

Eficacia y Seguridad de los Dispositivos de Asistencia Ventricular

Efficacy and Safety of Ventricular Assist Devices. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos en el Sistema Nacional de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Eficacia y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular

Efficacy and safety of
ventricular assist devices.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Molina Linde, Juan Máximo

Eficacia y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular. Juan Máximo Molina Linde, Ana María Carlos Gil, Rebeca Isabel Gómez y Carmen Beltrán Calvo — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

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

1. Corazón artificial 2. Insuficiencia cardiaca / terapia 3. Trasplante de corazón I. Carlos Gil, Ana María II. Isabel Gómez, Rebeca III. Beltrán Calvo, Carmen IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Juan Máximo Molina-Linde, Ana María Carlos-Gil, Rebeca Isabel-Gómez y Carmen Beltrán-Calvo.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-34-3

NIPO: 680-13-097-9

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

Eficacia y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular

Efficacy and safety of
ventricular assist devices.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Contribución de los autores

Juan Máximo Molina Linde. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Servicio de Evaluación de Tecnologías.* Planteamiento de la pregunta de investigación y metodología, selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los resultados, discusión y conclusiones.

Ana María Carlos Gil. *AETSA. Servicio de Evaluación de Tecnologías.* Planteamiento de la pregunta de investigación y metodología, selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los resultados, discusión, conclusiones y revisión del informe.

Rebeca Isabel Gómez. *AETSA. Servicio de Documentación e Información.* Búsqueda de la literatura, documentación y revisión del informe.

Carmen Beltrán Calvo. *AETSA. Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías.* Coordinación, planteamiento de la pregunta de investigación y revisión del informe.

Conflictos de interés

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

Implicaciones éticas

Se identificaron posibles implicaciones éticas y legales derivadas de la línea de investigación propuesta con células madre, por lo que se hicieron explícitas en este informe.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. Jesús Adolfo Gutiérrez Morlote, *médico especialista en cardiología y Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla* (Santander).

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso del revisor.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	13
Abreviaturas	15
Resumen ejecutivo	17
Executive summary	21
Introducción	25
Descripción de la tecnología.....	27
Dispositivos de asistencia circulatoria.....	27
Corazón artificial.....	30
Terapia celular	32
Trasplante.....	33
Justificación.....	35
Objetivos	37
Metodología	39
Tipo de estudio	39
Búsqueda.....	39
Criterios de selección de los artículos recuperados.....	40
Criterios de inclusión.....	40
Criterios de exclusión	41
Resultados.....	43
Resultado de la búsqueda	43
Dispositivos de asistencia ventricular comparado con corazón artificial	45
Investigación en curso.....	48
Dispositivos de asistencia ventricular comparado terapia celular	49
Investigación en curso.....	50
Dispositivos de asistencia ventricular comparado con trasplante cardíaco	51
Investigación en curso.....	52
Evaluación de la calidad	53
Discusión.....	55
Conclusiones.....	57
Referencias.....	59

Anexos	63
Anexo 1. Estrategia de búsqueda en bases referenciales.....	63
Corazón artificial.....	63
Terapia celular	67
Trasplante cardiaco.....	70
Anexo 2. Resultados de la búsqueda en las bases de datos sobre eficacia y seguridad.....	75
Anexo 3. Herramienta CASPe para revisión sistemática	76
Anexo 4. Valoración crítica de las revisiones sistemáticas	77

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Principales dispositivos de asistencia circulatoria.....	29
Tabla 2. Comparación de tasas de supervivencia entre los tres dispositivos. Estudio de comparación de dispositivos: CardioWest™, Thoratec™, Novacor™	47
Tabla 3. Principales causas de muerte en los diferentes grupos.	47
Figura 1: Flujo de referencias bibliográficas para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “corazón artificial”.....	44
Figura 2: Flujo de referencias bibliográficas para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “terapia celular”	44
Figura 3: Flujo de referencias bibliográficas para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “trasplante cardiaco”	45

