

Corazón artificial total CardioWest™ TAH-t

Informe de síntesis de
tecnologías emergentes

CardioWest™ TAH-t
Total artificial heart.
Executive summary

II INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-6

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad
AETSA - Instituto de
Tecnología Sanitaria y
Investigación
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Plan de Calidad
del Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJO REGULADOR DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Corazón artificial total CardioWest™ TAH-t

Informe de síntesis de
tecnologías emergentes

CardioWest™ TAH-t
Total artificial heart.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-6

Díaz Oliver, Bárbara

Corazón artificial total CardioWest™ TAH-t. Bárbara Díaz Oliver y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

64 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Insuficiencia cardíaca / terapia 2. Corazón artificial 3. Trasplante de corazón I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

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, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Autores: Bárbara Díaz Oliver y Aurora Llanos Méndez

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación. Edificio ARENA 1. Planta baja
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-09-1

NIPO: 000-00-000-0 (MINECO). 000-00-000-0 (MSSSI)

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

Corazón artificial total CardioWest™ TAH-t

Informe de síntesis de
tecnologías emergentes

CardioWest™ TAH-t
Total artificial heart.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2011 / 2-6

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Índice de tablas y figuras | 8 |
| Puntos clave..... | 9 |
| Key points | 11 |
| Descripción de la tecnología | 13 |
| Características clínicas | 21 |
| Justificación | 23 |
| Objetivos | 25 |
| Metodología | 27 |
| Resultados | 29 |
| Aspectos económicos | 51 |
| Discusión..... | 53 |
| Referencias | 57 |
| Anexos..... | 61 |
| Anexo 1. Estrategia de búsqueda en bases referenciales | 61 |
| Anexo 2. Cuestionario para la valoración crítica de los estudios de cohortes ... | 62 |
| Anexo 3. Diagrama de flujo de selección de artículos | 63 |
| Anexo 4. Calidad de los estudio de cohortes. Lista de comprobación CASPe | 64 |

Índice de tablas y figuras

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Principales dispositivos de asistencia circulatoria | 19 |
| Tabla 2. Descripción de la población. Estudios que comparan CardioWest™ con el tratamiento estándar | 33 |
| Tabla 3. Descripción de la población y de la intervención. Estudio de comparación de dispositivos..... | 36 |
| Tabla 4. Descripción de los resultados en términos de supervivencia. Estudios que comparan CardioWest™ con el tratamiento estándar | 42 |
| Tabla 5. Comparación de tasas de supervivencia entre los tres dispositivos. Estudio de comparación de dispositivos: CardioWest™, Thoratec™, Novacor™ ... | 44 |
| Tabla 6. Principales causas de muerte en los diferentes grupos. Estudio de comparación de dispositivos..... | 45 |
| Tabla 7. Complicaciones relacionadas con el procedimiento. Estudios que comparan CardioWest™ con el tratamiento estándar..... | 47 |
| Tabla 8. Infecciones. Estudio de comparación de dispositivos. | 49 |

Puntos clave

- El CardioWest™ es un dispositivo implantable diseñado para suplir la función de los dos ventrículos en pacientes con fallo biventricular irreversible en riesgo de muerte inminente y candidatos a trasplante cardiaco.
- La búsqueda sistemática realizada con el objetivo de valorar la efectividad y seguridad del dispositivo CardioWest™ permitió recuperar 3 informes de síntesis y 4 estudios observacionales de cohortes. El grupo control fue tratamiento de soporte comercial en 3 trabajos, siendo en todos ellos una cohorte retrospectiva. El cuarto estudio comparaba el CardioWest™ con otros dos dispositivos de asistencia ventricular, el Thoratec™ y el Novacor™. En este trabajo, ambas cohortes fueron retrospectivas.
- En general, los artículos fueron de buena calidad, presentaban cohortes comparables, criterios de inclusión y exclusión definidos y variables objetivas. Las principales limitaciones se relacionaban con el diseño ambispectivo (que puede haber introducido sesgos derivados fundamentalmente de las diferencias en los tratamientos), la realización del estudio por el mismo grupo de expertos, sin detallar el manejo de la técnica ni las características del centro de cara a abordar la aplicabilidad del estudio y la falta de análisis multivariante para la identificación de factores de confusión.
- En los tres estudios que comparaban el dispositivo con el tratamiento habitual de soporte, los resultados fueron favorables al CardioWest™ en cuanto a la supervivencia (tasas de supervivencia hasta el trasplante 79%-96% vs. 44%-46%; $p < 0,001$; tasa de supervivencia al año 70%-92% vs. 31%-33%; $p < 0,001$; tasa de supervivencia después del trasplante 86%-96% vs. 69%-75%). El dispositivo CardioWest™ también mostró mayor supervivencia al trasplante (75%) cuando se comparó con la implantación de Thoratec™ (38%) y Novacor™ (57%).
- Las principales causas de muerte se encontraron dentro del grupo de las relacionadas con la evolución de la enfermedad, entre ellas, el fallo multiorgánico, el fallo del ventrículo derecho o insuficiencia cardiaca derecha.
- Las principales complicaciones con las que se relacionó el dispositivo fueron las infecciones y los eventos neurológicos, que ocurrieron en las primeras semanas de la implantación.

Key points

- The CardioWest™ is an implantable device designed to replace the function of the two ventricles in patients with irreversible biventricular failure at risk of imminent death and candidates for heart transplantation.
- Three technology briefings and four observational cohort studies were recovered in the systematic search carried out to assess the effectiveness and safety of the CardioWest™ device. The cohort not exposed (conventional support treatment) was retrospective in three. The fourth study compared the CardioWest™ with two other ventricular assistance devices, Thoratec™ and Novacor™. In this report, both cohorts were retrospective.
- In general, the systematic review included good-quality studies, which presented comparable cohorts, defined inclusion criteria and exclusion and objective variables. The main limitations referred to the ambispective design (that could have introduced biases deriving fundamentally from the differences in the treatments). Besides, the studies were carried out by the same group of experts, without detailing the handling of the technique nor the characteristics of the center (an important issue to assess the external validity), and the lack of multivariate analysis for the identification of confounding factors.
- The outcomes of the studies showed a significant higher survival rates in patient treated with CardioWest™ versus standard treatment (survival to transplant 79%-96% vs. 44%-46%; $p < 0.001$; survival rate after a year 70%-92% vs. 31%-33%; $p < 0.001$; survival rate after the transplant 86%-96% vs. 69%-75%). The CardioWest™ device also showed a higher survival rate after transplantation (75%) when it was compared with the implantation of Thoratec™ (38%) and Novacor™ (57%).
- The main causes of death were related with the evolution of the disease: multi-organ failure, right ventricular failure and right heart failure.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Dispositivo de sustitución biventricular o corazón artificial total. Existen dos dispositivos aprobados actualmente por la *Food and Drug Administration* (FDA):

- Temporary CardioWest™ Total Artificial Heart (TAH-t) (SynCardia Systems, Inc., Tucson, AZ, USA): aprobado como puente al trasplante en pacientes con fallo biventricular en riesgo de muerte inminente¹.
- AbioCor IRH (AbioMed, Inc., Danvers, MA, USA): aprobado como terapia definitiva en pacientes con fallo biventricular terminal que no son candidatos a trasplante².

Descripción de la tecnología

El CardioWest™ es un dispositivo implantable diseñado para suplir la función de los dos ventrículos en pacientes con fallo biventricular irreversible en riesgo de muerte inminente y candidatos a trasplante cardiaco^{3,4}.

Es una versión modificada del dispositivo Symbion Jarvik-7 realizada en el año 1993⁴. A principios de la década de los 80 se empezó a implantar el Jarvik-7 como intento de la sustitución permanente del corazón enfermo. Este dispositivo tenía dos presentaciones en función de su capacidad, 70ml (la mayoría) ó 100ml. En 1991, el Jarvik-7, también denominado Symbion, con capacidad de 70ml ventriculares, pasó a designarse CardioWest C-70 TAH debido al cambio de compañía⁵. En 1993 se realizaron dos pequeñas modificaciones en el dispositivo y se realizó un nuevo estudio para su aprobación^{6,7}. En 2002 la tecnología CardioWest C-70 se transfirió a SynCardia, adoptando el nombre actual, CardioWest TAH (SynCardia, Tucson, AZ)⁵.

Teniendo en cuenta sus características principales, el CardioWest™ es un dispositivo que se implanta en posición ortotópica (en la localización anatómica correspondiente), recibe un impulso neumático creado desde el exterior del corazón artificial (consola extracorpórea) y bombea la sangre de manera pulsátil, simulando así el funcionamiento del corazón normal. Reemplaza completamente los dos ventrículos y las cuatro válvulas cardiacas del paciente⁸.

La implantación del dispositivo implica el explante del corazón nativo⁹ y es necesaria la ayuda de circulación extracorpórea. Se extrae el corazón del receptor dejando un remanente de aurículas a los que se suturan unos collarettes provistos de unos anillos que encajan con otros similares de los ventrículos del dispositivo. La arteria aorta y la arteria pulmonar se suturan a unos injertos vasculares que terminan en otros anillos que a su vez se conectan a los ventrículos del dispositivo. Los tubos neumáticos o líneas de conducción salen de la cavidad torácica a través de la piel, a nivel del abdomen superior, y se conectan a una consola reguladora¹⁰.

Partes del dispositivo y mecanismo de acción

El dispositivo consta de las siguientes partes:

- Una bomba: la bomba en sí misma consta de una carcasa rígida que contiene dos cámaras esféricas de poliuretano con un volumen total aproximadamente de 750ml¹¹. Ambas cámaras ventriculares se anastomosan a las aurículas innatas y a los grandes vasos¹².
- Válvulas: de funcionamiento mecánico que proporcionan un flujo unidireccional.
- Membrana segmentada: situada en el interior de las cámaras ventriculares de forma que separa la carcasa de la sangre, creando un espacio ocupado por el aire que proviene de la consola exterior. De esta manera, la sangre y el aire están separados por cuatro capas de poliuretano, que conforman un diafragma o membrana segmentada que se retrae durante la diástole y se desplaza hacia delante durante la sístole para impulsar la sangre hacia fuera de los ventrículos protésicos¹³. El desplazamiento de la membrana se produce por los pulsos de presión del aire comprimido, que son controlados por el dispositivo externo conocido como consola¹¹.
- La consola externa (Circulatory Support System IIIIF): controla para cada ventrículo la frecuencia cardíaca, la duración de la sístole^{11,13} las presiones derechas e izquierdas y el llenado diastólico. Hay dos unidades de bombeo independientes, una para el lado derecho y otra para el izquierdo¹⁰.
- Líneas de conducción: dos líneas de conducción neumática transcutáneas se conectan a la consola que controla la presión y el rendimiento de la bomba¹². Estas líneas están cubiertas con el material sintético Dacron para permitir el crecimiento tisular y evitar que la infección penetre a través de ellas¹¹.

Funcionamiento

La cantidad de sangre que entra en cada ventrículo desplaza la membrana segmentada que mueve igual cantidad de aire hacia la consola externa a través de la línea de conducción. El volumen desplazado es detectado por unos medidores de flujo de la consola, que reinyecta el aire al ventrículo. De esta forma, la cantidad de sangre que ocupa la cámara de bombeo es expulsada completamente al ser reemplazada por el aire al otro lado de la membrana. Esto hace que el sistema sea autorregulable y pueda seguir la ley de Starling, acoplándose a las variaciones de volumen circulante que puedan existir¹⁰.

