

AGENCIA DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DE ANDALUCÍA (AETSA)

# EFICACIA DE LOS MARCAPASOS BIVENTRICULARES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

EFFICACY OF BIVENTRICULAR PACEMAKERS  
FOR HEART FAILURE. EXECUTIVE ABSTRACT





CONSEJERÍA DE SALUD

**Agencia de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
(AETSA)**

Informe de Evaluación

## **Eficacia de los marcapasos biventriculares en insuficiencia cardíaca**



Avda de la Innovación s/n. Edificio Renta Sevilla. 2ª planta  
41020 Sevilla- España (Spain)  
Tlf: 955 00 68 04 - Fax: 955 00 68 45  
e-mail: [aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

Sevilla, enero 2008

2008  
INFORME\_1

Rigau Comas D

Eficacia de los marcapasos biventriculares en la insuficiencia cardiaca. Rigau Comas D, Solà Arnau I, Alonso Coello P, Martínez Pecino F. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2008

90 p; 29,7 cm.

1. Evaluación de Tecnología Biomédica 2. Tecnología de Alto Costo 3 Insuficiencia Cardíaca Congestiva 4. Marcapaso Artificial .I. Solà Arnau I. II. Alonso Coello P. III. Martínez Pecino F. IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

## **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

Directora: Purificación Gálvez Daza

[www.juntadeandalucia.es/salud//AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud//AETSA)

Email: [aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

**Autores:** David Rigau Comas, *Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona.* Ivan Solà Arnau, *Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona.* Pablo Alonso Coello, *Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona.* Flora Martínez Pecino. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla.*

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés secundario (económico o personal) que pueda influir en su juicio profesional concerniente al interés primario relacionado con los objetivos de este informe.

### **Este documento puede citarse como:**

Rigau Comas D, Solà Arnau I, Alonso Coello P, Martínez Pecino F. Eficacia de los marcapasos biventriculares en la insuficiencia cardiaca [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2008. Informe 1/2008. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>.

**Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.**

**ISBN: 978-84-691-4039-0**

**D.L.:**

## | Índice |

<b>ABREVIATURAS</b> .....	5
<b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	7
<b>EXECUTIVE ABSTRACT</b> .....	11
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	15
Diferentes medidas terapéuticas.....	16
<b>OBJETIVOS</b> .....	19
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	21
Criterios de inclusión .....	22
Criterios de exclusión .....	22
Consideraciones por tipo de diseño de los estudios primarios .....	22
Síntesis y clasificación final de la evidencia.....	25
<b>RESULTADOS</b> .....	27
Evaluación de la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca .....	28
Mortalidad, cualquier causa .....	28
Mortalidad cardíaca.....	29
Mortalidad no cardíaca.....	31
Hospitalización por insuficiencia cardíaca.....	31
Variables combinadas .....	33
Calidad de vida.....	34
Clase funcional (New York Heart Association, NYHA) .....	35
Test de distancia recorrida a los 6 minutos (6mwt) .....	37
Pico de captación de oxígeno (ml/kg/min) .....	38
Función ventricular .....	38
Duración del intervalo QRS.....	39
Análisis de subgrupos .....	40
Evaluación de la seguridad del tratamiento de resincronización cardíaca.....	41
Éxito del implante .....	42
Actualización de la información de seguridad .....	43
<b>CONCLUSIONES</b> .....	45
<b>ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA</b> .....	47
<b>REFERENCIAS</b> .....	49
<b>ANEXOS</b> .....	53
ANEXO I: Clasificación de la New York Heart Association (NYHA) .....	53
ANEXO II: Estrategia de búsqueda.....	53
ANEXO III: Niveles de evidencia y grados de recomendación .....	55
ANEXO IV: Tablas descriptivas de los informes de evaluación de tecnología .....	56
ANEXO V: Tablas descriptivas de las revisiones sistemáticas.....	58
ANEXO VI: Tablas descriptivas de los ensayos clínicos .....	62
ANEXO VII: Recomendaciones de sociedades internacionales y guías de práctica clínica.....	79
ANEXO VIII: Validez interna de las revisiones sistemáticas y los informes de evaluación de tecnología.....	84
ANEXO IX: Validez interna de los ensayos clínicos.....	85



## | Abreviaturas |

<b>AATRM:</b>	Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica de Cataluña (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques).
<b>AHRQ:</b>	<i>Agency of Health Care Research and Quality</i> (EE.UU.)
<b>DE:</b>	Desviación estándar.
<b>DMP:</b>	Diferencia de medias ponderadas.
<b>ECA:</b>	Ensayo clínico con asignación aleatoria.
<b>GPC:</b>	Guía de práctica clínica.
<b>FDA:</b>	<i>Food and Drug Administration</i> (EE.UU.)
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i> .
<b>IC:</b>	Intervalo de confianza.
<b>DAI:</b>	Desfibrilador implantable.
<b>IECS:</b>	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Buenos Aires, Argentina).
<b>MUHC:</b>	<i>McGill University Health Centre</i> (EE.UU.)
<b>NICE:</b>	<i>National Institute of Clinical Excellence</i> (Reino Unido).
<b>NIH:</b>	<i>National Institutes of Health</i> (EEUU).
<b>NNT:</b>	Número necesario a tratar para evitar un evento.
<b>NYHA:</b>	<i>New York Heart Association</i> .
<b>OSTEBA:</b>	Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco.
<b>OR:</b>	odds ratio.
<b>RR:</b>	riesgo relativo.
<b>RS:</b>	Revisión sistemática.
<b>TAU:</b>	<i>Agency of Health Care Research and Quality</i> (EE.UU.)
<b>TRC:</b>	Terapia de resincronización cardiaca.
<b>VD:</b>	Ventrículo derecho.
<b>VI:</b>	Ventrículo izquierdo.
<b>6MWT:</b>	Test de la distancia recorrida en 6 minutos ( <i>de six minutes walking test</i> ).



## | Resumen ejecutivo |

### > Introducción

La insuficiencia cardiaca es un problema sanitario de primera magnitud en los países occidentales que afecta mayoritariamente a personas de edad avanzada, conlleva una elevada hospitalización y una alta mortalidad. Las estrategias para mejorar la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca deben reducir la progresión de la enfermedad. Varias estrategias farmacológicas han demostrado reducir la mortalidad y la morbilidad.

En los últimos cinco años una gran cantidad de estudios han evaluado la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca añadida al tratamiento médico convencional en los pacientes afectados de insuficiencia cardiaca además de diversas revisiones sistemáticas de la literatura, no todos ellos de la deseada calidad. Esta revisión pretende ofrecer una síntesis crítica de la evidencia que ayude a la toma de decisiones en el momento de seleccionar los pacientes que más puedan beneficiarse de la implantación de un marcapasos biventricular o terapia de resincronización cardiaca.

### > Objetivo

Elaborar una revisión global (*overview*) y una síntesis crítica de la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de los marcapasos biventriculares o terapia de resincronización cardiaca (TRC) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

Las preguntas que aborda este informe son:

1. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca?
2. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción del riesgo de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca?
3. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la mejoría de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca?
4. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la mejoría de la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca?
5. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en el control de los parámetros clínicos (capacidad de esfuerzo y pico de captación de oxígeno, función ventricular y duración del intervalo QRS) en pacientes con insuficiencia cardiaca?

### > Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: Biblioteca Cochrane 2006, número 1; MEDLINE (1964-2006; acceso mediante PubMed); EMBASE (Dialog Star; 1974-2006); TRIP Database y diferentes Agencias Internacionales de Evaluación de Tecnologías. En España se consultaron de forma adicional las bases de datos de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, así como, el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) y La Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica de Cataluña (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques [AATRM]).

Dado el elevado número de referencias localizadas, se consideraron para el tema de la revisión las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y guías de práctica clínica (GPC) que hubiesen sido publicados hasta Marzo 2006. El idioma de publicación debía ser el inglés o el español. Fueron excluidos artículos o publicaciones con temática no relacionada con el motivo de la revisión, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos, estudios de casos y controles, estudios de corte transversal y serie de casos prospectivos o retrospectivos, revisiones narrativas, revisiones con una búsqueda bibliográfica incompleta o ausente, artículos de discusión y cartas al editor.

Para cada tema, se describieron las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos siguiendo los criterios estandarizados de extracción de datos y de valoración de la validez interna propuestos por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Para las guías de práctica clínica (GPC) no se realizó una valoración formal de calidad aunque se realizó una búsqueda en sitios *web* de agencias e instituciones que se dedican a la elaboración y compilación de GPC siguiendo una metodología explícita. Se resumieron las recomendaciones referentes al tema de la revisión.

Una vez analizada la evidencia, para cada apartado temático se realizó un resumen de los artículos incluidos para su actualización, se clasificó cada estudio y se realizó una valoración del conjunto de la evidencia. Para establecer los niveles de evidencia de cada tipo de estudio se utilizó la propuesta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. A partir de la valoración consensuada del equipo de trabajo se ha clasificado la calidad global de la evidencia para cada intervención como alta, moderada o baja. La evaluación de la calidad global de la evidencia para cada variable de resultado ha sido llevada a cabo valorando tanto el diseño de los estudios, la validez interna, la evaluación de si la evidencia es directa o indirecta, la consistencia, la precisión de los resultados, así como otros factores como el posible sesgo de publicación.

## > Conclusiones

- ***Eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.***

La terapia de resincronización cardiaca (TRC) añadida al tratamiento médico convencional reduce la mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática. El beneficio es extensivo a aquellos pacientes en clase funcional de la *New York Heart Association*, NYHA II a IV y se hace aparente a los tres primeros meses de tratamiento (Calidad alta). El beneficio se debe sobre todo a la disminución de la mortalidad debido a la progresión de la insuficiencia cardiaca (Calidad alta).

La asociación de TRC con un desfibrilador implantable no altera el beneficio (Calidad alta).

Hay controversia en lo que se refiere a las muertes súbitas dado que en los estudios científicos disponibles hay efectos en dirección opuesta para esta variable (Calidad alta).

- ***Eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción del riesgo de hospitalización por progresión de la insuficiencia cardiaca.***

La TRC reduce el riesgo de hospitalización causado por la progresión de la insuficiencia cardiaca, siendo el beneficio mayor entre aquellos pacientes en clase funcional NYHA III / IV (Calidad moderada).

- ***Eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en el control de los parámetros clínicos.***

Para los parámetros clínicos que evalúan la capacidad de esfuerzo de los pacientes con insuficiencia cardiaca, la TRC se asocia a un aumento de la distancia recorrida a los seis minutos (Calidad moderada) y a un aumento del pico de captación de oxígeno (Calidad moderada).

A los tres meses la TRC añadida al tratamiento médico convencional mejora la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca, este beneficio es superior en los pacientes con TRC sin desfibrilador implantable (Calidad alta). La TRC ofrece un beneficio adicional al tratamiento médico convencional y reduce los síntomas de los pacientes con insuficiencia cardiaca (Calidad alta).

La evidencia disponible y la magnitud del beneficio no son suficientes para confirmar una posible relevancia clínica de los resultados.

- ***Eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción del riesgo de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca.***

La TRC aumenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Calidad alta) y mejora otros parámetros ecocardiográficos como el índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo o el retraso de conducción intraventricular (Calidad moderada). La TRC reduce la duración del intervalo QRS (Calidad moderada).

- ***Seguridad y los riesgos de la terapia de resincronización cardiaca.***

La TRC es un tratamiento seguro y bien tolerado. La mortalidad tras el implante y hasta el momento del alta hospitalaria es baja (inferior a 1%) a pesar de tratarse de pacientes con riesgo quirúrgico. Tras el alta hospitalaria el riesgo de infección es también relativamente bajo (aproximadamente un 1%). Uno de cada diez marcapasos biventricular no puede ser implantado con éxito (Calidad alta).

La mayoría de las complicaciones graves son consecuencia de la introducción del cable en el ventrículo izquierdo e incluyen la posición anómala del cable, perforación del seno coronario, perforación cardiaca, entre otras (Calidad alta).



## | Executive abstract |

### > Introduction

Heart failure is a leading health problem in Western countries. It mainly affects elderly people, and conveys a high hospitalization and mortality rate. The strategies used to improve survival of patients with heart failure must reduce the progression of the disease. Several pharmacologic strategies have proved to reduce mortality and morbidity.

In the last five years, a great amount of studies have assessed the efficacy of cardiac resynchronization therapy as added to the traditional medical treatment in patients suffering from heart failure, in addition to several systematic reviews of literature. However, not all of them meet the desired quality. This review intends to provide a critical synthesis of the evidence helping to take decisions at the time of selecting the patients that can get more benefit from implanting a biventricular pacemaker or cardiac resynchronization therapy.

### > Objective

To conduct an overview and a critical synthesis of the best evidence available on the efficacy of biventricular pacemakers or cardiac resynchronization therapy (CRT) in treating chronic heart failure.

The main questions dealt with in this report are:

1. What is the efficacy of cardiac resynchronization therapy in reducing mortality of patients with heart failure?
2. What is the efficacy of cardiac resynchronization therapy in reducing the risk to be hospitalised of patients with heart failure?
3. What is the efficacy of cardiac resynchronization therapy in improving the quality of life of patients with heart failure?
4. What is the efficacy of cardiac resynchronization therapy in improving the functional class of patients with heart failure?
5. What is the efficacy of cardiac resynchronization therapy in monitoring clinical parameters (capacity of effort and peak of oxygen uptake, ventricular function and duration of QRS interval) in patients with heart failure?

### > Methods

A detailed search was carried out on the following data bases: Cochrane library 2006, number 1; Medline (1964-2006; access through PubMed); EMBASE (Dialog Star; 1974-2006); TRIP Database and different International Agencies for Health Technology Assessment. In Spain, the search was also run on the data bases of Agency for Health Technology Assessment of Instituto de Salud Carlos III, as well as the Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA) and the Catalan Agency for Health Technology Assessment (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques [AATRM]).

Given the high number of references found, there were considered for the review topic: systematic reviews, randomised controlled trials (RCT), and clinical practice guidelines

(CPG) that had been published up to March 2006. The publication language should be English or Spanish. There were excluded: those papers or publications whose topic was not related to the review motif; non-randomised clinical trials; transversal study; prospective or retrospective cohort studies; narrative reviews; reviews with a bibliographic search either incomplete or absent; discussion papers; and letters to the editor.

For every topic, the systematic and clinical trials were described according to standardised criteria for extraction of data and of appraisal of internal validity as proposed by *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. For the clinical practice guidelines (CPG), a formal appraisal of quality was not realised, although it was a search on the web pages of agencies and institutions devoted to elaborating and collecting CPG according to an explicit methodology. There was summed up those recommendations referring to the review topic.

Once the evidence had been analysed, every study was classified and an appraisal of the whole set of the evidence was conducted. To establish the levels of evidence for every type of study, it was used the proposal of the Centre of evidence-based Medicine of Oxford. Through the agreed upon appraisal of the work team, it was classified the overall quality of the evidence for every intervention as high, moderate, or low. The assessment of the overall quality of the evidence for every endpoint was carried out by assessing: the study design, the internal validity, the assessment on whether the evidence is direct or indirect, consistency, the accuracy of results as well as other factors such as possible publication bias.

## > Conclusions

- ***Efficacy of cardiac resynchronization therapy in reducing mortality of patients with heart failure.***

The cardiac resynchronization therapy (CRT) in addition to traditional medical treatment reduces mortality for any cause in patients with symptomatic heart failure. The benefit is made extensive to those patients in functional class of *New York Heart Association*, from NYHA II to IV and it is made evident at the three first months of treatment (High quality). The benefit is due, above all, to reduction in mortality due to progression of heart failure (High quality).

The association of CRT with an implantable defibrillator does not alter the benefit (High quality).

There is controversy around sudden deaths given that the scientific studies available report effects that are opposite to this variable (High quality).

- ***Efficacy of cardiac resynchronization therapy in reducing the risk to be hospitalised due to progression of heart failure.***

CRT reduces the risk to be hospitalised due to progression of heart failure, conveying a higher benefit to those patients in functional class NYHA III / IV (Moderate quality).

- ***Efficacy of cardiac resynchronization therapy in monitoring clinical parameters.***

For clinical parameters assessing the capacity of effort of patients with heart failure, CRT is associated with an increase in the distance covered at six minutes (Moderate quality) and with a growth in the peak of oxygen uptake (Moderate quality).

At three months, CRT improves the quality of life of patients with heart failure when added to traditional medical treatment. The benefit is higher in patients with CRT but

without implantable defibrillator (High quality). CRT offers benefit which complements the traditional medical treatment and reduces the patients with heart failure's symptoms (High quality)

The evidence available and the magnitude of the benefit are not sufficient to confirm a possible clinical relevance of the outcomes.

- ***Efficacy of cardiac resynchronization therapy in reducing the risk to be hospitalised in patients with heart failure.***

CRT increases ejection fraction of left ventricle (High quality) and improves other echocardiographic parameters such as the telesystolic volume rate of left ventricle or delay of intraventricular conduction (moderate Quality). CRT reduces the duration of QRS interval (Moderate quality)

- ***Safety and risks of cardiac resynchronization therapy.***

CRT is a safe and well tolerated treatment. Mortality rate after implantation and up to discharge from hospital is low (lower than 1%) despite dealing with patients with low surgical risk. After discharge from hospital, the risk of infection is also relatively low (approx. 1%). One in 10 biventricular pacemakers cannot be implanted successfully (High quality).

Most of severe complications arise from the introduction of the cable in the left ventricle and include, among others: anomalous position of the cable, perforation of coronary core, cardiac perforation (high quality).



## Introducción

La insuficiencia cardiaca es un problema sanitario de primera magnitud en los países occidentales. Un estudio de prevalencia de insuficiencia cardiaca realizado en España mostró que aproximadamente el 1% de la población mayor de 40 años presentaba síntomas de insuficiencia cardiaca (Cortina A 2001). La prevalencia se dobla con cada década de edad y se sitúa alrededor del 10% en sujetos mayores de 70 años. Al igual que en otros países desarrollados, la insuficiencia cardiaca es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y conlleva una elevada mortalidad (Brotons C 1998). La mitad de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca mueren a los cuatro años y en los pacientes con insuficiencia cardiaca severa el 50% mueren en un año (McMurray J 1993, Murdoch DR 1998, Cleland JG 1999).

El *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* definen la insuficiencia cardiaca como un síndrome clínico complejo que puede ser causado por cualquier daño estructural o funcional del corazón que deteriora la capacidad del ventrículo para el llenado o el bombeo de la sangre. En el desarrollo de la insuficiencia cardiaca, la disfunción cardiaca es el factor central alterando el flujo de sangre periférico especialmente en el músculo esquelético y en el riñón. Hay además una serie de cambios neuro-endocrinos característicos que pueden ser causa, pero que sobre todo contribuyen al mantenimiento del síndrome clínico (Cleland JG 1991, Francis GS 1990, Swedberg K 1990, Mancina G 1992).

La insuficiencia cardiaca crónica es la forma más frecuente de presentación, mientras que el término insuficiencia cardiaca aguda se reserva para las forma de debut o bien para las exacerbaciones de una forma crónica. Aunque en la literatura pueden aparecer como términos separados, la insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica se contemplan conjuntamente (Swedberg K 2005). La causa más común de insuficiencia cardiaca en pacientes de más de 75 años en los países industrializados es la cardiopatía isquémica, generalmente como consecuencia de un infarto de miocardio. La hipertensión arterial comúnmente es la condición más importante en el contexto del desarrollo de la insuficiencia cardiaca (Levy D 1996). Deben investigarse con detalle todas las patologías, condiciones o factores que puedan ser las causas o haber precipitado la insuficiencia cardiaca. Es muy importante identificar cualquier factor reversible en el momento de establecer un tratamiento.

El diagnóstico recae en el juicio clínico basado en la historia clínica, la exploración física y las exploraciones complementarias adecuadas, no existiendo valores diagnósticos objetivos plenamente fiables. Los síntomas cardinales son disnea y/o fatiga que limitan la tolerancia al ejercicio físico e incluso pueden presentarse en reposo, además de una retención de líquido que conlleva edemas periféricos y congestión pulmonar (Hunt SA 2005). Aunque no todas las manifestaciones se presentan a la vez ni con la misma intensidad todo ello empeora la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes.

Los síntomas muestran una pobre relación con el grado de disfunción cardiaca aunque resultan útiles para monitorizar la respuesta y establecer un pronóstico tras un determinado tratamiento. La escala de medida más usada para la severidad de la insuficiencia cardiaca es la clasificación de la *New York Heart Association (NYHA)* basada en la valoración de los signos, síntomas y la capacidad de ejercicio (anexo I).

La implantación de marcapasos biventriculares para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca es una técnica descrita por Baker en 1993. Los primeros marcapasos biventriculares estaban asociados a una elevada mortalidad dado que la técnica requería de toracotomía bajo anestesia general para la colocación del cable en el ventrículo izquierdo. No fue hasta el 1998 en que Daubert describió por primera vez la vía venosa para la colocación del cable de ventrículo izquierdo a través del seno coronario (Daubert JC 1998).

Se han sugerido diversas alteraciones en los pacientes con insuficiencia cardiaca que justifican fisiopatológicamente el beneficio de los marcapasos biventriculares como su efecto en la resincronización eléctrica y mecánica, en el remodelado del ventrículo izquierdo, la reducción de la regurgitación mitral y la mejora del llenado del ventrículo izquierdo. Estos efectos no son independientes y se encuentran estrechamente interrelacionados (Ellery S 2005).

Hay numerosos estudios sobre la eficacia y la seguridad de los marcapasos biventriculares en pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque muchos de los trabajos realizados no son de las calidades deseadas o bien han evaluado variables de poca relevancia clínica. Es por tanto necesario una evaluación objetiva de la eficacia de los marcapasos biventriculares a la luz de la mejor evidencia científica disponible.

## > Diferentes medidas terapéuticas

El abordaje terapéutico de la insuficiencia cardiaca a menudo implica la combinación de varias estrategias terapéuticas.

En la Tabla 1 se muestran los objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

**Tabla 1** Objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Prevencción o control de la etiología subyacente
Prevencción de la progresión de la enfermedad una vez establecida la disfunción ventricular
Mantenimiento o mejora de la calidad de vida
Evitar nuevos ingresos hospitalarios
Incremento de la expectativa de vida

Las diferentes estrategias terapéuticas en el manejo de la insuficiencia cardíaca incluyen el manejo no farmacológico, fármacos, implantes mecánicos o eléctricos y cirugía.

**Tabla 2 Estrategias terapéuticas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca****Manejo no farmacológico**

Medidas higiénico dietéticas

Ejercicio

**Tratamiento farmacológico**

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Diuréticos

Antagonistas de los adrenoreceptores beta

Antagonistas del receptor aldosterónico

Antagonistas del receptor de la angiotensina

Glicósidos cardíacos

Agentes vasodilatadores (nitratos)

Agentes inotrópicos positivos

Anti-coagulantes

Agentes antiarrítmicos

Oxígeno

**Cirugía y otras tecnologías**

Revascularización coronaria cardíaca

Reparación valvular

Marcapasos biventriculares (terapia de resincronización cardíaca)

Desfibriladores implantables

Trasplante cardíaco, corazón artificial

Ultrafiltración y hemodiálisis



## | Objetivos |

Se plantea como objetivo evaluar la eficacia de los marcapasos biventriculares o terapia de resincronización cardiaca (TRC) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

Las preguntas que aborda este informe son:

1. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca?
2. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción del riesgo de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca?
3. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la mejoría de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca?
4. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la mejoría de la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca?
5. ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en el control de los parámetros clínicos (capacidad de esfuerzo y pico de captación de oxígeno, función ventricular y duración del intervalo QRS) en pacientes con insuficiencia cardiaca?



## | Material y métodos |

Esta revisión se ha basado en una evaluación crítica de la mejor evidencia científica disponible preferentemente en forma de documentos de síntesis (revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica [GPC]).

### **Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: Biblioteca Cochrane Plus 2006, número 1; Medline (1964-2006; acceso mediante PubMed); y EMBASE (Dialog Star; 1974-2006), utilizando las estrategias de búsqueda que se describen en el anexo II.

