 años, 2,11 años de vida ajustados por calidad y el coste medio de tratamiento será de 11.722 €.
- Los pacientes tratados con TRC + TFO vivirán 4,71 años, 2,80 AVACs y con un coste de 31.629 €. Respecto al TFO, la TRC mejora la esperanza de vida descontada en este grupo de pacientes en 0,85 años y en 0,70 AVAC, con un coste incremental de unos 20.000 €. Esto supone que con esta opción comparada frente al tratamiento con TFO cada año de vida ajustado por calidad nos cuesta 28.612 €
- En los pacientes tratados con TRC-D + TFO la esperanza de vida es 5,36 años, 3,19 AVACs y el coste de tratarlos 52.593 €. Estos resultados suponen una mejora en el pronóstico de los pacientes de 1,50 años de vida respecto a la TFO y 0,65 comparado con en resincronizador sin desfibrilador asociado. En años de vida ajustados por calidad estas ganancias son de 1,09 y 0,39 respectivamente. Estas mejoras se consiguen con un coste incremental de 40.870 € respecto a la TFO y de 20.964 € respecto a la TRC sin desfibrilador. Por lo tanto la razón coste efectividad incremental es de 37.591 € / AVAC frente a la TFO y 53.547 € / AVAC frente a la TRC + TFO.

Nos encontramos ante el resultado más habitual en que la nueva tecnología resulta más efectiva que la anterior, pero requiere mayor utilización de recursos y por lo tanto un mayor coste. En el caso de la terapia de resincronización cardiaca es razonable, ya que se trata de una tecnología aditiva a la terapia farmacológica óptima y no sustitutiva de la misma. En las figuras 4 y 5 puede verse los resultados presentados en el plano coste-efectividad y la curva de supervivencia para el subgrupo de mujeres, similar a la obtenida en el subgrupo de hombres, que nos devuelve nuestro modelo.

**Figura 4: Plano coste-efectividad incremental en el subgrupo de mujeres**



**Figura 5: Curvas de supervivencia obtenidas en el subgrupo de mujeres**



El análisis más de detallado de los resultados puede añadir más claridad. De esta forma resulta esclarecedor el análisis de los resultados por sexo (tabla 14). Puede observarse que para la cohorte de mujeres los resultados son ligeramente más favorables a ambos dispositivos TRC y TRC-D que en la cohorte de hombres. El parámetro que está ajustado por sexo en el modelo es la mortalidad por causa no cardiaca. Por tanto este mejor resultado en términos de eficiencia de la TRC y la TRC-D se debe a la mayor esperanza de vida que en nuestro entorno tienen las mujeres.

**Tabla 14.- Resultados caso base Evaluación económica**

<b>Cohorte mixta</b>								
	Coste (€)	Coste incremental	Años vida	Incr. Años vida	AVAC	Incr AVAC	€/ año vida ganado	€/ AVAC
TFO	11.722		3,86		2,11			
TRC+TFO	31.629	19.906	4,71	0,85	2,80	0,69	23.419	28.612
TRC-D+TFO	52.592	20.963	5,36	0,65	3,19	0,39	32.250	53.547
<b>Hombres</b>								
	Coste	Coste incremental	Años vida	Incr. Años vida	AVAC	Incr AVAC	€/ año vida ganado	€/ AVAC
TFO	11.505		3,78		2,07			
TRC+TFO	31.082	19.576	4,59	0,81	2,73	0,66	24.167	29.339
TRC-D+TFO	51.625	20.543	5,21	0,62	3,10	0,37	33.133	55.478
<b>Mujeres</b>								
	Coste	Coste incremental	Años vida	Incr. Años vida	AVAC	Incr AVAC	€/ año vida ganado	€/ AVAC
TFO	12.054		3,98		2,17			
TRC+TFO	32.467	20.413	4,89	0,91	2,91	0,74	22.432	27.608
TRC-D+TFO	54.076	21.608	5,59	0,70	3,33	0,42	30.869	50.964

Cuando analizamos los resultados sin aplicar tasa de descuento en los años de vida ganado, obtenemos que en los pacientes con tratamiento farmacológico su esperanza de vida se sitúa en 4,19 años, frente a 5,21 para aquellos que utilizan además TRC y 6,02 aquellos en los que se implanta un sistema con capacidad de resincronización y desfibrilación. Esto supone una prolongación en la esperanza media de vida superior al año cuando



comparamos la TRC frente a la TFO, y de 0,81 años cuando lo que estamos comparando es la TRC-D frente a la TRC.

Si analizamos los costes de forma independiente, podemos observar que el coste incremental de la TRC frente a la TFO, 19.906 €, prácticamente dobla el coste estimado de la intervención para realizar el implante del dispositivo, 10.343 €. Esto nos indica que además de dicha intervención la TRC seguirá demandando mayor utilización de recursos durante el seguimiento de los pacientes, debido en parte al mayor tiempo que deben ser seguidos por su mayor supervivencia, pero también debido a que durante el seguimiento demanden recursos que supongan mayores costes.

También el coste incremental TRC-D frente a la TRC, 20.963 €, es superior a la diferencia de intervenciones de implante de las dos modalidades de dispositivos, 17.355 € (diferencia entre los 10.343 € de la intervención para implantar TRC y los 27.698 € de la TRC-D), aunque en este caso la diferencia es menor y puede venir explicada en parte por la mayor supervivencia media.

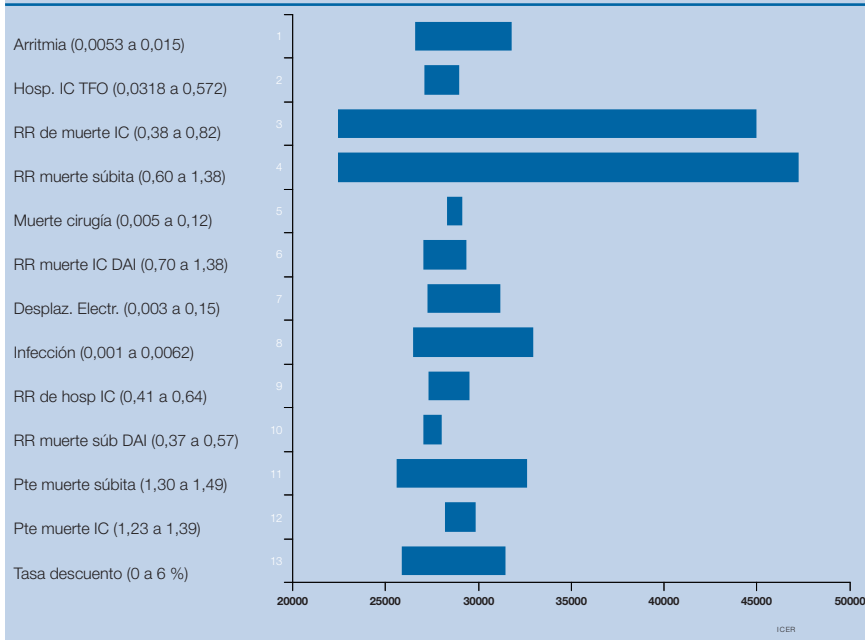
## Análisis de sensibilidad

Los resultados obtenidos en nuestro caso base se muestran más o menos sensibles ante variaciones individuales en los valores de los principales parámetros de efectividad usados en el modelo, en función de las alternativas que estemos comparando.

En las figuras 6, 7, y 8 se presentan los diagramas de tornado para la cohorte mixta. Estos diagramas muestran cuanto afecta la precisión de los valores de las distintas variables incluidas en el modelo, al resultado obtenido.

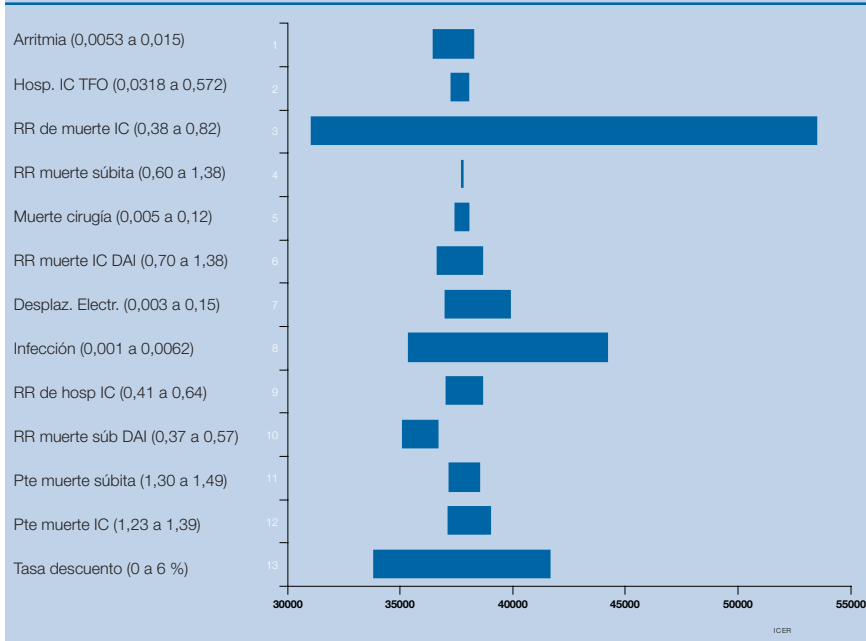
Si se analiza la comparación entre TRC y TFO se puede observar, tal como muestra la figura 6, que los dos parámetros que tienen mayor influencia sobre el resultado final son los riesgos relativos de muerte por IC y súbita de la TRC respecto a la TFO, que si cuando se sitúan en el límite inferior del intervalo de confianza al 95%, disminuyen la razón coste efectividad incremental aproximadamente a 22.500 € por años de vida ajustado por calidad. Cuando se sitúan en el límite superior de dicho intervalo de confianza la RCEI alcanza los 45.000 y 47.000 € por AVAC, respectivamente. Además otros parámetros que sitúan por encima de 30.000 € por AVAC el resultado de nuestra evaluación son: las probabilidades de arritmia, desplazamiento e infección del dispositivo, pendiente de la curva de supervivencia para la muerte súbita y la tasa de descuento.