El CardioWest™ puede proporcionar caudales de hasta 10 L/min, sin embargo, normalmente es utilizado para proporcionar flujos de 6-8 L/min¹³. El volumen sistólico máximo es de 70ml⁸. La presión de la aurícula a cada lado determina el llenado ventricular, a medida que aumenta la presión auricular, se obtiene un mayor volumen sistólico y gasto cardiaco¹³.

Limitaciones/restricciones/consideraciones del dispositivo

La superficie corporal es un criterio estricto para la selección de pacientes, suponiendo además una limitación de la tecnología, ya que se usa únicamente en personas con una superficie corporal determinada. La razón fundamental es el riesgo de compresión de la vena cava inferior, así como de las venas pulmonares izquierdas⁵. Otro grupo de limitaciones son las relacionadas con la necesidad de tratamiento antiplaquetario y anticoagulación sistémica y la falta de una unidad de control portátil, que hace que los pacientes permanezcan hospitalizados¹². No obstante, esta limitación se está viendo superada por el desarrollo de consolas portátiles, aunque su uso es actualmente limitado¹⁴.

Estado de desarrollo de la tecnología

El dispositivo CardioWest™ fue aprobado el 15 de octubre de 2004 por la FDA basándose en un estudio multicéntrico que demostró que la tasa de supervivencia era mejor en un grupo de pacientes seleccionados que recibieron el CardioWest™ como puente al trasplante (n=81) en comparación con un grupo control histórico (n=35) que recibieron el trasplante sin apoyo mecánico circulatorio previo^{8,14}.

En Canadá, su uso fue aprobado en octubre de 2005 por el Departamento Federal de Salud (*Health Canada*)³.

En octubre del 2001 CardioWest™ TAH recibió en certificado CE de conformidad europeo³.

Difusión

El dispositivo CardioWest™ TAH se encuentra comercializado y en uso en varios países, aunque se desconoce su difusión dentro de los mismos. Está en uso en 27 centros en el mundo (12 en Estados Unidos, 1 en Canadá y 14 en Europa). La compañía estima que más de 800 pacientes han sido tratados con este dispositivo³.

Se desconoce la difusión dentro del Sistema Sanitario español.

Tecnologías alternativas

Dispositivos de asistencia circulatoria

Los dispositivos de asistencia circulatoria (DAC) mecánica son aquellos capaces de generar flujo circulatorio para sustituir parcial o totalmente la función del corazón en situaciones agudas o crónicas de fracaso cardiaco severo que no responde a otros tratamientos. Los DAC pueden proporcionar apoyo hemodinámico al ventrículo izquierdo, al derecho o a ambos, e incluso pueden sustituir completamente sus funciones tras la extirpación de los mismos¹⁵.

Existen diversos tipos (Tabla 1) en función de las sus características dando lugar a la siguiente clasificación¹⁶:

1. Diseño en función del tiempo efectivo de duración del dispositivo:
 - Temporal.
 - Definitiva.
2. Duración efectiva de su uso:
 - Corto plazo < 7 días.
 - Mediano plazo 7-30 días.
 - Largo plazo > 30 días.
3. Cámara asistida:
 - Izquierda (LVAD).
 - Derecha (RVAD).
 - Bi-ventricular (BiVAD).
4. Tipo de asistencia ventricular:
 - Parcial.
 - Total.

5. Tipo de flujo generado:
 - Continuo.
 - Pulsátil.
6. Ubicación del dispositivo:
 - Paracorpórea.
 - Intracorpórea.
7. Intención (estrategia) de tratamiento¹⁷:
 - Puente al trasplante: en este caso, la asistencia se emplea para mantener hemodinámicamente al paciente, que de otra manera fallecería o empeoraría esperando el trasplante. Se ha demostrado que el uso del soporte mecánico circulatorio mejora la función renal y optimiza las presiones en la arteria pulmonar, lo que permitiría trasplantar al enfermo en mejores condiciones. Es particularmente útil en pacientes con ciertos grupos sanguíneos, por ejemplo grupo 0, en quienes suele haber un tiempo de espera mucho mayor, para evitar el desarrollo de daño orgánico sistémico.
 - Puente a la recuperación: en algunos casos, principalmente tras cardiectomía, las asistencias ventriculares permiten mantener hemodinámicamente al paciente el tiempo necesario para que su corazón se recupere tras la cirugía. Asimismo, se ha descrito la recuperación duradera de insuficiencia cardíaca avanzada secundaria a miocardiopatía no isquémica en pacientes seleccionados que fueron tratados temporalmente con asistencias ventriculares y un régimen médico específico con clembuterol.
 - Terapia definitiva: cuando no se puede trasplantar al paciente (por edad, razones médicas o sociales). Esta indicación ha ido creciendo una vez que el desarrollo tecnológico ha permitido la utilización de dispositivos más duraderos, con menos complicaciones y se ha acumulado más experiencia con los programas de pacientes ambulatorios.
 - Puente a la decisión: a veces es muy difícil determinar inmediatamente si un paciente cumple o no los requisitos para trasplante cuando se desconoce gran cantidad de la información necesaria para la toma de la decisión (comorbilidades, adicción a tóxicos, situación psicosocial). El uso de un dispositivo de asistencia ventricular puede ser la solución para estabilizar al enfermo hasta completar el estudio de manera adecuada. Otra indicación reciente en este sentido, es emplear asistencias

ventriculares en pacientes con obesidad mórbida, con la finalidad de alcanzar el índice de masa corporal (IMC) adecuado para indicar el trasplante.

- Puente al puente: el tipo de asistencia o la intención de tratamiento se modifican con el tiempo.

| Tabla 1. Principales dispositivos de asistencia circulatoria | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Dispositivo | Compañía | Cavidad que sustituye | Duración efectiva de su uso | Indicaciones |
| A) Dispositivos de asistencia ventricular | | | | |
| PRIMERA GENERACIÓN | | | | |
| PVAD | Thoratec | Izquierdo Derecho Biventricular | Largo | - puente al trasplante - soporte postcardiotomía |
| BVS 5000/AB5000 | Abiomed | Izquierdo Derecho Biventricular | Corto | - soporte postcardiotomía |
| SEGUNDA GENERACIÓN | | | | |
| HeartMate IP/XVE LVAS | Thoratec | Izquierdo | Corto y largo | - puente al trasplante - terapia definitiva |
| Novacor | WorldHeart | Izquierdo | Largo | - puente al trasplante |
| ArrowLionHeart | Arrow International | Izquierdo | Largo | - puente al trasplante - terapia definitiva |
| TERCERA GENERACIÓN | | | | |
| HeartMate II | Thoratec | Izquierdo | Largo | - puente al trasplante |
| Jarvik 2000 FlowMaker | Jarvik Heart | Izquierdo | Corto y largo | - puente al trasplante - terapia definitiva - terapia de soporte |
| MicroMed Debaquey pump | Micromed | Izquierdo | | - puente al trasplante - terapia definitiva |
| IVAD | Thoratec | Izquierdo Derecho Biventricular | Largo | - puente al trasplante - soporte postcardiotomía |
| Berlin incur | Berlin Heart | Izquierdo | Largo | - puente al trasplante - terapia definitiva |
| B) Corazón artificial total | | | | |
| CardioWest | Syncardia | Corazón total | Corto | - puente al trasplante |
| AbioCor | Abiomed | Corazón total | Largo | - terapia definitiva |
| Fuente: Uptodate on ventricular assist device, Nanhi Mitter and Rosanne Sheinberg, 2010 ¹⁸ . | | | | |

Terapia actual de soporte

La terapia de soporte en la actualidad consiste en tratamiento farmacológico y el balón de contrapulsación aórtico.

- Tratamiento farmacológico: basado en el uso de inotrópicos y vasodilatadores intravenosos. La pauta de tratamiento más frecuentemente utilizada es la combinación de dos fármacos a altas dosis (dopamina, dobutamina, epinefrina).
- Balón de contrapulsación aórtico: es un dispositivo intravascular en forma de catéter con luz central que permite medir la presión intraaórtica. Tiene un balón de entre 30 y 50ml (con diámetro de entre 13,9 y 16mm), que se coloca en la aorta descendente y que se infla, comúnmente con helio. El inflado del balón ocurre inmediatamente después del inicio de la diástole y el desinflado durante la contracción isovolumétrica del ventrículo izquierdo (fase precoz de la sístole). Por lo tanto, la pulsación del balón es contraria físicamente con el ciclo cardiaco. Cuando el balón se infla, aumenta la presión diastólica y esto contribuye a mejorar el flujo sanguíneo coronario, cerebral y sistémico. El desinflado pre-sistólico disminuye la resistencia a la eyección sistólica del ventrículo izquierdo consiguiendo que el trabajo miocárdico y la demanda de oxígeno del mismo se reduzcan¹⁹. El balón de contrapulsación actúa como una bomba auxiliar del corazón, que requiere una contracción cardiaca suficiente como para poder generar una presión en la aorta descendente cuando se hincha el balón. En situaciones de contractilidad muy disminuida del ventrículo izquierdo, esto no es posible y el balón de contrapulsación resulta ineficaz, limitación que lo diferencia de los sistemas de asistencia ventricular propiamente dichos¹⁰.

Otras terapias

Los sistemas de circulación extracorpórea (CEC) permiten detener el latido cardiaco y mantener la circulación y la oxigenación periféricas al margen del corazón, mediante una bomba con un sistema de oxigenación extracorpóreo. La técnica incluye la realización de toracotomía necesaria para el bypass cardiopulmonar. Además, la CEC requiere anticoagulación con heparina.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Tratamiento.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalaria.

Indicaciones

Según la aprobación de la FDA, el dispositivo CardioWest™ está indicado como puente al trasplante en pacientes con fallo biventricular irreversible, que no responden a otros tratamientos, que están en riesgo de muerte inminente y en espera para el trasplante de corazón¹.

El dispositivo no debería ser usado en pacientes que no pueden ser adecuadamente anticoagulados, sólo tienen fallo del ventrículo izquierdo, y que por sus características anatómicas, el dispositivo no podría acoplarse en la caja torácica en el lugar que corresponde¹.

Una de las principales causas de insuficiencia cardíaca es la arteriopatía coronaria, definida como un estrechamiento de los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre y oxígeno al corazón. Sin embargo, son múltiples las patologías que pueden desencadenar una insuficiencia cardíaca²⁰:

- Miocardiopatías de diferentes etiologías
- Cardiopatía congénita
- Valvulopatía cardíacas
- Algunos tipos de arritmias
- Hipertensión arterial
- Trastornos metabólicos
- Envejecimiento

Número de pacientes

La insuficiencia cardiaca es una de las enfermedades más frecuentes, costosas, discapacitantes y letales actualmente en la práctica clínica, considerándose hoy día como un fenómeno epidémico. La insuficiencia cardiaca se presenta en el 1-2% de la población mayor de 40 años y en el 10% de la población por encima de los 60 años²¹.