Adicionalmente se ha hecho una búsqueda en el buscador de literatura médica TRIP Database y en las siguientes Agencias Internacionales de Evaluación de Tecnologías: International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), Health Technology Assessment International (HTAi), WHO Health Evidence Network, German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI; Alemania), Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical (ASERNIP-S; Australia), Centre for Clinical Effectiveness of the Monash University (CCEMU; Australia), Medical Services Advisory Committee (MSAC; Australia), Institut für Technikfolgen-Abschätzung (Austria), Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (Bélgica), Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR; Canada), Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé de Québec (AETMIS; Canada), Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA; Canada), Centre for Evaluation of Medicines (CEM; Canada), Centre for Health Services and Policy Research, University of British Columbia (BCOHTA; Canada), The Health Quality Council of Alberta (HQCA; Canada), Institute for Clinical Evaluative Sciences Ontario (ICES; Canada), Ontario Ministry of Health and Long Term Care. Health Technology Reviews (MHLTCHTR; Canada), The Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (McGill; Canada), Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (DCEHTA; Dinamarca), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; EEUU), Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI; EEUU), Finnish Office for Health Care Technology and Assessment (FinOHTA; Finlandia), L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES; Francia); Health Council of the Netherlands (Holanda); Ireland Health Service Executive (Irlanda); NHS Health Technology Assessment (Reino Unido); NHS National Institute for Clinical Excellence (NICE; Reino Unido); Centre for Medical Technology Assessment (CMT; Suecia); Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU; Suecia); Swiss Network for Health Technology Assessment (Suiza); New Zealand Health Technology Assessment Clearing House (NZTHA; Nueva Zelanda). En España se consultaron de forma adicional las bases de datos de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, así como, el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) y La Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica de Cataluña (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques [AATRM]).

Adicionalmente se revisaron las listas bibliográficas de los estudios relevantes identificados en la búsqueda electrónica.

## > Criterios de inclusión

### > Tipos de estudios

Se consideraron para el tema de la revisión las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y guías de práctica clínica (GPC) que hubiesen sido publicados hasta Marzo 2006. El idioma de publicación debía ser el inglés o el español.

### > Tipos de participantes

Se identificaron artículos o publicaciones cuya población a estudio fuera tributaria de implantación de un marcapasos biventricular o terapia de resincronización cardiaca con o sin función de desfibrilador implantable.

### > Tipos de intervenciones

Se evaluaron artículos o publicaciones que incluyeran la implantación de cualquier tipo de marcapasos biventricular o terapia de resincronización cardiaca con o sin función de desfibrilador implantable.

## > Criterios de exclusión

### > Tipos de estudios

Fueron excluidos artículos o publicaciones con temática no relacionada con el motivo de la revisión, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, estudios de casos y controles, estudios de corte transversal y serie de casos prospectivos y retrospectivos, revisiones narrativas, revisiones en que la búsqueda bibliográfica sea manifiestamente incompleta o ausente, artículos de discusión y cartas al editor.

### > Tipos de intervenciones

Fueron excluidos artículos o publicaciones en que tuviesen como objeto de la investigación los marcapasos univentriculares, tanto en ventrículo derecho como izquierdo o los desfibriladores implantables o farmacológicos para los que los marcapasos biventriculares o la terapia de resincronización cardiaca fuera un tratamiento de rescate o no se considerase.

La revisión se realizó mayoritariamente basándose en documentos de síntesis (revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica) y ensayos clínicos, los cuales requieren métodos específicos para su valoración crítica. A continuación se detallan, en apartados separados, los métodos empleados para cada tipo de diseño.

## > Consideraciones por tipo de diseño de los estudios primarios

### > Guías de Práctica Clínica

Se realizó una búsqueda de GPC a través del buscador de información médica Tripdatabase ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)) y en sitios web de agencias e instituciones que se dedican a la elaboración y compilación de GPC. Aunque la calidad de las mismas no se valoró formalmente, sólo se aceptaron para su consideración aquellas elaboradas por instituciones de las que se conocen los métodos de trabajo para la elaboración de GPC de calidad.

## > Revisiones sistemáticas de la literatura

Para aceptar un estudio como RS, los autores debían haber definido con precisión cuál era el tema clínico de la revisión, haber explicitado las estrategias utilizadas para la obtención de la evidencia científica relevante en relación con el tema de revisión (búsqueda bibliográfica exhaustiva de la literatura científica, información sobre bases de datos, fechas, listado de las instrucciones), así como haber establecido criterios explícitos para la selección de estudios y la valoración de la calidad de los estudios incluidos (Montori 2005). Se han aceptado los informes de evaluación si incluían detalles acerca de la estrategia de búsqueda y la valoración metodológica de los estudios.

Para cada tema, se describieron las RS siguiendo criterios estandarizados de extracción de datos y de valoración de la validez interna. Para llevar a cabo la evaluación de la calidad se usaron los criterios propuestos por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2004, Moher 1999). Los criterios de calidad se basaron principalmente en la validez interna de cada revisión sistemática, evaluando los siguientes aspectos:

- Enfoque del tema de revisión (estructura del resumen de la revisión y explicitud de los criterios de inclusión y exclusión).
- Rigor de la búsqueda de la literatura (bases de datos consultadas, posibles restricciones en la búsqueda).
- Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión (explicitud de los criterios seguidos, y posible análisis de sensibilidad dependiendo de la calidad de los estudios incluidos).
- Descripción de la metodología seguida para la realización de la revisión (explicitud del procedimiento seguido, medidas del efecto utilizadas, valoración de los resultados de la revisión dependiendo de la heterogeneidad entre los estudios y del sesgo de publicación).
- Descripción de los resultados de la revisión (explicitud en las razones de inclusión y exclusión de los estudios, descripción detallada de los estudios incluidos, idoneidad de la combinación de los resultados, disponibilidad de datos para su extracción).
- La valoración global de la validez se realizó a partir de la información aportada para cada uno de los criterios específicos comentados anteriormente, según la información fue calificada como “buena”, “moderada” o “baja”, de forma que:
  - > Las revisiones con alta validez interna y bajo riesgo de sesgo se valoraban como [++].
  - > Las revisiones con validez interna y riesgo moderado de sesgo se valoraban como [+].
  - > Las revisiones que presentaban un riesgo elevado de sesgo se valoraban como [-].
- Las revisiones se describieron resumidamente en tablas, recogiendo la información proporcionada sobre:
  - > Diseño (objetivo de la revisión, diseño, patrocinador, valoración de la validez interna)
  - > Intervenciones consideradas en la revisión (búsqueda bibliográfica, intervenciones comparadas en los estudios incluidos, descripción de las intervenciones consideradas en los estudios incluidos, duración del tratamiento en los estudios incluidos, co-intervenciones presentes).

- > Participantes (criterios de inclusión y exclusión de las participantes, número total de participantes incluidas en la revisión, edad media de las participantes en los estudios, número de ensayos clínicos incluidos en la revisión, método de valoración de la calidad de los ensayos).
- > Resultados (calidad de los ensayos incluidos, resultados observados, efectos adversos).
- > Conclusiones de los autores de la revisión.
- > Comentario de los revisores

---

## > Ensayos clínicos

---

Se procedió a una selección final de los ECA adicionales identificados, según su adecuación al tema de la revisión y según si ya estaban incluidos en las RSL identificadas. Los ECA finalmente incluidos fueron descritos mediante una hoja estandarizada de extracción de datos.

Los ECA se describieron en tablas, recogiendo la información proporcionada sobre:

- Diseño (país de realización, diseño del estudio, patrocinio).
- Puntuación global a partir de los criterios propuestos por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2004) y valoración global de la validez a partir de la información aportada para cada uno de los criterios específicos comentados anteriormente, según la información fuera calificada como “buena”, “moderada” o “baja”.
- Intervenciones (descripción de los grupos de intervención, duración del tratamiento y del seguimiento).
- Participantes (número de participantes, criterios de inclusión y exclusión, co-intervenciones).
- Resultados.
- Comentarios de los autores.
- Comentarios de los revisores (efectos adversos observados, abandonos de pacientes, conclusiones y limitaciones del estudio).

## > Síntesis y clasificación final de la evidencia

Una vez analizada la evidencia, para cada apartado temático se redactó un texto de resumen de los artículos incluidos para su actualización, se clasificó cada tipo de estudio y se realizó una valoración del conjunto de la evidencia. Tras cada apartado temático se proporciona una síntesis global de la evidencia comentada previamente. Para establecer los niveles de evidencia de los diferentes tipos de estudio en este informe se ha utilizado la metodología basada en la propuesta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine). Esta clasificación de los niveles de evidencia presenta como característica más relevante diferentes criterios de jerarquización de la evidencia en función del tipo específico de pregunta formulada, incluyendo no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas, sino también aquellas referidas a evaluación económica.

A partir de la valoración consensuada que el equipo de trabajo de este informe ha establecido sobre las pruebas de eficacia (y eventualmente de seguridad, cuando las había) halladas en cada caso se ha clasificado la calidad de la evidencia disponible para cada intervención como de calidad buena, moderada o baja. La evaluación de la calidad global de la evidencia para cada variable de resultado ha sido llevada a cabo valorando el diseño de los estudios, la validez interna, la evaluación de si la evidencia es directa o indirecta, la consistencia y la precisión de los resultados así como otros factores como el posible sesgo de publicación (ver anexo III para más detalles).



## | Resultados |

De la búsqueda en las bases de datos y en las Agencias de Evaluación de Tecnologías se obtuvieron los siguientes resultados. La búsqueda bibliográfica recuperó 1148 registros. Después de comprobar los duplicados entre las bases de datos, se consideró la elegibilidad de 874 registros. De estos, 64 fueron considerados como “no relacionados” con la investigación; 144 registros se excluyeron por diferentes criterios (ensayos no aleatorizados o sin grupo control, análisis parciales de ensayos ya existentes, series de casos, registros clínicos, cartas o editoriales de revistas) y 444 registros se consideraron relacionados pero no relevantes para el desarrollo de la revisión crítica (análisis de variables hemodinámicas, estudios ecocardiográficos, revisiones narrativas). En una revisión más detallada de 222 registros 11 se consideraron como “no relacionados” con la investigación; 16 cumplieron criterios de exclusión y 111 se consideraron relacionados pero no relevantes. Por lo que finalmente fueron evaluados y revisados en su formato de texto completo un total de 84 registros para comprobar si cumplían con los criterios de inclusión en la revisión crítica. Para cuatro registros correspondientes a informes de evaluación de tecnologías, no fue posible la obtención del texto completo por su elevado coste y por disponer de informes más recientes para el objeto de la revisión.

La lectura detallada de los artículos permitió incluir 28 registros. Tras revisar la lista de referencias de estos artículos se identificaron tres artículos no localizados inicialmente por lo que el número de artículos fue de 31, incluidos definitivamente en la revisión.

### **Ensayos clínicos aleatorizados**

Se localizaron un total de 17 ECA de calidad y diseño variables. Ocho de ellos fueron calificados de calidad alta, cinco de calidad moderada y cuatro de baja calidad. En seis el diseño se planteó a doble ciego, seis a simple ciego y cuatro fueron de diseño abierto, en un ensayo no se especificó. Se localizaron e incluyeron como dos referencias el ensayo CARE-HF de Cleland JGF 2005 y la fase de extensión del mismo estudio de Cleland JGF 2006 dado que la variable principal en el segundo difirió del estudio original.

### **Revisiones sistemáticas**

Se localizaron seis revisiones sistemáticas (dos fueron informes de evaluación de tecnologías) que incluyeron un metanálisis en sus resultados, excluyéndose aquellas de tipo narrativo. Se localizó adicionalmente un informe de evaluación de tecnologías (Ontario 2005) que no analizó conjuntamente los resultados de los ensayos incluidos pero realizó unas recomendaciones basadas en la evidencia científica que se recogieron en el anexo IV. La calidad de las revisiones fue buena excepto en una que fue de baja calidad (Brophy J 2004). Se consideraron como dos referencias diferenciadas las revisiones sistemáticas llevadas a cabo por Mc Alister en 2004, una en forma de informe de evaluación de tecnologías, dado que no difirieron en las conclusiones, sin embargo en ciertas variables la extracción de los datos primarios no fue el mismo y éstos provinieron de publicaciones en forma de artículo o bien de abstract. Aunque las características de los pacientes incluidos en las revisiones fue muy parecido no sucedió igual con el diseño de los ensayos incluidos, mezclando diseños cruzados y paralelos. Los grupos de tratamiento activo incluyeron la TRC y la TRC con desfibrilador implantable mientras que los grupos control incluyeron tratamiento médico convencional, implante de marcapasos en OFF, marcapasos univentricular o desfibrilador implantable. En el presente informe se analiza la eficacia de la TRC, con o sin desfibrilador, frente a no-TRC (control). En ciertas comparaciones, siempre que se considera relevante, se especifica si se trató de TRC con desfibrilador o el tipo de control usado.

**Guías de práctica clínica:**

Se han resumido las recomendaciones más relevantes y actualizadas de las guías de práctica clínica en el anexo VII.

**> Evaluación de la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca****> Mortalidad, cualquier causa****Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca en la reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca?**

Se localizaron un total de cuatro revisiones sistemáticas (Bradley DJ 2003, Salukhe TV 2004, McAlister FA 2004, Freemantle N 2006) de buena calidad (excepto Salukhe TV 2004 de calidad baja) y dos informes de evaluación de tecnologías (McAlister FA 2004 y Brophy J 2004) de buena calidad el primero y de calidad baja el segundo, que incluyeron los resultados de mortalidad. Los dos informes de evaluación de tecnologías incluyeron un metanálisis en sus revisiones. En todos estos documentos se observó una tendencia a la disminución de la mortalidad por cualquier causa entre un 21 y un 36% del grupo de terapia de resincronización cardíaca (TRC) frente a control aunque en uno de ellos la disminución no fue significativa (Bradley DJ 2003).

La revisión sistemática más reciente (Freemantle N 2006), de buena calidad, incluyó ocho ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para el análisis de mortalidad por cualquier causa, entre ellos un ensayo presentado en forma de resumen y un informe de eficacia y seguridad de la FDA. La duración de los ensayos varió desde un mes hasta 29.4 meses; se incluyeron 3380 pacientes y 524 eventos. Los autores siguieron una estrategia de búsqueda parecida a McAlister FA 2004 y actualizaron su búsqueda. Se excluyeron los pacientes que recibieron terapia de resincronización cardíaca más desfibrilador implantable (TRC+DAI) del estudio COMPANION (Bristow MR 2004). La TRC mostró una reducción significativa de la mortalidad del 28% en comparación con el grupo control (OR: 0,72, IC 95%, 0,59 a 0,88). Los resultados se mostraron consistentes en los estudios incluidos ( $p=0,73$ , Breslow-Day = 5,3). El número de pacientes a tratar durante 6 años para evitar una muerte por cualquier causa fue de cinco (IC 95%, 3 a 13). (*Estudios de tratamiento 1a*)

La revisión sistemática de McAlister FA 2004, de buena calidad, incluyó ocho ECA, entre ellos uno publicado en forma de abstract, con un total de 3216 pacientes y 429 eventos. La duración de los ensayos fue de hasta 12 meses (rango de uno a 12 meses). El análisis conjunto de los resultados mostró una reducción de la mortalidad de un 21% para el grupo TRC comparado con el grupo control (RR: 0,79, IC 95%, 0,66 a 0,96). En el grupo de pacientes en clase funcional III/IV los resultados fueron similares (RR: 0,80, IC 95%, 0,66 a 0,97). No se observó la presencia de heterogeneidad en los resultados disponibles ( $p>0,2$ ;  $I^2=0\%$ ). El número de pacientes a tratar para evitar una muerte fue de 24 y el beneficio fue aparente a partir de los tres meses. Los resultados del análisis de sensibilidad sugirieron que los beneficios de la TRC son similares con o sin desfibrilador implantable (DAI) y que el uso de beta-bloqueadores y/o digoxina no altera los beneficios de la TRC. Los resultados fueron muy parecidos al informe de evaluación de tecnologías, de buena calidad, elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) de McAlister FA, 2004 aunque en éste los resultados del estudio COMPANION (Bristow MR 2004) provinieron de una presentación en forma de abstract y difirieron de los publicados posteriormente para el mismo estudio. (*Estudios de tratamiento 1a*)

Los resultados de mortalidad por cualquier causa de cuatro ECA de escasa duración (tres a seis meses), dos de ellos a partir de los informes de seguridad y eficacia de la FDA, con un total de 1634 pacientes y 92 eventos, no mostraron diferencias significativas entre el grupo TRC y el grupo control (OR: 0,77, IC 95%, 0,51 a 1,18) de forma consistente en los estudios incluidos ( $p=0,83$ ,  $\chi^2=0,90$ ) en la revisión sistemática de buena calidad de Bradley DJ 2003. En esta misma revisión, un análisis de sensibilidad mostró resultados muy similares para el grupo TRC y el grupo TRC+DAI (*Estudios de tratamiento 1a*). Posteriormente una revisión sistemática de baja calidad (Salukhe TV 2004) analizó conjuntamente los resultados de los estudios incluidos en la revisión de Bradley DJ 2004 y añadió los resultados preliminares del ECA de Bristow MR 2004 (estudio COMPANION). El análisis mostró entonces una reducción de la mortalidad por cualquier causa marginalmente significativa favorable al grupo TRC en comparación con el grupo control (OR: 0,74, IC 95%, 0,66 a 0,97). (*Estudios de tratamiento 1b*)

En el informe de evaluación de tecnologías, de baja calidad, elaborado por la *Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC)* (Brophy J 2004) se incluyeron 1378 pacientes y se observaron 120 eventos en el análisis conjunto de dos ECA de seis meses de duración. La TRC no mostró diferencias significativas de la mortalidad a los seis meses comparada con el tratamiento médico convencional (OR: 0,91, IC 95%, 0,61 a 1,34). Los resultados se mostraron consistentes en los ensayos incluidos ( $p=0,51$ ,  $\chi^2=0,43$ ). Los resultados en el grupo TRC+DAI frente tratamiento médico convencional provinieron de un solo estudio de buena calidad (Bristow MR 2004) que mostró una reducción significativa del 36% en la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,64, IC 95% 0,48 a 0,86). (*Estudios de tratamiento 1b*)

Se localizó un ECA publicado con posterioridad a la revisión de Freemantle N 2006 y que analizó esta variable de forma comparativa. El ensayo, de buena calidad, abierto, aleatorizó 813 pacientes a un grupo TRC (409) o un grupo control (404) para un seguimiento medio de 37,4 meses (Cleland JGF 2006). La publicación hace referencia a la fase de extensión del estudio del mismo autor (CARE-HF). A diferencia que en el ensayo original (de 29,4 meses de duración) en la fase de extensión el comité evaluador de las variables no estuvo enmascarado y la variable principal cambió a mortalidad por cualquier causa. El estudio mostró una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa en el grupo TRC (HR: 0,60, IC 95%, 0,47 a 0,77) frente al grupo de tratamiento médico convencional, siendo la tasa anual en el grupo TRC del 7,7% frente a un 12,2% en el grupo control. El estimador no fue significativo en aquellos pacientes más sintomáticos, en clase funcional NYHA IV, con cardiomiopatía dilatada o con un área de regurgitación mitral inferior a 0,218 cm<sup>2</sup>. (*Estudios de tratamiento 1b*)

## > Mortalidad cardíaca

**Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca en la reducción de la mortalidad de origen cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca?**

Se localizaron un total de dos revisiones sistemáticas de buena calidad (Bradley DJ 2003, McAlister FA 2004), y un informe de evaluación de tecnologías (McAlister FA 2004) también de buena calidad que incluyeron los resultados de mortalidad de causa cardíaca en sus resultados.

La revisión sistemática de McAlister FA 2004, de buena calidad, incluyó para el análisis de la mortalidad cardíaca general seis ECA de duración hasta 12 meses, con un total de

1628 pacientes y 91 eventos. La TRC no mostró diferencias significativas de la mortalidad cardíaca frente a control (RR: 0,84, IC 95%, 0,56 a 1,25). Los autores señalaron como una posible causa un exceso no significativo de muertes súbitas en el grupo de TRC. El análisis conjunto de siete ECA con un total de 1647 pacientes y 60 eventos, la TRC estuvo asociada a una reducción de un 40% al límite de la significación para las muertes debidas a progresión de la insuficiencia cardíaca (RR: 0,60, IC 95%, 0,36 a 1,01), frente a grupo control. Solo se alcanzó la significación en el análisis por efectos fijos (RR: 0,59, IC 95%, 0,35 a 0,98). Los resultados se mostraron consistentes en los estudios incluidos ( $p > 0,2$ ,  $I^2 = 0\%$ ). (*Estudios de tratamiento 1a*)

En la revisión sistemática de Bradley DJ 2003, de buena calidad, para el análisis de las muertes debidas a progresión de la insuficiencia cardíaca, se incluyeron cuatro ECA, uno publicado en forma de abstract y tres informes de seguridad y eficacia de la FDA, todos ellos de escasa duración (de tres a seis meses) con un total de 1634 pacientes y 43 eventos. La TRC se asoció a una reducción significativa de la mortalidad por progresión de la insuficiencia cardíaca de un 51% (OR: 0,49, IC 95%, 0,25 a 0,93) frente a control. Los resultados se mostraron consistentes en los estudios incluidos ( $p = 0,85$ ,  $\chi^2 = 0,34$ ). Restringiendo el análisis a pacientes más sintomáticos (clase funcional NYHA III / IV) para 1179 pacientes, el beneficio fue parecido, aunque al límite de la significación (OR: 0,51, IC 95%, 0,26 a 1,0). En contraste la TRC no se mostró asociada a una reducción de la mortalidad por causas diferentes a progresión de la insuficiencia cardíaca (OR: 1,15, IC 95%, 0,65 a 2,02), para 1634 pacientes y 49 eventos. Los resultados se mostraron consistentes en los estudios incluidos ( $p = 0,93$ ,  $\chi^2 = 0,34$ ). En esta misma revisión, un análisis de sensibilidad mostró resultados muy similares para el grupo TRC y el grupo TRC+DAI (*Estudios de tratamiento 1a*)

En el informe de evaluación de tecnologías, de buena calidad, elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) de McAlister FA, 2004, los resultados fueron idénticos al metanálisis del mismo autor anteriormente citado dado que los ensayos incluidos para esta variable fueron los mismos. Se analizó además los resultados para las muertes por progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes más sintomáticos (clase funcional NYHA III / IV) sin hallar diferencias significativas.

Con posterioridad a la publicación de la revisión de McAlister FA 2004 solo se localizó un ECA de buena calidad (Cleland JGF 2006) que analizó esta variable de forma comparativa entre los grupos del ensayo. La publicación hace referencia a la fase de extensión del estudio del mismo autor (CARE-HF) a 37,4 meses. En la publicación original la mortalidad de origen cardíaco solo se analizó de forma descriptiva. El estudio de extensión mostró una reducción significativa de la mortalidad por progresión de la insuficiencia cardíaca en el grupo TRC (HR: 0,55, IC 95%, 0,37 a 0,82) frente al grupo de tratamiento médico convencional, siendo la tasa anual en el grupo TRC del 3,0% frente a un 5,1% en el grupo control. (*Estudios de tratamiento 1b*)

### **Muerte súbita**

---

Esta variable es de difícil interpretación en primer lugar por la dificultad bien reconocida de clasificar las muertes de tipo cardíaco en súbitas o no-súbitas y en segundo lugar por el escaso número de eventos. Un informe de evaluación de tecnologías elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) y una revisión sistemática, ambos documentos de buena calidad y elaborados por McAlister FA 2004 realizaron el análisis conjunto para las muertes súbitas de ocho ECA en los que se comparó la TRC frente a grupo control. Se incluyeron 1691 pacientes y se observaron 28 eventos para

un seguimiento de hasta seis meses. Ambos documentos llegaron a resultados cuantitativamente idénticos dado que analizaron los mismos ensayos. El grupo TRC mostró un exceso no significativo de muertes súbitas (RR: 1,99, IC 95%, 0,95 a 4,16) comparada con el grupo control. No se observó la presencia de heterogeneidad en los resultados disponibles ( $p=0,98$ ;  $I^2=0\%$ ). El análisis de sensibilidad mostró resultados muy parecidos restringiendo el análisis a pacientes más sintomáticos, en clase funcional NYHA III / IV. Los autores sugieren que el exceso de muertes súbitas en el grupo TRC influyó el resultado de mortalidad cardíaca, en que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. (*Estudios de tratamiento 1a*)

Con posterioridad a la revisión de McAlister FA 2004 solo el estudio de extensión del estudio CARE-HF analizó esta variable de forma comparativa entre los grupos del ensayo en 813 pacientes (Cleland JGF 2006). En la publicación original las muertes súbitas solo se analizaron de forma descriptiva. El estudio mostró una reducción significativa de las muertes súbitas en el grupo TRC (HR: 0,54, IC 95%, 0,35 a 0,84) frente al grupo de tratamiento médico convencional, siendo la tasa anual en el grupo TRC del 2,5% frente a un 4,3% en el grupo control. (*Estudios de tratamiento 1b*)

### > Mortalidad no cardíaca

**Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca en la reducción de la mortalidad de origen no cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca?**

Un informe de evaluación de tecnologías elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S (AHRQ)* y una revisión sistemática, ambos documentos de buena calidad y elaborados por McAlister FA 2004 realizaron el análisis conjunto de las muertes de causa no cardíaca para seis ECA. Ambos informes incluyeron un metanálisis en sus revisiones. Se incluyeron un total de 1194 pacientes y 17 eventos para un seguimiento de hasta seis meses. Ambos llegaron a resultados cuantitativamente idénticos dado que analizaron los mismos ensayos. No hubo diferencias significativas por lo que se refiere a la mortalidad de causa no cardíaca en los pacientes con frente a control (RR: 0,90, IC 95%, 0,35 a 2,35). Los resultados se mostraron consistentes en los estudios incluidos ( $p=0,46$ ,  $I^2=0\%$ ). Los resultados fueron muy similares restringiendo el análisis para los pacientes más sintomáticos (clase funcional NYHA III / IV) (*Estudios de tratamiento 1a*)

### > Hospitalización por insuficiencia cardíaca

**Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca en la reducción del riesgo de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca?**

Se localizaron un total de tres revisiones sistemáticas (Bradley DJ 2003, McAlister FA 2004, Freemantle N 2006) de buena calidad y dos informes de evaluación de tecnologías (McAlister FA 2004 y Brophy J 2004) de buena calidad el primero y de calidad baja el segundo, que incluyeron los resultados de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Estos dos informes incluyeron un metanálisis en sus revisiones. En todos ellos se observó una menor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo TRC frente a control (35% frente a 57%), de forma significativa excepto en uno de los trabajos.