**Figura 6: Diagrama tornado TRC frente a TFO, parámetros efectividad**



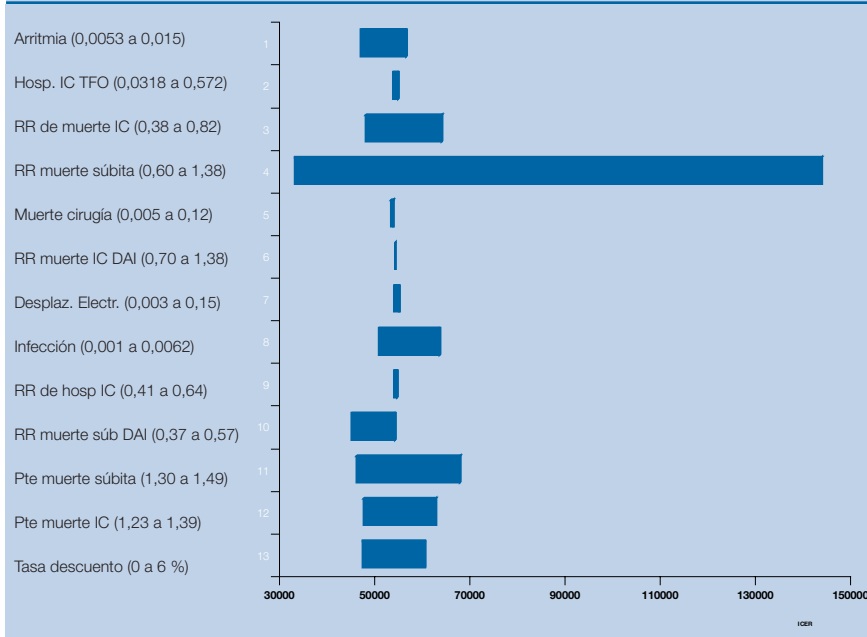
Cuando lo que se analiza es la comparación de la TRC-D frente a la TFO, el resultado de la evaluación se muestra bastante robusto, no existiendo ningún parámetro de efectividad que sitúe la RCEI por debajo de los 30.000 € por AVAC, ver figura 7. El riesgo relativo de muerte por progresión de la IC entre TRC-D y TFO es el parámetro que más hace variar dicha razón, haciendo que oscile entre 31.000 y 53.500 € por AVAC.

**Figura 7: Diagrama tornado TRC-D frente a TFO, parámetros efectividad**



Si la comparación que se analiza es la TRC-D frente a la TRC, el resultado, en términos de RCEI se mantiene bastante estable entre 48.000 y 70.000 € por AVAC, como puede verse en la figura 8. El parámetro que hace que los resultados se salgan de ese margen es el riesgo relativo de muerte súbita entre los sistemas con TRC frente a la TFO, que hacen que el resultado varíe entre 33.000 € por AVAC cuando el dispositivo de resincronización cardiaca sin desfibrilador asociado supone un riesgo comparado con la TFO, y 147.000 € por AVAC cuando supone un factor de protección. Este resultado aparentemente extraño, tiene su lógica porque lo que estamos analizando es la eficiencia de la TRC-D comparada con la TRC, por lo tanto cuanto mayor sea la efectividad del dispositivo sin capacidad de desfibrilación menos eficiente resultará el que incluye esa característica.

**Figura 8: Diagrama tornado TRC-D frente a TRC, parámetros efectividad**



Es relevante destacar también los resultados de análisis de sensibilidad realizado en las puntuaciones de calidad de vida. Cuando utilizamos las puntuaciones que utilizan en el informe PenTAG, recordamos que eran sensiblemente superiores para las cuatro categorías, la eficiencia de la TRC mejora sensiblemente, situándose en 20.804 € por año de vida ajustado por calidad. Esta mejora se produce porque los AVACs incrementales entre TRC y TFO pasan de 0,69 (2,11 AVACs con TFO y 2,80 AVACs con TRC+TFO) a 0,96 (2,70 AVACs con TFO y 3,66 AVACs para TRC+TFO). Hay que reseñar además, que en este caso la ganancia en años de vida ajustados por calidad es superior al incremento en años de vida.

De forma análoga la razón coste-efectividad incremental de la TRC-D se reduce a 27.832 € por AVAC frente a la TFO y a 40.978 € por AVAC frente a la TRC.

También tiene gran influencia sobre el resultado final el precio de los dispositivos de resincronización. Si se reduce el precio de ambos dispositivos a la mitad (con lo que el dispositivo sin capacidad de desfibrilación pasaría de 5.888 a 2.944 €, incluyendo generador y cables, y el que incluye capacidad de desfibrilación de 21.926 a 10.963 €) se lograría una reducción de la razón coste efectividad incremental hasta los 17.172 € por AVAC en el caso de la TRC frente a la TFO, 21.078 € por AVAC la TRC-D frente a la TFO y 28.020 € por AVAC la razón entre TRC-D y TRC.



# Discusión

Un primer aspecto a considerar es que la evaluación económica de tecnologías sanitarias pretende informar en la toma de decisiones sobre la inclusión o no de las tecnologías dentro de la cartera de servicios de salud, y no sustituir el juicio de los profesionales que deben adoptar la decisión ante un paciente determinado.

Se ha elaborado un modelo de evaluación económica que utiliza como fuente de efectividad metanálisis de ensayos clínicos aleatorios, que son considerados la categoría más elevada según distintas jerarquías de evidencia, como puede verse en el anexo 6. Los resultados de la evaluación económica serán validos en la medida que se puedan alcanzar estos resultados clínicos.

Los resultados de la evaluación económica realizada para nuestro entorno sanitario se sitúan dentro del rango de las previamente publicadas para otros ámbitos geográficos. En el caso de la resincronización cardiaca sin desfibrilador asociado la razón coste efectividad incremental es de aproximadamente 28.500 € por AVAC, comparada frente a la alternativa de TFO. Esta RCEI sería superior a la obtenida por cinco de los siete estudios previos. Si comparamos el resultado obtenido con el presentado en el estudio de Fox et al., que es el modelo que hemos adaptado para nuestro entorno, la RCEI es superior a la obtenida para el caso del Reino Unido<sup>18</sup> (28.500 €/AVAC frente a 19.500 €/AVAC). Esta diferencia es sustancial, si además tenemos en cuenta que muchos de los parámetros de efectividad están obtenidos de su revisión sistemática. Una posible explicación vendría dada por la diferencia en cuanto a los valores de utilidad incluidos en cada evaluación. Así hemos comprobado en el análisis de sensibilidad realizado para las utilidades, que con los valores del informe del Reino Unido, la razón coste-efectividad incremental de la TRC frente a la TFO, descendía hasta los 20.800 € por AVAC, bastante similar al resultado logrado en el estudio de Fox y colegas<sup>18</sup>.

El resultado para la TRC-D frente a la TRC, 53.000 € por AVAC, es similar pero ligeramente superior, a los alcanzados en los estudios de Fox et al.<sup>18</sup> y Yao et al.<sup>20</sup>, y menos de la mitad que el presentado en el trabajo de Feldman et al. Al igual que en el caso anterior incluyendo valores de utilidades del Reino Unido la RCEI disminuye, llegando a situarse por debajo de los estudio previos.

Las principales diferencias entre nuestro modelo y el que nos ha servido de referencia serían: la no inclusión de posibilidad de transplantes en nuestro modelo, la imposibilidad de que pacientes que han sido tratados mediante una tecnología renuncien a ella en caso de sustitución y los valores de los estimadores utilizados para la alternativa de TRC. Respecto a

no contemplar la posibilidad de que este grupo de pacientes se produzcan implantes cardiacos, la decisión adoptada en consulta con expertos, se basa en el limitado número de trasplantes anual que se realiza, con lo cual esta posibilidad es ciertamente reducida y no debería afectar de forma importante a los resultados de la evaluación. También por consenso con expertos, se manifiesta que, dado el carácter público del sistema sanitario, los pacientes que han tenido acceso a una tecnología renuncien a ella. Esto tendría repercusión en nuestra evaluación para los pacientes que tienen implantado un sistema de resincronización y padecen un evento arrítmico, no contemplamos la posibilidad de renunciar a la capacidad de resincronización que implica la sustitución por un desfibrilador automático implantable, sino que la opción sería el dispositivo combinado TRC-D. Por último la decisión de utilizar para la alternativa de TRC los estimadores calculados en la revisión AHRQ<sup>27</sup>, está motivada a que consideramos que el análisis para el subgrupo de pacientes clase III y IV de la escala NYHA es el que mejor se adapta a la presente evaluación. Además de estas diferencias ya comentadas, se han utilizado datos de costes y valores de utilidades de nuestro entorno sanitario, que difieren de los utilizados en su evaluación, que está realizada para el Reino Unido.

Entre las limitaciones de nuestra evaluación económica podríamos señalar: en primer lugar es una tecnología en desarrollo por lo que es previsible que los resultados vayan mejorando al tiempo que evoluciona la técnica. Sin embargo nosotros hemos incluido para la determinación de la efectividad todos los ensayos clínicos aleatorios disponibles en la literatura. Esto posiblemente está sesgando el resultado de nuestra evaluación en contra de la TRC. Por otra parte, al incluir exclusivamente estudios con diseño de ensayo clínico aleatorio, es posible que los resultados sean más favorables a la TRC, que los que se producen en la práctica clínica habitual. En este sentido, la opinión de los profesionales consultados es que la técnica es bastante compleja, por lo que es deseable que los profesionales que la realizan estén bien entrenados y realicen un número mínimo de intervenciones mensuales. Esto sugeriría que la técnica no se extienda a todos los centros hospitalarios, sino que se realice en aquellos que cuenten con los profesionales capacitados y realicen ese número de intervenciones.