En todo el mundo, la insuficiencia cardiaca afecta aproximadamente a 22 millones de personas, con una tasa de mortalidad del 50%³. Aproximadamente 5 millones de personas en Estados Unidos presentan insuficiencia cardiaca y cerca de 550.000 nuevos casos son diagnosticados cada año³. En Europa, se estima la prevalencia de insuficiencia cardiaca entre 2 y 10 millones de personas³. La *European Society Cardiology* (ESC), por su parte, estima que al menos 15 millones de personas sufren insuficiencia cardiaca en los 51 países que representan. La prevalencia de insuficiencia cardiaca ha aumentado en las últimas dos décadas y se espera que el número de pacientes que progresan a estadio terminal continuará creciendo en el futuro debido al aumento de la supervivencia en pacientes con enfermedad arterial coronaria, a una mayor población de pacientes ancianos y a los avances significativos en el control de otras enfermedades potencialmente letales³.

En España, unas 200.000 personas entre 40 y 60 años, y más de 500.000 mayores de 60 años, requieren atención sanitaria por insuficiencia cardiaca, constituyendo la primera causa de hospitalización en la población mayor de 65 años (causa 74.000 hospitalizaciones al año en España). Su incidencia aumenta con la edad y suele superar el 1% anual en la población mayor de 65 años²¹.

Además de su elevada prevalencia e incidencia, la insuficiencia cardiaca es un trastorno progresivo y letal, aún con tratamiento adecuado. Así, una vez establecido el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, la supervivencia a los 5 años es menor del 60%. En situación de insuficiencia cardiaca grave refractaria, el pronóstico con tratamiento médico es aún peor, con una supervivencia al año menor del 25%, comparable al de las neoplasias más agresivas¹⁵. En nuestro país, esta patología es la tercera causa de mortalidad cardiovascular (suponiendo el 15% de todas las muertes cardiovasculares)²¹

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

La insuficiencia cardiaca es la única enfermedad cardiovascular cuya incidencia y prevalencia han aumentado en los últimos años. En parte se ha debido al envejecimiento progresivo de la población y a la mejoría en el tratamiento de múltiples cardiopatías, que ha favorecido el desarrollo de insuficiencia cardiaca como vía final común de éstas, a cambio de una reducción de la mortalidad¹⁵.

El trasplante cardiaco es la opción terapéutica, que hasta el momento, ha demostrado ser más efectiva en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca terminal¹⁵, pero debido a que el número de donaciones de órganos es limitado^{3,18} y que los tiempos de espera para el trasplante han aumentado, se ha considerado el uso de los dispositivos de asistencia circulatoria una alternativa potencialmente útil. Esta alternativa podría mejorar la supervivencia del paciente en espera de trasplante, proporcionando apoyo hemodinámico que puede prevenir o reducir el deterioro clínico antes de la cirugía²², y además, puede dar lugar a una posible mejoría de la supervivencia post-trasplante²³. De hecho, actualmente, los dispositivos de soporte circulatorio mecánico han evolucionado hasta posicionarse como una opción terapéutica adecuada para enfermos con insuficiencia cardiaca avanzada¹⁷.

Desde que se implantó la primera asistencia ventricular izquierda en 1963 y el inicio del programa de corazón artificial en Estados Unidos, promovido por el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) en 1964, se han desarrollado gran cantidad de dispositivos¹⁷, siendo los de asistencia ventricular izquierda los que han experimentado un mayor desarrollo²². No obstante, la aprobación del primer corazón artificial total implantable y mínimamente invasivo (Cardiowest™) por la FDA como puente para el trasplante, constituye un hecho relevante debido a que supondría una nueva opción terapéutica para pacientes con fallo biventricular sin tratamientos alternativos.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad –en términos de mortalidad, función hemodinámica y calidad de vida- y seguridad del dispositivo corazón artificial total implantable (Cardiowest™) en pacientes con insuficiencia cardiaca en espera de trasplante?

Los objetivos específicos se centran en valorar la efectividad y seguridad del corazón artificial total implantable (Cardiowest™) en pacientes en espera de trasplante de corazón.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta mayo de 2010: MedLine, EMBASE, Scopus y el registro de ensayos clínicos de la *Cochrane Library*. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), en la FDA y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>). Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad y Política Social, la OMS, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), HAYES, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y la Sociedad Europea de Cardiología, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico siguiendo las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para estudios de cohorte adaptadas por CASP España (CASPe)ⁱ y se diseñó un cuestionario basado en las recomendaciones de la *Reader's guide to critical appraisal of cohort studies*²⁴. Este cuestionario incluye variables de interés descritas en la literatura revisada así como en las guías de recomendaciones (Anexo 2).

ⁱ Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consultado 6/05/2010]. URL: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

Para la selección de estudios, los criterios de inclusión quedan definidos según los siguientes parámetros sin restricción en el idioma:

- Población: pacientes en espera de trasplante.
- Intervención: corazón artificial total (Cardiowest™).
- Comparación: tratamiento de soporte o cualquier dispositivo de asistencia cardiaca.
- Resultados: estudios que presenten resultados sobre efectividad y seguridad en términos de mortalidad o supervivencia, parámetros hemodinámicos, calidad de vida o morbilidad y eventos adversos.

Criterios de exclusión:

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales.
- Comunicaciones a congresos y comités de expertos.
- Estudios experimentales realizados en animales o ex vivo.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.
- Estudios publicados anteriormente al año 1993, fecha en la que se creó el sistema.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Se localizaron 351 referencias bibliográficas sin duplicados en las fuentes bibliográficas consultadas, de las que se excluyeron 333 en su lectura de título y resumen, por lo que se leyeron 18 referencias a texto completo seleccionándose finalmente 4 trabajos originales y 3 informes de síntesis, realizadas por HAYES²⁷, ECRI *Institute*³ y la última procedentes de la *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical*⁴ (Anexo 3).

Además, se seleccionaron algunos trabajos que se utilizaron para la redacción de la introducción, la justificación y la discusión.

Descripción de los artículos

Los estudios incluidos para el análisis fueron 3 informes de síntesis y 4 estudios observacionales de cohortes. De ellos, 3 fueron ambispectivo^{7,8,13}, donde la cohorte no expuesta se creó retrospectivamente a partir de un grupo de pacientes que, cumpliendo los mismos criterios de inclusión para la implantación del CardioWestTM, no se les implantó ningún dispositivo (Tabla 2). El cuarto estudio²⁸ comparaba el CardioWestTM con otros dos dispositivos de asistencia ventricular, el ThoratecTM y el NovacorTM (Tabla 3). En este trabajo, ambas cohortes fueron retrospectivas.

Informe de síntesis de tecnologías sanitarias

El informe realizado por ECRI³ fue una revisión estructurada de la literatura realizada en 2009, que actualizó dos publicaciones anteriores realizadas en 2008^{29,30}. Los autores recuperaron 7 artículos originales, uno de ellos fue incluido en la presente revisión (Copeland *et al.* (2004)⁸) y el resto (Leprince *et al.* 2003, Hadad *et al.* 2004, El-Banayosy *et al.* 2005, Morshuis *et al.* 2007, El-Hamamsy *et al.* 2009, Roussel *et al.* 2009) se eliminaron por tratarse de estudios de series de casos, la mayoría con menos de 40 pacientes, excepto uno de ellos que estudió a 127 casos. En base a los resultados, los autores concluyeron que la evidencia hasta el momento no era suficiente para determinar si el CardioWestTM, utilizado como puente al trasplante, mejora la supervivencia y el éxito de recuperación comparado con tratamiento médico óptimo.

El informe realizado por HAYES²⁷ realizó una revisión estructurada limitada de la literatura publicado en 2005. Se recuperaron 10 artículos originales, 4^{7,8,13,28} que fueron incluidos en la presente revisión y los otros 6

(Copeland *et al.* (1996), Arabia *et al.* (1997), Copeland *et al.* (1999), Arabia *et al.* (1999), LePrince *et al.* (2003), Hadad *et al.* (2004)), fueron eliminados por tratarse de estudios de series de casos. Las conclusiones a las que llegaron los autores fueron que el CardioWest™ fue relativamente seguro y eficaz como puente al trasplante en pacientes cuidadosamente seleccionados de entre los candidatos al mismo. A pesar del riesgo de complicaciones, el dispositivo tuvo el potencial para mejorar la salud mediante el aumento de la supervivencia previa al trasplante, el éxito del mismo y de la recuperación, así como la prolongación de la supervivencia en comparación con los datos históricos sobre el trasplante de corazón sin implantación de dispositivo previo como puente a la cirugía.

La agencia australiana ASERNIP realizó una revisión estructurada limitada de la literatura publicada en 2005⁴ con la finalidad de aportar la información necesaria en el proceso de priorización y evaluación de tecnologías sanitarias. Recuperaron 5 artículos originales, 2 (Copeland *et al.* (2004)⁸ y Copeland *et al.* (2001)²⁸) que fueron incluidos en la presente revisión, mientras que el resto (LePrince *et al.* (2003), Hadad *et al.* (2004), Arabia *et al.* (1997)), fueron eliminados por tratarse de estudios de series de casos. Los autores concluyeron que, en base a la evidencia disponible y al reducido número de pacientes que se podrían beneficiar de este dispositivo en Australia, se recomienda una nueva valoración de la evidencia supeditada a la publicación de nuevos trabajos.

Artículos originales

Los cuatro estudios seleccionados fueron realizados por el mismo grupo de investigadores que pertenecían a centros hospitalarios y universitarios de EE.UU.

Los artículos se clasificaron en dos grupos en función de la intervención en el grupo control. Por un lado, los tres artículos que compararon la utilización del CardioWest™ frente al tratamiento médico estándar con fármacos y balón de contrapulsación^{7,8,13}, y por otro lado, el trabajo de Copeland *et al.* (2001)²⁸ donde el grupo control fue tratado con otros dispositivos de asistencia ventricular: Thoratec™ (puede ser univentricular y biventricular) o Novacor™ (dispositivo de asistencia ventricular izquierda).

CardioWest™ versus tratamiento de soporte

Los 3 trabajos recuperados fueron estudios de cohortes ambispectivos, con grupo control retrospectivo, en los que todos los pacientes incluidos cumplían los criterios de inclusión que dicta la FDA como indicación del CardioWest™.

El período de estudio, excepto en el artículo de Arabia *et al.*¹³ que no ofreció información sobre este aspecto, comenzó en enero de 1993 hasta 1996 en el estudio de Copeland *et al.* (1998)⁷ y hasta 2002 en el de Copeland *et al.* (2004)⁸.

Teniendo en cuenta que coincide el grupo de expertos, que los períodos de tiempo se solapaban en los estudios y que el número de pacientes en las cohortes expuestas fueron similares en los dos estudios publicados en 1998⁷ y 1999¹³, se podría pensar que los tres trabajos están estrechamente relacionados, de manera que los estudios más recientes podrían contener la población de los estudios anteriores. Sin embargo, no se podría saber con seguridad, pues no se aportan datos suficientes para identificar la procedencia exacta de la población en los tres trabajos.