La revisión sistemática más reciente (Freemantle N 2006), de buena calidad, incluyó siete ECA para el análisis de las hospitalizaciones debidas a progresión de la insuficiencia car-

diaca, entre ellos un ensayo presentado en forma de abstract y un informe de eficacia y seguridad de la FDA, con un total de 2455 pacientes y 456 eventos. La duración de los ensayos fue de un mes hasta 29,4 meses. Los autores siguieron una estrategia de búsqueda parecida a McAlister FA 2004 y actualizaron su búsqueda. La TRC mostró una reducción significativa de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca del 45% en comparación con el grupo control (OR: 0,55 IC 95%, 0,44 a 0,68). La variabilidad observada entre los ensayos fue alta ( $p=0,08$ ; Breslow-Day 11,2), el análisis por efectos aleatorios no modificó los resultados. (*Estudios de tratamiento 1a*)

La revisión sistemática de McAlister FA 2004, de buena calidad, incluyó seis ECA, entre ellos uno publicado en forma de abstract, con un total de 1642 pacientes y 316 eventos y un seguimiento de hasta seis meses. Los resultados cuantitativos y las conclusiones no difirieron de las del informe de evaluación de tecnologías elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) del mismo autor dado que se basaron en los mismos ensayos. El análisis conjunto de los estudios no mostró diferencias significativas en las hospitalizaciones debidas a insuficiencia cardíaca en el grupo TRC (RR: 0,68, IC 95%, 0,41 a 1,12) en comparación con el grupo control aunque la magnitud del efecto fue variable entre los ensayos incluidos ( $p=0,001$ ,  $I^2=65\%$ ). Restringiendo el análisis a pacientes en clase funcional NYHA III/IV, la TRC mostró una reducción de esta variable de un 35% con significación estadística frente a grupo control (RR: 0,65, IC 95%, 0,48 a 0,88), mostrándose los resultados entre los ensayos consistentes ( $p=0,2$ ,  $I^2=16\%$ ). El número de pacientes a tratar para evitar una hospitalización fue de 12. (*Estudios de tratamiento 1a*)

Un informe de evaluación de tecnologías, de baja calidad, elaborado por la *Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC)*, realizó un análisis conjunto de dos estudios en los que se comparó la TRC frente al tratamiento médico convencional (Brophy J 2004). Se incluyeron 499 pacientes y 64 eventos para un periodo de seguimiento de seis meses. La TRC mostró, comparada con el tratamiento médico convencional, una reducción del 57% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (OR: 0,43, IC 95%, 0,25 a 0,75), los resultados se mostraron consistentes en los ensayos incluidos ( $p=0,37$ ,  $\chi^2=0,79$ ). El mismo informe evaluó los resultados para esta variable en pacientes con TRC+DAI frente a DAI de dos ensayos que incluyeron un total de 859 pacientes y 138 eventos. Los resultados conjuntos no mostraron diferencias significativas en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca entre el grupo TRC+DAI y el grupo DAI (OR: 0,89 IC 95%, 0,62 a 1,28), los resultados se mostraron consistentes en los ensayos incluidos ( $p=0,53$ ,  $\chi^2=0,39$ ). (*Estudios de tratamiento 1b*)

Finalmente en la revisión sistemática de Bradley DJ 2003, de buena calidad, se incluyeron tres ECA, uno publicado en forma de abstract y dos informes de seguridad y eficacia de la FDA. Todos ellos de escasa duración (de tres a seis meses) y con un total de 1497 pacientes y 228 eventos. La TRC se asoció a una reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca de un 29% (OR: 0.71, IC 95%, 0.53 a 0.96) frente a control. Los resultados se mostraron consistentes en los estudios incluidos ( $p=0,93$ ,  $\chi^2=0,43$ ). (*Estudios de tratamiento 1a*)

## > Variables combinadas

Se debe tener en consideración que las variables combinadas tienen un cierto sentido de eficiencia investigadora dado el escaso número de eventos de relevancia clínica, sobre todo referidos a mortalidad u hospitalización, aunque tienen importantes dificultades de interpretación para el uso clínico, por todo ello los resultados que se muestran a continuación se deben tomar con precaución. Los siguientes ensayos, todos ellos de buena calidad, excepto el primero de moderada calidad, presentaron variables clínicas combinadas: Higgins SL 2003, Bristow MR 2004, Cleland JGF 2005. (*Estudios de tratamiento 1b*). Del mismo modo una revisión sistemática de buena calidad (Bradley DJ 2003) presentó en forma de variable combinada los resultados conjuntos de los ensayos incluidos (*Estudios de tratamiento 1a*).

- **Progresión de insuficiencia cardiaca y trasplante cardíaco.** Los resultados conjuntos de tres ECA, dos publicado en forma de artículo y un informe de seguridad y eficacia de la FDA, de escasa duración (de tres a seis meses) fueron presentados en forma de variable combinada en la revisión sistemática de Bradley DJ 2003, de buena calidad, mostrando una reducción relativa de la TRC frente a control de un 59% (OR: 0,41, IC 95%, 0,19 a 0,87) aunque se desconoce si hubo homogeneidad entre los ensayos incluidos.
- **Progresión de la insuficiencia cardiaca.** Un ECA, doble ciego, de calidad moderada (Higgins SL 2003) analizó esta variable combinada en 490 pacientes que recibieron TRC+DAI o DAI. La variable se definió como mortalidad por cualquier causa, hospitalización por progresión de la insuficiencia cardiaca y arritmias rápidas ventriculares tributarias de tratamiento desfibrilador. El grupo TRC+DAI mostró una reducción relativa del 15% frente a grupo DAI ( $p=0,35$ ); a los 6 meses hubo 79 eventos en el grupo TRC+DAI frente a 94 eventos en el grupo DAI. La reducción fue más marcada (22%) entre los pacientes en clase funcional NYHA III/IV frente a los pacientes en clase funcional NYHA I/II (12%). Tras la implantación del marcapasos se ajustó la medicación de forma que un cierto número de pacientes presentaban clase funcional NYHA I en el momento de la aleatorización a uno de los dos brazos del estudio.
- **Muerte u hospitalización por cualquier causa.** Fue analizada como variable principal en un ECA abierto de alta calidad (Bristow MR 2004) en 1520 pacientes y analizada en forma de curvas de supervivencia (a 12 meses) de Kaplan-Meier. Ambos grupos de tratamiento TRC+DAI y desfibrilador solo mostraron una reducción significativa frente a tratamiento médico convencional. En el grupo control un 68% de los pacientes presentaron un evento a los 12 meses frente a un 56% del grupo TRC+DAI (HR: 0,81, IC 95%, 0,69 a 0,96),  $p=0,014$  y un 56% del grupo DAI (HR: 0,80, IC 95%, 0,68 a 0,95),  $p=0,010$ . En ambos grupos la magnitud del efecto estuvo relacionada con una duración mayor del intervalo QRS en la inclusión.
- **Muerte u hospitalización por causa cardiovascular.** Fue analizada como variable secundaria en un ECA abierto de alta calidad (Bristow MR 2004) en 1520 pacientes. El análisis fue el mismo que para la variable principal anteriormente citada. Ambos grupos de tratamiento TRC+DAI y desfibrilador solo mostraron una reducción significativa frente a tratamiento médico convencional. En el grupo control un 60% de los pacientes presentaron un evento a los 12 meses frente a un 45% del grupo TRC+DAI (HR: 0,75, IC 95%, 0,63 a 0,90),  $p=0,002$  y un 44% del grupo DAI (HR: 0,72, IC 95%, 0,60 a 0,86),  $p<0,001$ .

- **Muerte u hospitalización por progresión de la insuficiencia cardiaca.** Fue analizada como variable secundaria en un ECA abierto de alta calidad (Bristow MR 2004) en 1520 pacientes. El análisis fue el mismo que para la variable principal anteriormente citada. Ambos grupos de tratamiento TRC+DAI y desfibrilador se asociaron a una reducción significativa frente a tratamiento médico convencional. En el grupo control un 45% de los pacientes presentaron un evento a los 12 meses frente a un 31% del grupo TRC (HR: 0,66, IC 95%, 0,53 a 0,87),  $p=0,002$  y un 29% del grupo TRC+DAI (HR: 0,60, IC 95%, 0,49 a 0,75),  $p<0,001$ .
- **Muerte por cualquier causa u hospitalización por evento cardiovascular mayor.** Fue la variable principal en un ECA abierto de alta calidad (Cleland JGF 2005) en 813 pacientes que recibieron TRC o tratamiento médico convencional. Fue analizada en forma de curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para un seguimiento medio de 29,4 meses. El grupo TRC mostró una reducción significativa frente a tratamiento médico convencional (HR: 0,63, IC 95%, 0,51 a 0,77),  $p<0,001$ . En el grupo control un 55% de los pacientes presentaron un evento frente a un 39% de los pacientes con TRC.
- **Muerte por cualquier causa u hospitalización por progresión de la insuficiencia cardiaca.** Fue variable secundaria en un ECA abierto de alta calidad (Cleland JGF 2005) en 1520 pacientes, analizada de igual modo que en la variable principal anteriormente citada. El grupo TRC mostró una reducción significativa de esta variable frente a tratamiento médico convencional (HR: 0,54, IC 95%, 0,43 a 0,68),  $p<0,002$ . En el grupo control un 47% de los pacientes presentaron un evento frente a un 29% de los pacientes con TRC.

## > Calidad de vida

### **Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca en la mayoría de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca?**

El test en el que se basaron los análisis conjuntos de las diferentes revisiones sistemáticas para valorar la calidad de vida fue el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (con valores de 0 a 105 puntos donde puntuaciones más altas corresponden a peor calidad de vida). En algunos ECA, la calidad de vida se midió a través de otros métodos como el cuestionario modificado de *Karolinska*, el *EuroQoL-EQ-5D* o el *SF-36 Health Status Scale* aunque sólo el test de Minnesota está específicamente diseñado para valorar la calidad de vida en pacientes afectados de insuficiencia cardiaca. El cuestionario de *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* esta diseñado para detectar cambios a lo largo del tiempo y se ha sugerido que un seguimiento inferior a 3 meses no sería fiable. En pacientes individuales se puede considerar que una mejoría de 5 puntos es clínicamente relevante. Para una muestra, la relevancia está en relación con la desviación estándar de la media y se considera un cambio clínicamente relevante si es superior a 0,62 veces la desviación estándar de su media. ([www.mlhfq.org](http://www.mlhfq.org))

Se localizaron para esta variable un total de dos revisiones sistemáticas (McAlister FA 2004, Freemantle N 2006) de buena y un informe de evaluación de tecnologías que incluyó un metanálisis en su revisión (McAlister FA 2004) de buena calidad. Se localizó un ECA de calidad moderada (Kindermann M 2006) publicado con posterioridad a la revisión más reciente.

La revisión sistemática más reciente (Freemantle N 2006), de buena calidad, incluyó ocho ECA para el análisis de la calidad de vida a los 3 meses a través del *Minnesota Living with*

*Heart Failure Questionnaire*. Entre los ECA hubo un ensayo presentado en forma de abstract y un informe de eficacia y seguridad de la FDA con un total de 3380 pacientes. Los autores siguieron una estrategia de búsqueda parecida a McAlister FA 2004 y actualizaron su búsqueda. Se excluyeron los pacientes que recibieron TRC+DAI del estudio COMPANION (Bristow MR 2004). La TRC se mostró asociada a una mejoría de la calidad de vida en comparación con el grupo control, siendo la diferencia de medias ponderada favorable a TRC de  $-7,14$  (IC 95%,  $-11,39$  a  $-2,88$ ) aunque la magnitud del efecto fue variable en los estudios incluidos ( $p < 0,0001$ ,  $\chi^2=41,7$ ). El beneficio fue menor en los pacientes que recibieron TRC+DAI (ver apartado 4.12). (*Estudios de tratamiento 1a*)

La revisión sistemática de McAlister FA 2004, de buena calidad, incluyó siete ECA, entre ellos uno publicado en forma de abstract, con un total de 2575 pacientes. El análisis conjunto de los resultados mostró una diferencia de medias ponderada (DMP) de  $-7,6$  puntos favorables a TRC. Restringiendo el análisis a los pacientes más sintomáticos (en clase funcional NYHA III / IV) la magnitud del efecto fue similar (DMP  $-8,4$  puntos). En ambos casos la variabilidad observada entre los estudios fue alta ( $p < 0,001$ ,  $I^2=80\%$ ;  $p < 0,002$ ,  $I^2=70\%$  respectivamente).

El informe de evaluación de tecnologías, de buena calidad, elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) de McAlister FA, 2004, mostró resultados cuantitativamente muy parecidos y las conclusiones no difirieron a la revisión sistemática del mismo autor aunque se mostraron los resultados conjuntos de seis ECA. (*Estudios de tratamiento 1a*)

Con posterioridad a la revisión sistemática más reciente se localizó un único ECA de calidad moderada, (Kindermann M 2006) que analizó la calidad de vida en 30 pacientes. Todos los pacientes recibieron TRC (6 de ellos con DAI) y tras tres meses de ajuste de medicación fueron aleatorizados a función de TRC o marcapasos VD de forma cruzada y a simple ciego. Al final del estudio (6 meses) la TRC mostró puntuaciones en el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* significativamente inferiores (mejor calidad de vida) a las obtenidas en marcapasos VD (TRC:  $25,3 \pm 18,1$  vs VD:  $31,2 \pm 20,7$ ;  $p < 0,05$ ) aunque los autores no mostraron los valores iniciales. (*Estudios de tratamiento 1b*)

## > Clase funcional (New York Heart Association, NYHA)

**Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la mejoría de la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca?**

La clasificación de la clase funcional según los signos y síntomas de la *New York Heart Association* (NYHA) es ampliamente utilizada aunque nunca ha sido formalmente validada. Se considera de utilidad clínica pero hay dudas que deba ser considerada como una variable de resultado fundamental.

Dada la variabilidad entre los diferentes ensayos en la forma de mostrar los resultados de la clase funcional en las publicaciones, el número de ensayos para los que se pudo analizar conjuntamente sus resultados fue escaso a pesar de que la clase funcional fue frecuentemente reportada en los ensayos como variable.

Se localizó una revisión sistemática (McAlister FA 2004) de buena calidad y dos informes de evaluación de tecnologías (McAlister FA 2004 y Brophy J 2004) de buena calidad el primero y de calidad baja el segundo, que incluyeron los resultados de la clase funcional de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Ambos informes incluyeron un metanálisis en sus revisiones.

La revisión sistemática de McAlister FA 2004, de buena calidad, incluyó cuatro ECA, con un total de 2476 pacientes y un seguimiento de hasta seis meses. El análisis conjunto de los resultados mostró que un 58% de los pacientes que recibieron TRC mejoraron al menos una clase funcional NYHA frente a un 37% de los pacientes del grupo control (RR: 1,6, IC 95%, 1,3 a 1,9). (*Estudios de tratamiento 1a*)

Aunque las conclusiones no difirieron respecto de la revisión sistemática de McAlister FA 2004 anteriormente citada, en el informe de evaluación de tecnologías elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) también de McAlister FA 2004 no se incluyó un ECA de buena calidad (Bristow MR 2004, estudio COMPANION). Se incluyeron 3 ECA, con un total de 658 pacientes que mostraron un riesgo relativo RR: 1,63 favorable a TRC de mejorar al menos una clase funcional de la NYHA frente a grupo control. La magnitud del efecto fue variable en los estudios incluidos ( $p=0,004$ ,  $I^2=70\%$ ). Restringiendo el análisis a pacientes en clase funcional NYHA III/IV los resultados fueron igualmente favorables a TRC en una magnitud muy similar. (*Estudios de tratamiento 1a*)

Un informe de evaluación de tecnologías, de baja calidad, elaborado por la *Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC)*, realizó un análisis conjunto de dos estudios en los que se comparó la TRC+DAI frente a desfibrilador solo (DAI) (Brophy J 2004). Se incluyeron 596 pacientes en clase funcional NYHA III / IV. El análisis conjunto de los resultados mostró que el 67% de los pacientes del grupo TRC+DAI mejoraron al menos un punto de la clase funcional NYHA frente a un 52% en el grupo DAI a los 6 meses. (*Estudios de tratamiento 1b*)

Seis ECA, tres de buena calidad y tres de calidad moderada, publicados con posterioridad (Abraham WT 2004, Doshi RN 2005, Brignole M 2005, Cleland JGF 2005, Gasparini M 2006 y Kindermann M 2006) analizaron la clase funcional NYHA de los pacientes como variable de resultado. En todos ellos se compararon las puntuaciones al final del periodo de seguimiento asignando un valor numérico a cada clase funcional de la escala NYHA, excepto en Gasparini M 2006 que mostró los porcentajes de pacientes que presentaron mejoría en la clase funcional. En Abraham WT 2004 de buena calidad, que incluyó 186 pacientes en clase funcional NYHA II, la TRC+DAI mejoró la clase funcional frente a DAI, al límite de la significación. En tres ECA se comparó TRC frente a marcapasos en ventrículo derecho, Doshi RN 2005 de calidad moderada, paralelo, Brignole M 2005 y Kindermann M 2006 ambos de calidad moderada y de diseño cruzado. En todos ellos la clase funcional en los pacientes con TRC fue significativamente inferior a grupo con marcapasos en ventrículo derecho. Gasparini M 2006, de buena calidad, comparó la eficacia preliminar (sin cálculo formal del tamaño de la muestra) a los 12 meses de la TRC+DAI frente a marcapasos VI+DAI en 69 pacientes con insuficiencia cardiaca y bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en los pacientes que mostraron mejoría de la clase funcional (TRC: 52,9% vs VI: 69,4%). En Cleland JGF 2005, trabajo de buena calidad que aleatorizó 813 pacientes (409 a TRC / 404 a control), los pacientes en TRC tuvieron síntomas menos severos a los 3 meses en comparación con los pacientes en tratamiento médico convencional ( $2,1\pm 1,0$  TRC vs  $2,7\pm 0,9$  en control,  $p<0,001$ ). (*Estudios de tratamiento 1b*)

## > Test de distancia recorrida a los 6 minutos (6mwt)

### **Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca en la mejoría de la capacidad de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca?**

Se localizó una revisión sistemática y un informe de evaluación de tecnologías ambos de buena calidad y realizados por el mismo autor (McAlister FA 2004) que analizaron los resultados del 6MWT e incluyeron un metanálisis en sus revisiones. Aunque los resultados fueron muy parecidos y las conclusiones no difirieron, en el informe de tecnologías elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) de McAlister FA 2004 no se incluyó el estudio de Bristow MR 2004 (estudio COMPANION) de buena calidad.

La revisión sistemática de McAlister FA 2004, de buena calidad, incluyó ocho ECA entre ellos uno publicado en forma de abstract, con un total de 3172 pacientes. El análisis conjunto de los resultados mostró que la diferencia de medias ponderadas fue favorable a la TRC en 28 metros (16 a 40) frente al grupo control, mientras que entre los pacientes más sintomáticos (clase funcional NYHA III / IV) la DMP fue favorable a TRC en 30 metros (18 a 42). Un estudio de calidad media (Cazeau S 2001) aportó heterogeneidad a los resultados. (*Estudios de tratamiento 1a*).

Cinco ECA publicados con posterioridad (Abraham WT 2004, Doshi RN 2005, Brignole M 2005, Gasparini M 2006 y Höijer CJ 2006) incluyeron resultados del test de la distancia recorrida a los 6 minutos. En Abraham WT 2004, de buena calidad, doble ciego, incluyó 186 pacientes en clase funcional NYHA II. No mostró diferencias significativas entre ambos grupos en la media de cambios a los seis meses (+38 m en TRC+DAI frente a +33 en DAI). Doshi RN 2005, ensayo a simple ciego de calidad moderada, incluyó 252 pacientes y el 6MWT fue la variable principal. La TRC aumentó de forma significativa la distancia (metros) recorrida a los 6 meses en comparación a grupo marcapasos VD (+82.9±94 frente a +61.2±90,  $p<0,04$ ) aunque no hubo diferencia en la distancia total recorrida en ambos grupos. El estudio no permitió distinguir el beneficio terapéutico del obtenido tras ablación del nodo AV. Brignole M 2005, ensayo a simple ciego de calidad moderada, incluyó 56 pacientes no hubo diferencia en la distancia total recorrida (metros) en el grupo TRC (350±116) frente marcapasos VD (346±138). Se trató de la segunda fase de tratamiento de un estudio cruzado y aunque estadísticamente no hubo efectos residuales los autores no descartaron esta posibilidad. Gasparini M 2006, de buena calidad, comparó la eficacia preliminar (sin cálculo formal del tamaño de la muestra) a los 12 meses de la TRC+DAI frente a marcapasos VI+DAI en 69 pacientes con insuficiencia cardíaca y bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos para el aumento de la distancia recorrida en el 6MWT a los 12 meses (TRC: +69,7 [IC 95% +35,2 a 104,3] frente a VI: +48,1 [IC 95% +9,9 a 86,4],  $p=0,4$ ). En Höijer CL 2006, de baja calidad, un total de 10 pacientes fueron aleatorizados de forma cruzada a recibir TRC o marcapasos en VD. La TRC mostró resultados significativamente mejores que el grupo con marcapasos en VD para el 6MWT a los 4 meses, los autores no muestran el resultado numérico. (*Estudios de tratamiento 1b*)

## > Pico de captación de oxígeno (ml/kg/min)

### **Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca en la mejoría del pico de captación de oxígeno en pacientes con insuficiencia cardíaca?**

El pico en la captación de oxígeno mide la capacidad funcional durante una prueba máxima (o sub-máxima) de ejercicio aunque tiene poco valor para medir el deterioro funcional de las actividades de la vida diaria. Se relaciona también con la respuesta al tratamiento y el pronóstico pero resulta de difícil valoración. La distancia recorrida a los 6 minutos (6MWT) es una variable más reproducible y muestra una buena correlación con el pico de captación de oxígeno. Ambas variables miden, pues, la capacidad de esfuerzo. Se debe diferenciar el pico de captación de oxígeno del consumo máximo de oxígeno. El primero es muy específico de la modalidad de ejercicio durante la cual se mide, de modo que es importante el protocolo del test de ejercicio cardiopulmonar. El test de Naughton es comúnmente usado en este tipo de medidas. Solo dos ensayos especificaron el tipo de test usado para la valoración de esta variable.