Abreviaturas

- AETSA:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
- BiVAD:** Dispositivo de Asistencia Biventricular, del inglés *Biventricular Assist Device*
- CASP:** *Critical Appraisal Skills Programme*
- CASPe:** *Critical Appraisal Skills Programme España*
- CRD:** *Centre for Reviews and Dissemination*
- DAC:** Dispositivos de Asistencia Circulatoria
- ECRI:** *Emergency Care Research Institute*
- FDA:** *Food and Drug Administration*
- ICER:** Ratio Coste Efectividad Incremental, del inglés *Incremental Cost Effectiveness Ratio*
- IMC:** Índice de Masa Corporal
- INTERMACS:** *Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support*
- LVAD:** Dispositivo de Asistencia Ventricular Izquierda, del inglés *Left Ventricular Assist Device*
- NHLBI:** *National Heart, Lung and Blood Institute*
- NHYA:** *New York Heart Association*
- NICE:** *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- QALY:** Años de vida ajustados por calidad, del inglés *Quality Adjusted Life Year*
- RVAD:** Dispositivo de Asistencia Ventricular Derecha, del inglés *Right Ventricular Assist Device*
- TAH:** Corazón Artificial Total, del inglés *Total Artificial Heart*
- WOK:** *Web of Knowledge*

Resumen ejecutivo

La insuficiencia cardiaca es una anomalía de la estructura o la función cardiacas que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos a pesar de presiones normales de llenado.

En las fases más avanzadas de la enfermedad, las opciones terapéuticas habituales (fármacos, dispositivos de resincronización y desfibriladores implantables) llegan a ser ineficaces, y son el trasplante cardíaco y los dispositivos de asistencia ventricular los que pueden permitir prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente.

Los dispositivos de asistencia ventricular más utilizados actualmente son los de flujo continuo univentriculares de tipo izquierdo. Se han implantado en más del 75 % de los pacientes con insuficiencia cardiaca en estadio terminal según los datos recogidos en el cuarto informe INTERMACS de 2012, realizado en EE.UU.

Por este motivo, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) propuso evaluar los dispositivos de flujo continuo univentriculares de tipo izquierdo, en concreto los dispositivos HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag, al considerarse que poseen áreas de incertidumbre que al estudiarse, podrían ofrecer una herramienta con posibilidades de incorporación a la práctica clínica.

Objetivos

Los objetivos generales de este informe son:

- Evaluar la eficacia –en términos de mortalidad, función hemodinámica y calidad de vida- y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca en estadios finales. En concreto de los dispositivos HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag.
- Sintetizar la información disponible sobre los dispositivos de asistencia ventricular antes mencionados.

Material y Métodos

Para realizar la revisión sistemática de la literatura, se realizó una búsqueda estructurada en las siguientes bases de datos referenciales hasta febrero de 2013: MedLine (Ovid), EMBASE, *Web of Knowledge* (WOK) y *Cochrane Library*. También se buscó en el *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), *National Institute for Health and Clinical Excellence*

(NICE) y los ensayos en curso en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials*. (<http://clinicaltrial.gov/>).

Se ha utilizado el sistema de clasificación de la evidencia científica del *Critical Appraisal Skills Programme* adaptado al español (CASPe), para la evaluación crítica de los estudios.

Resultados

Los resultados se organizaron en función de la eficacia comparada de los dispositivos de asistencia ventricular con el corazón artificial, la terapia celular y el trasplante cardiaco.

No se han localizado estudios que evaluaran la eficacia y seguridad comparada de HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag con los comparadores propuestos.

Para los **dispositivos de asistencia ventricular** y el comparador **corazón artificial**, se localizaron 229 referencias bibliográficas en las fuentes consultadas, de las que se excluyeron 15 por duplicidad y 212 en su lectura de título y resumen, no seleccionándose ningún estudio. No obstante, se seleccionaron 2 estudios que evaluaban los dispositivos Thoratec y Novacor (segunda generación) comparados con el corazón artificial, que aunque no eran los dispositivos evaluados, se consideró que podrían ofrecer información relevante sobre el tema. Estos 2 estudios fueron un informe de síntesis de tecnología emergente, de buena calidad metodológica y un estudio prospectivo con sólo 7 pacientes. Además, se localizaron 3 protocolos de estudios en curso en el registro de ensayos clínicos norteamericano.

Para los **dispositivos de asistencia ventricular** y el comparador **terapia celular**, se localizaron 63 referencias bibliográficas en las fuentes consultadas, de las que se excluyeron 4 por duplicidad y 59 en su lectura de título y resumen, no seleccionándose ningún estudio. Se localizaron 3 protocolos de estudios en curso en el registro de ensayos clínicos norteamericano.

Para los **dispositivos de asistencia ventricular** y el comparador **trasplante cardiaco**, se localizaron 519 referencias bibliográficas en las fuentes consultadas, de las que se excluyeron 48 por duplicidad y 471 en su lectura de título y resumen, no seleccionándose ningún estudio. Se localizaron 3 protocolos de estudios en curso en el registro de ensayos clínicos norteamericano.