Descripción de la población

La población a estudio estuvo comprendida entre 42 y 45 pacientes (24-27 en la cohorte expuesta y 18 en la no expuesta) en los trabajos de Copeland *et al.* (1998)⁷ y Arabia *et al.*¹³, mientras que en el de Copeland *et al.* (2004)⁸ se estudiaron 116 pacientes (81 en la cohorte expuesta y 35 en la no expuesta). La edad media estuvo entre 46 y 52 años. El sexo no se distribuyó exactamente igual entre las cohortes en los tres estudios. El mayor porcentaje lo representaban los hombres en los tres trabajos^{7,8,13}, tanto en las cohortes expuestas como en las no expuestas, con porcentajes superiores al 80% en todos los casos.

La causa más frecuente de la insuficiencia cardíaca fue la isquémica. No obstante, se observaron diferencias entre los pacientes de la cohorte expuesta y la no expuesta en los tres estudios, concretamente la etiología isquémica fue más frecuente en los pacientes no expuestos (entre 33%-53% vs. 66%-74%), mientras que en la idiopática, viral y valvular, se observó el fenómeno contrario. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸.

En cuanto a los parámetros hemodinámicos preimplante, el índice cardíaco fue similar en ambas cohortes en el trabajo de Copeland *et al.* (2004)⁸. En cambio en los otros dos estudios, los pacientes con CardioWest™ presentaron peores valores para los parámetros hemodinámicos que los pacientes de la cohorte no expuesta. En el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸ existieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los valores de la presión venosa central preimplante, siendo superior en la cohorte expuesta (20 ± 7 mmHg) que en la no expuesta (17 ± 7 mmHg) (Tabla 2).

Otras diferencias iniciales entre grupos fueron:

- Con respecto a la función hepática, los niveles de bilirrubina fueron superiores entre los pacientes a los que se les implantó el CardioWest™ en los tres trabajos^{7,8,13}. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa en el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸ ($2,0 \pm 1,3$ mg/dL en la cohorte expuesta frente a $1,3 \pm 0,7$ en la cohorte no expuesta).
- El porcentaje de pacientes con balón intraaórtico fue superior en la cohorte de no expuestos de los tres estudios^{7,8,13}, siendo esta diferencia más acentuada y además, estadísticamente significativa en el trabajo de Copeland *et al.* (2004)⁸.
- La historia de tabaquismo previa al implante presentó diferencias estadísticamente significativas en los estudios de Copeland *et al.* (2004)⁸ y (1998)⁷, siendo el porcentaje de fumadores superior entre las cohortes de no expuestos (83% y 78% frente a 54% y 33% respectivamente).

Tabla 2. Descripción de la población. Estudios que comparan CardioWest™ con el tratamiento estándar

| Autor/año | Cohorte | N | Población | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------|----|-----------------|--------------|--------------------------|------------|---------------|--------------------|---------------------|----------|----------------------------|---------------|----------------|-----------|-------------------|-------------|
| | | | Edad (media±DE) | Sexo (%) | Superficie corporal (m²) | PVC (mmHg) | IC (L/min/m²) | Creatinina (mg/dL) | Bilirrubina (mg/dL) | IABP (%) | Historia de tabaquismo (%) | Isquémica (%) | Idiopática (%) | Viral (%) | Rechazo agudo (%) | Válvula (%) |
| Copeland 2004 ⁶ | Exp | 81 | 51±10,3 | H 86 M 14 | 2,0±0,2 | 20±7 | 1,9±0,5 | 1,7±0,6 | 2,0±1,3 | 36 | 54 | 53 | ND | ND | ND | ND |
| | No Exp | 35 | 52±9,8 | H 91 M 9 | 2,0±0,2 | 17±7 | 1,8±0,4 | 1,7±0,7 | 1,3±0,7 | 69 | 83 | 74 | ND | ND | N | ND |
| Copeland 1998 ⁷ | Exp | 27 | 47±10 | H 93 M 7 | 2,0±0,2 | 19±7 | 1,44±0,67 | 1,5±0,5 | 1,9±0,9 | 63 | 33 | 33 | 37 | 15 | 4 | 7 |
| | No Exp | 18 | 47±9 | H 83 M 17 | 2,0±0,2 | 17±7 | 1,80±0,38 | 1,6±0,8 | 1,3±0,6 | 78 | 78 | 67 | 28 | 0 | 6 | 0 |
| Arabia 1999 ¹³ | Exp | 24 | 46±11 | H 96 M 4 | 2,01±0,16 | 18,6±7 | 1,45±0,65 | 1,5±0,6 | 1,8±1,0 | 70,8 | ND | 41 | 38 | 13 | 4 | 4 |
| | No Exp | 18 | 47±9,3 | H 83 M 17 | 1,97±0,2 | 16,5±7 | 1,80±0,4 | 1,6±1,4 | 1,3±1,2 | 77,7 | ND | 66 | 28 | 0 | 6 | 0 |

Ext: Cohorte expuesta; No Ext: Cohorte no expuesta; DE: Desviación típica; PVC: presión venosa central; IC: índice cardiaco; IABP: Balón intraaórtico (bomba); ND: Datos no mostrados.

Criterios de selección de pacientes

Los criterios de inclusión de los pacientes, además de cumplir las indicaciones marcadas por la FDA para la implantación del CardioWest™, fueron:

- Parámetros hemodinámicos:
 - Índice cardiaco menor o igual a 2 L/min/m².
 - Presión arterial sistólica menor o igual a 90 mmHg.
 - Presión venosa central mayor o igual a 18 mmHg.
 - Requerir al menos dos inotrópicos a altas dosis.
 - Balón de contrapulsación aórtico.
 - Bypass cardiopulmonar.
- Superficie corporal entre 1,7 y 2,5m² ó una distancia mayor o igual a 10cm desde el cuerpo vertebral anterior a la cara interna del esternón a nivel de la décima vértebra torácica (calculado mediante TAC).
- Insuficiencia cardiaca clase IV de la *New York Heart Association* (NYHA) (Copeland *et al.* (2004)⁸).
- Edad entre 18 y 59 años (Copeland *et al.*(1998)⁷).

En cuanto a los criterios de exclusión:

- Uso de cualquier dispositivo de asistencia ventricular. Sólo el trabajo de Copeland *et al.* (2004)⁸ especificó las razones por las que no se pudo implantar este tipo de sistemas de asistencia (15 por imposibilidad de retirar el bypass cardiopulmonar, 51 por presión venosa central (PVC) >18 mmHg, 11 por fracción de eyección derecha <20%, 2 por presentar taquicardia ventricular, 1 por portar una prótesis aórtica y 1 paciente por sufrir daño ventricular derecho en el momento de la esternotomía).
- Resistencia vascular pulmonar mayor o igual a 640 dinas/seg/cm⁻⁵.
- Evidencia de fallo renal: creatinina en suero mayor o igual a 5 mg/dl (440 µmol/litro).
- Evidencia de fallo hepático: cirrosis con bilirrubina total mayor o igual a 5 mg/dl (29 µmol/litro).
- Anticuerpos citotóxicos mayor o igual al 10%.
- Diálisis en los 7 días previos (Copeland *et al.* (2004)⁸).
- Evidencia de infección activa (Copeland *et al.* (1998)⁷, Arabia *et al.*¹³).
- Cualquier contraindicación reconocida de trasplante cardiaco (Copeland *et al.* (1998)⁷).

Los datos del grupo no expuesto se recuperaron retrospectivamente desde los registros de pacientes en espera de trasplante (*United Network for Organ Sharing-UNOS*-) en los años previos al inicio del uso del CardioWest™ en cada centro. No obstante, en algunos casos se incluyeron pacientes que rechazaron el uso del dispositivo, por lo que dicha información se recuperó de forma prospectiva.

Descripción de la intervención

Todos los dispositivos CardioWest™ utilizados se pusieron conforme al protocolo estándar y en todos los pacientes con CardioWest™ se requirió tratamiento anticoagulante siguiendo diferentes pautas en función de los centros hospitalarios.

En cuanto a la cohorte no expuesta, no se ofreció información sobre las pautas de tratamiento seguidas en este grupo de pacientes, que pueden variar en función del centro sanitario y el año en el que fueron tratados.

Medidas de resultado

Los tres estudios analizaron la supervivencia a través de tres parámetros: supervivencia al trasplante, después del trasplante y tasa total de supervivencia al año, así como el tiempo medio en días desde la entrada en el estudio hasta el trasplante o la muerte. Para determinar la distribución de tiempo transcurrido hasta la muerte los autores utilizaron el análisis de Kaplan-Meier (Copeland *et al.* (1998)⁷, (2004)⁸) y los test estadísticos de Breslow y Tarone-Ware (Copeland *et al.* (1998)⁸).

En cuanto a la seguridad, los tres estudios describieron los eventos adversos y complicaciones observados en la cohorte expuesta.

CardioWest™ versus otros dispositivos de asistencia ventricular

Estudio observacional retrospectivo en el que se comparó el uso de tres dispositivos ventriculares como puente al trasplante: un corazón artificial total y dos dispositivos de asistencia ventricular.

Descripción de la población

El estudio englobó a 92 pacientes de los que 43 recibieron el CardioWest™, 26 el Thoratec™ y 23 el Novacor™.

La población fueron pacientes en espera de trasplante que cumplían los criterios estándares para la aplicación de dispositivos de asistencia biventricular: índice cardiaco menor de 2,0 L/min/m², PVC mayor o igual a 16 mmHg y altas dosis de inotrópicos (mínimo dos).

El mayor porcentaje de mujeres estuvo en el grupo al que se le implantó el Thoratec™, a la vez que el más joven, así como el índice cardiaco, que fue mayor ($p < 0,05$) al registrado en los pacientes con CardioWest™. La superficie corporal fue significativamente menor entre grupo de pacientes con Novacor™ frente al resto. La PVC fue significativamente mayor en el grupo CardioWest™ frente a los otros dos grupos (Tabla 3).

Descripción de la intervención

El Thoratec™ es un dispositivo de asistencia ventricular extracorpórea con un sistema de flujo pulsátil neumático. Se utiliza como asistencia a largo plazo y se indica como puente al trasplante cardiaco y como puente a la recuperación. Puede prestar asistencia al ventrículo izquierdo (univentricular) sólo o a los dos ventrículos (biventricular)¹². En el caso de esta población, 18 pacientes recibieron un dispositivo biventricular (BVAD), 5 empezaron como dispositivo del ventrículo izquierdo (LVAD) y se convirtieron en BVAD por fallo en el ventrículo derecho, y 3 fueron LVAD todo el período.

Novacor™ es un dispositivo de asistencia ventricular intracorpórea con un sistema eléctrico diseñado para soporte cardiaco a largo plazo. Para implantar el dispositivo es necesario realizar una esternotomía y requiere de anticoagulación sistémica para prevenir tromboembolias¹². Presta asistencia la ventrículo izquierdo¹⁰

Desde septiembre de 1994 a abril del 2000 se implementó un protocolo de anticoagulación común para todos los pacientes.

**Tabla 3. Descripción de la población y de la intervención
Estudio de comparación de dispositivos**

| Autor y año | Dispositivo | N | Población | | | | | | |
|-----------------------------|-------------|----|-----------------|--------------|---------------------------------------|------------|----------------------------|--------------------|---------------------|
| | | | Edad (media±DE) | Sexo (%) | Superficie corporal (m ²) | PVC (mmHg) | IC (L/min/m ²) | Creatinina (mg/dL) | Bilirrubina (mg/dL) |
| Copeland 2001 ²⁸ | CardioWest™ | 43 | 50±11 | H=77 M=23 | 2,03 | 20 | 1,9 | 1,4 | 1,9 |
| | Thoratec™ | 26 | 43±18 | H=62 M=38 | 1,76 | 15 | 2,3 | 1,3 | 2 |
| | Novacor™ | 23 | 55,7±7,6 | H=74 M=26 | 1,96 | 14 | 2,1 | 1,4 | 2 |

DE: Desviación típica; PVC: Presión venosa central; IC: Índice cardiaco.