Otro posible sesgo de nuestro modelo puede ser el corto periodo de seguimiento de los estudios incluidos, parece ser que existe evidencia de que cuanto mayor sea el tiempo de seguimiento, mayor es el efecto logrado por la TRC<sup>28</sup>. Sin embargo para el cálculo de los diferentes estimadores utilizados en nuestro modelo todos los estudios tenían la misma ponderación, sin tener en cuenta el tiempo de seguimiento de los mismos. En realidad sólo hay un estudio con un periodo de seguimiento medio superior a dos años (CARE HF), por lo que puede ser que los beneficios de la TRC estén infrapondera-

dos en nuestra evaluación. En este sentido actuaría también el precio de los dispositivos, si como es habitual este precio va disminuyendo con el tiempo, la eficiencia de la tecnología, que hemos comprobado que era sensible a este parámetro, también irá mejorando con el transcurso del tiempo.

Otra limitación puede ser considerar la eficacia del dispositivo TRC y TRC-D idéntica en numerosos aspectos, todos los referidos a episodios de hospitalización o progresión de IC. Parece razonable y se ha utilizado previamente, pero no se ha comprobado en la realidad por la limitada evidencia disponible respecto a la TRC-D.

También mejorable sería el método utilizado para determinar el valor que los pacientes asignan a los diferentes estados de salud. Hemos utilizado los resultados obtenidos mediante la puntuación en una escala visual analógica, y podría resultar más adecuado las obtenidas a partir del cuestionario EQ-5D. Pero son las puntuaciones que hemos sido capaces de obtener en una muestra suficientemente representativa ( $n=2.709$ ) de población con IC española. Tampoco parecían existir en los datos agregados diferencias significativas entre ambas puntuaciones. Además en el análisis de sensibilidad se ha analizado la influencia en el resultado estos valores.

También debe considerarse que para la determinación de la efectividad clínica de la TRC hemos utilizado dos fuentes. Se trata de dos revisiones sistemáticas realizadas en un periodo de tiempo simultáneo, a pesar de lo cual el número de estudios incluidos en ambas difiere considerablemente. La explicación para ello puede ser que en una el grupo control incluye además de pacientes con TFO a pacientes con marcapasos convencional. Para el objetivo de nuestro estudio la segunda revisión sistemática de la literatura que excluye este subgrupo de pacientes sería más adecuada, por el contrario la primera realiza análisis del subgrupo de pacientes con clase funcional NYHA III y IV que es el actualmente indicado para la realización de este procedimiento. Este último criterio ha sido el que más ha influido en la decisión de utilizar la segunda revisión para los estimadores de la efectividad de la TRC. El sentido en el que esta decisión afecta a los resultados de nuestra evaluación no está claro, puesto que por un lado el efecto de la TRC será mayor al estar analizado de forma independiente este grupo de pacientes seleccionados, pero en sentido contrario actuará el que el grupo control incluya otros tratamientos además de la TFO y que tendrán mayor peso en los estimadores calculados estudios con un corto periodo de seguimiento.

Resulta digno de mención aspectos que se pueden intuir a partir de los resultados de nuestra evaluación económica, en primer lugar un aspecto que favorece la eficiencia de la TRC es la esperanza de vida de los pacientes a los que se les implanta el dispositivo. Cuanto mayor sea más tiempo se beneficiarán de la mejora en la calidad de vida y evitará un mayor número de eventos que requieran hospitalización por IC. Por lo tanto puede ser un



factor a tener en cuenta a la hora de adoptar la decisión de realizar el implante de resincronización.

El precio del dispositivo es un factor que afecta en gran medida a la eficiencia de la tecnología, si como parece lógico según la curva de difusión de la tecnología, el precio disminuye con el tiempo, esto unido a la propia evolución y mejora continua en los dispositivos deben provocar una mayor eficiencia de dicha tecnología.

El uso de la TRC con desfibrilador asociado produce una mejor efectividad clínica en términos de supervivencia y años de vida ajustados por calidad de aproximadamente 1,5 veces el logrado con la TRC sin desfibrilador. Sin embargo el incremento del coste es superior en más de 2 veces al que se producen con la TRC sin desfibrilador. Por ello no sería aconsejable el uso del sistema TRC-D de forma generalizada, sino exclusivamente en aquellos pacientes que puedan beneficiarse de su uso. Este es uno de los aspectos que debe centrar la investigación futura, la mejor identificación del grupo de pacientes que pueda beneficiarse de la adicción del desfibrilador a la terapia de resincronización cardiaca.

Por último se debe reseñar que durante la realización del presente informe de evaluación ha sido publicado un nuevo ensayo clínico aleatorio, MADIT CRT<sup>37</sup>, que puede modificar los criterios de indicación de la TRC puesto que está realizado en pacientes en estado funcional I y II de la escala NYHA. Se trata de un ECA considerado de buena calidad según el cuestionario JAMA para la evaluación de la calidad de estudios terapéuticos<sup>38,39</sup> (anexo 7) Las principales características y resultados de dicho estudio pueden consultarse en el anexo 8. Este ensayo clínico viene a cubrir la falta de información en estas indicaciones, pero excede el ámbito del presente informe, por ser un grupo de pacientes no recogido en las guías de práctica clínica. Se trata de pacientes a los que se les implanta un desfibrilador automático implantable asociado o no a terapia de resincronización cardiaca. La medida de resultado principal es una medida combinada de muerte por cualquier causa o evento de insuficiencia cardiaca no fatal. Este segundo resultado es definido por aquel evento que requiere signos y síntomas de IC congestiva, que responde a terapia descongestiva intravenosa en pacientes no ingresados o al aumento del régimen descongestivo, oral o parenteral, en los pacientes que están ingresados. El diagnóstico de estos episodios es realizado por médicos que conocen a que grupo han sido asignados los pacientes.

# Conclusiones

Las conclusiones de nuestra evaluación económica, realizada a partir de la mejor nivel de evidencia en cuanto a datos de efectividad, metanálisis de ensayos clínicos aleatorios, inciden en lo anteriormente señalado por los estudios realizados en otros entornos sanitarios. La terapia de resincronización cardíaca puede resultar una opción de tratamiento eficiente para el grupo pacientes con insuficiencia cardíaca y clase funcional NYHA III y IV, comparado con la opción del tratamiento farmacológico óptimo. Logra una mejora significativa en supervivencia media y en años de vida ajustados por calidad, y lo consigue con un incremento en el coste ligeramente inferior a los 30.000 € por año de vida ajustado por calidad ganado. Aunque este resultado se ve afectado por la incertidumbre existente en numerosos parámetros del modelo que sitúan la eficiencia comparada de la tecnología por encima de dicha frontera.

La TRC-D también demuestra una mejora en cuanto a supervivencia esperada y años de vida ajustados por calidad esperados, cuando lo comparamos frente a la TRC sin desfibrilador asociado. Pero este incremento de efectividad se logra con un incremento en el coste de cerca de 60.000 € por cada año de vida ajustado por calidad ganado. Esto desaconseja su uso generalizado para el grupo de pacientes indicado.

Se debería realizar investigación adicional para tratar de establecer con claridad el grupo de pacientes que pueden obtener un mayor beneficio de la TRC-D y que los convierta en candidatos a esta terapia. En el momento actual sólo debería considerarse como posible opción para aquellos candidatos que cumplan los criterios indicados en las Guías de Práctica Clínica tanto a la terapia de resincronización cardíaca, como al desfibrilador automático implantable.



# Anexos

## Anexo 1.- Estudios excluidos

Estudio	Causa de exclusión
Achilli A, Patruno N, Pontillo D, Sassara M. [Cardiac resynchronization therapy for heart failure] <i>Ital Heart J Suppl.</i> 2004 Jun;5(6):445-56. <sup>40</sup>	Idioma
Braunschweig F, Gadler F, Linde C, Kjellström B, Rydén L. [Biventricular pacing as a new therapeutic method in heart failure. An alternative for patients with intraventricular conduction disorders] <i>Lakar-tidningen.</i> 2000 Oct 4;97(40):4450-2, 4455-8. <sup>41</sup>	Idioma
Fattore G, Landolina M, Bontempi L, Cacciatore G, Curnis A, Gulizia M, Padeletti L, Mazzei L, Tavazzi L; Gruppo di Studio congiunto Federazione Italiana di Cardiologia-Assobiomedica di Cardiologia-Assobiomedica "Valutazione del Medello CRT-Eucomed". [Economic impact of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. Available evidence and evaluation of the CRT-Eucomed model for analysis of cost-effectiveness] <i>Ital Heart J Suppl.</i> 2005 Dec;6(12):796-803. <sup>42</sup>	Idioma
Field ME, Sweeney MO. Socio-economic analysis of cardiac resynchronization therapy. <i>J Interv Card Electrophysiol.</i> 2006 Dec; 17(3):225-36. <sup>43</sup>	No evaluación económica completa
Jessup M. Resynchronization therapy is an important advance in the management of congestive heart failure: view of an antagonist. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2003 Sep;14(9 Suppl):S30-4. <sup>44</sup>	No evaluación económica completa
Kay GN, Bourge RC. Biventricular pacing for congestive heart failure: questions of who, what, where, why, how, and how much. <i>Am Heart J.</i> 2000 Dec;140(6):821-3. <sup>45</sup>	No evaluación económica completa
Mele D, Toselli T, Pratola C, Artale P, Ferrari R. [Cardiac resynchronization therapy and reduction of mortality in heart failure: a proven association] <i>G Ital Cardiol (Rome).</i> 2007 Dec;8(12):760-9. <sup>46</sup>	Idioma
Merchant K, Laborde A. Implementing a cardiac resynchronization therapy program in a county hospital. <i>J Nurs Adm.</i> 2005 Sep;35(9):404-9. <sup>47</sup>	No evaluación económica completa
Rinfret S, Cohen DJ, Lamas GA, Fleischmann KE, Weinstein MC, Orav J, Schron E, Lee KL, Goldman L. Cost-effectiveness of dual-chamber pacing compared with ventricular pacing for sinus node dysfunction. <i>Circulation.</i> 2005 Jan 18;111(2):165-72. <sup>48</sup>	No incluye al menos dos de las alternativas estudiadas.
Sackner-Bernstein J, Farmer DM. What is the role of biventricular pacing the transplant candidate? <i>Coron Artery Dis.</i> 2004 Mar;15(2):81-5 <sup>49</sup>	No evaluación económica completa
Van Hemel NM. A review of factors contributing to health related quality of life achieved with cardiac resynchronization therapy for heart failure. <i>Minerva Cardioangiol.</i> 2007 Dec;55(6):783-802. <sup>50</sup>	No evaluación económica completa