Se localizó una revisión sistemática y un informe de evaluación de tecnologías ambos de buena calidad y realizados por el mismo autor (McAlister FA 2004) que analizaron los resultados para el test del pico de captación de oxígeno en diferentes estudios e incluyeron un metanálisis en sus revisiones aunque en ningún caso se especificaron el tipo y número de ensayos incluidos. En ambos documentos la TRC se mostró asociada a una mejoría significativa en el pico de captación de oxígeno frente a grupo control, siendo la diferencia de medias ponderada de 0,65 ml/kg/min (IC 95%, 0,27 a 1,04 ml/kg/min). (*Estudios de tratamiento 1a*)

Se localizaron además dos ECA publicado con posterioridad, de buena calidad (Abraham WT 2004) y de calidad moderada (Kindermann M 2006). El estudio de Abraham WT 2004 aleatorizó a doble ciego 186 pacientes (101 TRC+DAI / 85 DAI) todos en clase funcional NYHA II que fueron sometidos a una prueba de esfuerzo cardiopulmonar y el pico de captación de oxígeno fue la variable principal. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la media de cambios a los seis meses para el pico de captación de oxígeno (+0,5 ml/kg/min en TRC+DAI vs +0,2 ml/kg/min en DAI). Los autores consideraron los resultados como esperados dado que la capacidad de ejercicio de los pacientes en el momento de la inclusión, por estar en clase funcional NYHA II, no estaba severamente deprimida. Un ECA de calidad moderada, (Kindermann M 2006) analizó esta variable en 30 pacientes. Todos recibieron TRC (6 de ellos con DAI) y tras tres meses de ajuste de medicación fueron aleatorizados a función de TRC o marcapasos VD de forma cruzada y a simple ciego. El pico de captación de oxígeno al final del estudio (6 meses) fue significativamente superior ( $p < 0,001$ ) en el grupo TRC ( $14,0 \pm 3,0$  ml/min/kg) en comparación al grupo de marcapasos VD ( $12,5 \pm 2,9$  ml/min/kg). (*Estudios de tratamiento 1b*)

## > Función ventricular

### **Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardíaca en la mejoría de la función ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca?**

En todos los ECA incluidos el método de valoración de la función ventricular fue la ecocardiografía. Se localizaron un importante número de ensayos clínicos no aleatorizados que incluyeron diferentes variables hemodinámicas, algunas de ellas de compleja interpretación clínica y sin comparación directa entre los grupos de tratamiento, que no se consideraron objeto de esta revisión.

Un informe de evaluación de tecnologías elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) y una revisión sistemática, ambos documentos de buena calidad y elaborados por McAlister FA 2004 realizaron el análisis conjunto de variables hemodinámicas (sobre todo fracción de eyección) de los ECA incluidos en los que se comparó la TRC frente a grupo control. Estos dos informes incluyeron un metanálisis en sus revisiones. Ambos mostraron los mismos resultados y la TRC estuvo asociada a una mejoría significativa de la fracción de eyección en comparación con el grupo control (4,17% vs 0,82%) siendo la diferencia de medias ponderada de 3,35% (IC 95%, 1,22 a 5,48%). Los índices ecocardiográficos (como el área del jet de regurgitación mitral) no difirieron entre los dos grupos. Para otras variables como los diámetros y volúmenes cardiacos no hubo suficientes datos para un análisis conjunto de los resultados. (*Estudios de tratamiento 1a*)

Se localizaron además seis ECA publicados con posterioridad. En cuatro de ellos (Abraham WT 2004, Doshi RN 2005) de buena calidad y de calidad moderada Brignole M 2005 y Kindermann M 2006, aunque de diseño variado, la fracción de eyección por ecocardiografía a los 6 meses de seguimiento mostró valores significativamente superiores en el grupo TRC en comparación con un grupo control. Gasparini M 2006, de buena calidad, comparó la eficacia preliminar (sin cálculo formal del tamaño de la muestra) a los 12 meses de la TRC+DAI frente a marcapasos VI+DAI en 69 pacientes con insuficiencia cardiaca y bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos para el aumento (absoluto) de la fracción de eyección a los 12 meses (TRC:+4,2 [IC 95% +1,6 a 7,0] frente a VI: +5,2[IC 95% +3,0 a 8,1], p=0,701). En Cleland JGF 2005, de buena calidad, aleatorizó 409 pacientes a recibir TRC y 404 a recibir tratamiento médico convencional y mostró los resultados ecocardiográficos a los 18 meses de seguimiento. La diferencia de medias ponderada se mostró favorable a TRC en comparación con tratamiento médico convencional en todas las variables: fracción de eyección (+6,9%, IC 95%, 5,6 a 8,1% p<0,001), retraso mecánico intraventricular (-21 msec, IC 95%, de -25 a -17, p<0,001), volumen telesistólico de ventrículo izquierdo (-26,0 ml/m<sup>2</sup>, IC 95%, de -31,5 a -20,4 p<0,001), área de regurgitación mitral (-0,042 cm<sup>2</sup>, IC 95%, de -0,070 a -0,014 p=0,003). (*Estudios de tratamiento 1b*)

## > Duración del intervalo QRS

**Pregunta clave: ¿Cuál es la eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la duración del intervalo QRS en pacientes con insuficiencia cardiaca?**

Hay dudas sobre si un retraso de la conducción intraventricular, con la consiguiente prolongación del intervalo QRS es secundario o causante de una patología estructural del corazón. Es particularmente frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca donde un 30% de los pacientes con cardiomiopatía dilatada presentan un retraso de la conducción intraventricular, la mayoría en forma de bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss, asociado a una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Una de las consecuencias del bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss es la activación asincrónica del ventrículo izquierdo.

Un informe de evaluación de tecnologías elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) y una revisión sistemática, ambos documentos de buena calidad y elaborados por McAlister FA 2004 realizaron el análisis conjunto para los resultados electrocardiográficos de la duración del intervalo QRS de los ECA incluidos. Estos dos informes incluyeron un metanálisis en sus revisiones. Ambos mostraron los mismos resultados y la TRC disminuyó la duración del intervalo QRS en comparación con el grupo

control, siendo la diferencia de medias ponderadas entre ambos grupos de  $-28$  msec (IC 95%,  $-47$  a  $-9$ ). (*Estudios de tratamiento 1a*)

Se localizaron tres ECA de buena calidad en que se evaluó la duración del intervalo QRS como variable de resultado y que fueron publicados con posterioridad. Abraham WT 2004 incluyó 85 pacientes en el grupo TRC+DAI y 186 en el grupo DAI, todos en clase funcional NYHA II. En ambos grupos la duración del intervalo QRS disminuyó  $9$  ( $\pm 22$ ) msec. En Gasparini M 2006, de buena calidad, a los 12 meses la TRC+DAI disminuyó la duración del intervalo QRS en  $-23$  ms ( $-28$  a  $-18$  ms) mientras que el grupo de marcapasos VI+DAI la duración del QRS aumento en  $+28$  ms ( $+16$  a  $+40$  ms), la diferencia fue significativa. Un ECA de calidad moderada (Kindermann M 2006) analizó esta variable en 30 pacientes. Todos recibieron TRC (6 de ellos con DAI) y tras un período de ajuste de medicación de tres meses, fueron aleatorizados a función de TRC o marcapasos VD de forma cruzada y a simple ciego. La duración del intervalo QRS al final del estudio (6 meses) fue significativamente superior ( $p < 0,001$ ) en el grupo de marcapasos VD ( $193 \pm 25$  ms) en comparación al grupo TRC ( $141 \pm 21$  ms). (*Estudios de tratamiento 1b*)

## > Análisis de subgrupos

### Terapia de resincronización cardiaca con o sin desfibrilador implantable:

La revisión sistemática más reciente (Freemantle N 2006), de buena calidad, realizó una meta-regresión que incluyó dos ensayos en que todos los pacientes recibieron un desfibrilador implantable (DAI) y fueron aleatorizados a recibir o no TRC. Este análisis no mostró interacción en los efectos entre DAI y TRC (OR: 1,14 IC 95%, 0,56 a 2,25) aunque el valor mayor a la unidad indicó una magnitud menor del beneficio en mortalidad por cualquier causa en el grupo TRC+DAI frente a tratamiento con TRC solo. El análisis conjunto de los resultados para los pacientes en TRC en comparación a TRC+DAI mostró que la TRC (sin desfibrilador) se asoció a una mejoría significativa de la calidad de vida en comparación con TRC+DAI, la diferencia de medias ponderadas entre ambos grupos fue favorable a TRC (DMP:  $-9,3$  IC 95%,  $-12,6$  a  $-6,0$ )  $p < 0,0001$ . (*Estudios de tratamiento 1a*).

El informe de evaluación de tecnologías, de buena calidad, elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) de McAlister FA 2004, realizó un análisis de subgrupos para las variables de mortalidad por cualquier causa, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, 6MWT, calidad de vida y clase funcional NYHA. En ningún caso se obtuvieron interacciones significativas, de modo que los autores concluyen que los beneficios observados por la TRC no se modifican con la incorporación de un sistema desfibrilador. El mismo tipo de análisis, aunque limitado a la mortalidad por cualquier causa, se presentó en la revisión sistemática de McAlister FA 2004 llegando a las mismas conclusiones. (*Estudios de tratamiento 1a*).

El análisis de sensibilidad en la revisión sistemática de buena calidad de Bradley DJ 2003 se compararon los estimadores de efecto para la variable de muerte por cualquier causa en los pacientes que recibieron tratamiento con TRC+DAI (OR: 0,76, IC 95%, 0,45 a 1,30) para 1044 sujetos en dos ECA, con aquellos que recibieron tratamiento con TRC (sin desfibrilador) (OR: 0,79, IC 95%, 0,39 a 1,58) para 590 sujetos en dos ECA. Para la variable de muerte por progresión de la insuficiencia cardiaca se analizaron los mismos ensayos y los estimadores fueron igualmente parecidos en el grupo TRC+DAI (OR: 0,53, IC 95%, 0,24 a 1,15) y el grupo TRC (sin desfibrilador) (OR: 0,40, IC 95%, 0,12 a 1,29). Los autores concluyen que el estimador fue similar aunque no se realizó una aproximación estadística. (*Estudios de tratamiento 1a*).

### **Terapia de resincronización cardiaca frente a desfibrilador implantable:**

Un informe de evaluación de tecnologías, de baja calidad, elaborado por la *Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC)* (Brophy J 2004), realizó un análisis conjunto de dos estudios en los que se comparó un grupo de pacientes con TRC+DAI frente a un grupo con DAI para las variables de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardiaca a los 6 meses con un total de 56 muertes y 138 hospitalizaciones en 859 sujetos. Para ambas variables, las diferencias entre los grupos no fueron significativas; mortalidad por cualquier causa (OR: 0,78, IC 95%, 0,45 a 1,35); hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (OR: 0,89, IC 95%, 0,62 a 1,28). El estimador inferior a la unidad indica un riesgo menor a presentar estos eventos en el grupo TRC+DAI en comparación con el grupo DAI. Sin realizar una aproximación estadística, los resultados conjuntos dos estudios para el mismo número de pacientes (859) mostraron que un porcentaje superior de pacientes con TRC+DAI (67%) presentó mejoría en la clase funcional de la NYHA en al menos un punto frente a un 52% de los pacientes en tratamiento con DAI. (*Estudios de tratamiento 1b*).

### **> Evaluación de la seguridad del tratamiento de resincronización cardíaca**

Se debe destacar que no fue el objetivo de la revisión la evaluación de los riesgos y el análisis de los acontecimientos adversos en el uso de la TRC con o sin desfibrilador implantable. Los diseños de estudios más adecuados para este fin incluyen los diseños de cohortes prospectivas, estudios de caso-control o registros hospitalarios. Estos tipos de estudios fueron excluidos de la selección para la evaluación de la eficacia. Los resultados y conclusiones de este apartado se deben tomar con precaución dado que provienen de un único informe de evaluación de tecnologías y la actualización de sus resultados proviene únicamente de ensayos clínicos aleatorizados con un número limitado de pacientes.

De forma común a todo tipo de marcapasos implantable, los marcapasos biventriculares con capacidad de resincronización cardiaca, con o sin desfibrilador implantable, presentan los riesgos relacionados con el procedimiento quirúrgico tales como sangrado, hinchazón y hematoma cutáneo, formación de coágulos sanguíneos, infección o lesión de vasos sanguíneos. También de forma común puede existir la necesidad de cirugía adicional para reemplazar o reparar el marcapasos y finalmente la posibilidad de interferencia electromagnética.

A grandes rasgos, los marcapasos biventriculares constan de un mecanismo, batería, un sistema de software para programar apropiadamente la función del mecanismo y los cables para aurículas y ventrículos, en caso que el mecanismo tenga la capacidad de desfibrilador implantable también constan de cables de cardioversión / desfibrilación.

La forma más común de clasificar los riesgos de la TRC en los diversos ensayos clínicos publicados ha sido diferenciando los mismos en riesgos peri-implante y post-implante. Se entiende por norma general el periodo peri-implante desde el momento de la intervención hasta el momento del alta hospitalaria mientras que el periodo post-implante comprende desde el momento del alta hospitalaria hasta el final del periodo de seguimiento del estudio.

La revisión más reciente y completa fue realizada por McAlister FA 2004 en un informe de evaluación de tecnologías. Para la revisión de seguridad, los autores incluyeron 17 estudios (ocho ensayos clínicos y nueve estudios prospectivos no controlados) además de dos informes de eficacia y seguridad de la FDA. Los criterios difirieron sensiblemente de los criterios de eficacia, incluyéndose ensayos clínicos aleatorizados o no (paralelos, cruzados, registro de datos, cohortes, documentos de agencias reguladoras, con o sin grupo

control, etc.) de más de dos semanas de duración, en pacientes afectados de insuficiencia cardiaca sintomática, disminución de la fracción de eyección, duración del intervalo QRS aumentada y que recibieran tratamiento médico óptimo de forma estable; que reportasen mortalidad peri-implante, tasa de éxito del implante, riesgos durante y después del implante. Los resultados que se presentan a continuación provienen del citado informe.

### > Éxito del implante

Un informe de evaluación de tecnologías elaborado por la *Agency of Health Care Research and Quality U.S* (AHRQ) y una revisión sistemática, ambos documentos de buena calidad y elaborados por McAlister FA 2004 realizaron el análisis conjunto del las tasas de éxito del implante del mecanismo de TRC con o sin desfibrilador. Para este análisis se localizaron 18 ensayos clínicos que cumplieron los criterios de inclusión requeridos para el análisis de seguridad. En 17 de ellos se calculó la tasa de éxito del procedimiento de implante, que fue del 90% (IC 95%, 89 a 91%) para 3673 mecanismos implantados. Se observó una tendencia a un mayor éxito de la intervención según avanzaba el año de publicación. (*Estudios de tratamiento 1a*)

Se localizaron dos ECA de buena calidad que se publicaron con posterioridad y en los que se describió la tasa de éxito del procedimiento de implante. Estas estuvieron en concordancia con los resultados anteriormente descritos y fueron del 91% en Abraham WT 2004 y del 95% en Cleland JGF 2005. (*Estudios de tratamiento 1b*)

*Un total de 10 ensayos informaron 13 muertes en 3113 pacientes. Asumiendo que los ensayos que no citaron específicamente mortalidad para este periodo presentaban mortalidad nula, el resultado fue idéntico para un total de 16 ensayos. El mecanismo se implantó con éxito en un 89,9% de los casos (16 ensayos y 3475 implantes), y el año de la publicación se asoció a una tendencia a mejores resultados. Los acontecimientos relacionados con el cable en ventrículo izquierdo durante el periodo peri-implante fueron del 6% (8 ensayos); asumiendo cero acontecimientos para los ensayos que no lo reportaron específicamente, el riesgo estimado fue del 3,9%. Los problemas más relevantes relacionados con el procedimiento del implante o las herramientas incluyeron la rotura del cable, captación inapropiada, estimulación extra-cardíaca. Los acontecimientos incluidos en esta categoría no fueron uniformemente relatados por lo que no fue posible realizar sub-categorías.*

**Tabla 3 Riesgos peri-implante**

Número de estudios	n / N (sucesos / pacientes)	Riesgo, (IC 95%)
<b>Muertes peri-implante</b>		
10	13 / 3113	0,4% (0,2 a 0,7)
<b>Éxito del implante</b>		
16	3124 / 3475	89,9% (88,8 a 90,9)
<b>Relacionados con el cable de ventrículo izquierdo</b>		
8	80 / 1339	6,0% (4,7 a 7,2)
<b>Relacionados con el mecanismo y la batería</b>		
5	15 / 1582	0,9 (0,6 a 1,6)
<b>Relacionados con el procedimiento del implante o las herramientas</b>		
8	115 / 1807	6,4 (5,3 a 7,6)
<b>Relacionados con la función cardíaca</b>		
4	13 / 1031	1,3 (0,7, a 2,2)

Tabla 4 Riesgos Post-implante

Número de estudios	n / N (sucesos / pacientes)	Riesgo, (IC 95%)
<b>Mal función mecánica</b>		
9	82 / 1297	6,7% (5,4 a 8,2)
<b>Posición anómala del cable</b>		
13	163 / 1907	8,5% (7,4 a 9,9)
<b>Infección</b>		
6	17 / 1224	1,4% (0,8 a 2,3)
<b>Arritmias relacionadas con la TRC</b>		
5	9 / 523	1,7 (0,8 a 3,4)
<b>Dolor</b>		
2	4 / 64	6,3 (2,0 a 16,0)

Con un seguimiento medio de 6 meses, el riesgo de mal función mecánica del mecanismo fue del 6,7%. Asumiendo un riesgo cero en los ensayos que no mencionaron específicamente este acontecimiento, el riesgo fue del 4,4%. El riesgo de infección, mayoritariamente del receptáculo del mecanismo, fue de 1,4%; asumiendo un riesgo cero en los ensayos que no reportaron específicamente este acontecimiento, el riesgo solo fue del 0,9%.

#### > Actualización de la información de seguridad

Con posterioridad al informe de evaluación de tecnologías de McAlister FA 2004 han sido publicados cuatro grandes ECA, dos de buena calidad y dos de calidad moderada, que incluyeron una exposición de los acontecimientos adversos (Abraham WT 2004, Doshi RN 2005, Brignole M 2005 y Cleland JGF 2005). Se aleatorizaron 1207 pacientes, 797 de los cuales recibieron TRC. (*Estudios de tratamiento 1b*)

En Abraham WT 2004 de buena calidad, el mecanismo fue implantado con éxito en 191 casos de 210 intentos (91%). En el periodo peri-implante se registraron complicaciones en 46 pacientes (22%). Hubo 19 complicaciones relacionadas con el cable en ventrículo izquierdo (9%) -3 disecciones del seno coronario, 3 perforaciones cardíacas y 5 posiciones anómalas-; tras el implante se registró una muerte (0,5%). En el periodo post-implante un 10% tuvieron complicaciones relacionadas con el cable en ventrículo izquierdo: 11 posiciones anómalas, 1 perforación cardíaca, 3 estimulaciones diafragmáticas y 4 elevaciones del umbral de estimulación.

En Brignole M 2005, de calidad moderada, un total de 56 pacientes recibieron con éxito un marcapasos. La incidencia de acontecimientos adversos durante el periodo de marcapasos biventricular o en ventrículo izquierdo (6 / 56) fue idéntica al periodo de marcapasos en ventrículo derecho, ambos periodos fueron de 6 meses de duración.

En Doshi RN 2005 de calidad moderada, un total de 252 pacientes fueron aleatorizados a recibir TRC (146) o bien marcapasos en ventrículo derecho (106), con un seguimiento medio de seguridad de 21 y 24 meses respectivamente. En el grupo TRC el mecanismo fue implantado con éxito en el 86% de los casos. Entre los pacientes con TRC hubo un total de 21 complicaciones (14%): 5 posiciones anómalas del cable VI, 2 posiciones anómalas del cable VD, 4 elevaciones del umbral de estimulación, 4 estimulaciones diafragmáticas, 2 perforaciones del seno coronario, 2 perforaciones del ventrículo derecho,

una sobre-estimulación, un pneumotórax y un taponamiento cardíaco. Entre ellas 16 (11%) pueden ser consideradas en relación con el cable en ventrículo izquierdo.

En Cleland JGF 2005 de buena calidad, un total de 813 pacientes fueron aleatorizados a recibir TRC (409) o tratamiento médico convencional (404) con un seguimiento medio de 29 meses. En el grupo TRC el mecanismo fue implantado con éxito en 390 casos de 409 (95%). Los acontecimientos adversos más frecuentes en el grupo TRC fueron relacionados con el mecanismo: desplazamiento o posición anómala del cable VI (24 casos, 6,1%), disección del seno coronario (6 casos, 1,5%), erosiones del receptáculo (8 casos, 2%), pneumotórax (6 casos, 1,5%), infección (3 casos, 0,8%) de los mecanismos que fueron implantados con éxito.

## | Conclusiones |

- ***Eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.***

La terapia de resincronización cardiaca (TRC) añadida al tratamiento médico convencional reduce la mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática. El beneficio es extensivo a aquellos pacientes en clase funcional de la *New York Heart Association*, NYHA II a IV y se hace aparente a los tres primeros meses de tratamiento (Calidad alta). El beneficio se debe sobre todo a la disminución de la mortalidad debido a la progresión de la insuficiencia cardiaca (Calidad alta).

La asociación de TRC con un desfibrilador implantable no altera el beneficio (Calidad alta).

Hay controversia en lo que se refiere a las muertes súbitas dado que en los estudios científicos disponibles hay efectos en dirección opuesta para esta variable (Calidad alta).

- ***Eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción del riesgo de hospitalización por progresión de la insuficiencia cardiaca.***

La TRC reduce el riesgo de hospitalización causado por la progresión de la insuficiencia cardiaca, siendo el beneficio mayor entre aquellos pacientes en clase funcional NYHA III / IV (Calidad moderada).

- ***Eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en el control de los parámetros clínicos.***

Para los parámetros clínicos que evalúan la capacidad de esfuerzo de los pacientes con insuficiencia cardiaca, la TRC se asocia a un aumento de la distancia recorrida a los seis minutos (Calidad moderada) y a un aumento del pico de captación de oxígeno (Calidad moderada).

A los tres meses la TRC añadida al tratamiento médico convencional mejora la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca, este beneficio es superior en los pacientes con TRC sin desfibrilador implantable (Calidad alta). La TRC ofrece un beneficio adicional al tratamiento médico convencional y reduce los síntomas de los pacientes con insuficiencia cardiaca (Calidad alta).

La evidencia disponible y la magnitud del beneficio no son suficientes para confirmar una posible relevancia clínica de los resultados.

- ***Eficacia de la terapia de resincronización cardiaca en la reducción del riesgo de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca.***

La TRC aumenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Calidad alta) y mejora otros parámetros ecocardiográficos como el índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo o el retraso de conducción intraventricular (Calidad moderada). La TRC reduce la duración del intervalo QRS (Calidad moderada).

- **Seguridad y los riesgos de la terapia de resincronización cardíaca.**

La TRC es un tratamiento seguro y bien tolerado. La mortalidad tras el implante y hasta el momento del alta hospitalaria es baja (inferior a 1%) a pesar de tratarse de pacientes con riesgo quirúrgico. Tras el alta hospitalaria el riesgo de infección es también relativamente bajo (aproximadamente un 1%). Uno de cada diez marcapasos biventricular no puede ser implantado con éxito (Calidad alta).

La mayoría de las complicaciones graves son consecuencia de la introducción del cable en el ventrículo izquierdo e incluyen la posición anómala del cable, perforación del seno coronario, perforación cardíaca, entre otras (Calidad alta).

## | Áreas de investigación futura |

Podría contribuir a la disminución de lagunas de conocimiento lo siguiente:

- Desarrollar ensayos clínicos de calidad y con un seguimiento a largo plazo para determinar qué pacientes pueden beneficiarse de la implantación de un marcapasos biventricular.
- Evaluar la eficacia de la TRC en determinados grupos de pacientes (con insuficiencia cardiaca de causa isquémica, en clase funcional NYHA IV, sin alteración de la conducción intraventricular, con fibrilación auricular, con cardiomiopatía hipertrófica).
- Evaluar la eficacia de la TRC para la prevención de los síntomas en pacientes con insuficiencia cardiaca incipiente.
- Establecer la utilidad de la ecocardiografía en la individualización de las indicaciones y la programación de la TRC.
- Establecer la efectividad de la TRC. Para ello los ensayos clínicos deben plantear la aleatorización previa a la implantación de la TRC y realizar un análisis estricto por intención de tratar.
- Desarrollar nuevos materiales especialmente para la cateterización del seno coronario para reducir los fracasos y minimizar las complicaciones asociadas a su uso.
- Evaluar el coste-efectividad de la TRC en nuestro ámbito.



## | Referencias |

**Abraham WT**, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346(24):1845-53.

**Abraham WT**, Young JB, Leon AR et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110(18):2864-8.

**Adams Jr KF**, Lindenfeld J, Arnold JMO et al. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *Journal of Cardiac Failure*. Vol. 12 2006; (1):10-38.

**Arnold JMO**, Liu P, Demers C et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management. *Canadian Journal of Cardiology*. Vol. 22 2006; (1):23-45.