Medidas de resultado

En el artículo se calcularon la tasa de supervivencia, hasta el trasplante y postrasplante hasta el alta, morbilidad (media de días de soporte del dispositivo), las causas de muerte y los eventos adversos, concretamente tromboembolismos e infecciones.

La supervivencia se calculó como la proporción de pacientes que sobrevivieron desde el implante hasta el trasplante y desde el implante hasta el alta pasando por el trasplante, entre el número total de participantes al inicio en cada grupo. Para comparar estas proporciones entre los tres grupos se utilizó el test de chi-cuadrado. Cuando éste era significativo ($p < 0,05$), se utilizó la prueba Z para comparar qué dos proporciones eran diferentes significativamente. Las comparaciones múltiples fueron ajustadas con la corrección de Bonferroni. Además, se calculó la función de supervivencia mediante el método actuarial de Kaplan-Meier, de modo que se obtuvieron las curvas de supervivencia pretrasplante y supervivencia hasta el alta para cada uno de los dispositivos. Con este método se consigue calcular el porcentaje de supervivencia en un periodo de tiempo determinado considerando como población a riesgo los pacientes vivos al inicio de dicho periodo.

Calidad de los artículos

Aunque la mayor evidencia la proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados, ante la falta de estos estudios en esta tecnología se recuperaron trabajos que comparaban la técnica con una cohorte a la que no se les aplicó el dispositivo (Anexo 4).

La mayoría de los estudios estuvieron diseñados por el mismo grupo de investigación lo que les hizo comparables en cuanto a población, intervención y seguimiento.

CardioWest™ *versus* tratamiento de soporte

En general los tres estudios fueron de buena calidad. En ellos el objetivo estaba claramente definido y los resultados presentaban datos precisos respondiendo a dicho objetivo.

Como aspectos positivos de los estudios destacar:

- Las cohortes en los tres estudios eran comparables en relación a la edad y el sexo, y sólo algunas de las principales características clínicas preimplante presentaron diferencias, más destacadas en el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸.
- Las variables que se midieron fueron objetivas, estando peor detalladas en el estudio de Arabia *et al.*¹³.
- Los tres estudios presentaron datos de seguimiento hasta el trasplante, hasta el alta y al año del inicio del estudio.
- Las cohortes cumplían los criterios de inclusión y exclusión definidos en los estudios.

Los principales problemas metodológicos fueron:

Con respecto a la validez interna

- Los estudios eran ambispectivos, (cohortes expuestas prospectivas y cohortes de no expuestos retrospectivas). Esto puede producir sesgos derivados fundamentalmente de las diferencias en los tratamientos, que por otro lado no se detallaron en las cohortes no expuestas. Con respecto a los tratamientos anticoagulación requeridos en la cohorte expuesta, sólo fueron declarados como unificados en todos los pacientes en el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸.
- Ningún estudio presentaba resultados de comparabilidad entre las dos cohortes en términos de riesgo absoluto, riesgo relativo, número necesario de pacientes a tratar, etc.
- En los estudios no se ajustó por posibles factores de confusión.
- No se aportaron datos sobre pérdidas de pacientes en el seguimiento, lo que no permitió descartar la ocurrencia de sesgo de desgaste.

Con respecto a la validez externa

- No se aportaron datos del cálculo del tamaño muestral, únicamente la procedencia de los pacientes.
- No se detallaron los tratamientos concretos administrados a la cohorte no expuesta, ni la técnica, experiencia y especialidad de los profesionales a la hora de aplicar el dispositivo.
- Los criterios de inclusión y exclusión fueron muy estrictos, por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a pacientes en espera de trasplante con parámetros hemodinámicos peor conservados que los de la población del estudio.

CardioWest™ *versus* otros dispositivos de asistencia ventricular

Se trató de un estudio retrospectivo en el que las intervenciones estuvieron bien descritas, lo que condicionó su reproducibilidad. Otros tratamientos, a parte de la intervención (anticoagulación), fueron declarados comunes para las tres cohortes prácticamente todo el período de estudio y el seguimiento fue adecuado.

Los principales problemas metodológicos fueron:

Con respecto a la validez interna

- Las cohortes de los diferentes dispositivos presentaban diferencias entre ellas, siendo éstas estadísticamente significativas con respecto a la edad, el peso, el área de superficie corporal, la presión venosa central y el índice cardiaco.
- En el estudio no se ajustó por posibles factores de confusión.
- Ningún estudio presentaba resultados de comparabilidad entre las dos cohortes en términos de riesgo absoluto, riesgo relativo, número necesario de pacientes a tratar, etc.

Con respecto a la validez externa

- Poca especificidad de los criterios de asignación a un dispositivo u otro.
- No se aportaron datos del cálculo del tamaño muestral y el número de pacientes era diferente entre las tres cohortes.
- No se detallaban aspectos relacionados con el manejo de la técnica, la especialización de los profesionales y las características que tiene que tener el centro.

Principales resultados

CardioWest™ *versus* tratamiento de soporte

Supervivencia

- Tasa de supervivencia al trasplante (porcentaje de pacientes que comienzan el estudio y llegan al trasplante): en los tres estudios la tasa de supervivencia al trasplante entre los pacientes de la cohorte expuesta fue superior a los pacientes de la cohorte no expuesta, en los casos de los estudios de Copeland *et al.* (1998)⁷ y Arabia *et al.*¹³ esta diferencia fue dos veces superior (93%-96% *vs.* 44%, respectivamente), y en el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸ algo menos del doble (79% *vs.* 46%; $p < 0,001$).
- Tasa de supervivencia al año: así mismo, en los tres estudios la tasa de supervivencia al año entre los pacientes de la cohorte expuesta fue superior a los pacientes de la cohorte no expuesta. En los casos de los estudios de Copeland *et al.* (1998)⁷ y Arabia *et al.*¹³ la diferencia fue casi del triple (89%-92% *vs.* 33% respectivamente), y en el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸ algo más del doble (70% *vs.* 31%; $p < 0,001$).

- Tasa de supervivencia después del trasplante (número de pacientes que sobreviven después del trasplante entre el total de los pacientes trasplantados): las tasas de supervivencia un año después del trasplante fueron superiores en la cohorte de pacientes expuestos que en la cohorte de pacientes no expuestos, casi una cuarta parte superior en el caso de los estudios de Copeland *et al.* (1998)⁷ y Arabia *et al.*¹³ (96% vs. 75%) y algo inferior en el trabajo de Copeland *et al.* (2004)⁸ (86% vs. 69%). Así mismo, a los 5 años postrasplante sobrevivieron el 65% de los pacientes con CardioWest™ frente al 43% de los pacientes a los que no se les implantó el dispositivo.
- Funciones de supervivencia: las curvas de Kaplan Meier mostraron una mejor supervivencia hasta el trasplante de los pacientes de la cohorte expuesta (no se ofrecen los valores del hazard ratio), igualándose después del trasplante en el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸. El estudio de Copeland *et al.* (1998)⁷ declaró un beneficio en la supervivencia con el uso del CardioWest™ frente al tratamiento estándar de manera estadísticamente significativa ($p < 0,00001$).

Morbilidad

- Movilidad: una semana después del implante, el 75% de los pacientes del estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸ habían “abandonado la cama”, y el 60,5% dos semanas después tenían “movilidad”, definida como la capacidad para andar más de 100 pasos.
- Días de hospitalización: en el estudio de Arabia *et al.*¹³ el número total de días de hospitalización para la cohorte expuesta fue de 77 ± 52 y para la cohorte no expuesta fue de 42 ± 25 días. Hay que tener en cuenta la tasa de supervivencia al trasplante para ambos grupos fue del 96% y del 44% respectivamente.

Parámetros hemodinámicos

En el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸ se midieron los siguientes parámetros hemodinámicos después del implante del dispositivo:

- Aumentó el índice cardiaco desde unos valores de base de 1,9 a 3,2 L/min/m².
- La media de la presión arterial sistólica aumentó inmediatamente después del implante de 93 a 122 mmHg.
- La PVC cayó de 20 a 14 mmHg.
- La presión órgano-perfusión que corresponde a la presión arterial media menos la PVC, subió de 49 a 68 mmHg.

- Tres semanas después del implante se normalizaron:
 - La función renal y hepática.
 - Los niveles en sangre de urea, nitrógeno, creatinina, bilirrubina y enzimas hepáticas.
 - Niveles de electrolitos, recuento de plaquetas y de glóbulos blancos.

Causas de muerte

Las causas de muerte en las cohortes fueron:

- Antes del trasplante:
 - Cohorte no expuesta: paro cardíaco (20%) e insuficiencia cardíaca (20%) (Copeland *et al.* (2004)⁸)
 - Cohorte expuesta: fallo multiorgánico (8,6%) y complicaciones del procedimiento o la técnica (4,9%) (Copeland *et al.* (2004)⁸). Los estudios de Copeland *et al.* (1998)⁷ y Arabia *et al.*¹³ coincidieron con estas causas de muerte, añadiendo la infección.
- Después del trasplante:
 - Cohorte no expuesta: fallo multiorgánico (6,3%), fallo o rechazo agudo del injerto (6,3%) (Copeland *et al.* (2004)⁸).
 - Cohorte expuesta: fallo o rechazo agudo del injerto (4,7%) (Copeland *et al.* (2004)⁸). En los estudios de Copeland *et al.* (1998)⁷ y Arabia *et al.*¹³ la que ocurrió se debió a una avanzada arteriosclerosis.

Otros resultados

- La tasa de éxito del tratamiento fue definida en el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸ como aquel paciente que 30 días después del trasplante presentaba las siguientes características: vivía, presentaba una clase I ó II de insuficiencia cardíaca según la clasificación NYHA, no estaba hospitalizado, no dependía de asistencia ventilatoria mecánica y no estaba sometido a diálisis. Dicha tasa de éxito fue para este estudio⁸ de 69% en la cohorte de expuestos y de 37% en la cohorte de no expuestos ($p < 0,002$). Este concepto no fue tan claramente definido en el estudio de Arabia *et al.*¹³, que reveló que fue del 91,7% en la cohorte de expuestos.
- La media de tiempo desde la entrada en el estudio hasta el trasplante o la defunción en el estudio Copeland *et al.* (2004)⁸ fue de 79,1 días en la cohorte de expuestos y de 8,5 días en la cohorte de no expuestos.