## Anexo 2.- Tablas de evidencia de los estudios incluidos

Estudio	Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, Saxon LA, De Marco T, Kass DA, Boehmer J, Singh S, Whellan DJ, Carson P, Boscoe A, Baker TM, Gunderman MR. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. J Am Coll Cardiol. 2005 Dec 20;46(12):2311-21.
Tecnología	Este trabajo evalúa la terapia de resincronización cardiaca con marcapasos (TRC-P) o con marcapasos y desfibrilador (TRC-D) comparándolo con la terapia farmacológica óptima (TFO). Todos los pacientes reciben diuréticos, IECAs o ARA2 y beta-bloqueantes si es necesario y lo toleran
Pregunta investigación	Evaluar las disminuciones de la mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones obtenidas con TRC-D y TRC-P, comparada con la TFO, y la reducción adicional de la mortalidad por todas las causas obtenida con TRC-D, en relación con los costes de la inversión inicial del dispositivo y el posterior mantenimiento, para determinar su coste-efectividad. Para ello se basa en los datos proporcionados por el ensayo clínico COMPANION.
Tipo de evaluación	Análisis coste-utilidad..
Población estudio	Cohorte hipotética de 1000 pacientes en cada grupo, replicando el curso de tratamiento del ECA COMPANION, del que algún criterio de inclusión eran: fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$ , QRS $\geq 120$ ms, intervalo PR $> 150$ ms y hospitalización por insuficiencia cardiaca o similar en los 12 meses previos.
Modelo	Utilizan un modelo de Markov considerando un periodo de seguimiento de 7 años, con ciclos mensuales, para determinar el estado de salud y los costes de las tres opciones de tratamiento. Los costes y las probabilidades están especificados en el artículo, la medida de la utilidad está obtenida del MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire).
Lugar de realización	El ECA está realizado en centros EE.UU y la perspectiva adoptada en la evaluación es la del proveedor de servicios sanitarios (Center for Medicare and Medicaid Services), justificándolo por que la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca son mayores de 65 años.
Fecha	Los precios utilizados son los correspondientes al año fiscal 2004 (Medicare)
Datos clínicos	Los datos clínicos calculados a partir de los obtenidos en el estudio COMPANION son las probabilidades mensuales de morir (ajustada de forma exponencial), y de admisión hospitalaria hasta el mes 24 y a partir del mes 24.

Fuente de datos	La mayoría de los parámetros del modelo fueron obtenidos de un ECA con 1.520 pacientes (COMPANION, Bristow et al 2004, ver publicaciones relacionadas).
Medida de los beneficios	Años de vida ajustados por calidad (AVACs). Tanto los beneficios como los costes son descontados a una tasa del 3%
Costes	Se incluyen los costes directos del implante inicial y posteriores hospitalizaciones durante el seguimiento, de acuerdo al GRD de ingresos hospitalarios o tratamiento ambulatorio También se incluye un coste adicional del personal sanitario. No se incluyen costes indirectos
Moneda	Los costes están expresados en dólares EE.UU. del año 2004
Incertidumbre	Realizan un análisis de sensibilidad probabilístico para evaluar la incertidumbre de los parámetros de costes y beneficios. Describe las distribuciones que utiliza para cada tipo de parámetro, pero no los valores utilizados para determinar cada una de estas distribuciones. Adicionalmente se realiza un análisis de sensibilidad univariante en ciertos parámetros, pero tampoco indica con que valores lo realiza.
Beneficios estimados por el modelo	La media de AVACs descontados en el grupo de TFO es 2,30, por 3,01 en TRC-P y 3,15 en TRC-D. Los años de vida sin ajustar por calidad estimados en cada grupo son 3,37, 3,87 y 4,15 respectivamente.
Costes estimados	A los 7 años el tratamiento tiene un coste descontado medio de 46.021 \$, 59.870 \$ y 82.236 \$, en los grupos TFO, TRC-P y TRC-D respectivamente..
Resultados del estudio	En el caso base la TRC-P supondría 19,600 \$ por cada AVAC ganado (I.C. 95% (-203.800, +225.000)), para el caso de TRC-D sería 43.000 \$/AVAC (I.C. 95% (- 331.700, +399.100) siempre comparando con TFO.
Conclusiones de los autores	La terapia de resincronización cardiaca resulta coste-efectiva, encontrándose dentro del rango aceptado para otras terapias, incluso inferior a otras como la cirugía bypass y la ablación mediante catéter.
Financiación	Se indica que el trabajo a sido realizado con una subvención de Guidant Corporation. (pertenece a Boston Medical Group)
Comentarios	El estudio está basado en los resultados de un único ensayo clínico y no está muy bien descrito como realiza la extrapolación de los datos desde la conclusión del ECA a los 7 años, ni tampoco porque elige ese periodo de seguimiento. El modelo utilizado no está adecuadamente descrito. Los datos de costes de la sanidad en EE.UU seguramente son bastante distintos a los del entorno español. Por según nuestros cálculos con los datos aportados en el estudio la alternativa TRC-D comparada con TRC-P, tendría una razón coste-beneficio de casi 140.000 \$/AVAC, lo que la situaría por encima de lo comúnmente aceptado.

Publicaciones relacionadas	Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2140-50.
Estudio	Yao G, Freemantle N, Calvert M J, Bryan S, Daubert J C, Cleland J G. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. European Heart Journal 2007; 28(1): 42-51
Tecnología	Se evalúa la terapia de resincronización cardiaca con marcapasos (TRC-P) o con marcapasos y desfibrilador (TRC-D), ambos acompañados de terapia farmacológica y está última de forma individual (TFO).
Pregunta investigación	Evaluar la razón coste efectividad a largo plazo de la TRC-P+TFO frente a TFO, con los resultados del ECA CARE-HF y además la de TRC-D + TFO frente a TRC-P + TFO teniendo en cuenta los resultados de muertes repentinas evitadas por TRC-D, obtenidas del estudio COMPANION.
Tipo de evaluación	Análisis coste-utilidad
Población estudio	Cohorte hipotética de 10.000 pacientes en cada grupo, replicando el curso de tratamiento del ECA CARE-HF, del que algunos criterios de inclusión eran: fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$ , QRS $\geq 120$ ms, edad $\geq 18$ años y evidencia insuficiencia cardiaca en las 6 semanas previas, NYHA (New York Heart Association) clase III ó IV.
Modelo	Modelo de Markov con simulaciones de Monte Carlo, con dos componentes uno a corto plazo y otro a largo plazo. La duración de los ciclos es mensual y se considera el resto de la vida de los pacientes como duración del modelo. Cada clase de la clasificación NYHA esta asociada con una puntuación de calidad de vida medida mediante EQ-5D, en el ECA CARE HF en el momento basal y a los 90 días.
Lugar de realización	El estudio CARE-HF está realizado en 12 países europeos, el COMPANION en EE.UU y el análisis de costes se realiza desde la perspectiva del NHS del Reino Unido.
Fecha	No indica en que fecha están medidos los costes, hace referencia a otro estudio (Calvert et al. 2005, ver publicaciones relacionadas)
Datos clínicos	Los datos clínicos calculados a partir de los obtenidos en el estudio CARE-HF, para el corto plazo se asumen los resultados de respuesta al tratamiento al final del primer mes del estudio. Para el largo plazo el efecto del tratamiento sobre la clasificación NYHA se supone que sigue una probabilidad constante, además para estimar el



	tiempo hasta muerte repentina y hospitalización no planeada utilizan funciones de supervivencia de Weibull. Para los riesgos relativos entre RCT-P y RCT-D se utilizan los datos del estudio COMPANION.
Fuente de datos	Ensayos clínicos aleatorios CARE-HF, COMPANION (ver publicaciones relacionadas) y para la mortalidad por otras causas datos de población del Reino Unido.
Medida de los beneficios	Años de vida ajustados por calidad (AVACs), estimados por clase NYHA, y medidos mediante EQ-5D en el ECA CARE-HF. Tanto los beneficios como los costes son descontados a una tasa del 3,5%
Costes	Incluye costes directos: del dispositivo, del procedimiento de implante, hospitalización, cuidados médicos y fármacos. No incluye costes indirectos
Moneda	Los costes están expresados en euros, convertidos desde libras (1 libra = 1,47 €)
Incertidumbre	Realizan un análisis de sensibilidad probabilístico para evaluar la incertidumbre de los parámetros de costes y beneficios. Describe las distribuciones que utiliza para cada tipo de parámetro. Presenta los resultados de su análisis de incertidumbre en forma de curva de aceptabilidad.
Beneficios estimados por el modelo	Para TFO obtiene una media 4,08 AVAC (I.C. 95% 3,23-4,82), TRC-P 6,06 (I.C. 95% 5,19-6,87) y TRC-D 6,75 (I.C. 95% 5,76-7,72)
Costes estimados	El coste medio (I.C. 95%) para las estrategias TFO, TRC-P y TRC-D, son 39.060 € (35.510-43.222), 53.996 € (50.127-58092) y 87.350 € (82.052-92.521) respectivamente.
Resultados del estudio	Para el caso base la TRC-P+TFO supone 7.538 €/AVAC frente a TFO. Por su parte TRC-D+TFO frente a TRC-P+TFO 47.909 €/AVAC
Conclusiones de los autores	La TRC-P+TFO es coste-efectiva comparada con la TFO sola. También, aunque en menor medida resulta coste efectiva la TRC-D+TFO comparada con TRC-P+TFO, para el entorno del Reino Unido (30.000 libras/AVAC)
Financiación	Estudio financiado por Medtronic
Comentarios	El estudio está realizado basado en la información de un ensayo clínico para una comparación TRC-P frente a TFO, y para la otra (TRC-P frente a TRC-D) en otro ensayo distinto, no explica porque no utiliza el segundo ensayo para la primera comparación. Los datos utilizados al estar el ECA realizado en Europa pueden ser aplicables a España y los costes del Reino Unido necesitarán algún ajuste. El resultado de coste-efectividad para la resincronización con desfibrilador frente a sin él, que se considera aceptable para el Reino Unido, puede resultar elevado dentro del ámbito español.