Conclusiones

- No se han localizado estudios que evalúen la eficacia y seguridad comparadas de los dispositivos de asistencia ventricular HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag con el corazón artificial, la terapia celular y el trasplante cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal.

- Se han localizado estudios que compararon los dispositivos de asistencia ventricular Thoratec y Novacor (segunda generación) en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal con el corazón artificial CardioWest, mostrando una mayor supervivencia el dispositivo CardioWest.
- Se han localizado estudios que consideraron la terapia celular con células madre como tratamiento de la insuficiencia cardiaca terminal como una terapia en desarrollo. Se localizó un documento que señaló la necesidad de resolver las incertidumbres relacionadas con la expresión génica y la magnitud de la supervivencia de las células madre, identificación de pacientes susceptibles de recibir el tratamiento, los efectos adversos y consideraciones éticas y legales.
- Los protocolos de investigación localizados relativos al tratamiento con células madre (terapia celular) están orientándose hacia la complementación de la terapia celular con los dispositivos de asistencia ventricular, más que a su comparación, pudiendo considerarse ambos tratamientos complementarios. El objetivo de combinar ambos tratamientos fue mejorar la eficacia de los dispositivos de asistencia ventricular.
- El tratamiento “*gold standard*” para aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca terminal candidatos a recibir trasplante fue el trasplante cardiaco. Dada la escasez de órganos sería necesario proseguir con la investigación para obtener dispositivos duraderos y coste-efectivos.
- Como línea de investigación con aplicabilidad a la práctica clínica podría plantearse la comparación de los dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo entre sí, desde la perspectiva del coste-efectividad, en pacientes adecuadamente seleccionados.

Executive summary

Heart failure is a damage of cardiac structure or function that makes the heart unable to supply oxygen at a rate consistent with the tissues requirements despite normal filling pressures.

In the latest stages of the disease, usual treatment options (drugs, resynchronization devices and implantable cardioverter defibrillator) become unsuccessful, it is heart transplantation and ventricular assist device that allow to extend survival and improve patient's life quality.

At the moment, the most usual ventricular assist devices are continuous flow left ventricular assist devices. They have been implemented in more than 75 % of patients with end-stage heart failure according to data collected in the fourth INTERMACS 2012 report, performed in the United States of America.

For this reason, the Health Technology Assessment Agency of Andalusia (AETSA) propose to evaluate third-generation continuous flow left ventricular assist devices in order to develop -after studying the areas of uncertainty- a potential tool to be incorporated into clinical practice.

Objectives

The main objectives of this report are:

- To evaluate the efficacy -in terms of mortality, hemodynamic function, quality of life- and safety of ventricular assist devices in patients with terminal heart failure. In particular the HeartMate II, HeartWare, DuraHeart and CentriMag devices.
- Synthesize the available evidence on the ventricular assist devices mentioned above.

Material and methods

For the systematic review of the literature, a structured search was conducted in the following reference databases up to February 2013: Medline, EMBASE, Web of Knowledge (WOK) and Cochrane Library.

A search was also conducted in the Center for Reviews and Dissemination (CRD), the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and the registry of ongoing clinical trials in the U.S. ClinicalTrials (<http://clinicaltrial.gov/>).

For the critical appraisal of the studies, the classification system of the evidence Critical Appraisal Skills Programme adapted to Spanish (CASPe) was used.

Results

The results were organized according to the comparative efficacy of the ventricular assist devices for the artificial heart, the cellular therapy and the heart transplant.

No studies were found evaluating the efficacy and comparative safety with the proposed comparators.

For ventricular assist devices and the artificial heart comparison, 229 citations have been located in the search databases, of which 15 were duplicates. 2 articles were selected for full text review. One was an emerging technology synthesis report with good methodological quality and the other study was a prospective study with only 7 patients. In addition, the protocols for three ongoing studies were located in the U.S. clinical trials registry.

For ventricular assist devices and the cellular therapy comparison, 63 citations have been located in the search databases, of which 4 were duplicates. No article was selected for full text review. In addition, the protocols for three ongoing studies were located in the U.S. clinical trials registry.

For ventricular assist devices and the cardiac transplantation comparison, 519 citations have been located in the search databases, of which 48 were duplicates. No article was selected for full text review. In addition, the protocols for three ongoing studies were located in the U.S. clinical trials registry.