**Auricchio A**, Stellbrink C, Sack S et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12):2026-33.

**Bradley DJ**, Bradley EA, Baughman KL et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289(6):730-40.

**Brignole M**, Gammage M, Puggioni E et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26(7):712-22.

**Bristow MR**, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2140-50.

**Brophy J**, Costa V. The use of biventricular pacemakers at the McGill University Health Centre. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) 2004; 53.

**Brotons C**, Moral I, Ribera A, et al. [Trends of morbidity and mortality in chronic heart failure in Catalonia]. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51(12):972-6.

**Cazeau S**, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344(12):873-80.

**Cleland JG**, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1(3):229-41.

**Cleland JG**, Oakley CM. Vascular tone in heart failure: the neuroendocrine-therapeutic interface. *Br Heart J* 1991; 66(4):264-7.

**Cleland JGF**, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(15):1359-49.

**Cleland JG**, Daubert JC, Erdmann E et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure. *Eur Heart J* 2006.

**Cook P**, Davies JG, Leatham A. External electric stimulator for treatment of ventricular standstill. *Lancet* 1956; 271(6954):1185-9.

**Cortina A**, Reguero J, Segovia E et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol* 2001; 87(12):1417-9.

**Daubert JC**, Ritter P, Le Breton H et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(1 Pt 2):239-45.

**Doshi RN**, Daoud EG, Fellows C et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(11):1160-5.

**Ellery S**, Williams L, Frenneaux M. Role of resynchronisation therapy and implantable cardioverter defibrillators in heart failure. *Postgrad Med J* 2006; 82(963):16-23.

**Francis GS**, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82(5):1724-9.

**Freemantle N**, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JG. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006.

**Garrigue S**, Bordachar P, Reuter S et al. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: prospective haemodynamic study. *Heart* 2002; 87(6):529-34.

**Gasparini M**, Bocchiardo M, Lunati M et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006; 152(1):155.e1-7.

**Guyatt G**, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.

**Hayes DL**, Furman S. Cardiac pacing: How it started, where we are, where we are going. *Heart Rhythm* 2004; 1(5supp):115c-26c.

**Higgins SL**, Hummel JD, Niazi IK et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(8):1454-9.

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

**Hunt SA**, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*. Vol. 112 2005; (12):1825-52.

**Kindermann M**, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(10):1927-37.

**Leclercq C**, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23(22):1780-7.

**Levy D**, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275(20):1557-62.

**Lidwill MC**. Cardiac disease in relation to anaesthesia. Proceedings of the Third Session, Australasian Medical Congress (British Medical Association) Sydney, Australia, September 2-7, 1929. Pp. 160.

**Leatham A**, Cook P, Davies JG. External electric stimulator for treatment of ventricular standstill. *Lancet* 1956;2:1185-9.

**Linde C**, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(1):111-8.

**Mancia G**, Seravalle G, Giannattasio C et al. Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69(18):17G-22G; discussion 22G-23G.

**Martinelli Filho M**, Pedrosa AA, Costa R et al. Biventricular pacing improves clinical behavior and reduces prevalence of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78(1):110-3.

**Marmorstein M**. Contribution a l'etude des excitations électriques localisées sur le coeur en rapport avec la topographie de l'innervation du coeur chez le chien. *J Physiol Path* 1927;25:617-625

**McAlister F**, Ezekowitz J, Wiebe N et al. Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure (Provisional record). 2004; 60.

**McAlister FA**, Ezekowitz JA, Wiebe N et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141(5):381-90.

**McMurray J**, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993; 14(9):1158-62.

**Moher D**, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

**Montori VM**, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB, et al. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005;330:68.

**Murdoch DR**, Love MP, Robb SD et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998; 19(12):1829-35.

**Nathan DA**, Center S, Wu CY et al. An implantable synchronous pacemaker for the long term correction of complete heart block. *Circulation* 1963;27:682-5.

**National Institute of Clinical Excellence**. Chronic heart failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London NICE, 2003.

**Ontario Ministry of Health and Long-Term Care**. Biventricular pacemaker. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS) 2003; 43.

**Salukhe TV**, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync DAI, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol* 2004; 93(2-3):101-3.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** SIGN 50: a guidelines developers' handbook. Edinburgh: SIGN; May 2004

**Swedberg K,** Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82(5):1730-6.

**Swedberg K,** Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005 Jun;26(11):1115-40.

**Tang AS,** Ross H, Simpson CS et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society position paper on implantable cardioverter defibrillator use in Canada. *Can J Cardiol* 2005; 21 Suppl A: 11-8.

**Young JB,** Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE DAI Trial. *JAMA* 2003; 289(20):2685-94.

**Zoll PM.** Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med* 1952; 247(20):768-71.

## | Anexos |

### Anexo I Clasificación de la *New York Heart Association (NYHA)*

#### Clasificación de la *New York Heart Association (NYHA)*

- Clase I:** No hay limitación de la actividad física: el ejercicio habitual no provoca fatiga, disnea o palpitaciones.
- Clase II:** Ligera limitación de la actividad física: confortable en reposo pero el ejercicio habitual causa fatiga, disnea o palpitaciones.
- Clase III:** Notable limitación de la actividad física: confortable en reposo pero la actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual y causa síntomas.
- Clase IV:** Incapaz de realizar cualquier actividad física sin disconfort. Hay síntomas de insuficiencia cardiaca en reposo y aumentan por cualquier actividad física.

### Anexo II Estrategia de búsqueda

#### > Biblioteca Cochrane 2006, número 1

#1 biventricular[tw] AND pacemaker\*[tw]

#2 biventricular[tw] AND pacing[tw]

#3 BiV pacing[tw]

#4 cardiac pacing system[tw]

#5 cardiac resynchronization therap\*[tw]

#6 resynchronization therap\*[tw]

#7 CRT[tw] AND heart failure[tw]

#8 biventricular resynchronization[tw]

#9 InSync[tiab]

#10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9

#11 (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]))

#12 10 and 11

---

> **CENTRAL, CDSR, DARE, HTA, NHS EED**

---

Se consideró la misma estrategia de búsqueda

---

> **Base de datos de Medline**

---

Se consideró la misma estrategia de búsqueda

---

> **Base de datos de EMBASE**

---

- #1 (biventricular and pacemaker\$.mp.
- #2 (biventricular and pacing).mp.
- #3 BiV pacing.mp.
- #4 cardiac pacing system.mp.
- #5 cardiac resynchronization therap\$.mp.
- #6 resynchronization therap\$.mp.
- #7 (CRT and heart failure).mp.
- #8 biventricular resynchronization.mp.
- #9 InSync.ti,ab.
- #10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
- #11 (clin\$ adj trial\$.mp.
- #12 ((DOUBL\$ or TREBL\$ or TRIPL\$) adj (BLIND\$ or MASK\$)).mp.
- #13 randomi\$.mp.
- #14 (RANDOM\$ adj (ALLOCAT\$ or ASSIGN\$)).mp.
- #15 CROSSOVER.mp.
- #16 11 or 12 or 13 or 14 or 15
- #17 Randomized Controlled Trial/
- #18 Double Blind Procedure/
- #19 Crossover Procedure/
- #20 Single Blind Procedure/
- #21 Randomization/
- #22 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
- #23 10 and 22

### Anexo III Niveles de evidencia y grados de recomendación

La clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford establece cinco niveles de evidencia (1 a 5) y 4 grados de recomendación (de A a D). Los niveles de evidencia han sido valorados y consensuados por el grupo de autores, con aportaciones a posteriori del grupo de revisores de la guía. El grado de recomendación A, el más alto, el cual es extremadamente recomendable, se corresponde con estudios de nivel 1. El grado de recomendación B, entendiéndolo como una recomendación favorable, se corresponde con estudios de nivel 2 o 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1. El grado de recomendación C, entendiéndolo como una recomendación favorable pero de forma no conclusiva, se corresponde con estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3. El grado de recomendación D, el cual ni recomienda ni desaprueba la intervención a realizar, se corresponde con estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes o inconsistentes de cualquier nivel. Si a la hora de evaluar las evidencias existe la dificultad de aplicar los resultados a nuestro medio se pueden utilizar las “extrapolaciones”. Esta técnica supone siempre un descenso de nivel de evidencia, y se puede llevar a cabo cuando el estudio del cual surge la evidencia presenta diferencias clínicamente importantes, pero existe cierta plausibilidad biológica con respecto a nuestro escenario clínico.

La evaluación de la calidad global de la evidencia para cada variable de resultado importante ha sido llevado a cabo teniendo en cuenta tanto el diseño de los estudios, la validez interna, la evaluación de si la evidencia es directa o indirecta, la consistencia y la precisión de los resultados así como otros factores como el posible sesgo de publicación. La clasificación de la calidad evidencia ha sido categorizada como calidad alta, media o baja. La calidad alta corresponde a un nivel de confianza alta de que el estimador del efecto es el correcto y a una probabilidad baja de que resultados posteriores no modifiquen este estimador. La calidad baja corresponde a un nivel de confianza bajo de que el estimador del efecto es el correcto y a una probabilidad alta de que resultados posteriores no modifiquen este estimador. La calidad moderada corresponde a una situación intermedia de incertidumbre en el estimador disponible y de confianza en su solidez.

#### > Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	RS de ECA, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Estudio de cohortes individual y ECA de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos
	3 a	RS de estudios de caso-control, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3 b	Estudios de caso-control individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y caso-control de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

RS = Revisión sistemática de la literatura, ECA = Ensayo clínico con asignación aleatoria

**Anexo IV Tablas descriptivas de los informes de evaluación de tecnología**

Revisión	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Tipo de intervenciones evaluadas:</b>  Marcapasos biventriculares (TRC)	<b>Criterios de inclusión:</b>  Revisiones sistemáticas, EC aleatorizados, EC no aleatorizados, estudios de cohortes con más de 20 pacientes, estudios de coste-eficacia que reportaran datos primarios de eficacia o coste-eficacia, o análisis de datos primarios mantenidos en bases de datos. Publicado en inglés de Septiembre 2002 a Mayo 2005.	<b>Principales:</b>	En general existe evidencia que los marcapasos biventriculares son eficaces en mejorar la mortalidad, calidad de vida y el estado funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca en estado funcional de la NYHA III-IV, una fracción de eyección inferior o igual a 0.35 y un intervalo QRS superior a 120 ms, que sean refractarios al tratamiento médico.  Por lo que se refiere a los marcapasos biventriculares, el grado de recomendación es moderado aunque hay incertidumbre por lo que se refiere al amplio rango de valores de los estimadores de coste-eficacia, además de la prevalencia estimada en Ontario. La calidad de la evidencia es moderada-alta (hay limitaciones metodológicas, los grandes EC aleatorizados fueron no ciegos)
Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (Medical Advisory Secretariat)/2005			Mejora en la clase funcional NYHA Mejora de la función ventricular izquierda Efectos adversos Calidad de vida Datos económicos	
<b>Tema de la revisión:</b>		<b>Criterios de exclusión</b>		El grado de recomendación para la combinación de un marcapasos biventricular y desfibrilador es débil. Hay riesgo / incertidumbre en términos de estimación de la prevalencia en Ontario, el elevado coste y el impacto presupuestario. Hay comparaciones indirectas de baja calidad de la eficacia de los marcapasos biventriculares con la combinación de marcapasos ventricular y desfibrilador.
Efectividad, seguridad y coste-efectividad de los marcapasos biventriculares en pacientes con insuficiencia cardiaca severa refractarios a tratamiento médico óptimo y que presentan disincronía ventricular definida como un intervalo QRS largo.		Publicaciones de estudios duplicados, artículos publicados en idiomas diferentes al idioma inglés, revisiones no sistemáticas, cartas, editoriales, estudios en animales o in-vitro, casos clínicos, estudios que no examinen las variables de interés.		
<b>Financiación:</b>		<b>Nº de estudios incluidos:</b>		La recomendación para los marcapasos biventriculares es mayor que la combinación de marcapasos ventricular y desfibrilador en los pacientes con insuficiencia cardiaca en estado funcional de la NYHA III-IV, una fracción de eyección inferior o igual a 0.35 y un intervalo QRS igual o superior a 120 ms, que sean refractarios al tratamiento médico.
Ontario Health Technology Advisory Committee		Se consideraron para su inclusión los informes de 2 agencias de evaluación de tecnología, 2 EC aleatorizados publicados con posterioridad al informe de la AHRQ (CARE-HF y COMPANION) y 3 ensayos clínicos aleatorizados.		
<b>Diseño:</b>				<b>Comentarios de los revisores</b>
Revisión global de la evidencia basada en estudios de cohortes, EC aleatorizados, EC no aleatorizados y revisiones sistemáticas.				Recoge las recomendaciones de 3 guías de práctica clínica (Canadiense, Americana y Europea) además de las recomendaciones de una conferencia de consenso (Canadiense). El informe resume las conclusiones del anterior informe (2003) del cual es una actualización.
<b>Valoración de la validez interna (++)</b>				
++ Valoración de calidad de la Agencia: a través de GRADE.				

Revisión	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b> Brophy/2004	<b>Tipo de intervenciones evaluadas:</b>  Marcapasos biventriculares (TRC)  Marcapasos biventriculares con desfibrilador (TRC+DAI)	<b>Criterios de inclusión:</b>  Resultados de la búsqueda en Medline, Pubmed, Cochrane, agencias de evaluación de tecnología y páginas web, para los términos de "biventricular pacing", "biventricular pacemaker", "resynchronization", "pacing" y "heart failure".	<b>Principales:</b>  Mortalidad Re-ingresos Seguridad Implantaciones fallidas Análisis de costes	Basándose en la falta de beneficios claros en mortalidad, el impacto marginal sobre calidad de vida, la falta de estudios con un seguimiento más largo y los considerables costes, no recomienda el uso rutinario de marcapasos biventriculares con desfibrilador en el MUHC.
<b>Tema de la revisión:</b>  Eficacia, seguridad y análisis de costes de los marcapasos biventriculares con o sin los desfibriladores en los pacientes con insuficiencia cardiaca.			<b>Secundarias</b>  Clase funcional NYHA Calidad de vida Test distancia recorrida a los 6 min. Trasplante cardíaco	
<b>Financiación:</b>  Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC)		<b>Criterios de exclusión</b>  No se establecen límites en las fechas de publicación ni idioma.	<b>Resultados</b>  Mortalidad (6 meses): pooled data TRC vs control: no diferencias (OR 0.91, IC 95% 0.61 a 1.34) TRC+DAI vs DAI: no diferencias (OR 0.78, IC 95% 0.45 a 1.35) Mortalidad (1año):estudios individuales TRC+DAI vs control: reducción del 36% (HR 0.64, IC 95% 0.48 a 0.86) TRC+DAI vs TRC: reducción significativa del 24% (HR 0.76, IC 95% 0.56 a 0.96) (serie de casos) Hospitalizaciones por IC (6 meses): pooled data TRC vs control: reducción del 57% (HR 0.43, IC 95% 0.26 a 0.75) TRC+DAI vs DAI: no diferencias (HR 0.79, IC 95% 0.62 a 1.26)	<b>Comentarios de los revisores</b>
<b>Diseño:</b>  Revisión global de la evidencia basada en EC aleatorizados, EC no aleatorizados, meta-análisis, guías de práctica clínica, conferencias de consenso e informes de agencias de evaluación de tecnología.  Meta-análisis de los principales EC aleatorizados.		<b>Nº de estudios incluidos:</b>  Las conclusiones se basan en 6 EC aleatorizados (Mustic, Mustic-AF, Miracle, Higgins et al, Miracle-DAI, Companion).	<b>Seguridad:</b>  Complicaciones intra-operatorias más frecuentes: malposición electrodo, disección / perforación seno coronario. Complicaciones post-operatorias: arritmias, empeoramiento IC, hipotensión, malposición electrodo, infección electrodo / dispositivo. Implantes fallidos: Se recogen porcentajes variables entre el 8 y 12 % Costes: no se aconseja la sustitución de TRC por TRC+DAI. En general se demuestra una mejora en calidad de vida, clase funcional y test 6 min (a los 3 a 6 meses) en pacientes con TRC (con y sin DAI) frente control o marcapasos univentricular. Un análisis post-hoc (34 pacientes) demostró que a los 6 meses el 82% de los pacientes NYHA I-II fueron retirados de las listas de trasplante cardíaco.	
<b>Valoración de la validez interna (++)/+-)</b>  (++)/+-) -				

**Anexo V Tablas descriptivas de las revisiones sistemáticas**

Revisión sistemática	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b> Freemantle/2006	<b>Grupos de comparación:</b> Terapia de resincronización cardiaca(*) (con o sin desfibrilador implantable) vs control	<b>Criterios de inclusión:</b> Ensayos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes con fallo cardíaco y disfunción ventricular izquierda, con ensanchamiento del intervalo QRS como riesgo de disincronización cardiaca.	<b>Principales:</b> Mortalidad (cualquier causa)	<p>La terapia de resincronización cardiaca reduce de forma consistente la mortalidad de cualquier causa, lo que sugiere que la tendencia no significativa encontrada en otros ensayos (excepto e CARE-HF) fue debida a una falta de poder estadístico más que a una falta de efecto.</p> <p>También se demuestra una mejora significativa en variables no-fatales.</p> <p>El número de pacientes a tratar con terapia de resincronización cardiaca a lo largo de 2.5 años para evitar una muerte es de 11.</p> <p>Se sugiere que los marcapasos biventriculares junto a desfibriladores puede tener una tendencia no tan favorable.</p> <p>Con todo ello se sugiere que la terapia de resincronización cardiaca debe formar parte del manejo rutinario de los pacientes con disfunción ventricular izquierda severa y evidencia de disincronía cardiaca que siguen con sintomatología a pesar de tratamiento farmacológico estándar.</p>
<b>País:</b> UK	<b>Tipo de intervención:</b> (*) Marcapasos biventriculares (tricamerales o bicamerales) (TRC) Control (Tratamiento médico convencional) Todos los pacientes reciben tratamiento médico. Los marcapasos tricamerales (atrio y dos ventrículos) en los pacientes en ritmo sinusal y los marcapasos bicamerales (dos ventrículos) en los pacientes con fibrilación cardiaca. Duración del seguimiento: 3 meses: 4 EC 6 meses: 2 EC 12 meses: 1 EC 24.6 meses: 1 EC	<b>Criterios de exclusión</b> No se especifica, similares a McAlister/2004	<b>Secundarias:</b> Calidad de vida Hospitalización por empeoramiento fallo cardíaco Éxito implante marcapasos	
<b>Tema de la revisión:</b> Tratamiento de resincronización cardiaca.		<b>Nº de pacientes:</b> 3380 pacientes		<p><b>Resultados</b></p> <p>Mortalidad (8EC) Reducción para TRC (OR 0.72, 95% IC 95% 0.59 a 0.88) Hospitalización (7EC) Reducción en grupo TRC (OR 0.55, 95% IC 95% 0.44 a 0.68) Calidad de vida Aunque hubo heterogeneidad, los resultados son consistentes con una mejora significativa en las puntuaciones de los test de calidad de vida (a los 3 meses cuando fue posible). Éxito implante marcapasos Rango 86% a 95%</p>
<b>Financiación:</b> Pública		<b>Edad:</b> Adultos		
<b>Diseño:</b> Revisión sistemática y meta-análisis		<b>Sexo:</b>		
<b>Valoración de la validez interna (+/+/-)</b> ++		<b>Nº de EC incluidos:</b> 8 EC		
			<b>Comentarios de los revisores</b>	

Revisión sistemática	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Grupos de comparación:</b> Terapia de resincronización cardiaca(*) (con o sin desfibrilador implantable) vs control	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b>	La terapia de resincronización cardiaca reduce la mortalidad de cualquier causa. En los ensayos incluidos (excepto uno: MUSTIC), se observa una tendencia no significativa a la disminución en esta variable, el meta-análisis de estos resultados muestra que la terapia de resincronización cardiaca puede reducir la mortalidad en un grupo seleccionado de pacientes con fallo cardíaco y bloqueo de rama derecha. La mayoría de los estudios eran abiertos por los que la mortalidad resulta una variable dura que no se afecta por el diseño abierto o ciego de los estudios.
Salukhe/2004		Ensayos clínicos COMPANION, CONTAK-CD, InSync DAI, MIRACLE, MUSTIC.	Mortalidad (cualquier causa)	
<b>País:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>Secundarias:</b>	
	(*) Marcapasos biventriculares (TRC) Control Todos los pacientes reciben tratamiento médico.	Sólo se incluyen los ensayos arriba mencionados	No se analizan	
<b>Tema de la revisión:</b>	<b>Duración del seguimiento:</b> 3 a 6 meses: 4 EC 12 meses: 1 EC	<b>Nº de pacientes:</b>		
Tratamiento de resincronización cardiaca.		2559 pacientes		
<b>Financiación:</b>		<b>Edad:</b>		
Pública		Adultos		
<b>Diseño:</b>		<b>Sexo:</b>		
Meta-análisis				
<b>Valoración de la validez interna (++)/+-)</b>		<b>Nº de EC incluidos:</b>		
-		5 EC		
		<b>Resultados</b>		<b>Comentarios de los revisores</b>
		Mortalidad Efecto marcado favorable a TRC (OR 0.74, IC 95% 0.66 a 0.97)		Se trata de una editorial que aprovecha los resultados preliminares publicados del estudio COMPANION para metaanalizar los resultados de mortalidad por cualquier causa. Se limita solo a 5 grandes ensayos clínicos sin especificar los criterios, por ejemplo la exclusión del estudio MUSTIC en pacientes con fibrilación auricular. No se especifica si analizan la heterogeneidad de los estudios. Los resultados de los estudios InSync-DAI y CONTAK CD provienen de documentación de la FDA y no de la publicación original. Aunque todos los ensayos seleccionados los pacientes estaban tratados con tratamiento médico en todos los grupos, esto no se especifica en el artículo.