Publicaciones relacionadas	<p>Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. <i>N Engl J Med.</i> 2005 Apr 14;352(15):1539-49.</p> <p>Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, Lindenfeld J, Ghali J, Barnett JH, Feldman AM, Bristow MR. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2005 Dec 20;46(12):2329-34</p> <p>Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, Cleland JG, Billingham L, Daubert JC, Bryan S; CARE-HF investigators. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. <i>Eur Heart J.</i> 2005 Dec;26(24):2681-8.</p>
----------------------------	--

Estudio	Banz K; Eucomed TRC Steering Committee. Cardiac resynchronization therapy (TRC) in heart failure--a model to assess the economic value of this new medical technology. <i>Value Health.</i> 2005 Mar-Apr;8(2):128-39.
Tecnología	Se estudia la terapia de resincronización cardiaca (TRC-P) acompañada de terapia farmacológica óptima (TFO), frente a la TFO sola.
Pregunta investigación	Partiendo de la base de que la TRC-P ha demostrado su efectividad clínica trata de esclarecer si es coste-efectiva. Si el desembolso inicial del implante se ve compensado por las posteriores mejoras en cantidad y calidad de vida y hospitalizaciones evitadas.
Tipo de evaluación	Análisis coste-utilidad
Población estudio	No indica claramente cual es la población objetivo, asumimos que tiene las mismas características que la de los estudios de la literatura en los que se basa el modelo. Lo que sí indica es que en el momento basal el 90% de la población es clase III en la clasificación NYHA y el restante 10 % clase IV
Modelo	Co-existen dos modelos, uno a corto plazo, sólo para la rama de TRC-P, que recoge el proceso de implante del dispositivo, con mortalidad, fracaso y complicaciones y un segundo modelo de Markov, para el largo plazo que recogería la evolución de los pacientes que pueden fallecer, tener que ser hospitalizados o no requerir hospitalización. Aunque indican que el modelo está preparado para obtener resultados hasta 5 años, ellos en su análisis se quedan en el primer año, por no disponer de datos más allá de esa fecha.
Lugar de realización	Lo definen como un modelo europeo, que debe ser fácilmente adaptable a los distintos entornos, basado en la literatura disponible y contando con la opinión de un grupo de expertos de distintos países europeos. El análisis que presentan está realizado para el entorno alemán.

Fecha	Los costes están referidos en el año fiscal 2002
Datos clínicos	Obtenidos de una revisión comprensiva de la literatura y de la opinión de un grupo de expertos.
Fuente de datos	Diversas fuentes de datos
Medida de los beneficios	Años de vida ajustados por calidad (AVACs), obtenidos a partir de una publicación que establece la relación de las clases funcionales NYHA con utilidades, Lewis 2001, ver publicaciones relacionadas. No utiliza descuento porque sólo realiza análisis de 1 año
Costes	Incluye costes directos del procedimiento, incluyendo dispositivo, hospitalización y complicaciones, así como de los fármacos y posteriores ingresos hospitalarios.  Costes indirectos, explican que el modelo está preparado para incluir los costes derivados de las pérdidas de productividad de población trabajadora, por ingreso hospitalario o muerte, pero en su análisis no lo hemos localizado. No utiliza descuento porque sólo realiza análisis a un año.
Moneda	Los datos están expresados en euros.
Incertidumbre	Realizan análisis de incertidumbre en las principales asunciones del modelo, mediante análisis del mejor y peor escenario. Los parámetros más sensibles son la duración de la hospitalización, el coste unitario por día de hospitalización, la probabilidad de hospitalización tras TRC-P, el coste del dispositivo TRC-P y la distribución de pacientes entre clases NYHA.
Beneficios estimados por el modelo	Para la terapia farmacológica el primer año obtendría una utilidad de 0,54 AVAC y para la TRC-P, 0,70 AVAC.
Costes estimados	Costes directos por paciente al año 4.210 € y 10.090 €, para los grupos TFO y TRC-P respectivamente.
Resultados del estudio	El resultado presentado en el estudio es de 36.600 €/AVAC, con un rango entre 22.400 y 52.100 €/AVAC en el escenario más y menos favorable a la terapia de resincronización cardiaca.
Conclusiones de los autores	La terapia de resincronización cardiaca resulta se sitúa por debajo del umbral característico de los EE.UU y R.U. De todas formas los resultados deben interpretarse con cautela porque el modelo está basado en diversas asunciones que deberían contrastarse.
Financiación	Estudio financiado por Biotronik, ELA Medical, Guidant, Medtronic Europe y St. Jude Medical Europe.
Comentarios	Estudio con el modelo muy bien explicado y que recoge bien la historia natural de la enfermedad. Por el contrario sólo considera un año de seguimiento, que consideramos corto para que puedan recogerse las posibles diferencias entre ambas estrategias. Además indican que su análisis está basado en muchas asunciones que deberían ser contrastadas

Publicaciones relacionadas	Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2001 Sep;20(9):1016-24.
Estudio	Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, Cleland JG, Billingham L, Daubert JC, Bryan S; CARE-HF investigators. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. <i>Eur Heart J.</i> 2005 Dec;26(24):2681-8
Tecnología	Compara la terapia de resincronización cardiaca acompañada de terapia farmacológica con la terapia farmacológica sola.
Pregunta investigación	Determinar el coste-efectividad de TRC+TFO frente a TFO en términos de años de vida y años de vida ajustados por calidad ganados, en base a los datos individuales de pacientes del estudio CARE-HF, ver publicaciones relacionadas (Cleland et al. 2001 y 2005).
Tipo de evaluación	Análisis coste-efectividad y coste-utilidad.
Población estudio	Estudio realizado con la población del estudio CARE-HF, 813 pacientes con 29,4 meses de seguimiento medio. Brevemente; edad $\geq$ 18 años, NYHA clase III o IV, LVEF (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) $<$ 35%, dimensión del ventrículo izquierdo al final de la diástole $\geq$ 30 mm., intervalo QRS $>$ 120 ms.
Modelo	No utiliza modelo, porque se basa en datos individuales de pacientes. Para extrapolar la supervivencia utiliza un modelo exponencial, tras probar con otros modelos y ser el que mejor ajusta según el criterio Akaike.
Lugar de realización	El estudio CARE-HF está realizado en 82 centros clínicos en 12 países europeos. Desde el aspecto de los costes adoptan la perspectiva de sistema de salud británico.
Fecha	Costes de referencia de 2004.
Datos clínicos	Obtenidos del ECA CARE-HF y la supervivencia extrapolada según un modelo exponencial.
Fuente de datos	Ensayo clínico aleatorio CARE-HF, ver publicaciones relacionadas.
Medida de los beneficios	Supervivencia y años de vida ajustados por calidad, medida con el EQ-5D y MLWHF en el momento basal y a 90 días, y a los 18 meses con MLWHF. Los beneficios son descontados al 3,5% siguiendo la recomendación de las inversiones del sector público en R.U.
Costes	Los costes directos están medidos en base a la lista de precios de referencia del NHS, mide las estancias hospitalarias según el nivel de atención, los procedimientos cardiovasculares y los costes de los medicamentos. Descuenta costes al 3,5%  No incluye ninguna medida de costes indirectos

Moneda	Expresa los resultados en euros, convirtiendo las libras a la tasa de cambio 1 € = 1,47 libras.
Incertidumbre	Realiza análisis de incertidumbre en las siguientes variables: coste de hospitalización, duración del dispositivo, coste del procedimiento, coste del dispositivo TRC y utilidad.
Beneficios estimados por el modelo	Para la terapia farmacológica sola los resultados en media (rango intercuartílico) de años de vida y años de vida ajustados por calidad es 1,92 (1,51-2,52) y 1,19 (0,65-1,73), frente a 2,02 (1,62-2,53) y 1,42 (1,01-1,92) para la terapia combinada resincronización cardiaca y farmacológica.
Costes estimados	El coste estimado de TFO es 15.795 € y 20.110 € para TRC+TFO
Resultados del estudio	Obtiene una razón coste efectividad incremental de 19.319(5.482-45.402) €/AVAC y 43.596 (-146.236, 223.849) € por año de vida ganado.
Conclusiones de los autores	Con los datos del estudio CARE-HF sugieren que para pacientes NYHA III/IV con disfunción ventricular izquierda y asincronía la terapia de resincronización cardiaca es coste-efectiva
Financiación	Medtronic
Comentarios	Estudio realizado con los datos del ensayo clínico que tiene la fortaleza de no necesitar la utilización de supuestos, excepto la extrapolación de la supervivencia. Por el contrario la debilidad de este estudio puede ser precisamente la utilización de la evidencia de un único ensayo clínico aleatorio. Aunque es el desarrollado en el ámbito más próximo al nuestro.
Publicaciones relacionadas	Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005 Apr 14;352(15):1539-49.  Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Klein W, Tavazzi L; CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. Eur J Heart Fail. 2001 Aug;3(4):481-9.
Estudio	Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. Ann Intern Med. 2004 Sep 7;141(5):343-51
Tecnología	Terapia de resincronización cardiaca comparada con la terapia médica
Pregunta investigación	Determinar si los recursos escasos deben ser invertidos en la terapia de resincronización cardiaca, si demuestra que es efectiva y no costosa, o deben ser invertidos en otras intervenciones con mejor valor monetario.