Conclusions:

- No studies evaluating the comparative efficacy and safety of ventricular assist devices HeartMate II, HeartWare, DuraHeart and CentriMag -third generation continuous flow- with the artificial heart, cellular therapy and heart transplantation in patients with terminal heart failure were found.
- Studies comparing the ventricular assist devices Thoratec and Novacor (second generation) with the artificial heart CardioWest in patients with terminal heart failure were found. The CardioWest device showed a higher survival rate.
- Studies take into account cellular therapy with stem cells as a treatment for terminal heart failure in development were found. A document was found noting the necessity of solving the uncertainties related to gene expression and the magnitude of the survival of stem cells, identification of patients eligible for treatment and adverse effects, legal and ethical considerations.

- Found research protocols for stem cells therapy are orientated towards complementing the treatment with ventricular assist devices. Both treatments can be considered complementary. The goal of combining both treatments was to improve the efficacy of ventricular assist devices.
- "Gold standard" treatment for patients with terminal heart failure transplant is heart transplantation if the patient was a appropriate candidate. Given the shortage of organs, further research for durable and cost-effective devices is required.
- The comparison of ventricular assist devices one from another for selected patients from a cost-effective perspective could arise as a research line with relevance for the clinical practice.

Introducción

La insuficiencia cardiaca es una anomalía de la estructura o la función cardíacas que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos a pesar de presiones normales de llenado¹.

Se define clínicamente como un síndrome con síntomas (disnea, edema de miembros inferiores, fatiga...) y signos típicos (presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares, latido apical desplazado...) consecuencia de la alteración estructural o de la función cardíacas².

Los pacientes con insuficiencia cardiaca se clasifican según su capacidad funcional en 4 clases de la *New York Heart Association* (NYHA)³.

- Clase Funcional I: sin limitación. Las actividades físicas habituales no causan disnea, cansancio ni palpitaciones.
- Clase Funcional II: ligera limitación de la actividad física. La actividad física habitual le produce disnea, angina, cansancio o palpitaciones.
- Clase Funcional III: limitación marcada de la actividad física. Actividades menores le causan síntomas.
- Clase Funcional IV: incapacidad de realizar cualquier actividad sin síntomas. Los síntomas aparecen incluso en reposo.

La magnitud de la enfermedad no puede ser dimensionada con precisión, al no existir estudios poblacionales que determinen la prevalencia, incidencia y supervivencia de la insuficiencia cardiaca. Es una de las enfermedades más frecuentes y costosas, considerándose como un fenómeno epidémico. La carga de la enfermedad para el sistema sanitario es considerable, ocupando el 10 % de las camas hospitalarias y suponiendo el 2 % del gasto sanitario nacional.

La insuficiencia cardiaca afecta al 1-2 % de la población mayor de 40 años y al 10 % de la población por encima de los 60 años^{3,4}.

En todo el mundo, la insuficiencia cardiaca afecta aproximadamente a 22 millones de personas⁵. Aproximadamente 5 millones de personas en Estados Unidos presentan insuficiencia cardiaca y cerca de 550.000 nuevos casos son diagnosticados cada año⁵. En Europa, se estima la prevalencia de insuficiencia cardiaca entre 2 y 10 millones de personas⁵. La prevalencia de insuficiencia cardiaca ha aumentado en las últimas dos décadas y se espera que el número de pacientes que progresan a estadio terminal (clase IV de la NYHA) continuará creciendo en el futuro debido al aumento de la

supervivencia en pacientes con enfermedad arterial coronaria, a una mayor población de pacientes ancianos y a los avances significativos en el control de otras enfermedades potencialmente letales⁵.

En España, unas 200.000 personas entre 40 y 60 años, y más de 500.000 mayores de 60 años, requieren atención sanitaria por insuficiencia cardiaca, constituyendo la primera causa de hospitalización en la población mayor de 65 años (causa 74.000 hospitalizaciones al año en España). Su incidencia aumenta con la edad y suele superar el 1 % anual en la población mayor de 65 años⁴. En un estudio realizado en atención primaria en el año 2008, se ha estimado que la prevalencia en España está en torno al 7-8 % en mayores de 45 años⁶. El porcentaje aumenta al 10-20 % en pacientes de 70-80 años³.

Además de su elevada prevalencia e incidencia, la insuficiencia cardiaca es una enfermedad progresiva y letal, aún con tratamiento adecuado. Así, una vez establecido el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, la tasa de mortalidad es del 50 % a los 4 años y el 40 % de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca fallece o reingresa durante el primer año³. En situación de insuficiencia cardiaca grave refractaria, el pronóstico, con tratamiento médico, es aún peor, con una supervivencia al año menor del 25 %, comparable al de las neoplasias más agresivas⁷. En nuestro país, esta patología es la tercera causa de mortalidad cardiovascular (suponiendo el 15 % de todas las muertes cardiovasculares)⁴.