Revisión sistemática	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b> McAlister et al. 2004	<b>Grupos de comparación:</b> Terapia de resincronización cardiaca(*) (con o sin desfibrilador implantable) vs control (**)	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b> Mortalidad (cualquier causa) Hospitalizaciones por IC	En pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca, la TRC reduce la mortalidad y las hospitalizaciones por IC así como mejora el estado funcional y hemodinámico.  Los beneficios de la TRC son similares con o sin desfibrilador implantable. Los pacientes con indicación para ambos deben administrarse los dos sistemas.  El uso de medicación como beta-bloqueantes o digoxina no altera los beneficios de la TRC.  Los beneficios en la supervivencia vienen dados principalmente por la reducción de la mortalidad por progresión de la IC y son aparentes a partir de los 3 meses.  Hay pocos pacientes en los estudios con bradiarritmias o fibrilación auricular por lo que la eficacia de la TRC en estos pacientes es aun desconocida.  La mortalidad peri-implantación fue menor al 1% y la infección post-implantación muy poco frecuente, aunque se sugiere requiere un seguimiento próximo de esta tecnología.
<b>País:</b> Canadá	<b>Tipo de intervenciones evaluadas:</b> (*) Marcapasos biventriculares (TRC) (**) La mayoría marcapasos en OFF Todos los pacientes reciben tratamiento médico.	<b>Eficacia:</b> EC aleatorizados y controlados en terapia de resincronización cardiaca, de > 2 semanas duración, en pacientes con IC sintomática que reportaran las variables principales de interés y confirmación que se siguieron los criterios de inclusión.	<b>Secundarias:</b> Mortalidad cardiaca, mortalidad no cardiaca, test distancia recorrida a los 6 min, estado funcional (NYHA), calidad de vida, pico consumo de oxígeno, amplitud intervalo QRS, riesgos peri-implante, riesgos peri/post implante.	
<b>Tema de la revisión:</b>	<b>Duración del seguimiento:</b>	<b>Seguridad:</b>	<b>Resultados</b>	
Eficacia, seguridad de los marcapasos biventriculares en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca avanzada.	1-12 meses	EC aleatorizados o cohortes prospectivas de > 2 semanas duración, en pacientes con IC sintomática, que reportaran las variables principales de interés. Hasta 4 Mayo 2004	<b>Mortalidad por cualquier causa:</b> Reducción en TRC: RR 0.79, IC 95% 0.66 a 0.96; NNT 24, no-heterogeneidad. <b>Mortalidad cardiaca:</b> Tendencia favorable a TRC: RR 0.84, IC 95% 0.56 a 1.21 Exceso no significativo de muertes súbitas, (sin estudio COMPANION) <b>Mortalidad por IC:</b> Tendencia favorable a TRC: RR 0.60, IC 95% 0.36 a 1.01 (significativo en análisis efectos fijos) <b>Mortalidad no cardiaca:</b> No efecto de la TRC en esta variable. <b>Hospitalizaciones por IC:</b> Tendencia favorable a TRC: RR 0.68, IC 95% 0.41 a 1.12, heterogeneidad. NYHA III-IV (RR 0.65, IC 95% 0.48 a 0.88; NNT 12). <b>Test distancia recorrida a los 6 min</b> WMD 28 m (10 a 40) favorable a TRC; NYHA III / IV: WMD 30 m (18 a 42). <b>NYHA:</b> mejora de al menos una clase en grupo TRC:RR 1.6, IC 95% 1.3 a 1.9 , Calidad de vida (Minnesota, mejora en puntos): TRC mejora 7.6 puntos (3.8 a 11.5); NYHA III-IV, mejora 8.4 puntos (5.0 a 11.7), heterogeneidad. La TRC está asociada a mejoras en el pico de consumo de oxígeno, fracción eyección y amplitud intervalo QRS. <b>Mortalidad peri-implantación:</b> Pooled risk: 0.4%, IC 0.2 a 0.7% <b>Riesgos post-implantación (6 meses):</b> Disfunción TRC 7%, malposición electrodo 9%, infección 1.4%, arritmias 2%. Éxito implante 90% (89 a 91%)	
<b>Financiación:</b>		<b>Criterios de exclusión:</b>		
Agency of Health Care Research and Quality		No se establecen límites de idioma ni tipo de publicación.		
<b>Diseño:</b>		<b>Edad:</b>		
Revisión sistemática y meta-análisis		Adultos		
<b>Valoración de la validez interna (++)/(-)</b>		<b>Nº de pacientes:</b>		
++		Eficacia: 3216 pacientes aleatorizados (2063 a TRC; 1153 control) Seguridad: 3892 pacientes aleatorizados		
		<b>Nº de estudios incluidos:</b>		
		Eficacia, 9 EC aleatorizados de eficacia de TRC (3 juntamente con desfibriladores), de un total de 1709 referencias (2 abiertos, 3 simple ciego, 3 doble ciego). Seguridad, 18 estudios (9 EC y 9 estudios prospectivos no controlados) para el estudio de seguridad de un total de 1721 referencias identificadas. Se incluyeron también 2 informes de la FDA, 2 presentaciones de resultados en conferencias internacionales y un artículo no publicado (RD-CHF)		



**Anexo VI Tablas descriptivas de los ensayos clínicos**

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Grupos de comparación:</b> Marcapasos biventricular (TRC) vs terapia convencional	<b>Criterios de inclusión:</b> NYHA III (idiopática o isquémica, en tratamiento óptimo), LVEF<35%, QRS>150 ms, LVEDD≥60 mm, ritmo sinusal.	<b>Principales:</b> Test de distancia recorrida a los 6 minutos.	La terapia de resincronización cardiaca mejora de forma significativa la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida en los pacientes con IC severa con ritmo sinusal y retraso de la conducción intraventricular que no son tributarios de recibir un desfibrilador implantable.
<b>Grupos de comparación:</b>			<b>Secundarias:</b> Calidad de vida, consumo máximo de oxígeno, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, preferencia de los pacientes (On/Off), muertes.	
Marcapasos biventriculares en pacientes con insuficiencia cardiaca y retraso de conducción intraventricular.	<b>Tipo de intervención:</b> TRC ON/OFF de forma cruzada. Todos los pacientes con tratamiento médico convencional. Simple ciego.	<b>Criterios de exclusión:</b> Miocardiopatía restrictiva o hipertrófica, sospecha de miocardiitis aguda, valvulopatía operable, síndrome coronario agudo o revascularización en los últimos 3 meses, HTA no controlada con tratamiento médico, enfermedad pulmonar obstructiva severa, esperanza de vida <1 año, indicación de desfibrilador o imposibilidad para la deambulaci3n.	Los resultados del artículo refieren el final de cada una de las fases de cruzamiento (excepto por la variable de hospitalizaciones) y todo el grupo de pacientes (recibieron todos TRC On/Off)	<b>Comentarios de los revisores</b> Aunque se exponen los resultados de la variable principal por intenci3n de tratar, las poblaciones ITT y PP no quedan claras. Dado que la variable principal solo se puede evaluar en aquellos pacientes sin p3rdida de resultados, no queda claramente especificado si se realizan imputaciones de los datos perdidos (peor resultado, etc.) Aleatorizaci3n tras el implante
<b>Financiaci3n:</b>	<b>Duraci3n del tratamiento:</b> 12 semanas cada periodo.	<b>Nº de pacientes:</b> 67 incluidos, 58 aleatorizados (29 en cada periodo)	<b>Resultados (intenci3n de tratar, toda la poblaci3n a 6 meses)</b> Test distancia recorrida en 6 minutos -metros: Significativamente superior en el grupo TRC activo (399±100 vs 326±134 , p<0.001)	
Medtronic		<b>Edad (aleatorizados):</b> 64±9 a3os	Consumo m3ximo de oxígeno -ml/kg/min: Significativamente superior en el TRC grupo activo (16.2±4.7 vs 15±4.9, p<0.029)	
<b>Dise3o:</b>	EC aleatorizado, simple ciego, cruzado.	<b>Sexo (hombres/mujeres):</b> 43 / 15	Calidad de vida (puntos Minnessota-HF): Mejores valoraciones en calidad de vida en grupo TRC activo: 29.6±21.3 vs 43.2±22.8, p<0.001 Puntuaciones superiores corresponden a peor calidad de vida (0 a 105) Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (solo primer periodo, 3 meses): 3 (TRC) vs 9 (control) p<0.05 Preferencia: 85% modo activo, 4% modo inactivo. Mortalidad (total): 5.2% (3 / 58) 3xito implante: 92%	
<b>Validez interna:</b>				
+				

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión (principales):</b>	<b>Principales:</b>	La terapia de resincronización cardiaca mejora de forma significativa, a largo término, los síntomas clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca y retraso de la conducción cardiaca.  Las diferencias a corto plazo entre los modos biventricular y univentricular son escasas si existen.
Auricchio/2002. PATH-CHF study group.	Marcapasos biventricular (TRC) vs univentricular.	NYHA III / IV(cualquier causa, con tratamiento médico óptimo > 6 meses), hospitalización por QRS≥120ms, HR≥55 bpm, ritmo sinusal, PR ≥150ms.	Consumo máximo de oxígeno.  Test de distancia recorrida a los 6 minutos.	
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión (principales):</b>	<b>Secundarias:</b>	<b>Comentarios de los revisores</b>
Marcapasos biventriculares en pacientes con insuficiencia cardiaca y retraso de conducción intraventricular.	TRC Marcapasos univentricular (control) Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	Valvulopatía operable, Infarto miocardio, indicación clínica para implantación de marcapasos o desfibrilador, cualquier otra condición que limite la capacidad de ejercicio o la esperanza de vida	Clase funcional (NYHA), calidad de vida (Minnesota-HF) y variables hemodinámicas.	
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>	<b>Resultados (final dos periodos)</b>	En el artículo se denomina terapia de resincronización cardiaca indistintamente a la instauración de marcapasos univentricular o biventricular. De forma consensuada, solo los marcapasos biventriculares se denominan TRC.  La mayoría de los marcapasos univentriculares fueron en ventrículo izquierdo (36 VI, 4 VD).  La posición de los electrodos fue monitorizada hemodinámicamente, optimizando los resultados.  La comparación principal (modo biventricular vs univentricular) para las variables consumo de oxígeno y distancia recorrida en fue negativa.  Tras el periodo de lavado (desconexión del modo marcapasos) las variables funcionales no retornaron a valores similares a los basales, principalmente la clase funcional. Siguiendo este último criterio un 34% de los pacientes no hubieran entrado en el estudio por estar en clase funcional I o II.  Sorprende la muy baja variabilidad (SD) de las variables principales y secundarias.  Aleatorización en el momento del implante
Guidant Corp.			42 incluidos 41 aleatorizados	
<b>Diseño:</b>	4 semanas por periodo 4 semanas de no tratamiento entre periodos.	<b>Edad (incluidos):</b>		
EC aleatorizado, doble ciego, cruzado.	Periodo de seguimiento a largo término de 12 meses.	60 ±7años		
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres/mujeres):</b>		
+		21 / 21		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b>	Se analiza la amplitud del intervalo QRS, clase funcional NYHA, fracción de eyección VI, prevalencia de arritmias ventriculares (Holter), hospitalizaciones.	En pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss e insuficiencia cardiaca severa, los marcapasos biventriculares mejoran significativamente la clase funcional y la fracción de eyección.
Martinelli-Filho/2002.	Marcapasos biventricular (TRC) vs marcapasos convencional (VD) (control)	Edad >18 años, cardiomiopatía irreversible, NYHA III / IV estable >2 semanas, refractaria a tratamiento médico, LVEF<30%, bloqueo de rama izquierda haz de Hiss.		
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión:</b>	<b>Resultados</b>	<b>Comentario de los revisores</b>
Eficacia clínica y funcional de los marcapasos biventriculares.	TRC Marcapasos VD (control) Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	Bloqueo AV de segundo o tercer grado, miocarditis aguda, angina inestable, enfermedad coronaria tributaria de cirugía cardiaca.	<p><b>Datos demográficos:</b> En el momento de la inclusión 7 pacientes tenían enfermedad de Chagas, 1 miocardiopatía alcohólica y 1 fibrilación auricular en el momento de la inclusión.</p> <p><b>Amplitud intervalo QRS:</b> TRC:177 ms; control: 217 ms , p=0.006</p> <p><b>Clase funcional:</b> No se comparan los grupos</p> <p><b>LVEF:</b> No se comparan los grupos</p> <p><b>Hospitalizaciones:</b> No se comparan los grupos</p>	<p>No se especifica si el estudio es abierto, simple ciego o bien doble ciego.</p> <p>En el artículo aparecen dos esquemas de cruzamiento:</p> <p>a) randomización y cruzamiento a los 6 meses.</p> <p>b) randomización, cruzamiento a los 30 días y 90 días.</p> <p>No queda claro si hay un periodo de blanqueo entre las fases de cruzamiento o en su defecto si analizan un posible efecto secuencia.</p> <p>No declaran cuales son las variables principales ni secundarias. No se realiza un cálculo formal del tamaño de la muestra.</p> <p>Solo se muestran los resultados referentes a la amplitud del QRS dado que las demás variables no aparecen comparadas entre los diferentes grupos de tratamiento en el artículo.</p>
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>		
No revelado		24		
<b>Diseño:</b>	30 a 180 días eficacia 1 año: seguridad.	<b>Edad (finalizados):</b>		
EC aleatorizado, cruzado.		55 años		
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (Hombres/ Mujeres):</b>		
-		23 / 1		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Grupos de comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b>	En reposo los marcapasos univentriculares (VI) proporcionan mejoras clínicas y hemodinámicas parecidas a la TRC. En los test de ejercicio (test de la distancia recorrida a los 6 minutos y ergonometría) la TRC confiere un mayor rendimiento.
Garrigue/2002	Marcapasos biventricular (TRC) Vs Marcapasos ventricular izquierdo (VI) (control)	NYHA III/ IV (en tratamiento a dosis máximas), LVEF<40%, QRS>140 ms, LVEDD≥60 mm, fibrilación auricular crónica y ablación del haz de Hiss.	Variables hemodinámicas.	
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>Secundarias:</b>	<b>Comentarios de los revisores</b>
Marcapasos biventriculares en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular crónica.	TRC y marcapasos ventricular izquierdo de forma cruzada.	<18 o >80 años, angina inestable < 2 meses, IAM<6 meses, angioplastia o bypass < 1 año.	Variables clínicas, test de distancia recorrida a los 6 minutos y ergonometría.  Variables obtenidas al cabo de 2 meses en cada uno de los modos de marcapasos y comparadas con los resultados basales: tras un mes de implantación de marcapasos ventricular derecho.	Se trata de un estudio a simple ciego, cruzado, en que el método de randomización no queda bien explicitado. Algunas comparaciones entre TRC y VI son indirectas a través de cambios respecto a valores basales. El tiempo de seguimiento es de 2 meses, muy escaso para variables clínicas.
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>	<b>RESULTADOS</b>	Dado el escaso tamaño de la muestra, las variables clínicas se exponen de forma descriptiva.  <b>Aleatorización tras el implante</b>
Sorin Biomédica	2 meses cada periodo.	13 pacientes	<b>Fracción eyección VI: (comparación vs basal)</b>	
<b>Diseño:</b>		<b>Edad:</b>	Incrementos significativos en TRC (5% absoluto) y en VI (4% absoluto)	
EC aleatorizado, simple ciego, cruzado.		64±12 años	<b>Test distancia recorrida en 6 minutos (N=11):</b>	
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo:</b>	No diferencias respecto la distancia recorrida (metros) (437±59 en TRC vs 428±68 en VI, p=0.88). Pacientes sintomáticos al fin del test, TRC: 64%; VI: 18%.  <b>Ergonometría:</b> Rendimiento en TRC (92±34 W) vs VI (77±23 W), P=0.03. Pico de consumo de oxígeno (ml/kg/min) (16.5±3.6 en VI vs 18.5±4.2 en TRC, p=0.11).	
-		Hombres		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b>	La terapia de resincronización cardiaca tiende a mejorar la tolerancia al ejercicio y es preferida por los pacientes con IC con fibrilación auricular crónica con retraso de la conducción intraventricular aunque no se puede recomendar, solo con los resultados de este estudio, este tipo de tratamiento en el subgrupo de pacientes estudiados.
Leclercq/2002, MUSTIC group	Marcapasos biventricular (TRC) vs Marcapasos ventricular derecho (VD) (control)	NYHA III (idiopática o isquémica, en tratamiento optimo), LVEF<35%, QRS>200 ms, LVEDD≥60 mm, fibrilación auricular persistente (>3 meses) que requiera control del ritmo, 6MWT <450m.	Test de distancia recorrida a los 6 minutos.	
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>Secundarias:</b>	<b>Comentarios de los revisores</b>
Marcapasos biventriculares en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular crónica	TRC ON y marcapasos VD ON de forma cruzada. Todos los pacientes con tratamiento médico convencional. Algunos pacientes fueron sometidos a ablación del nodo AV.	Miocardiopatía restrictiva o hipertrófica, sospecha de miocarditis aguda, valvulopatía operable, síndrome coronario agudo o revascularización en los últimos 3 meses, HTA no controlada con tratamiento médico, enfermedad pulmonar obstructiva severa, esperanza de vida <1 año, indicación de desfibrilador o imposibilidad de andar.	Calidad de vida, pico de consumo de oxígeno, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, preferencia de los pacientes, mortalidad.	Las poblaciones ITT y PP no quedan claras. Reportan los resultados de la variable principal por intención de tratar. Dado que la variable principal solo se puede evaluar en aquellos pacientes sin pérdida de resultados, no queda claramente especificado si se realizan imputaciones de los datos perdidos (peor resultado, etc.). La mortalidad está referida a partir del momento del implante del marcapasos; en los 6 meses de seguimiento la mortalidad fue del 2.3% (1 paciente). Los pacientes fueron seguidos durante 6 a 12 semanas tras implantación / ablación del nodo AV y los mismos criterios de exclusión fueron aplicados hasta el inicio de la fase cruzada, lo que justifica la alta tasa de abandonos. No queda claro el momento de la aleatorización
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>	<b>RESULTADOS (por protocolo, a los 6 meses)</b> Test distancia recorrida en 6 minutos -metros: 374±108 en TRC vs 342±103 en VD, p=0.05 Pico consumo de oxígeno-ml/kg/min: 14.9±4.2 en TRC vs 13.2±3.9 en VD, p=0.04 Calidad de vida (puntos Minessota-HF): 33.6±21 en TRC vs 37.9±21.8 en VD, p=0.11, valores superiores corresponden a peor calidad de vida (0 a 105) Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca Primer periodo: 1 TRC, 2 VD Todos los periodos (6 meses): 7% TRC, 23% VD Preferencia: 85% TRC, 10% VD. Mortalidad (total): 10.9% Éxito implante: 93%	
Medtronic	12 semanas cada periodo.	64 aleatorizados, 43 incluidos en fase cruzamiento		
<b>Diseño:</b>		<b>Edad (aleatorizados):</b>		
EC aleatorizado, simple ciego, cruzado.		65±8 años		
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres/mujeres):</b>		
-		35 / 8		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b>	La terapia de resincronización cardiaca mejora de forma significativa un gran número de variables de función cardiaca y clínicas en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada-severa e intervalo QRS alargado.
<b>Tema:</b>			<b>Secundarias:</b>	
Marcapasos biventriculares en pacientes con insuficiencia cardiaca y prolongación intervalo QRS.	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión (principales)</b>	Pico de consumo de oxígeno, tiempo de esfuerzo, hemodinámicas (fracción eyección VI, diámetro telediastólico VI), severidad regurgitación mitral, amplitud intervalo QRS, valoración subjetiva (mejora, empeoramiento, no cambio) de las tres variables principales, muerte, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, numero de días de hospitalización.	La implantación del mecanismo conlleva mayores riesgos que los mecanismos convencionales aunque el porcentaje de implantes exitosos es elevado.
	<b>Duración del tratamiento:</b>			
		TRC ON/OFF. Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	Pacientes con desfibrilador implantable, indicación / contraindicación para control del ritmo, evento isquémico cardiaco o cerebral < 3 meses, fibrilación auricular <1mes, TA >170mmHg o <80 mmHg, HR>140 bpm, creatinina >3 mg/dl, niveles de enzimas hepáticos superiores a 3 veces límite de la normalidad.	<b>Clase funcional (NYHA):</b> Más pacientes tuvieron una mejoría de 1 o más clases en el grupo TRC (68%) vs control (38%), p<0.001 <b>Calidad de vida (cambio-puntos respecto basal):</b> -18 en TRC vs -9 en control, p=0.001; descensos mayores corresponden a mejor calidad de vida. Test Minnesota <b>Test 6 minutos (cambio-metros respecto basal):</b> +39 en TRC vs +10 en control, p=0.005 <b>Tiempo esfuerzo (cambio-sec-respecto basal):</b> +81 en TRC vs +19 en control, p=0.001 <b>Valoración clínica combinada:</b> mejora 39% (control) vs 67% (TRC) <b>Pico consumo de oxígeno (ml/kg/min):</b> +11 en TRC vs +0.2 en control, p=0.009
<b>Financiación:</b>		<b>Nº de pacientes:</b>	<b>Las variables hemodinámicas y el intervalo QRS mejoraron de forma significativa en grupo TRC (p&lt;0.001). LVEF: 21.4% (control) vs 26.4% (TRC) <b>Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (eventos/pacientes):</b> 25/18 TRC vs 50/34 control (p=0.02 solo para pacientes) días hospitalización: 83 (TRC) vs 363 (control) p=0.012 <b>Mortalidad (total):</b> 6.2% <b>Éxito implante:</b> 93% Complicaciones durante implante: disección / perforación seno coronario / vena cardiaca (6%).</b>	
Medtronic		453 aleatorizados (225 control, 228 marcapasos)		Asignación de los resultados perdidos LOCF Resultados expresados como mediana. Aleatorización tras el implante
<b>Diseño:</b>		<b>Edad (aleatorizados):</b>		
EC aleatorizado, doble ciego, paralelo.		64.7 años:control 63.9 años: marcapasos		
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres/mujeres):</b>		
++		308 / 245		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b>	La terapia de resincronización cardíaca mejora la calidad de vida, estado funcional, capacidad de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada-severa e intervalo QRS alargado y arritmias malignas. Sin interferencia con la función del desfibrilador.
Young/2003. MIRACLE-DAI study group	Marcapasos biventricular con desfibrilador (TRC+DAI) Vs Desfibrilador implantable (DAI) (control)	Edad ≥ 18 años, NYHA III / IV, en tratamiento estable ≥ 1 mes, LVEF < 35%, QRS ≥ 130 ms, LVEDD ≥ 55 mm, parada cardíaca (por arritmias ventriculares)	<b>Secundarias:</b> Pico consumo de oxígeno, tiempo de esfuerzo, hemodinámicas (fracción eyección VI, diámetro telediastólico VI), severidad regurgitación mitral, amplitud intervalo QRS, valoración subjetiva (mejora, empeoramiento, no cambio).	
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión (principales)</b>		<b>Comentario de los revisores</b>
Marcapasos biventriculares y desfibrilador en pacientes con insuficiencia cardíaca.	TRC+DAI. Desfibrilador (TRC Off, grupo control) Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	Supervivencia estimada < 6 meses, 6MWT > 450 m, bradicardia que requiera marcapasos, evento isquémico cardíaco o cerebral < 3 meses, TA > 170 mmHg o < 80 mmHg, HR > 140 bpm, creatinina > 3 mg/dl, niveles de enzimas hepáticas superiores a 3 veces límite de la normalidad, arritmia sinusal crónica, cardioversión o fibrilación auricular paroxística < 1 mes.	<b>RESULTADOS (Intención de tratar)</b> <b>Clase funcional (NYHA):</b> La mediana del descenso en la clase funcional NYHA fue superior en grupo TRC-DAI (p=0.007) <b>Calidad de vida (cambio-puntos respecto basal):</b> -17 en TRC-DAI vs -11 en DAI, p=0.01; descensos mayores corresponden a mejor calidad de vida. <b>Test 6 minutos (cambio-metros respecto basal):</b> +54.5 en TRC-DAI vs +52 en DAI, p=0.32 <b>Tiempo esfuerzo (cambio-sec-respecto basal):</b> +55.5 en TRC-DAI vs -11 en DAI, p<0.001	Asignación de los resultados perdidos LOCF Resultados expresados como mediana. Aleatorización tras el implante
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>		
Medtronic	6 meses	369 aleatorizados (187 TRC-DAI; 182 DAI)	<b>Valoración clínica combinada:</b> mejora 52.4% (TRC-DAI) vs 42.9% (DAI) <b>Pico consumo de oxígeno (cambio-ml/kg/min-respecto basal):</b> +1.1 en TRC-DAI vs +0.1 en DAI, p=0.04 Tendencia a una mejora en las variables hemodinámicas (no sig), el intervalo QRS disminuyó de forma significativa en grupo TRC-DAI (p<0.001).	
<b>Diseño:</b>		<b>Edad (aleatorizados):</b>		
EC aleatorizado, doble ciego, paralelo.		66.6 años: TRC-DAI 67.6 años: DAI		
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres %):</b>	<b>Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (casos/pacientes):</b> 78/182 DAI vs 85/187 TRC-DAI. Los resultados fueron similares por los que se refiere a duración de la hospitalización, hospitalización por empeoramiento IC / muerte de cualquier causa, muerte / hospitalización por cualquier causa. <b>Mortalidad (total):</b> TRC-DAI 14/187; DAI 15/182. La supervivencia a los 6 meses no fue significativamente diferente. <b>Éxito implante:</b> (379/429): 88% Complicaciones durante implante: disección / perforación seno coronario / vena cardíaca (3.5%).	
++		142 (75.9%): TRC-DAI 141 (77.5%): DAI		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión (Principales):</b>	<b>Principales:</b>	La terapia de resincronización cardiaca mejora el estado funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca y retraso de la conducción cardíaca que tienen indicación de desfibrilador. La magnitud de la tendencia favorable no fue estadísticamente significativa por lo que se refiere a la progresión de la insuficiencia cardiaca.
Higgins/2003.	Marcapasos biventricular (TRC+DAI) vs Desfibrilador (DAI) (TRC Off), control	NYHA II a IV (tratamiento médico óptimo), indicación convencional para desfibrilador, LVEF ≤35%, QRS≥120ms, ritmo sinusal, edad > 18 años.	<b>Secundarias:</b>	
<b>Tema:</b>		<b>Criterios de exclusión (principales):</b>	Pico consumo de oxígeno, test de distancia recorrida a los 6 minutos, clase funcional (NYHA), calidad de vida (Minnesota-HF) y variables hemodinámicas por ecocardiografía.	<b>Comentarios de los revisores</b>
Seguridad y eficacia de la terapia de resincronización cardiaca combinada con un desfibrilador implantable.		Taquiarritmias auriculares, indicación convencional para marcapasos permanente.	<b>Resultados</b>	
<b>Financiación:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>	Clínica combinada: Reducción relativa del 15% (TRC+DAI:79 eventos; DAI: 94 eventos), (p=0.35). Eventos TRC+DAI: muertes: 11 (4.5%); hospitalizaciones: 32 (13.1%); taquiarritmias ventriculares: 36 (4.7%) Eventos DAI: muertes: 16 (6.5%); hospitalizaciones: 39 (15.9%); taquiarritmias ventriculares: 39 (15.9%). Test 6 minutos (cambio-metros-respecto basal): 35±7 en TRC+DAI vs 15±7 DAI, p=0.043 Pico consumo de oxígeno (cambio -ml/kg/min-respecto basal): 0.8±0.3 en TRC+DAI vs 0.0±0.3 DAI, p=0.030 Calidad de vida (cambio-puntos-respecto basal): -7±2 en TRC+DAI vs 5±2 DAI, p=0.39, descensos mayores corresponden a mejor calidad de vida. Clase funcional (NYHA, mejora, 6 meses): No hubo diferencias significativas en los cambios de la clase funcional NYHA (p=0.10) Variables hemodinámicas: TRC+DAI mejora significativamente el diámetro ventricular izquierdo (en sístole y diástole) y la fracción de eyección (cambios respecto basal). TRC+DAI: LVEF 5.1%±0.7; DAI 2.8±0.7 (p=0.020) Todas las variables estudiadas presentan diferencias estadísticamente significativas al analizar el subgrupo de pacientes en clase funcional NYHA III / IV.	El estudio inicialmente planeado como un diseño cruzado (primera fase) fue posteriormente modificado a un diseño paralelo (segunda fase) por requerimientos regulatorios, los criterios de inclusión fueron los mismos pero la variable principal cambió a una combinada clínica de progresión de la insuficiencia cardiaca. No queda explícito en el artículo pero los resultados de la primera fase de 3 meses fueron añadidos a los resultados de la fase paralela de 6 meses. (Información FDA) Los criterios de inclusión y exclusión están descritos en toda su extensión en una publicación previa: Saxon et al. Am J Cardiol 1999; 835:120D-3D. Aunque no queda explícito en el artículo (solo en el diagrama de flujo), los pacientes fueron seguidos durante 4 mese adicionales a la duración del tratamiento, en este periodo se registraron 70 muertes adicionales. Total 109 muertes en 501 implantes (ON o Off): 21.75%. Se recoge la supervivencia a 1, 2 y 3 años aunque no se especifica en el protocolo. La mejor localización para los electrodos fue monitorizada hemodinámicamente, optimizando los resultados. Tras la implantación del marcapasos, la optimización del tratamiento médico mejoró la clase funcional de los pacientes (número indeterminado NYHA I) Queda solo implícito que los pacientes asignados a grupo control (TRC Off) reciben tratamiento en modo desfibrilador implantable (DAI) Aleatorización en el momento del implante
<b>Diseño:</b>	TRC+DAI DAI Todos los pacientes reciben tratamiento médico convencional.	581 incluidos 490 aleatorizados (245 en TRC+DAI, 245 en DAI)		
Primera fase: EC aleatorizado, doble ciego, cruzado, 3 meses por periodo. Segunda fase: aleatorizado, doble ciego, paralelo, 6 meses.	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Edad (incluidos):</b> TRC+DAI: 66 ±11años DAI: 66 ±11años		
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres %):</b> TRC+DAI: 85% DAI: 83%		
+				