Tipo de evaluación	Análisis coste-utilidad.
Población estudio	Pacientes con función ventricular reducida y prolongada QRS.
Modelo	Modelo de Markov con simulaciones de Monte Carlo con ciclos de 1 mes de duración y que utiliza como horizonte temporal la vida restante de los pacientes. Para el caso base todos los pacientes tienen insuficiencia cardiaca con clase III en la clasificación NYHA.
Lugar de realización	Los datos clínicos están obtenidos de una revisión sistemática de la literatura, McAlister et al. 2004, ver publicaciones relacionadas, que incluye un total de 9 estudios.  Los datos de costes están estimados desde la perspectiva del sistema de salud de EE.UU.
Fecha	Los costes están expresados en dólares del año 2003.
Datos clínicos	Obtenidos de 9 estudios clínicos anualizando las tasas de eventos observados en los estudios con una aproximación exponencial. Ajustando las probabilidades al ciclo mensual del modelo de Markov. El cálculo de los riesgos relativos se realiza utilizando un modelo de efectos fijos.
Fuente de datos	Revisión sistemática de la literatura para la efectividad, la utilidad la miden mediante una encuesta, con tamaño de muestra de conveniencia, entre población general residente en Ottawa, Canada, que debía ser mayor de 40 años, y sin enfermedad cardiaca conocida. Los costes se basan en una encuesta a los fabricantes del dispositivo y una lista de precios por procedimiento norteamericana.
Medida de los beneficios	Utilizan años de vida ajustados por calidad, obtenidos de una muestra diseñada por ellos, utilizando la técnica de la lotería estándar. Se descuenta a una tasa del 3%.
Costes	Obtenidos de distintas fuentes norteamericanas, incluyendo catálogos de precios de los fabricantes del TRC, listas de precios de procedimientos norteamericanas. Se descuentan a una tasa del 3%.
Moneda	Expresado en dólares EE.UU.
Incertidumbre	Para analizar la incertidumbre de los parámetros realizan un análisis de sensibilidad probabilístico mediante 10.000 simulaciones de Monte Carlo. Explican que tipo de distribuciones han elegido para cada parámetro de forma genérica.  Adicionalmente para analizar la variabilidad entre distintos grupos de pacientes que pudieran originar diferencias sistemáticas en costes y efectos, hace un análisis univariante.
Beneficios estimados por el modelo	El modelo obtiene una mediana (rango intercuartílico) descontada de 2,64 (2,47-2,82) y 2,92 (2,72-3,14) en la terapia médica y la resincronización cardiaca respectivamente.
Costes estimados	La mediana (rango intercuartílico) de los costes estimados es 34.400 (31.100-37.700) y 64.400 (59.000-70.200) dólares, para terapia médica y terapia de resincronización cardiaca.

Resultados del estudio	La mediana (rango intercuartílico) de ICER es 107.800 (79.800-156.500) \$/AVAC, con una probabilidad inferior al 45% de que la resincronización sea coste-efectiva comparada con la terapia médica dada una disponibilidad máxima a pagar de 100.000 \$/AVAC. Y resultando muy sensible a bastantes variables de las incluidas en el modelo.
Conclusiones de los autores	La resincronización cardiaca tiene una razón coste-efectividad incremental similar a otras intervenciones sanitarias utilizadas en pacientes con insuficiencia cardiaca. No debería ser considerada una opción en pacientes con comorbilidades que acorten su expectativa de vida. Los hallazgos deben reevaluarse cuando se conozca la incidencia a largo plazo de las complicaciones asociadas a la resincronización cardiaca.
Financiación	Estudio realizado por el Centro de Práctica basada en la Evidencia de la Universidad de Alberta, mediante contrato con la AHRQ. Financiación adicional obtenida de la Fundación para el Corazón y el Ictus de Canada.
Comentarios	Estudio metodológicamente muy completo basado en toda la evidencia disponible, con cálculo de calidad de vida en un estudio diseñado para tal fin. Realizado por un grupo de trabajo independiente de una Universidad por encargo de la AHRQ. El problema se presenta con la transferibilidad de ciertos parámetros entre el sistema sanitario estadounidense y el nuestro.
Publicaciones relacionadas	McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. <i>Ann Intern Med.</i> 2004 Sep 7;141(5):381-90. Erratum in: <i>Ann Intern Med.</i> 2005 Feb 15;142(4):311.

Estudio	Caro JJ, Guo S, Ward A, Chalil S, Malik F, Leyva F. Modelling the economic and health consequences of cardiac resynchronization therapy in the UK. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2006 Jun;22(6):1171-9.
Tecnología	Estudia la terapia de resincronización cardiaca unida al el tratamiento farmacológico óptimo frente a este último de forma exclusiva.
Pregunta investigación	Estudiar las implicaciones económicas y de salud para el Reino Unido de implantar un dispositivo de resincronización cardiaca en pacientes con estado avanzado de insuficiencia cardiaca.
Tipo de evaluación	Análisis coste-utilidad.
Población estudio	Estudio realizado con la población del estudio CARE-HF, 813 pacientes con 29,4 meses de seguimiento medio. Brevemente; edad $\geq$ 18 años, NYHA clase III o IV, LVEF $<$ 35%, dimensión del ventrículo izquierdo al final de la diástole $\geq$ 30 mm., intervalo QRS $>$ 120 ms.

Modelo	Modelo de simulación de eventos discretos, que permite un más realista manejo de la evolución temporal de los aspectos de la insuficiencia cardiaca. Con una cohorte inicial de 1000 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, distribuidas por edad, sexo y clase NYHA según distribución de Monte Carlo. La duración contemplada en el modelo es de 5 años.
Lugar de realización	El estudio CARE-HF se desarrolla en 82 centros de 12 países europeos, adicionalmente para obtener información sobre las practicas clínicas relevantes se utiliza datos de 171 pacientes consecutivos implantados de TRC del R.U.
Fecha	Los costes están expresados en libras del año 2004
Datos clínicos	Obtenidos del estudio CARE-HF, Cleland et al 2005, ver publicaciones relacionadas, de la práctica hospitalario del entorno británico y de calidad de vida obtenida en el ensayo clínico
Fuente de datos	Clínica estudio CARE-HF principalmente y para costes obtenidas de diversas fuentes: base de datos de medicamentos, hospital del R.U. y lista de precios de referencia del NHS.
Medida de los beneficios	Miden los beneficios en AVACs, convirtiendo la puntuación de la escala MLWHF medida en CARE-HF a EQ-5D mediante una ecuación de regresión estimada también del mismo estudio.
Costes	Incluye costes de terapia farmacológica, implante inicial, hospitalizaciones, revisiones y reimplantes. El implante inicial incluye la estancia hospitalaria, el dispositivo, guías y primer año de visitas de seguimiento.  No incluye costes indirectos.
Moneda	Libras esterlinas del año 2004.
Incertidumbre	El modelo en si mismo está basado en valores medios de 1.000 simulaciones de 1.000 pacientes cada una. Adicionalmente se realiza análisis de sensibilidad univariante y multivariante en los parámetros claves del modelo.
Beneficios estimados por el modelo	Para el grupo TFO estiman supervivencia de 3,66 años y 2,39 años de vida ajustados por calidad, frente a los 3,99 y 2,82 respectivamente para el grupo TRC.
Costes estimados	Estrategia TFO 6.522 libras, estrategia TRC 11.423 libras
Resultados del estudio	15.247 libras por año de vida ajustado por calidad.
Conclusiones de los autores	La terapia de resincronización cardiaca proporciona beneficios sustanciales de salud a un coste razonable. Debido al gran número de pacientes elegibles para la TRC podría derivarse importantes repercusiones presupuestarias que hacen necesario un análisis de impacto presupuestario.



Financiación	Subvención de Medtronic
Comentarios	Modelo complejo que es difícil de interpretar basado en los datos del ensayo clínico desarrollado en Europa y adaptado en la medida de lo posible al entorno del Reino Unido.
Publicaciones relacionadas	Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005 Apr 14;352(15):1539-49.