Tabla 4. Descripción de los resultados en términos de supervivencia. Estudios que comparan CardioWest™ con el tratamiento estándar

| Autor y año | Cohorte | N | Supervivencia al trasplante | | Tasa total de supervivencia al año | Tasa de supervivencia después del trasplante | | Tiempo medio desde la entrada en el estudio hasta el trasplante o la muerte (días) | Media de número de días con el CW | Éxito del tratamiento | Días de hospitalización |
|----------------------------|---------|----|-----------------------------|--------------|------------------------------------|----------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | | | Al año | A los 5 años | | Al año | A los 5 años | | | | |
| Copeland 2004 ⁸ | CW | 81 | 79% | p<0,001 | 70% | 86% | 64% | 79,1 | ND | 69% | ND |
| | No CW | 35 | 46% | | 31% | 69% | 34% | 8,5 | ND | 37% | ND |
| Copeland 1998 ⁷ | CW | 27 | 93% | ND | 89% | 96% | ND | ND | 52±42 | ND | ND |
| | No CW | 18 | 44% | | 33% | 75% | ND | ND | ND | ND | ND |
| Arabia 1999 ¹³ | CW | 24 | 96% | ND | 92% | 96% | ND | ND | 50±42 | 91,7% | 77 ±52 |
| | No CW | 18 | 44% | | 33% | 75% | ND | 42±35 | ND | ND | ND |

CW: CardioWest™; ND: Datos no mostrados.

CardioWest™ versus otros dispositivos de asistencia ventricular

Supervivencia

La efectividad se estudió a través del porcentaje supervivencia hasta el trasplante y del porcentaje de supervivencia desde el implante al alta postrasplante. Se analizaron las principales causas de muerte en cada grupo (CardioWest™, Thoratec™ y Novacor™) (Tabla 5).

- *Supervivencia desde la implantación del dispositivo hasta el trasplante:*
 - Comparación de porcentajes: los porcentajes de supervivencia al trasplante fueron de 75% para el CardioWest™, 38% para el Thoratec™ y 57% para el Novacor™, encontrándose diferencias significativas sólo entre los grupo CardioWest™ y Thoratec™ ($p=0,003$).
 - Función de supervivencia: la supervivencia al trasplante fue significativamente mejor para CardioWest™ y Novacor™ que para Thoratec™ (CardioWest™ vs. Thoratec™; $p<0,01$).
- *Supervivencia desde la implantación del dispositivo hasta el alta hospitalaria postrasplante:*
 - Comparación de porcentajes: la supervivencia desde el implante al alta postrasplante fue de 59% para el CardioWest™, 33% para el Thoratec™ y 56% para el Novacor™. Estas diferencias no fueron significativas en el análisis de la chi-cuadrado ($p=0,72$) pero sí en la prueba Z para el CardioWest™ versus el Thoratec™ ($p=0,035$).
 - Función de supervivencia: mejor para CardioWest™ y Novacor™ que para Thoratec™ ($p<0,01$).

**Tabla 5. Comparación de tasas de supervivencia entre los tres dispositivos
Estudio de comparación de dispositivos: CardioWest™, Thoratec™, Novacor™**

| Autor y año | Dispositivo | N | Media de días de soporte con el dispositivo | Muertes (N) | Supervivencia al trasplante | | | Supervivencia al alta postrasplante | | |
|----------------------------|-------------|----|---------------------------------------------|-------------|-----------------------------|----------|---------|-------------------------------------|----------|---------|
| | | | | | % | χ^2 | Z | % | χ^2 | Z |
| Copeland 2012 ⁸ | CardioWest™ | 43 | 84 | 10 | 75% | p=0,012 | p=0,003 | 59% | p=0,72 | p=0,035 |
| | Thoratec™ | 26 | 45 | 16 | 38% | | | 33% | | |
| | Novacor™ | 23 | 86 | 10 | 57% | | | 56% | | |

Causas de muerte

Las causas de muerte se pueden dividir en tres grupos, las relacionadas con la evolución de la enfermedad, los eventos tromboembólicos y las relacionadas directamente con el dispositivo. En general, las principales causas de muerte se encontraron dentro del grupo de las relacionadas con la evolución de la enfermedad, entre ellas, el fallo multiorgánico, el fallo del ventrículo derecho o insuficiencia cardiaca derecha, la sepsis y el accidente cerebrovascular, pero existieron diferencias dentro de cada uno de los tres grupos (Tabla 6).

Tabla 6. Principales causas de muerte en los diferentes grupos. Estudio de comparación de dispositivos

| Autor y año | Dispositivo | N | Causas de muerte (N) | | | | | | | Total (N) |
|-----------------------------|-------------|----|----------------------|--------------------------------|--------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------|-----------|
| | | | Fallo multiorgánico | Insuficiencia cardiaca derecha | Sepsis | Accidente cerebrovascular | Malfuncionamiento del dispositivo | Atrapamiento del catéter | Fallo respiratorio | |
| Copeland 20012 ⁸ | CardioWest™ | 43 | 5 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 10 |
| | Thoratec™ | 26 | 7 | 5 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 16 |
| | Novacor™ | 23 | 0 | 4 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| | Total | 92 | 12 | 3 | 5 | 5 | 1 | 2 | 1 | 36 |

Riesgos y Seguridad

CardioWest™ *versus* tratamiento de soporte

Complicaciones relacionadas con el procedimiento

En el estudio de Copeland *et al.* (2004)⁸ los eventos adversos fueron analizados en los pacientes en los que se implantó el CardioWest™, tanto en los que cumplían los criterios de inclusión como en los 14 pacientes que no cumplían los criterios y se usó el dispositivo de manera compasiva. Así, sólo se pudieron extraer datos separados de la cohorte de expuestos que cumplían los criterios de inclusión para algunos eventos adversos (Tabla 7).

- Infecciones: 84% de pacientes padecieron infecciones que ni retrasaron el trasplante ni contribuyeron a la muerte. El 6% retrasaron el trasplante, el 9% contribuyeron a la muerte y el 1% la causaron. El 62% ocurrieron en las primeras cuatro semanas tras el implante.
- Eventos neurológicos: 11 ataques cardiovasculares, 4 accidentes isquémicos transitorios, 5 encefalopatías anóxicas, 4 ataques de apoplejía y 1 síncope.

Copeland *et al.* (1998)⁷ declararon que entre la cohorte de expuestos (N=27), todos habían tenido al menos un evento adverso, aunque la mayoría de los mismo no estuvieron relacionados con el dispositivo. Los efectos adversos fueron más frecuentes entre los pacientes que tuvieron más tiempo implantado el dispositivo. No obstante, la mayoría ocurrieron en las primeras cuatro semanas después del implante (73%).

**Tabla 7. Complicaciones relacionadas con el procedimiento
Estudios que comparan CardioWest™ con el tratamiento estándar**

| | Copeland 2004 ⁸ | Copeland 1998 ⁷ | Arabia 1999 ¹³ |
|----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Número de pacientes | 81 | 27 | 24 |
| Infecciones (n) | 68 | 62 | 52 |
| Hemorragias (n) | ND | 10 | 8 |
| Eventos neurológicos (n) | 25 | 17 | 15 |
| Eventos respiratorios (n) | ND | 11 | 6 |
| Eventos hepáticos (n) | ND | 12 | 9 |
| Eventos renales (n) | ND | 8 | 7 |
| Insuficiencia hemodinámica (n) | ND | 5 | 5 |
| Tromboembolismo periférico (n) | ND | ND | 2 |
| Mal funcionamiento del dispositivo (n) | ND | 5 | 4 |
| Complicaciones del ajuste (n) | 3 | 1 | 2 |
| Reintervención (n) | ND | 33 | 32 |

ND: Datos no mostrados.

CardioWest™ *versus* otros dispositivos de asistencia ventricular

Las principales complicaciones o eventos adversos detallados en este artículo se refirieron a eventos neurológicos e infecciones, evaluados de manera retrospectiva.

Eventos neurológicos

Los dos eventos neurológicos que se estudiaron fueron el accidente cerebrovascular (ACV) y el accidente isquémico transitorio (AIT).

La incidencia de ACV fue en orden creciente de 8% para el CardioWest™, 12% para el Thoratec™ y 32% para el Novacor™. Los pacientes con CardioWest™ tuvieron la densidad de incidencia (de ACV por paciente por mes) más baja (0,03), nueve veces inferior a la obtenida con Novacor™ (0,28) y casi tres veces más baja que en el grupo Thoratec™ (0,08).

En cuanto al AIT, la incidencia fue menor para el Thoratec™ (4%) que para el CardioWest™ (8%), donde el grupo Novacor™ (34%) obtuvo las cifras más elevadas. La densidad de incidencia de AIT por paciente por mes fue similar para los grupos CardioWest™ (0,05) y Thoratec™ (0,08), pero fue cuatro veces más alta para el grupo con Novacor™ (0,20).

Infecciones

No existió asociación significativa mediante el test chi-cuadrado entre el tipo de dispositivo y la incidencia de la infección. Se definieron como infecciones serias aquellas con hemocultivo positivo, las del mediastino y las del bolsillo del Novacor™.

La incidencia más alta fue en el grupo Novacor™ (30%), seguida del grupo CardioWest™ (20%) y el grupo con Thoratec™ (8%). No obstante, esta aparente ventaja del grupo Thoratec™ parece perderse cuando se analizó la densidad de incidencia por paciente por año (Novacor™ 1,29, CardioWest™ 0,93 y Thoratec™ 0,65). Esto podría deberse a la menor duración de dicho implante (grupo que presentó un menor porcentaje de supervivencia) con respecto a los otros dos grupos.

La mortalidad de la infección ha sido en orden creciente de 2% para el CardioWest™, 4% para el Thoratec™ y 13% para el Novacor™ (Tabla 8).

Tabla 8. Infecciones. Estudio de comparación de dispositivos

| Autor y año | Dispositivo | N | Tipo de infecciones | | | Incidencia (%) | Densidad de incidencia (paciente/año) | Mortalidad por infecciones (%) |
|----------------------------|-------------|----|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| | | | Hemocultivo positivo (n) | Cultivo positivo en el mediastino (n) | Cultivo positivo de Novacor™ pocket (n) | | | |
| Copeland 2012 ⁸ | CardioWest™ | 43 | 4 | 3 | 0 | 30 | 0,93 | 2 |
| | Thoratec™ | 26 | 1 | 1 | 0 | 8 | 0,65 | 4 |
| | Novacor™ | 23 | 3 | 0 | 6 | 20 | 1,29 | 13 |
| | Total | 92 | 8 | 4 | 6 | 58 | - | 19 |

Estudios en marcha

Se identificaron en clinicaltrials.gov dos estudios en curso en los que se evalúa el dispositivo CardioWest™ y de los que aún no se dispone de resultados definitivos:

- SynCardia CardioWest TAH-t Postmarket Surveillance Study (NCT00614510): El objetivo de este estudio es demostrar que los resultados obtenidos en la investigación original de 81 sujetos de cinco centros clínicos son generalizables a nuevos centros clínicos que completen el entrenamiento para profesionales definido por Manual de Capacitación SynCardia Systems, Inc. Actualmente se encuentra en fase de inscripción por invitación. El número estimado de pacientes que incluirá es de 50.
- SynCardia Freedom Driver System Study (NCT00733447): El objetivo de este estudio es confirmar que el Sistema de Conducción Libre (Freedom Driver System) es un controlador neumático adecuado para los pacientes clínicamente estables que portan un corazón artificial total (TAH-t), y que los pacientes y sus cuidadores pueden ser entrenados para manejar el sistema de forma segura fuera del hospital. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento. El número estimado de pacientes que incluirá es de 60.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

Según la base de datos *PricePaid* de ECRI Institute, en junio de 2009³ la cuota media nacional para el kit CardioWest™ fue de aproximadamente 131.000\$. Esto incluyó, además del propio dispositivo, un simulador de paciente y los materiales desechables quirúrgicos.