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b> Marcapasos biventricular con o sin desfibrilador vs control.	<b>Criterios de inclusión (principales):</b> NYHA III / IV (isquémica o no), hospitalización por IC < 1 año, LVEF ≤ 35%, QRS ≥ 120ms, ritmo sinusal, no indicación clínica para implantación de marcapasos o desfibrilador.	<b>Principales</b>	La terapia de resincronización cardiaca mejora de forma significativa la combinación de muerte / hospitalización por cualquier causa. La combinación de marcapasos biventricular y desfibrilador implantable reduce de forma significativa la mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada-severa e intervalo QRS alargado. Las dos tecnologías demuestran una mejor eficacia en pacientes con un intervalo QRS mayor.
Bristow/2004. COMPANION study group.			<b>Secundarias:</b>	
	<b>Resultados</b>	<b>Mortalidad/hospitalización, cualquier causa (12 meses):</b> Control 68% TRC: 56% (HR: 0.81; IC 95%: 0.69 a 0.96), p=0.014		
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión (principales):</b>		Las dos tecnologías demuestran una mejor eficacia en pacientes afectados de insuficiencia cardiaca de origen no isquémico, sobre todo en la variable mortalidad por cualquier causa: TRC_is: (HR: 0.72; IC 95%: 0.51 a 1.01), p=0.058 TRC_nois: (HR: 0.91; IC 95%: 0.55 a 1.49), p=0.70 TRC+DAI_is: (HR: 0.73; IC 95%: 0.52 a 1.04), p=0.082 TRC+DAI_nois: (HR: 0.50; IC 95%: 0.29 a 0.88), p=0.015
Marcapasos biventriculares (con o sin desfibrilador) en pacientes con insuficiencia cardiaca y retraso de conducción intraventricular.	Marcapasos biventricular (TRC) Marcapasos biventricular con desfibrilador (TRC+DAI) Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	Infarto miocardio o revascularización cardiaca percutánea < 60 días, TA no controlada, angina inestable, prótesis tricuspídea, esperanza de vida o trasplante cardiaco en < 6 meses.	TRC+DAI: 56% (HR: 0.80; IC 95%: 0.68 a 0.95), p=0.010 <b>Mortalidad cualquier causa (12 meses):</b> Control 19% TRC: 15% (HR: 0.76; IC 95%: 0.58 a 1.01), p=0.059 TRC+DAI: 12% (HR: 0.64; IC 95%: 0.48 a 0.86), p=0.004 <b>Hospitalización de causa cardiovascular (12 meses):</b> Control 60% TRC: 45% (HR: 0.75; IC 95%: 0.63 a 0.90), p=0.002	
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>	TRC+DAI: 44% (HR: 0.72; IC 95%: 0.60 a 0.86), p<0.001 <b>Muerte u hospitalización por fallo cardiaco (12 meses):</b> Control 45% TRC: 31% (HR: 0.66; IC 95%: 0.53 a 0.87), p=0.002 TRC+DAI: 29% (HR: 0.60; IC 95%: 0.49 a 0.75), p<0.001 <b>Clase funcional (NYHA, mejora, 6 meses):</b> Control (38%), TRC (61%) p<0.001, TRC+DAI (57%) p<0.001. <b>Calidad de vida (cambio-puntos, 6 meses):</b> Control -12, TRC -25 p<0.001, TRC+DAI -26 p<0.001; descensos mayores corresponden a mejor calidad de vida. <b>Test 6 minutos (cambio-metros6 meses):</b> Control +1, TRC +40 p<0.001, TRC+DAI +46 p<0.001 días hospitalización: 363 (control) vs 83 (TRC), p=0.012 <b>Éxito implante:</b> 87% TRC, 91% TRC+DAI <b>Complicaciones durante implante:</b> disección / perforación seno coronario / vena cardiaca (2.7%). <b>Efectos adversos:</b> moderados-severos relacionados con la implantación 10% TRC, 8% DAI (total 18%).	
Guidant Corp.	12 meses.	308 control, 617 TRC 595 TRC+DAI		<b>Comentarios de los revisores</b>  Los criterios de exclusión se reportan en un artículo anterior: Bristow et al. J Card Fail 2000;6:276-85. Al ser abierto hubo un importante número de pérdidas en el grupo control (29%), estos pacientes fueron incluidos en uno de los dos grupos de tratamiento pero las variables no fueron incluidas en el análisis, según criterio de un comité ciego. El ensayo se terminó prematuramente a recomendación de un comité independiente de eficacia y seguridad por haber llegado a su objetivo. Inicialmente estaba prevista la randomización de 2200 pacientes. Aleatorización previa al implante
<b>Diseño:</b>		<b>Edad (aleatorizados):</b>		
EC aleatorizado, abierto, 3 brazos paralelos (1:2:2)		68 años: control 67 años: TRC 66 años: TRC+DAI		
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres%):</b>		
++		69%: control 67%: TRC 67%: TRC+DAI		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b>	En pacientes con insuficiencia cardiaca leve, intervalo QRS alargado y indicación de desfibrilador, la terapia de resincronización cardiaca no mejora la capacidad de esfuerzo pero mejora la estructura cardiaca y la valoración clínica global a los 6 meses, esto sugiere que la TRC puede retrasar la progresión de la enfermedad. La mejora no significativa en variables de esfuerzo (consumo de oxígeno, tiempo de esfuerzo, test 6 minutos) es compatible con el estado funcional de los pacientes incluidos que presentan una reserva de capacidad de esfuerzo elevada.
Abraham/2004. InSync-ICDII study group	Marcapasos biventricular con desfibrilador (TRC+DAI) Vs Desfibrilador implantable. (DAI)	Edad≥18 años, NYHA II, en tratamiento estable ≥1mes, LVEF<35%, QRS≥130 ms, LVEDD≥55 mm, indicación para desfibrilador.	<b>Secundarias:</b> Tiempo de esfuerzo, clase funcional (NYHA), calidad de vida (Minnesota-HF), test de distancia recorrida a los 6 minutos, hemodinámicas (fracción eyección VI, diámetro telediastólico VI), amplitud intervalo QRS, valoración subjetiva (mejora, empeoramiento, no cambio)	
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión (principales)</b>	<b>RESULTADOS (Intención de tratar)</b>	<b>Comentario de los revisores</b> La publicación del estudio aunque de forma separada al artículo de Young et al. JAMA 2003; 289:2685-94, se trata de un solo estudio en el que se incluyó un grupo de pacientes con clase funcional NYHA II. En los informes de seguridad y eficacia de la FDA los datos se analizan conjuntamente. La variable principal en el documento de la FDA fue la compuesta por clase funcional, calidad de vida y test 6 minutos. Aleatorización tras el implante
Marcapasos biventriculares y desfibrilador en pacientes con insuficiencia cardiaca leve.	TRC+DAI DAI (TRC Off) control Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	Indicación / contraindicación para control del ritmo. Cita la publicación de Young et al. 2003 para el resto de criterios de exclusión.	<b>Consumo máximo de oxígeno (cambio-ml/kg/min-respecto basal):</b> +0.5 en TRC+DAI vs +0.2 en DAI, p=0.87 <b>Tiempo esfuerzo (cambio-sec-respecto basal):</b> +42 en TRC+DAI vs +37 en DAI, p=0.56 <b>Test 6 minutos (cambio-metrosrespecto basal):</b> +38 en TRC+DAI vs +33 en DAI, p=0.59 Diferencias estadísticamente significativas a favor de TRC+DAI en las variables hemodinámicas (ecografía) como los volúmenes telesistólico y telediastólico y la fracción de eyección VI (cambios respecto basal %). TRC+DAI: LVEF 3.8%; DAI 0.8 (p=0.020) <b>Clase funcional (NYHA):</b> La media del descenso en la clase funcional NYHA fue significativamente superior en grupo TRC+DAI (p=0.05). <b>Combinada:</b> mejora 58% (TRC+DAI) vs 36% (DAI) p=0.01. Variables como la calidad de vida o la amplitud del intervalo QRS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. <b>Éxito implante:</b> (191/210): 91% Complicaciones durante implante: disección / perforación seno coronario / vena cardiaca (1.4%). <b>Mortalidad (total):</b> 1.57% (4/191)	
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>		
Medtronic	6 meses	222 incluidos 186 aleatorizados (85 TRC+DAI; 101 DAI)		
<b>Diseño:</b>		<b>Edad (aleatorizados):</b>		
EC aleatorizado, doble ciego, paralelo.		63.0 años: TRC+DAI 63.1 años:DAI		
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres %):</b>		
++		75 (88.2%): TRC+DAI 91 (90.1%):DAI		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
Autor/año:	Comparación:	Criterios de inclusión:	Principales	En pacientes con ablación del nodo AV por fibrilación auricular, los marcapasos biventriculares mejoran significativamente la capacidad de esfuerzo (test de la distancia recorrida en 6 min) y la fracción de eyección en comparación a marcapasos VD. Los beneficios son superiores en pacientes con función sistólica deprimida o insuficiencia cardiaca sintomática. La terapia de resincronización cardiaca debe ser considerada en este grupo de pacientes. Parte de las diferencias encontradas entre ambos tipos de marcapasos son debidas a un empeoramiento en ciertas variables en los pacientes con marcapasos en VD, más que a un efecto beneficioso en el grupo que reciben marcapasos biventriculares
Doshi/2005. PAVE Study.	Marcapasos biventricular (TRC) vs Marcapaso VD	Fibrilación auricular >30 días refractaria a tratamiento médico y tributaria de ablación del nodo AV y control del ritmo, test 6 minutos <450 m, tratamiento médico estable.	Test de distancia recorrida a los 6 minutos. Calidad de vida (Minnessota)	
Tema:	Tipo de intervención:	Criterios de exclusión:	Secundarias:	Comentario de los revisores El cuestionario de calidad de vida SF-36 tiene generalmente puntuaciones de 0 a 100, aunque existen otras dependiendo de la patología (formularios normalizados), en el artículo no se especifica este aspecto. Los porcentajes de mejora del test de la distancia recorrida en 6 minutos obtenidos en ambos modos de marcapasos incluyen la mejora obtenida tras ablación del nodo AV. Análisis por protocolo, no asignación de los datos perdidos. Aleatorización previa al implante
Marcapasos biventriculares frente a marcapasos en VD en pacientes con fibrilación auricular crónica	TRC Marcapasos VD Todos los pacientes con tratamiento médico convencional y ablación del nodo AV.	NYHA IV, tributario de desfibrilador o cirugía cardiaca, prótesis valvular.	Calidad de vida (SF-36), hemodinámicas (Fracción de eyección por ecocardiografía), morbi-mortalidad.	
Financiación:	Duración del tratamiento:	Nº de pacientes:	Resultados (por protocolo)	
St. Jude Medical Inc.	6 meses Seguimiento de seguridad: VD: 24±8 meses TRC: 21±8 meses	252 aleatorizados (146 en TRC, 106 en VD) 184 finalizados (103 en TRC, 81 en VD)	<b>Test de distancia recorrida a los 6 minutos (cambios-respecto basal):</b> TRC: 82.9±94.7; VD: 61.2±90, p=0.04. Correspondientes a aumentos respecto al basal de un 31 y 24%, a los 6 meses respectivamente. Durante las 6 semanas posteriores a la ablación del nodo AV, esta variable mejoró un 26%. Diferencias sobretudo en pacientes con una peor función ventricular (LVEF≤45%), aunque las distancias recorridas en metros no se diferencian significativamente. Del mismo modo los pacientes con una clase funcional NYHA II / III, el test de los 6 minutos fue significativamente mejor en TRC que en VD. <b>Calidad de vida (SF-36):</b> No diferencias significativas <b>LVEF (%):</b> TRC: 46%±13; VD: 41%±13, p=0.04 <b>Clase funcional (NYHA)</b> TRC: 1.6±0.7; VD: 1.8±0.7 (-0.2; IC: a 0.4; 0), p<0.03 <b>Mortalidad (total seguimiento):</b> TRC: 8%; VD: 18%, p=0.16 Hubo 6/106 complicaciones peri y post-implante de marcapasos VD y 21/146 en TRC.	
Diseño:		Edad (finalizados):		
EC aleatorizado, paralelo (2:1), simple ciego.		TRC: 70±10 años VD: 67±10 años		
Validez interna:		TRC: 63 % VD: 64%		
++				

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b>	<p>La ablación del nodo AV en pacientes con fibrilación auricular mejora la calidad de vida y la capacidad de ejercicio. El control del ritmo a través de marcapasos VI o biventriculares añade un escaso beneficio en comparación a los marcapasos de VD.</p> <p>Aunque algunas variables fueron significativamente mejores en comparación a situación basal (ablación nodo AV) estos resultados carecen de significación clínica.</p> <p>Los marcapasos biventriculares consiguen una reducción de la amplitud del intervalo QRS (en comparación con marcapasos VD) indicando una mejor sincronización cardiaca. El estudio no permitió comparar directamente las variables para marcapasos biventricular frente a VI.</p> <p>No se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca.</p>
Brignole/2005. OPSITE Study investigators.	Marcapasos VI vs VD TRC vs VD	Fibrilación auricular permanente tributaria de ablación del nodo AV, fallo cardíaco refractario a tratamiento médico, función ventricular izquierda deprimida y/ o bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss tributario de marcapasos	<p>Calidad de vida (Minnessota) y test de distancia recorrida a los 6 minutos.</p> <p><b>Secundarias:</b></p> <p>Calidad de vida (Karolinska), NHYA, hemodinámicas (Eco-cardiografía), amplitud intervalo QRS.</p> <p><b>RESULTADOS (segunda fase)</b></p> <p>Análisis por protocolo, no asignación de los datos perdidos.</p> <p>La TRC mejora significativamente la calidad de vida (Karolinska) y la clase funcional. No hubo diferencias significativas en el resto de las variables.</p> <p><b>Calidad de vida (Minnessota; rango 1 a 105):</b> TRC: 24.0±19.1; VD:26.7±20.3 (-2.7; IC 95%: -6.4;+1.0), p&lt;0.08. Valores menores corresponden a mejor calidad de vida</p> <p><b>Calidad de vida (Karolinska; rango 0 a 16):</b> TRC: 3.6±2.8; VD:4.2±3.1 (-0.6; IC 95%: -1.2; 0), p&lt;0.03</p> <p>Valores menores corresponden a mejor calidad de vida</p>	
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión:</b>	<b>Comentario de los revisores</b>	
Diferentes modos de marcapasos en pacientes con fibrilación auricular crónica	Marcapasos VD Marcapasos VI Marcapasos biventricular Todos los pacientes con tratamiento médico convencional y ablación del nodo AV.	NYHA IV, enfermedad severa no cardiaca, indicación de intervención quirúrgica, IAM<3 meses, taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular, marcapasos implantado previamente.	<p>Aunque los autores especifican que el estudio es cruzado se trata de un paralelo secuencial, en que los pacientes se randomizan a recibir dos secuencias de tratamiento dependiendo del / los ventriculos que reciben control del ritmo. Las secuencias son:</p> <p>a) VD / VI / VD / BIV b) VI / VD / BIV / VD (Aleatorización tras el implante)</p> <p>El estudio de divide en dos fases principales de 6 meses de duración. La primera fase se comparan las variables para VD vs VI. La segunda fase se compra TRC vs VD. <b>Solo reportamos los resultados obtenidos en la segunda fase.</b></p> <p>La segunda fase fue inmediatamente precedida de la primera. Se realiza un análisis de efectos residuales que resulta no significativo entre la primera y la segunda fase, aunque no se descarta que el efecto pueda existir. Tampoco hay periodo de lavado entre las secuencias.</p>	
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>		<b>Clase funcional (NYHA)</b> TRC: 1.6±0.7; VD: 1.8±0.7 (-0.2; IC 95%: -0.4; 0), p<0.03
Independiente	3 meses cada modo de tratamiento (total 12 meses)	56 aleatorizados (28 en cada secuencia)		<b>Test de distancia recorrida a los 6 minutos:</b> TRC: 350±116; VD: 346±138 (+4; IC 95%: +16; -8), p<0.27
<b>Diseño:</b>		<b>Edad (todos):</b>		<b>LVEF (%):</b> TRC: 45%±13; VD: 43%±11 (+2; IC 95%: 0; +4), p<0.02
EC aleatorizado, cruzado, simple ciego.		70±8 años		<b>Amplitud intervalo QRS:</b> TRC: 156±29 ms; VD: 170±29 ms , p<0.001
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres %):</b>		<b>Mortalidad (total, 12 meses):</b> 6/56 (11%). Un análisis del subgrupo de pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss muestra una tendencia a una mejor eficacia del marcapasos biventricular
+		34 (61%)		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b>	La TRC reduce sustancialmente el riesgo de complicaciones y muerte en los pacientes con insuficiencia cardíaca moderada-severa debida a disfunción ventricular izquierda y disincronía cardíaca además de los síntomas y la calidad de vida. Estos beneficios fueron consistentes en los pacientes con etiología isquémica o no isquémica y se suman a los beneficios proporcionados por el tratamiento médico convencional.  La TRC debe ser considerada de forma rutinaria en estos pacientes.
Cleland/2005. CARE-HF study investigators.	Marcapasos biventricular (TRC) vs control	Edad ≥18 años, insuficiencia cardiaca >6 semanas, NYHA III/IV, en tratamiento estable, LVEF≤35%, QRS 120 a 149 ms, LVEDD≥30 mm, retraso mecánico intraventricular >40 MS o activación retardada de la pared posterolateral del VI.	Combinada de muerte por cualquier causa o hospitalización por evento cardiovascular mayor (no electivo).	
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión (principales)</b>	<b>Secundarias:</b>	
Marcapasos biventriculares en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática.	TRC Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	Evento cardiovascular mayor <6 semanas, indicación convencional de marcapasos o desfibrilador implantable, arritmias auriculares o requerimiento de tratamiento intravenoso de forma continua.	Muerte por cualquier causa, combinada de muerte por cualquier causa o hospitalización por progresión IC, clase funcional (NYHA), calidad de vida (Minnesota-HF y EuroQoL EQ-5D)	
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento (media):</b>	<b>Nº de pacientes:</b>	<b>RESULTADOS (Intención de tratar)</b>	<b>Comentario de los revisores</b>
Medtronic	29.4 meses	813 aleatorizados (409 TRC; 404 control)	<b>Combinada de muerte por cualquier causa o hospitalización por evento cardiovascular mayor:</b> TRC: 39%; control: 55% (HR: 0.63; IC 95%: 0.51 a 0.77), p<0.001	
<b>Diseño:</b>		<b>Edad (aleatorizados):</b>	<b>Hospitalización por evento cardiovascular mayor:</b> TRC: 31%; control: 46% (HR: 0.61; IC 95%: 0.49 a 0.77), p<0.001	
EC aleatorizado, paralelo, abierto y prospectivo.		67 años: TRC 66 años: control	<b>Muerte por cualquier causa:</b> TRC: 20%; control:30% (HR: 0.64; IC 95%: 0.48 a 0.85), p<0.002	
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres %):</b>	<b>Combinada de muerte por cualquier causa o hospitalización por progresión IC:</b> TRC: 29%; control:47% (HR: 0.54; IC 95%: 0.43 a 0.68), p<0.002	Análisis por intención de tratar  Asignación de los resultados perdidos LOCF  Resultados expresados como mediana.  Aleatorización previa al implante
++		304 (74%): TRC 293 (73%):control	<b>Hospitalización por progresión IC</b> TRC: 18%; control:33% (HR: 0.48; IC 95%: 0.36 a 0.64), p<0.001	
			<b>Clase funcional (NYHA) y calidad de vida a los 3 meses:</b> Comparado con tratamiento médico los pacientes de TRC tuvieron síntomas menos severos (control 2.1±1.0 vs. TRC 2.7±0.9, p<0.001) y mejor calidad de vida	
			<b>Mortalidad (3 meses):</b> TRC 12/409 (2.9%) vs. control 15/404 (3.7%). <b>Muertes súbitas</b> (todo el seguimiento) TRC 35% vs. Control 32%.  A los 3 y 18 meses las variables hemodinámicas mejoraron significativamente en el grupo TRC en comparación a control. LVEF (18 meses) TRC vs. control +6.9% p<0.001  Complicaciones durante implante: disección / perforación seno coronario / vena cardiaca: 10/390 (2.56%).  <b>Éxito implante:</b> (390/409): 95%	

EC	Intervención/es	Participantes	Variabes	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b>	<b>Principales:</b>	El estudio de extensión muestra que en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a disincronía cardíaca, la reducción de mortalidad tras la implantación de la TRC se mantiene en términos relativos y la magnitud del beneficio en comparación al grupo control se incrementa.
Cleland/2006. CARE-HF study investigators.	Marcapasos biventricular (TRC) vs control	Edad ≥18 años, insuficiencia cardiaca >6 semanas, NYHA III/IV, en tratamiento estable, LVEF≤35%, QRS 120 a 149 ms, LVEDD≥30 mm, retraso mecánico intraventricular >40 ms o activación retardada de la pared posterolateral del VI.	Muerte por cualquier causa, muerte por progresión de la insuficiencia cardiaca, muerte súbita	
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión (principales)</b>	<b>Resultados (Intención de tratar)</b>	<b>Comentario de los revisores</b>
Mortalidad a largo término de los marcapasos biventriculares en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática.	TRC Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	Evento cardiovascular mayor <6 semanas, indicación convencional de marcapasos o desfibrilador implantable, arritmias auriculares o requerimiento de tratamiento intravenoso de forma continua.	<b>Muerte por cualquier causa:</b> TRC: 24.7%; control:38.1% (HR: 0.60, CI 95%, 0.47 a 0.77), p<0.0001 <b>Reducción de la mortalidad por progresión de la IC:</b> HR: 0.55, CI 95%, 0.37 a 0.82; p=0.0003 <b>Reducción de las muertes súbitas:</b> HR: 0.54, CI 95%, 0.35 a 0.84; p=0.0005	Estudio de extensión del previamente publicado por el mismo autor Los beneficios de la TRC por subgrupos muestra que hay una tendencia a la reducción de la mortalidad global pero no significativa, en los pacientes más sintomáticos, NYHA IV (OR: 0,51, IC 0,24 a 1,12), con mayor regurgitación mitral (OR: 0,81, IC 0,50 a 1,30) y los pacientes con cardiomiopatía dilatada (OR: 0,70, IC 0,45 a 1,07) Asignación de los resultados perdidos LOCF Resultados expresados como mediana. Aleatorización previa al implante
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento (media):</b>	<b>Nº de pacientes:</b>		
Medtronic	37.4 meses	813 aleatorizados (409 TRC; 404 control)		
<b>Diseño:</b>		<b>Edad (aleatorizados):</b>		
EC aleatorizado, paralelo, abierto y prospectivo.		67 años: TRC 66 años:control		
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres %):</b>		
++		304 (74%): TRC 293 (73%):control		