Estudio	Fox M, Mealing S, Anderson R, Dean J, Stein K, Price A, Taylor RS. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2007 Nov;11(47):
Tecnología	Estudia la terapia de resincronización cardíaca unida al el tratamiento farmacológico óptimo frente a este último de forma exclusiva.
Pregunta investigación	Determinar el coste utilidad asociado al uso de la TRC, basado en la información disponible.
Tipo de evaluación	Análisis coste-utilidad.
Población estudio	Modelo basado en cohortes de pacientes de diferentes edades.
Modelo	Modelo de Markov, desarrollado en Excel, con la estructura propuesta por la opinión de expertos en el manejo de insuficiencia cardíaca.
Lugar de realización	El estudio está realizado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido.
Fecha	Los recursos están valorados de acuerdo a costes de 2005, excepto los medicamentos que están valorados a 2006
Datos clínicos	Están obtenidos de la revisión sistemática de la literatura, escogiendo aquellos datos que se consideran más adecuados a la entorno del Reino Unido. Además también utilizan la opinión de expertos y supuestos para completar los requerimientos del modelo.
Fuente de datos	Revisión sistemática de la literatura, opinión expertos, listas de precios del Reino Unido.
Medida de los beneficios	Utilizan AVACs, derivados de la clasificación NYHA, y los valores elegidos para cada una de estas categorías están obtenidos de diversas fuentes, ver publicaciones relacionadas.  Los beneficios futuros se descuentan a una tasa del 3,5%

Costes	Incluye todos aquellos costes relevantes para el modelo, intervención, dispositivos, reimplantes, complicaciones, hospitalizaciones, medidos siempre desde la perspectiva del sistema de salud británico. No incluye costes indirectos. Los costes futuros se descuentan a una tasa del 3,5%.
Moneda	Libras del año 2005
Incertidumbre	Realizan análisis de sensibilidad univariante, probabilístico y también realizan la comprobación de distintos escenarios para el modelo volviendo a ejecutarlo de nuevo.
Beneficios estimados por el modelo	El resultado descontado medio de diferentes cohortes de edad es de 3,10 AVACs para la terapia farmacológica óptima y 3,80 AVACs para la TRC-P y 4,09 AVACs para la TRC-D
Costes estimados	El coste descontado medio para la terapia farmacológica es de 9.367 libras, de 20.997 para la TRC-P y 32.687 libras para la TRC-D
Resultados del estudio	16.735 libras por año de vida ajustado por calidad de la TRC-P frente a la terapia farmacológica óptima y de 40.160 libras por AVAC de la TRC-D frente a la TRC-P.
Conclusiones de los autores	En personas con insuficiencia cardiaca NYHA clase III y IV la terapia de resincronización cardiaca (TRC-P o TRC-D) reduce la mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y mejora la calidad de vida. Además los dispositivos TRC-D reducen el riesgo de muerte súbita. Cuando tenemos en cuenta toda la vida de los pacientes el dispositivo TRC-P comparado con la terapia farmacológica es coste-efectivo considerando una disponibilidad a pagar de 20.000 libras por AVAC. Sin embargo el dispositivo TRC-D comparado con el TRC-P, necesitaría de una disposición a pagar superior a 40.000 libras por AVAC para ser coste-efectivo.
Financiación	Informe de evaluación de tecnologías de NICE
Comentarios	Modelo bastante complejo, que tiene en cuenta los todos los aspectos relevantes de la insuficiencia cardiaca y utiliza toda la información disponible. Está realizado por NICE, sin conflicto de intereses por tanto. El principal inconveniente es que está totalmente diseñado para en entorno del Reino Unido, hay que estimar la transferibilidad de los resultados.
Publicaciones relacionadas	McAlister F, Ezekowitz J, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E. Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2004.  Kirsch J, McGuire A. Establishing health state valuations for disease specific states: An example from heart disease. Health Econ 2000;9:149-58.  Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. Eur J Heart Fail 2005; 7:243-51.



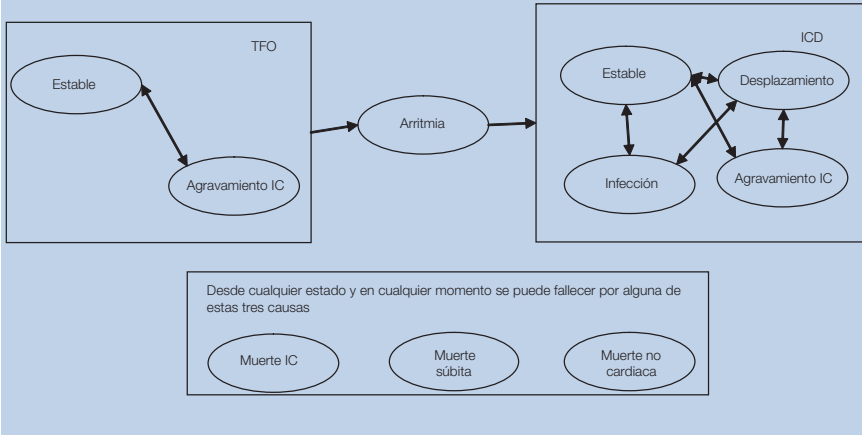
## Anexo 3.- Listado de verificación para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en ETS

<b>Dominio 1. Pregunta de investigación y objetivo del estudio</b>			
1. ¿El estudio establece claramente la pregunta de investigación?	Sí	No	NP
2. ¿La evaluación económica incluye la perspectiva social?	Sí	No	NP
3. ¿Se presentan de manera separada y diferenciada la perspectiva social y del financiador?	Sí	No	NP
4. ¿La elección de la alternativa con la que se compara la tecnología sanitaria es apropiada y está bien justificada?	Sí	No	NP
<b>Dominio 2. Diseño del análisis</b>			
5. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	Sí	No	NP
6. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y después, si los datos lo permiten, en los subgrupos de edad, sexo, grado de severidad y niveles de riesgo que muestren diferencias relevantes en su efectividad o sus costes?	Sí	No	NP
<b>Dominio 3. Datos de efectividad y coste</b>			
7. ¿Se detallan con precisión los métodos y las fuentes de datos utilizados para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?	Sí	No	NP
8. ¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Sí	No	NP
9. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	Sí	No	NP
10. ¿Se describe y justifica el método empleado para la valoración de los recursos y estos se detallan de forma adecuada?	Sí	No	NP
<b>Dominio 4. Modelización</b>			
11. ¿Se justifica la elección del modelo y este se presenta de forma transparente y precisa?	Sí	No	NP
12. ¿El horizonte temporal elegido es el más adecuado para captar todos los recursos empleados y los efectos sobre la salud atribuibles a la utilización de las tecnologías sanitarias a estudio?	Sí	No	NP
13. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro?	Sí	No	NP
14. ¿Se realiza y justifica un análisis de sensibilidad?	Sí	No	NP
<b>Dominio 5. Resultados</b>			

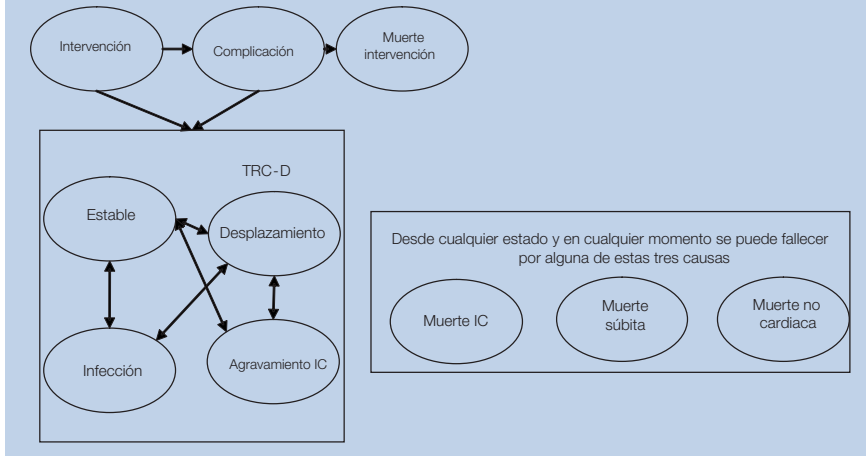
15. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí	No	NP
16. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	Sí	No	NP
<b>Dominio 6. Discusión y conclusiones</b>			
17. ¿Se discute de manera crítica las principales limitaciones o puntos débiles del análisis?	Sí	No	NP
18. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación, y se desprenden de los resultados obtenidos?	Sí	No	NP
19. ¿Se presenta el análisis de equidad de forma disgregada y transparente en caso de que fuera requerido por el decisor?	Sí	No	NP
<b>Dominio 7. Conflicto de intereses</b>			
20. ¿Se describe la fuente de financiación del estudio?	Sí	No	NP
21. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de interés?	Sí	No	NP

# Anexo 4.- Esquema gráfico alternativa TFO y TRC-D

## Modelo para la alternativa TFO



## Modelo para la alternativa TRC-D





## Anexo 5.- Listado de verificación para la evaluación de la calidad de una revisión sistemática

A/ ¿Los resultados del estudio son válidos?

<b>Criterios primarios</b>			
¿La revisión abordó un problema clínico focalizado? (Población, intervención, resultados)	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Fueron apropiados los criterios utilizados para la inclusión de los artículos a seleccionar? (Población, intervención, resultados, diseño)	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
<b>Criterios secundarios</b>			
¿Es poco probable que se pasaran por alto estudios relevantes importantes? (Bases de datos, límites, contacto con expertos, revisión manual referencias)	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios? (Selección, extracción de datos y evaluación de la calidad realizadas por dos personas)	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Fueron similares los resultados de estudio a estudio? (Heterogeneidad: pacientes, intervención, resultados, diseño)	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO

B/ ¿Cuáles son los resultados?

¿Cuáles son los resultados de la revisión?
¿Hasta qué punto fueron precisos los resultados? Intervalos de confianza

C/ ¿Pueden aplicarse los resultados en la asistencia a mis pacientes?

¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Los beneficios compensan los inconvenientes y los costes?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO





## Anexo 6.- Características ensayo clínico MADIT CRT

Potencia	Estudio diseñado para detectar un HR 0,75, con un nivel de significación 0,05
Aleatorización	Desconocida, razón 3:2 (TRC-D:DAI) y estratificada según centro hospitalario y estado isquémico
Asignación oculta	No se indica nada
Evaluable ciego	Médico que trata no, Comité asignación evento sí
Grupos basales similares	Sí?
ITT	Sí
Especifica violaciones al protocolo	Sí (>10% por grupo)
Desgaste / retiradas	Informa de pacientes a los que se retiró el dispositivo, rechazaron continuar, fueron retirados por el médico o perdidos durante el seguimiento



## Anexo 7.- Listado de verificación para la evaluación de la calidad de un ensayo clínico aleatorio

¿Son válidos los resultados del estudio?