La consola de control externo cuesta aproximadamente 92.000\$. Los hospitales deben además mantener una copia de seguridad de la consola de control siempre disponible, pueden alquilar la consola de control como parte de un contrato anual con el fabricante. Los costes de formación del personal relacionados con el dispositivo son de aproximadamente 98.000\$.

Estudios de evaluación económica

No se han identificado estudios de evaluación económica del sistema estudiado.

Discusión

La búsqueda de alternativas al tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca grave ha llevado al desarrollo de los programas de trasplante cardiaco, que hasta el momento, ha demostrado ser la opción terapéutica más efectiva¹⁵, aunque la disminución de donantes y el aumento del tiempo de espera para el trasplante sigue siendo una gran limitación. Según datos del Instituto ECRI³, en todo el mundo aproximadamente 30.000 pacientes están en lista de espera para trasplante, y sólo se realizan alrededor de 3.800 trasplantes de corazón anualmente en unos 200 centros médicos, de los cuales 125 se encuentran en Estados Unidos³. Esto ha llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas a través de los dispositivos de asistencia y sustitución de la actividad cardiaca.

Tras más de 40 años de investigación, diseño y desarrollo de dispositivos para suplir la función del corazón es evidente que se ha progresado mucho en casi todos los aspectos concernientes a la asistencia ventricular, incluyendo los resultados. Por ello es importante precisar en qué se ha mejorado y en qué se progresa lentamente o con avances limitados⁹.

En los estudios revisados se observó que los pacientes a los que se les implantó el corazón artificial total CardioWest™ en espera al trasplante, tuvieron un aumento en el porcentaje de pacientes que sobrevivieron hasta el trasplante y después de éste, entre 2 y 3 veces superior que aquellos sometidos a tratamiento médico de soporte estándar^{7,8,13}. Cuando se comparó con otros dispositivos de asistencia ventricular²⁸, la supervivencia fue significativamente superior a la de aquellos pacientes tratados con dispositivos ventriculares, como el Thoratec™. No obstante, las principales causas de muerte en estos pacientes, se encontraron dentro del grupo de las relacionadas con la evolución de la enfermedad, entre ellas, el fallo multiorgánico, el fallo del ventrículo derecho o insuficiencia cardiaca derecha. En uno de los estudios revisados⁸, en los pacientes a los que se les implantó el dispositivo se observó una mejora de los parámetros hemodinámicos postimplante, lo que podría hacer pensar en una mejora de las condiciones del paciente de cara al trasplante.

Aunque la calidad de los artículos fue buena, los trabajos presentaron limitaciones metodológicas a tener en cuenta en la interpretación de los resultados.

En primer lugar, la selección de la población es sin duda fundamental por su influencia tanto en las posibles diferencias halladas en los resultados como en la extrapolación de los mismos a otros ámbitos.

En el estudio que comparó diferentes sistemas de asistencia ventricular²⁸, la indicación de uno u otro dispositivo no estuvo explicada con claridad, condicionando que las cohortes no fueran comparables en otros aspectos

condicionantes en la evolución de la enfermedad como el área de superficie corporal, la presión venosa central y el índice cardiaco, siendo más favorables en el grupo sometido al dispositivo CardioWest™. La falta de control de dichos factores en el análisis estadístico condicionaría la existencia de un posible sesgo de selección, afectando así a la validez interna de los resultados. Tras la revisión de la literatura se pone de manifiesto la importancia de disponer de criterios de selección adecuados a la hora de elegir el dispositivo correcto para cada paciente³², para así obtener el resultado esperado de mejora de la supervivencia. Los diferentes perfiles de factores de riesgo existentes dependiendo del dispositivo³² y el reconocimiento de los mismos podrían ayudar al clínico a elegir el sistema más efectivo para cada paciente³². Como ejemplos principales de factores de riesgo en el caso del CardioWest™ se podría destacar la historia de tabaquismo, la miocardiopatía isquémica, operación del mediastino anterior, tiempo de protrombina, etc³². No obstante, la aplicación de estrictos criterios de inclusión y exclusión en todos los trabajos limitarían su extrapolación a pacientes en espera de trasplante en los que la comorbilidad o los parámetros hemodinámicos estuvieran peor conservados, es decir, población en la que se esperaría a priori un mayor beneficio al ser pacientes con posibilidades reducidas de sobrevivir hasta el trasplante.

En segundo lugar, aunque las diferencias en las características basales de los dos grupos de pacientes cuando se comparó con el tratamiento estándar fueron mínimas, no se pudo garantizar el mismo manejo clínico a los pacientes pertenecientes a ambas cohortes debido a el carácter ambispectivo de las mismas (la cohorte expuesta fue seleccionada prospectivamente y la no expuesta de manera retrospectiva), así como a la diferente procedencia de ambas poblaciones. Puesto que los cuidados sanitarios prestados a estos pacientes condicionarían su evolución clínica, una provisión desigual de la misma se consideraría un factor de confusión que podría haber influido en los resultados obtenidos.

Del mismo modo, pueden influir aspectos relacionados con el manejo de la técnica, la especialización de los profesionales y las características del centro sanitario. En todo procedimiento quirúrgico en el que la pericia del cirujano influya en los resultados clínicos, se deberían especificar la inclusión o no de periodos de aprendizaje, experiencia en la realización de intervenciones similares o años de práctica profesional del facultativo. La falta de especificación de estas variables hace difícil la aplicación de los resultados obtenidos excepto en condiciones similares de entrenamiento.

Otra matización a tener en cuenta, y que obliga a ser conservadores en la valoración de los resultados, sería el hecho de que algunos de los artículos estudiados – Copeland *et al.* 1998⁷ y Arabia *et al.*¹³ – parecen estar realizados en parte con los mismos pacientes. Este hecho podría llevar al error de interpretar un mismo resultado como si fueran resultados de

varios estudios diferentes, lo cual daría equívocamente un mayor valor a las conclusiones que de ellos se pudieran extraer.

En cuanto a la seguridad del dispositivo, las principales complicaciones con las que se relacionó en los artículos revisados^{7,8,13} fueron las infecciones, ocurridas en la gran mayoría de los pacientes, aunque sólo en un 9% de ellos contribuyeron a la muerte, y los eventos neurológicos, que ocurrieron en las primeras semanas de la implantación. Comparado con los dispositivos ventriculares, no hubo diferencias en cuanto a la infección en los tres grupos, mientras que la densidad de incidencia de accidente cerebrovascular fue 9 veces inferior a la obtenida con el NovacorTM. El elevado número de pacientes que sufrieron algún efecto adverso derivado de la implantación del dispositivo, conduce a la reflexión sobre la importancia de incorporar la calidad de vida entre los parámetros a valorar ante la indicación de estos procedimientos. Este tipo de resultados podría dar una idea de si existirían posibles beneficios, no sólo en los términos de supervivencia mencionados, sino también en las repercusiones que tendría para la vida diaria del paciente y la evolución de las mismas en el tiempo, pudiendo de esta manera conocer mejor las consecuencias para el paciente de la implantación del dispositivo.

Consecuencias e implicaciones prácticas

Desde el punto de vista técnico, el dispositivo plantea algunas dificultades que podrían ver limitado su uso en la práctica clínica. Entre ellos, la necesidad de una fuente de energía para la actividad de la bomba, que presentaría dos tipos de problemas. Por un lado su tamaño, que debería ser compatible con la movilidad del paciente y por otro lado, su conexión con el sistema implantado, que podría ser causa de infección⁵. La complejidad en el manejo de estos pacientes, así como la influencia de la pericia del cirujano en los resultados clínicos, unido a la situación crítica de los pacientes en espera de un tratamiento definitivo, haría necesario el circunscribir su uso a centros sanitarios altamente especializados.

Desde el punto de vista económico, el alto coste del dispositivo unido a los gastos que necesariamente ocasiona el entrenamiento de los cirujanos y personal sanitario en el manejo posterior del paciente, haría necesario disponer de datos sobre coste efectividad del CardioWestTM. Esta información unida a los resultados derivados de la presente revisión, ayudaría a tomar la decisión sobre la adecuación de indicar el dispositivo a la población que probablemente más se beneficie de su implantación

Referencias

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Syncardia temporary CardioWest total artificial heart [Internet]. Silver Spring: FDA; 2004. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedure/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm080816.htm> Accessed: 30-04-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5wXeHeCyN>).
2. U.S. Food and Drug Administration (FDA). AbioCor® Implantable Replacement Heart [Internet]. Silver Spring: FDA; 2006. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm077536.htm> Accessed: 30-04-2010. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5wXerLVR2>).
3. ECRI Institute. Total artificial heart as bridge to transplantation and destination therapy [Internet]. Plymouth: ECRI Institute, 2009. Accessed: 2010-05-07. URL:<https://members2.ecri.org/Components/Target/Pages/10451.aspx>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5wJ9J3St>)
4. ASERNIPS Institute. CardioWest total artificial heart [Internet]. Canberra: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical; 2005. Accessed: 2010-04-05. URL:[http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/2C76F0AE08D5C0E5CA2575AD0080F353/\\$File/PS%20CardioWest%20\(12%20month%20update\).pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/2C76F0AE08D5C0E5CA2575AD0080F353/$File/PS%20CardioWest%20(12%20month%20update).pdf). (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5wJITaTx9>)
5. Tamames S. Trasplante cardiaco y corazón artificial. Datos Históricos. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*. 2006;CXXIII:31-57.
6. Copeland III JG, Arabía FA, Tsau PH, Nolan PE, McClellan D, Smith RG, et al. Total artificial hearts: bridge to transplantation. *Cardiol Clin*. 2003;21(1):101-113.
7. Copeland III JG, Arabía FA, Branchy ME, Sethi GK, Foy B, Long J, et al. The CardioWest total artificial heart bridge to transplantation: 1993 to 1996 National Trial. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:1662-9.
8. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, et al. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:859-67.
9. Pérez de la Sota E. Asistencia permanente y corazón artificial: situación actual. *Cir Cardio*. 2008;15(1):59-66

10. Romero B, Parra JM, Calabuig M, Delgado LJ. Balón de contrapulsación. Asistencia ventricular. Corazón artificial. *Anales de Cirugía Cardíaca y Vascul.* 2000;6(1):7-20.
11. LePrince P, Bonnet N, Rama A, Léger P, Bors V, Levasseur JP, et al. Bridge to transplantation with the Jarvik-7 (CardioWest) Total Artificial Heart: A single-center 15-year experience. *J Heart and Lung Transplant.* 2003;22:1296-1303.
12. Delgado MS, Bernabeo G, Hernán D. Avances en asistencias circulatorias mecánicas. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(Supl. 2):25-32.
13. Arabia FA, Copeland JG, Smith RG, Banchy M, Foy B, Kormos R, et al. CardioWest Total Artificial Heart: retrospective controlled study. *Artif Organs.* 1999;23(2):204-207.
14. Cigna Medical Coverage Policy. Total Artificial Heart. [Internet]. Plymouth: Cigna Medical Coverage Policy, 2010. Accessed: 2010-11-23. URL: http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0281_coveragepositioncriteria_total_artificial_heart.pdf. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5we9EBiMl>)
15. Gómez M, Segovia J, Alon-Pulpón L. Asistencia mecánica circulatoria y trasplante cardíaco. Indicaciones y situación en España. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:82-94.
16. Levin R. Asistencia circulatoria mecánica. *Conarec* 2008; suppl 1:397-400
17. Jessup M, Núñez-Gil IJ. Insuficiencia cardíaca y asistencias ventriculares: nuevas respuestas para antiguas preguntas. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(12):1231-5.
18. Mitter N, Sheinberg R. Update on ventricular assist devices. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:57-66.
19. Gallego JM, Carmona JV, Soliveres J, Gans FJ. Balón de contrapulsación intra-aórtico (BCIA): conceptos y cuidados de enfermería. *Enfermería en Cardiología.* 2003;28:35-39.
20. Douglas LM. Insuficiencia cardíaca y cor pulmonale. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Eds. *Harrison: Principios de Medicina Interna.* 17 ed. México: Interamericana; 2008.
21. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol.* 2008;6:4C-9C.

22. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70.
23. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J, et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices. prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Circulation*. 2005;112(suppl I):I-32-I-36.
24. Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ*. 2005;330:895-897.
25. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SL, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ*. 2005;330:960-962.
26. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ*. 2005; 330: 1021-1023.
27. Hayes, Inc. Site. Total Artificial Heart, temporary or permanent biventricular support device [Internet]. Plymouth: Hayes, Inc Site; 2005. Accessed: 2010-04-29. URL: <http://www.hayesinc.com/hayes/> (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ynD3UVeU>)
28. Copeland III, JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Mehta VK, McCarthy MS, et al. Comparison of the CardioWest Total Artificial Heart, the Novacor Left Ventricular Assist System and the Thoratec Ventricular Assist System in Bridge to Transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:S92-S97.
29. ECRI Institute. Permanent total artificial heart (TAH) for irreversible heart failure [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2007. Accessed: 2010-04-29. URL: <https://members2.ecri.org/Components/Hotline/Pages/9767.aspx> . (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ynDS110M>)
30. ECRI Institute. Total artificial heart as a bridge to transplantation [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2008. Accessed: 2010-04-29. URL: <https://members2.ecri.org/Components/Hotline/Pages/9827.aspx>. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ynDXsvSZ>)
31. Platis A, Larson DF. CardioWest temporary total artificial heart. *Perfusion*. 2009;24:341-6.
32. Copeland JG, Smith RG, Bose RK, Tsau PH, Nolan PE, Slepian MJ. Risk factor analysis for bridge to transplantation with the CardioWest Total Artificial Heart. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1639-45.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en bases referenciales

MEDLINE:

1. *Heart Transplantation/
2. *Heart Failure/
3. #1 OR #2
4. ((Heart* OR cardiac* OR myocardia* OR ventricular* OR biven-
tricular*) AND (failur* OR transplant* OR descompensation* OR
graft*)).ab,ti.
5. #3 OR #4
6. `cadiowest`.ab,ti.
7. `total artificial heart`.ab,ti.
8. ((abiocor* OR heartmate* OR micromed* OR jarvik*) NOT cardiowest*).ab,ti.
9. #6 OR (#7 NOT 8)
10. #5 AND #9
11. Comment/ OR Letter/ OR Editorial/ OR News/ OR (animal/ NOT (animal/ AND
human/)) OR (In vitro/ NOT (In vitro/ AND human/))
12. #10 NOT #11

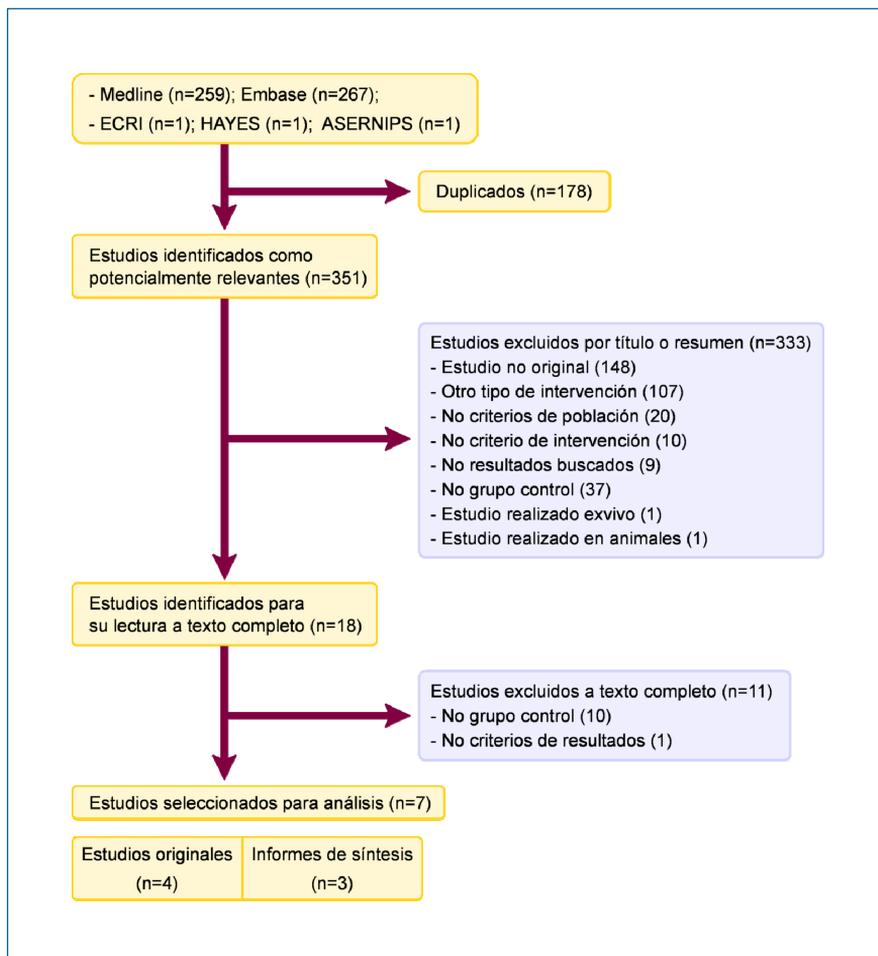
EMBASE:

13. `heart transplantation'/mj OR `heart graft'/mj OR `heart failure'/exp/mj
14. (heart*:ab,ti OR cardiac*:ab,ti OR myocardia*:ab,ti OR ventricu-
lar*:ab,ti OR biventricular*: ab,ti) AND (failur*:ab,ti OR
transplan*:ab,ti OR descompensation*:ab,ti OR graft*:ab,ti)
15. #1 OR #2
16. cardiowest*:ab,ti
17. `total artificial heart`:ab,ti
18. ((abiocor*:ab,ti OR heartmate*:ab,ti OR micromed*:ab,ti OR jarvik*:ab,ti)
NOT cardiowest*:ab,ti))
19. #4 OR (#5 NOT #6)
20. #3 AND #7
21. letter:it OR editorial_it OR note:it OR (`animal'/de NOT (`human'/de AND
`animal'/de))
22. #8 NOT #9 AND [embase]/lim

Anexo 2. Cuestionario para la valoración crítica de los estudios de cohortes

| Cuestionario <i>ad hoc</i> de evaluación crítica de los estudios de cohorte | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|----------|
| Referencia del estudio: | | | |
| A) Diseño del estudio | | | |
| Retrospectivo | Prospectivo | Ambispectivo | |
| Multicéntrico (N) | | Unicéntrico (N) | |
| B) Población a estudio y comparabilidad de grupos | CardioWest™ | Grupo no expuesto | P |
| Variables Sociodemográficas | | | |
| 1.- Edad | | | |
| 2.- Sexo | | | |
| Variables Clínicas | | | |
| 1.- Área de superficie corporal | | | |
| 2.- Presión venosa central (PVC) | | | |
| 3.- Índice cardíaco | | | |
| 4.- Balón de contrapulsación aórtico | | | |
| 5.- Etiología | | | |
| 6.- Grado de insuficiencia cardíaca (escala NYHA) | | | |
| 7.- Creatinina | | | |
| 8.- Bilirrubina | | | |
| C) Intervención | | | |
| CardioWest™ | | | |
| D) Comparación | | | |
| Thoratec™ | | | |
| Novacor™ | | | |
| Tratamiento | | | |
| E) Resultados | | | |
| 1.- Supervivencia | | | |
| 2.- Morbilidad | | | |
| 3.- Causas de muerte | | | |
| 4.- Parámetros hemodinámicas | | | |
| 5.- Otros resultados | | | |
| F) Riesgos y seguridad | | | |
| 1.- Infección | | | |
| 2.- Hemorragia | | | |
| 3.- Neurológico | | | |
| 4.- Respiratorio | | | |
| 5.- Disfunción hepática | | | |
| 6.- Disfunción renal | | | |
| 7.- Insuficiencia cardíaca | | | |
| 8.- Tromboembolismo periférico | | | |
| 9.- Hemólisis | | | |
| 10.- Malfuncionamiento del dispositivo | | | |
| 11.- Complicaciones del ajuste | | | |
| 12.- Reintervención | | | |
| G) Observaciones | | | |
| | | | |

Anexo 3. Diagrama de flujo de selección de artículos



Anexo 4. Calidad de los estudio de cohortes. Lista de comprobación CASPe

| | Copeland 2004 | Copeland 1998 | Arabia 1999 | Copeland 2001 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? | Si, pregunta de investigación clara con respecto a población, detallando criterios de inclusión y exclusión en la cohorte expuesta, y los resultados. | | | |
| ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada? | Si, aunque la población no expuesta fue retrospectiva seleccionada de la lista UNOS (United Network for Organ Sharing), pertenecientes a diversos centros sanitarios. | | | |
| ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos? | - No ajusta por posibles factores de confusión - Posibles provisión desigual de la asistencia sanitaria. | | | |
| ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio? | No | No | No | No, sólo realiza un análisis de sensibilidad en el estudio de los efectos adversos. |
| ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo? | Seguimiento hasta el trasplante, hasta el alta y al año después del trasplante. No se especifican pérdidas. | | | |
| ¿Cuáles son los resultados de este estudio? | Supervivencia, efectos adversos. | | | |
| ¿Cuál es la precisión de los resultados? | No información. | | Los resultados escuetos, y en ocasiones son poco precisos. | Se pueden considerar precisos. |
| ¿Te parecen creíbles los resultados? | Los resultados parecen creíbles, pero hay que destacar que no se conoce el tratamiento exacto recibido por la cohorte no expuesta ni la influencia de los posibles factores de confusión. | | | |
| ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible? | Sí, pero hay que tener en cuenta que todos los estudios están realizados por el mismo grupo de investigadores. Además Copeland <i>et al.</i> 1998 ⁷ y Arabia <i>et al.</i> ¹³ parecen estar realizados en parte con los mismos pacientes. | | | |
| ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? | Siempre y cuando los pacientes cumplan los estrictos criterios de inclusión y exclusión. Además, sería necesario conocer los detalles de la técnica de implantación, experiencia necesaria del personal y las características que tiene que presentar el centro. | | | |
| ¿Va a cambiar esto en tu decisión clínica? | | | | |