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores	
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión (principales):</b>	<b>Principales:</b>	Los marcapasos VI mejoran la fracción de eyección al año en los pacientes con insuficiencia cardiaca, bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss y alto riesgo de muerte súbita, comparable a la mostrada por la TRC.  No se cumplió el objetivo principal de no inferioridad de del grupo marcapasos VI aunque se trató de un estudio piloto.	
Gasparini/2006. BELIEVE investigators.	Marcapasos biventricular (TRC) con desfibrilador vs Marcapasos VI con desfibrilador	Insuficiencia cardiaca NYHA II/IV, en tratamiento estable, LVEF≤35%, QRS ≥130ms, bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss, con indicaciones de DAI.	Respondedores definidos por un incremento absoluto de 5 puntos en la fracción de eyección y incremento relativo de 10% en el 6MWT a los 12 meses		
<b>Tema:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión (principales)</b>	<b>Secundarias:</b>	<b>Comentario de los revisores</b>	
Eficacia preliminar de los marcapasos biventriculares y los marcapasos VI en pacientes con insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares y bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss	TRC Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	Evento cardiovascular mayor <3 meses, arritmias auriculares en el mes anterior, expectativa de vida >6 meses.	Fracción de eyección, episodios de arritmia, hospitalizaciones y mortalidad.	No calculo formal del tamaño de la muestra (estudio piloto) Asignación por intención de tratar pero tras la implantación del marcapasos y un periodo de estabilización con tratamiento médico convencional de 2 semanas. Aleatorización tras el implante	
<b>Financiación:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>	<b>Nº de pacientes:</b>	<b>Resultados (Intención de tratar)</b>		
Medtronic	12 meses	74 aleatorizados (37 TRC; 37 VI)	<b>Respondedores:</b> TRC: 70%; VI: 75%, diferencia 5% (IC -16% a 26%)  <b>6MWT (cambios respecto basal en metros):</b> TRC: 69,7 m; VI:48,1 m; p=0,4  <b>Fracción eyección (cambios en puntos porcentuales):</b> TRC: 4,2%; VI:5,2%; p=0,7  <b>Duración QRS (diferencia respecto basal en ms)</b> TRC: -23 ms; VI:28 ms; p=0,001  <b>Supervivencia total:</b> TRC: 85%; VI:91%; p=0,228		
<b>Diseño:</b>		<b>Edad (aleatorizados):</b>			
EC aleatorizado, paralelo, simple ciego y prospectivo.		66.9 años: TRC 66.5 años:VI			
<b>Validez interna:</b>		<b>Sexo (hombres %):</b>			
++		29%): TRC 34%):VI			

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión (principales):</b>	6MWT, medidas hemodinámicas, preferencia del paciente y medición del péptido natriurético.	Los pacientes con insuficiencia cardiaca severa portadores de marcapasos VD se benefician de la implantación de una TRC.
<b>Tema:</b>	Marcapasos biventricular (TRC) vs Marcapasos VD	Insuficiencia cardiaca NYHA III/IV, sin evidencia de bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss previo al implante, portadores de marcapasos VD.	<b>Resultados</b>	
<b>Financiación:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	Reducción significativa de los niveles del péptido natriurético	<b>Comentario de los revisores</b>
No desvelada	TRC	No especificado	9/10 pacientes prefirieron la TRC	No calculo formal del tamaño de la muestra ni comparación formal de las características de los pacientes al inicio del estudio  No queda claro si los resultados se refieren al final del primer periodo de cruzamiento o al final del estudio.  Aleatorización tras el implante
<b>Diseño:</b>	Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	<b>Nº de pacientes:</b>	Variables hemodinámicas: no se comparan entre los dos grupos	
EC aleatorizado, cruzado, doble ciego y prospectivo.		10 aleatorizados (5 TRC; 5 VD)		
<b>Validez interna:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>			
	4 meses			

EC	Intervención/es	Participantes	Variables	Conclusiones de los Autores
<b>Autor/año:</b>	<b>Comparación:</b>	<b>Criterios de inclusión (principales):</b>	<b>Principales:</b>	Los pacientes con disfunción ventricular izquierda con indicación de un marcapasos permanente, la TRC muestra beneficios superiores en términos de función ventricular, calidad de vida y capacidad de ejercicio
Kindermann/2006.	Marcapasos biventricular (TRC) vs Marcapasos VD	Bradycardia y alteración de la conducción aurículo-ventricular tributarios de marcapasos permanente. Diámetro telesistólico VI >60mm y fracción eyección <40%	Volumen telesistólico VI, fracción de eyección VI y pico de captación de oxígeno	
<b>Tema:</b>				
Eficacia preliminar de los marcapasos biventriculares y marcapasos VD en los pacientes con disfunción ventricular y bloqueo atro-ventricular				
<b>Financiación:</b>	<b>Tipo de intervención:</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>Secundarias:</b>	<b>Comentario de los revisores</b>
No esponsorizado	TRC	No especificado	Clase funcional, calidad de vida (Minnesota), medidas hemodinámicas, y medición del péptido natriurético.	Aunque no se especifica los resultados se refieren al final del estudio. Tras el implante y durante 3 meses los pacientes reciben una optimización del tratamiento médico y de la función de los marcapasos.
<b>Diseño:</b>	Todos los pacientes con tratamiento médico convencional.	<b>Nº de pacientes:</b>		
EC aleatorizado, cruzado, simple ciego y prospectivo.		33 aleatorizados 30 completan el estudio	<b>Resultados</b>	Durante el estudio se registraron 3 muertes, 1 en TRC, 1 en VD y una no especificada durante el periodo de ajuste de medicación. Aleatorización tras el implante
<b>Validez interna:</b>	<b>Duración del tratamiento:</b>			
+	9 meses		Volumen telesistólico VI: TRC:133±66,5; VD:160±73,4; p<0,001 Fracción eyección VI: TRC:34,8±8,9; VD:28,5±11,2; p<0,001 Pico captación oxígeno: TRC:14,0±3; VD:12,5±2,9; p<0,001 NYHA: TRC:1,9±0,6; VD:2,5±0,7; p<0,001 Calidad de vida: TRC:25,3±18,1; VD:31,2±20,7; p<0,05	

## Anexo VII Recomendaciones de sociedades internacionales y guías de práctica clínica

### ***Canadian cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management (Arnold JMO 2006)***

El primer documento de consenso de la *Canadian Cardiovascular Society* se publicó en 1994, desde entonces se ha actualizado el documento en dos ocasiones los años 2001 y 2003. El documento publicado en 2006 actualizó la información del documento de consenso (2003) con los resultados de dos revisiones sistemáticas (McAlister FA 2004 y Bradley DJ 2003) y dos ECA (Bristow MR 2004 y Cleland JGF 2005), todos ellos de buena calidad metodológica. En cada subapartado los autores realizaron una recomendación (de clase I a III) asociándose un nivel de evidencia (de nivel A a C).

Para la terapia de resincronización cardiaca (TRC) los autores realizaron dos recomendaciones principales:

- En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática (clase funcional NYHA III o IV) a pesar de tratamiento médico óptimo, en ritmo sinusal con una duración del intervalo QRS igual o superior a 120 ms y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de un 35% o inferior, se debe considerar la TRC (recomendación de clase I, nivel de evidencia A). Evidencia o acuerdo general que el procedimiento es beneficioso, útil y eficaz y proviene de múltiples ECA o metanálisis.
- La TRC con un desfibrilador implantable se debe considerar en pacientes tributarios a TRC que cumplan los requerimientos para un desfibrilador implantable (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B). La dirección de la evidencia es a favor de la eficacia del procedimiento y proviene de ECA únicos o estudios no aleatorizados.
- En el mismo documento el nivel de recomendación más alto (I A) para el uso de un desfibrilador implantable se realizó para pacientes con cardiopatía isquémica (con o sin insuficiencia cardiaca leve a moderada) con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o inferior a 30% medida al menos un mes tras infarto de miocardio y al menos tres meses tras un procedimiento de revascularización coronario.

Adicionalmente el documento de consenso presentó una serie de recomendaciones prácticas, que para la TRC fueron las siguientes:

- La combinación de la TRC más un desfibrilador implantable mejora el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca muy seleccionados y que se consideren en “fase terminal” y por ello debe ser considerado.
- La ecocardiografía debe ser utilizada de forma más generalizada para identificar los pacientes que puedan beneficiarse de la TRC y monitorizar la respuesta clínica.

### **Heart Failure Society of America (HFSA) Comprehensive Heart Failure Practice Guideline (Adams Jr KF 2006)**

Se trata de la actualización de la primera guía de práctica clínica publicada por la *Heart Failure Society of America* en 1999.

Para la terapia de resincronización cardiaca (TRC) los autores realizaron dos recomendaciones principales:

- En pacientes con insuficiencia cardiaca moderada-severa (NYHA III) a pesar de tratamiento médico óptimo, en ritmo sinusal, intervalo QRS ampliado ( $\geq 120$  ms) y disfunción sistólica de ventrículo izquierdo severa (fracción de eyección  $\leq 35\%$  y dilatación del ventrículo izquierdo  $> 5,5$  cm), la TRC se debe considerar (Grado de recomendación basado en la evidencia: A). Evidencia de uno o varios ECA.
- Ciertos pacientes en clase funcional NYHA IV pueden ser considerados para la TRC (Grado de recomendación basado en la evidencia: B). Evidencia de ensayos de cohortes ensayos clínicos de pequeño tamaño siendo la variable subrogada o evidencia que proviene de subgrupos.

La TRC no se recomienda en pacientes asintomáticos o con síntomas leves de insuficiencia cardiaca. (Grado de recomendación basado en la evidencia: C). Recomendación que proviene de escasa evidencia científica.

Canadian cardiovascular society / Canadian heart rythm society position paper on implantable cardioverter defibrillator use in Canada (Tang AS 2005) Conjuntamente con la *Canadian Cardiovascular Society*, la *Canadian Heart Rythm Society* publicó en el año 2000 la primera guía de práctica clínica para el tratamiento y el manejo de la muerte súbita cardiaca. En este primer documento no se incluyeron las recomendaciones para los marcapasos biventriculares o terapia de resincronización cardiaca (TRC). El documento publicado en 2005 actualizó la información e incluyó un apartado de recomendaciones para la TRC. El documento incluyó para realizar las recomendaciones los resultados de una revisión sistemática (McAlister FA 2004) de buena calidad metodológica y de tres ECA también de buena calidad excepto el primero de calidad moderada (Cazeau S 2001, Abraham WT 2002 y Young JB 2003). En cada subapartado los autores realizaron una recomendación (de clase I a III) asociándose un nivel de evidencia de nivel A a C.

Para la terapia de resincronización cardiaca (TRC) los autores realizaron la siguiente recomendación principal:

- En pacientes con una disfunción ventricular izquierda de causa isquémica o no isquémica, con insuficiencia cardíaca sintomática en clase funcional NYHA III o IV a pesar de tratamiento médico óptimo, con un diámetro telesistólico mayor de 60 mm, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 35% o menor y con una duración del intervalo QRS de 130 ms o mayor, se debe considerar la TRC (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia A). La dirección de la evidencia es a favor de la eficacia del procedimiento y proviene de múltiples ECA o metanálisis.

La evidencia disponible no permite realizar recomendaciones en los pacientes que cumplan los criterios anteriormente mencionados pero presenten una fibrilación auricular crónica o sean tributarios de trasplante cardíaco. Del mismo modo, pacientes con evidencia de disincronía cardiaca pero con una amplitud del intervalo QRS dentro de la normalidad o bien en clase funcional NYHA II, los autores destacan que la TRC puede ser beneficiosa pero no hay suficiente evidencia para realizar una recomendación.

### **ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult (Hunt SA 2005)**

Ambas sociedades, *The American College of Cardiology* y la *American Heart Association* desarrollan conjuntamente bajo la dirección de la *ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines* guías de práctica clínica en tema relevantes en cardiología desde 1980. La primera guía de práctica clínica para el manejo y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se publicaron en 1995 y fue revisada el 2001. El documento de consenso fue revisado y acordado por revisores de diferentes sociedades científicas americanas pertenecientes a diferentes especialidades. Los autores realizaron una serie de recomendaciones (de clase I a III) asociándose un nivel de evidencia (de nivel A a C) para los diferentes tratamientos o intervenciones.

Para la terapia de resincronización cardiaca (TRC) los autores realizaron dos recomendaciones principales:

- En pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 35% o menor, ritmo sinusal, con insuficiencia cardíaca sintomática en clase funcional NYHA III o IV a pesar de tratamiento médico óptimo y disincronía cardiaca definida como una duración del intervalo QRS de 120 ms o mayor deben recibir TRC si el paciente no presenta alguna contraindicación para ello (recomendación de clase I, nivel de evidencia A). Evidencia o acuerdo general que el procedimiento es beneficioso, útil y eficaz y proviene de múltiples ECA o metanálisis.
- La implantación de un marcapasos biventricular (TRC) con desfibrilador implantable es razonable en pacientes con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo entre 30% a 35% de cualquier causa e insuficiencia cardiaca en clase funcional NYHA II o III con tratamiento médico óptimo, con una esperanza de vida y un estado funcional razonable al menos durante un año (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B). La dirección de la evidencia es a favor de la eficacia del procedimiento y proviene de ECA únicos o estudios no aleatorizados.

La revisión crítica de la evidencia disponible en la actualización del documento en 2005 permitió a los autores, de forma narrativa, realizar las siguientes consideraciones:

- La TRC, con o sin desfibrilador implantable, añadida al tratamiento médico convencional en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, mejora significativamente la calidad de vida, la clase funcional, la capacidad de ejercicio (medida a través del pico de captación de oxígeno) y la distancia recorrida en el test de los 6 minutos. (Abraham WT 2002, Higgins SL 2003 y Young JB 2003).
- En los pacientes con tratamiento médico convencional e insuficiencia cardiaca sintomática, con disincronía cardiaca (definida como una prolongación del intervalo QRS), la TRC mejora de forma significativa los síntomas, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la supervivencia, reduciendo además las hospitalizaciones. (McAlister FA 2004, Bristow MR 2004 y Cleland JGF 2005). El uso concomitante de un desfibrilador implantable se debe basar en las indicaciones de éste.
- No hay suficiente evidencia para la recomendación de la TRC en los pacientes con fibrilación auricular, bloqueo de rama derecha del haz de Hiss o una alteración menor de la conducción.

***Biventricular Pacing (Cardiac Resynchronization Therapy) Health Technology Review: Update. (ONTARIO 2005)***

---

Se trata de una actualización de un informe de evaluación de tecnologías previo realizado por el *Medical Advisory Secretariat* del Ministerio de Salud del Gobierno de Ontario en 2003. En el presente informe, de calidad moderada, se resumen las conclusiones del primer informe y se actualiza la búsqueda y de forma narrativa se muestran las principales revisiones y ensayos sin realizar un análisis conjunto de los resultados. Por las características narrativas de la revisión no se ha considerado en la exposición de los aunque debe mencionarse por mostrar recomendaciones basadas en el grupo GRADE. Las recomendaciones fueron las siguientes:

- Para la TRC la recomendación GRADE es moderada; aunque la calidad de la evidencia es moderada-alta hay cierta incertidumbre respecto algunas limitaciones metodológicas de los ensayos y los estimadores de coste-efectividad.
- Para la combinación TRC+DAI la recomendación GRADE es débil; la calidad de la evidencia es baja (limitaciones metodológicas mayores) y el coste del tratamiento es alto.

***Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text 2005. The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. (Swedberg K 2005)***

---

La primera guía de práctica clínica de la *European Society of Cardiology* se publicó en 1995, desde entonces se ha actualizado el documento en dos ocasiones los años 1997 y 2001.

Para la terapia de resincronización cardiaca (TRC) los autores realizaron la siguiente recomendación principal:

- Los marcapasos biventriculares (TRC) pueden ser considerados en pacientes con fracción de eyección reducida y disincronía ventricular (amplitud del intervalo QRS superior o igual a 120 ms) que persistan sintomáticos (clase funcional NYHA III o IV) a pesar de tratamiento médico óptimo para mejorar los síntomas, reducir las hospitalizaciones, (recomendación de clase I, nivel de evidencia A) y reducir la mortalidad (recomendación de clase I, nivel de evidencia B). En los dos casos hay evidencia o acuerdo general que el procedimiento es beneficioso, útil y eficaz, en el primer caso proviene de múltiples ECA o metanálisis y en el segundo de ECA únicos o estudios no aleatorizados

La implantación de un marcapasos biventricular (TRC) con desfibrilador implantable puede ser considerado en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomáticos (en clase funcional NYHA III o IV), una fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior o igual a 35% y amplitud del intervalo QRS superior o igual a 120 ms para reducir la morbilidad y la mortalidad (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B). La dirección de la evidencia es a favor de la eficacia del procedimiento y proviene de ECA únicos o estudios no aleatorizados.

La revisión crítica de la evidencia disponible en la actualización del documento en 2005 permitió a los autores, de forma narrativa, realizar las siguientes consideraciones:

- Los marcapasos biventriculares (TRC) mejoran los síntomas, la capacidad de ejercicio y reducen las hospitalizaciones (Linde C 2002, Abraham WT 2002), además de una reducción a largo término de la mortalidad y las hospitalizaciones por cualquier causa (Bristow MR 2004, Clelan JGF 2005).

***National Institute for Clinical Excellence. Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. (London: NICE, 2003)***

---

Se trata de la primera edición de una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca elaborada por The *National Collaborating Centre for Chronic Conditions* y financiada por NICE. El documento partió de una serie de preguntas de relevancia clínica planteadas por un grupo de trabajo creado *ad hoc*. Posteriormente se realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica para cada una de las preguntas, con unos criterios de inclusión y exclusión definidos y que posteriormente se limitó a los estudios de mayor calidad, si existían. Los originales de las publicaciones se valoraron por su calidad y nivel de evidencia.

Las recomendaciones de los autores se basaron en una adaptación de la clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford en tres grados de recomendación (de A a C) y otras recomendaciones para las categorías de opinión de expertos (equivalente a la categoría D de la escala de Oxford), recomendación de las guías de práctica clínica o informes de evaluación de tecnologías NICE y finalmente para estudios diagnósticos.

Está en elaboración un informe de evaluación de tecnologías y de coste-efectividad, por el *National Institute for Clinical Excellence* y que se prevé su publicación en Julio 2007.

Para la terapia de resincronización cardiaca (TRC) los autores realizaron la siguiente recomendación principal:

- La TRC debe ser considerada en pacientes seleccionados con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección igual o inferior a 35%), síntomas refractarios al tratamiento médico y una duración del intervalo QRS superior a 120 ms (grado de recomendación A). Para la pregunta existe al menos un ECA de buena calidad y consistencia.

La guía de práctica clínica realiza unas recomendaciones para los desfibriladores implantables aunque no hay recomendaciones para ambas tecnologías por la falta de evidencia científica en el momento de la edición.

## Anexo VIII Validez interna de las revisiones sistemáticas y los informes de evaluación de tecnología

ID:	Autor: Freemantle N. Título: Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction – a systematic review and meta-analysis	
	Año: 2006	Revista: European Journal of Heart Failure
	Datos de Contacto: n.freemantle@bham.ac.uk	
	REV+MET X	REV SIST
<b>TRATAMIENTO X</b>		<b>PREVENCIÓN</b>
No Farmacológico X		Farmacológico <input type="checkbox"/> No Farmacológico <input type="checkbox"/>
Tipo: marcapasos biventriculares, con o sin desfibrilador implantable		Tipo: Tipo:
Varios (especificar): tratamiento médico convencional		Varios (especificar): Varios:
TIPO DE PATOLOGÍA: Insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica ventricular izquierda y prolongación del intervalo QRS		
<b>VALIDEZ INTERNA</b>		
1.1	¿La revisión se centra en una cuestión clara, apropiada y bien enfocada? Si ¿Se incluye un abstract bien estructurado? Si ¿Criterios de inclusión/exclusión bien definidos? No	Adecuadamente desarrollado
1.2	¿La búsqueda de la literatura es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes? Se basa en una revisión sistemática publicada con anterioridad y según los autores se ha usado la misma estrategia, que fue suficientemente rigurosa. ¿Qué bases de datos se usan? Según la revisión sistemática referenciada DARE, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, PubMed, entre otras. ¿Hay algún tipo de restricción en la búsqueda de información? No Temporal <input type="checkbox"/> Estado de la Publicación <input type="checkbox"/> Idioma <input type="checkbox"/>	Bien desarrollado
1.3	¿Se evalúa la calidad de los estudios? Si ¿Qué criterios se establecen? No se especifica ¿Se hace un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la calidad de los estudios? No	Adecuadamente desarrollado
1.4	¿Se incluye una descripción de la metodología seguida? Si ¿Se describe el proceso de extracción de datos? ¿Cómo se realiza? ¿Qué datos se extraen? Si descrito, un investigador extrae los datos y son confirmados por un segundo investigador. No se especifican los datos que se extraen. ¿Se describen las medidas del efecto? ¿Cómo se combinan los resultados? Se describen odd ratios y medias ponderadas, se aplicó un meta-análisis ¿Cómo se evalúa la heterogeneidad? Test ji-cuadrado ¿Se valora el efecto del sesgo de publicación? Si	Bien desarrollado
1.5	¿Queda claro qué estudios se han incluido y cuáles se han excluido (y las razones para hacerlo)? No, solo se especifican los incluidos ¿Se describen los estudios incluidos en la revisión? Si ¿Los estudios son suficientemente semejantes como para combinarlos? Si ¿Se ofrecen los datos suficientes para poder calcular el tamaño del efecto? Si	Adecuadamente desarrollado
<b>EVALUACIÓN GENERAL DE LA REVISIÓN</b>		
2.1	¿En qué medida se minimiza el sesgo (++)?	++
2.2	¿En caso de + o de -, en qué medida afectan las fuentes de sesgo a los resultados de la revisión?	

## Anexo IX Validez interna de los ensayos clínicos

<b>Autor:</b> Cazeau S <b>Título:</b> Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay	
<b>Año:</b> 2001	<b>Revista:</b> N Engl J Med 2001;344(12):873-80.
<b>Tema del estudio (intervención vs comparador):</b> Marcapasos biventricular vs tratamiento médico convencional	
<b>1: CALIDAD METODOLÓGICA</b>	
<p>¿La distribución fue aleatoria? Si</p> <p>¿De qué forma? Los periodos de cruzamiento se aleatorizaron por bloques y estratificado por centro aunque no especifica el método</p>	Reportado adecuadamente
<p>¿Hubo un encubrimiento de la asignación adecuado? Si</p> <p>¿De qué forma? Simple ciego</p>	Reportado adecuadamente
<p>¿Se mantuvieron cegados a los investigadores, los participantes o los evaluadores de los resultados?</p> <p>Aunque no se especifica adecuadamente el ciego solo se mantuvo en los participantes</p>	Reportado parcialmente
<p>¿Los grupos eran similares al inicio del estudio? Si</p>	Bien reportado
<p>¿Se hizo un seguimiento completo de todos los participantes? Si</p> <p>¿Los participantes fueron analizados en el grupo al que habían sido inicialmente aleatorizados? Se planteó un análisis ITT aunque en realidad solo se analizó los pacientes sin pérdidas de datos.</p>	Adecuadamente desarrollado
<b>2: EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD</b>	
<p>¿Hasta que punto el estudio minimizó el sesgo?</p> <p>Puntúa ++, +, ó -</p>	+
Comentarios (fuentes de financiación, ...)	<p>Internacional (SI)</p> <p>Nacional</p> <p>¿Multicéntrico?_SI____</p>

**AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)**

Avda de la Innovación s/n. Edificio Renta Sevilla. 2ª planta  
41020 Sevilla. España (Spain)  
Tlf. 955 00 68 04 / Fax. 955 00 68 45