<b>Criterios primarios</b>			
¿Se asignó a los pacientes al grupo de tratamiento de manera aleatorizada?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Se llevó adecuadamente la cuenta de todos los pacientes que entraron al inicio del estudio y cuando concluyó el estudio? ¿El seguimiento fue completo? ¿Se analizó a los pacientes de acuerdo a los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
<b>Criterios secundarios</b>			
¿Hubo cegamiento de pacientes, clínicos, y personal del estudio respecto al tratamiento?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Los grupos fueron similares al inicio del estudio?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Aparte de la intervención experimental, los grupos fueron tratados igualmente?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO

¿Cuáles son los resultados?

¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?
¿Hasta qué punto fueron precisos los resultados? Intervalos de Confianza

¿Los resultados de este estudio me serán útiles para cuidar de mis pacientes?

¿Se pueden aplicar los resultados del estudio al cuidado de mi paciente?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO
¿Los probables beneficios compensan los inconvenientes y los costes?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SE	<input type="checkbox"/> NO



## Anexo 8.- Clasificaciones de jerarquía de la evidencia

<b>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ):</b>	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
Ila	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio
A	Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib
B	Recoge los niveles de evidencia científica Ila, IIb y III
C	Recoge el nivel de evidencia IV

<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN):</b>	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos. Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

**Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford (OCEBM):**

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad

\*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D

# Bibliografía

- 1 Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 6: 4C-9C.
- 2 López Castro J. La insuficiencia cardíaca: epidemiología y abordaje diagnóstico. *Arch Medicina*. 2005;1:2-9
- 3 Sánchez V, Caverro MA, Delgado JF, Pulpón LA. Resincronización cardíaca: punto de vista del cardiólogo clínico. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5: 53-9.
- 4 Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(11):1115-40
- 5 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70
- 6 The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9.a ed. Little Brown & Co; 1994. p. 253-6.
- 7 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):e154-235.



- 8 Mont L, Hernández Madrid A (Eds.). Resincronización cardiaca. Barcelona: ICG Marge, SL; 2006
- 9 Martínez Ferrer J, Mont Girbau L, Hernández Madrid A, Rodríguez García MA, González Rebollo JM. Estimulación en la insuficiencia cardiaca congestiva. Situación actual y perspectivas. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:102G-125G
- 10 Silva Melchor L, García-Pavía P, Ortigosa Aso J. Resincronización y prevención de la muerte súbita en la insuficiencia cardiaca. De los ensayos clínicos a la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6: 59F-70F
- 11 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:e1-e90;
- 12 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* Third edition: Oxford: Oxford University Press; 2005
- 13 López Bastida J, Oliva Moreno J y GEVIEC (Grupo de Elaboración y Validación de Instrumentos de Evaluación de la Calidad de los productos de Agencias/Unidades de ETS). Listado de verificación de la calidad de las evaluaciones económicas. Instrumentos para la evaluación de la calidad de los productos de las Agencias de ETS. Unidad de evaluación de tecnologías sanitarias de la Agencia Laín Entralgo, Madrid 2006. UETS N°2006/01
- 14 Banz K; Eucomed CRT Steering Committee. Cardiac resynchronization therapy (CRT) in heart failure—a model to assess the economic value of this new medical technology. *Value Health.* 2005 Mar-Apr;8(2): 128-39.
- 15 Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, Cleland JG, Billingham L, Daubert JC, Bryan S; CARE-HF investigators. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 2005 Dec;26(24):2681-8.
- 16 Caro JJ, Guo S, Ward A, Chalil S, Malik F, Leyva F. Modelling the economic and health consequences of cardiac resynchronization therapy in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jun;22(6):1171-9.
- 17 Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, Saxon LA, De Marco T, Kass DA, Boehmer J, Singh S, Whellan DJ, Carson P, Boscoe A, Baker TM, Gunderman MR. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Dec 20;46(12):2311-21.

- 18 Fox M, Mealing S, Anderson R, Dean J, Stein K, Price A, Taylor RS. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2007 Nov;11(47):iii-iv, ix-248.
- 19 Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 7;141(5):343-51
- 20 Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):42-51.
- 21 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.
- 22 García-Pinilla JM, Jiménez-Navarro MF, Anguita-Sánchez M, Martínez-Martínez A, Torres-Calvo F; Investigadores del registro RAIC: ¿Cuántos pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca son elegibles para terapia de resincronización cardíaca? Análisis del estudio RAIC (Registro Andaluz de Insuficiencia Cardíaca). *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jan;60(1):38-44
- 23 Anguita Sánchez M; Investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC *Rev Esp Cardiol*. 2004 Dec;57(12):1159-69.
- 24 Rivas B, Permanyer-Miralda G, Brotons C, Aznar J, Sobreviela E. Health-related quality of life in unselected outpatients with heart failure across Spain in two different Health care levels. Magnitude and determinants of impairment: The INCA study. *Qual Life Res* (2008) 17:1229–1238
- 25 Rivas B, Permanyer-Miralda G, Brotons C, Aznar J, Sobreviela E. Perfil clínico y patrones de manejo en los pacientes con insuficiencia cardíaca atendidos ambulatoriamente en España: el estudio INCA (Estudio de insuficiencia cardíaca). *Aten Primaria*. 2009;41(7):394–401
- 26 Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández-Villaverde JM, del Alamo-Alonso A, Nieto-Pol E, de Santiago-Boullón M, López-Rodríguez I, Cardona-Vidal JM, Varela-Román A, González-Juanatey JR; GALICAP study investigators. Estudio gallego de insuficiencia cardíaca en atención primaria (estudio GALICAP). *Rev Esp Cardiol*. 2007 Apr;60(4):373-83.

- 27 McAlister FA, Ezekowitz J, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Friesen C, Spooner C, Rowe BH. Cardiac Resynchronization Therapy and Implantable Cardiac Defibrillators in Left Ventricular Systolic Dysfunction. Evidence Report/Technology Assessment No. 152 (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0023). AHRQ Publication No. 07-E009. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2007.
- 28 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49.
- 28 McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe BH. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA*. 2007 Jun 13;297(22):2502-14.
- 29 Cleland JG, Freemantle N, Daubert JC, Toff WD, Leisch F, Tavazzi L. Long-term effect of cardiac resynchronisation in patients reporting mild symptoms of heart failure: a report from the CARE-HF study. *Heart*. 2008 Mar;94(3):278-83
- 29 Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994 Nov 2;272(17):1367-71
- 30 Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CARDiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J*. 2009 Mar;157(3):457-66.
- 31 Gras D, Böcker D, Lunati M, Wellens HJ, Calvert M, Freemantle N, Gervais R, Kappenberger L, Tavazzi L, Erdmann E, Cleland JG, Daubert JC; CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Europace*. 2007 Jul;9(7): 516-22.
- 32 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50
- 33 Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, Lindenfeld J, Ghali J, Barnet JH, Feldman AM, Bristow MR. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defi-

- brillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Dec 20;46(12):2329-34.
- 34 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
- 35 Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003 May 28;289(20):2685-94
- 36 Krahn M, Gafni A. Discounting in the economic evaluation of Health care interventions. *Medical Care,* 31, 403-18
- 37 Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med.* 2009 Sep 1. [Epub ahead of print]
- 38 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993 Dec 1;270(21):2598-601.
- 39 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994 Jan 5;271(1):59-63.
- 40 Achilli A, Patruno N, Pontillo D, Sassara M. [Cardiac resynchronization therapy for heart failure] *Ital Heart J Suppl.* 2004 Jun;5(6):445-56.
- 41 Braunschweig F, Gadler F, Linde C, Kjellström B, Rydén L. [Biventricular pacing as a new therapeutic method in heart failure. An alternative for patients with intraventricular conduction disorders] *Lakartidningen.* 2000 Oct 4;97(40):4450-2, 4455-8.
- 42 Fattore G, Landolina M, Bontempi L, Cacciatori G, Curnis A, Gulizia M, Padeletti L, Mazzei L, Tavazzi L; Gruppo di Studio congiunto Federazione Italiana di Cardiologia-Assobiomedica di Cardiologia-Assobiomedica "Valutazione del Medello CRT-Eucomed". [Economic impact of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. Available evidence and evaluation of the CRT-Eucomed model

- for analysis of cost-effectiveness] *Ital Heart J Suppl.* 2005 Dec;6(12): 796-803.
- 43 Field ME, Sweeney MO. Socio-economic analysis of cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2006 Dec;17(3):225-36.
- 44 Jessup M. Resynchronization therapy is an important advance in the management of congestive heart failure: view of an antagonist. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003 Sep;14(9 Suppl):S30-4.
- 45 Kay GN, Bourge RC. Biventricular pacing for congestive heart failure: questions of who, what, where, why, how, and how much. *Am Heart J.* 2000 Dec;140(6):821-3.
- 46 Mele D, Toselli T, Pratola C, Artale P, Ferrari R. [Cardiac resynchronization therapy and reduction of mortality in heart failure: a proven association] *G Ital Cardiol (Rome).* 2007 Dec;8(12):760-9.
- 47 Merchant K, Laborde A. Implementing a cardiac resynchronization therapy program in a county hospital. *J Nurs Adm.* 2005 Sep;35(9):404-9.
- 48 Rinfret S, Cohen DJ, Lamas GA, Fleischmann KE, Weinstein MC, Orav J, Schron E, Lee KL, Goldman L. Cost-effectiveness of dual-chamber pacing compared with ventricular pacing for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2005 Jan 18;111(2):165-72.
- 49 Sackner-Bernstein J, Farmer DM. What is the role of biventricular pacing the transplant candidate? *Coron Artery Dis.* 2004 Mar;15(2):81-5
- 50 Van Hemel NM. A review of factors contributing to health related quality of life achieved with cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Minerva Cardioangiol.* 2007 Dec;55(6):783-802.



9 788445 132913

P.V.P.: 10 euros