El trasplante cardiaco es la opción terapéutica, que hasta el momento, ha demostrado ser más efectiva en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca terminal⁷, pero debido a que el número de donaciones de órganos es limitado^{5, 8} y que los tiempos de espera para el trasplante han aumentado, se ha considerado el uso de los dispositivos de asistencia circulatoria una alternativa potencialmente útil. Esta alternativa podría mejorar la supervivencia del paciente en espera de trasplante, proporcionando apoyo hemodinámico que podría reducir el deterioro clínico antes de la cirugía¹ y además, podría dar lugar a una posible mejoría de la supervivencia post-trasplante⁹. Por tanto, actualmente, los dispositivos de soporte circulatorio mecánico podrían ser una opción terapéutica para enfermos con insuficiencia cardiaca avanzada en espera de trasplante o puente al trasplante.

Desde que se implantó la primera asistencia circulatoria o asistencia ventricular izquierda en 1963 y el inicio del programa de corazón artificial en Estados Unidos, promovido por el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) en 1964, se han desarrollado gran cantidad de dispositivos¹⁰, siendo los de asistencia ventricular izquierda los que han experimentado un mayor desarrollo¹.

Descripción de la tecnología

Dispositivos de asistencia circulatoria

Los dispositivos de asistencia circulatoria (DAC) mecánica o dispositivos de asistencia ventricular son aquellos capaces de generar flujo circulatorio para sustituir parcial o totalmente la función del corazón en situaciones agudas o crónicas de fracaso cardiaco severo que no responde a otros tratamientos. Los DAC pueden proporcionar apoyo hemodinámico al ventrículo izquierdo, al derecho o a ambos, e incluso pueden sustituir completamente sus funciones tras la explantación de los mismos⁷.

Estos dispositivos de asistencia pueden clasificarse en función de sus características dando lugar a la siguiente clasificación¹¹:

1. Diseño en función del tiempo efectivo de duración del dispositivo:
 - Temporal.
 - Definitivo.
2. Duración efectiva de su uso:
 - Corto plazo <7 días.
 - Mediano plazo 7-30 días.
 - Largo plazo >30 días.
3. Cámara asistida:
 - Izquierda (LVAD).
 - Derecha (RVAD).
 - Bi-ventricular (BiVAD).
 - Total.
4. Tipo de flujo generado:
 - Continuo. No existe onda de pulso. Existen 3 tipos: bombas de rodillo, bombas centrífugas y dispositivos de flujo axial.
 - Pulsátil. La onda de pulso que generan es similar al latido del corazón, también llamados ventrículos artificiales. Suelen utilizarse cuando se prevé que será necesario un soporte a largo plazo.

5. Ubicación del dispositivo:
 - Paracorpórea. El sistema de bombeo se sitúa sobre el paciente, en contacto con él, generalmente sobre el abdomen.
 - Intracorpórea. El sistema se implanta en el interior del paciente, creándose una bolsa preperitoneal de forma ortopédica para su ubicación.
6. Intención (estrategia) de tratamiento¹⁰:
 - Puente al trasplante: en este caso, la asistencia se emplea para mantener hemodinámicamente al paciente, que de otra manera fallecería o empeoraría su situación en espera del trasplante. Se ha demostrado que el uso del soporte mecánico circulatorio mejora la función renal y optimiza las presiones en la arteria pulmonar, lo que permitiría trasplantar al enfermo en mejores condiciones clínicas.
 - Puente a la recuperación: en algunos casos, principalmente tras tratamiento quirúrgico mediante cardiectomía, las asistencias ventriculares permiten mantener hemodinámicamente al paciente el tiempo necesario para que su corazón se recupere tras la cirugía. También se ha descrito la recuperación duradera de insuficiencia cardíaca avanzada secundaria a miocardiopatía no isquémica en pacientes seleccionados que fueron tratados temporalmente con asistencias ventriculares y un régimen médico específico con clenbuterol.
 - Terapia definitiva: cuando el paciente no es candidato a trasplante. Esta indicación ha ido aumentando con el desarrollo tecnológico, al desarrollarse dispositivos más duraderos, con menos complicaciones y al acumular mayor experiencia.
 - Puente a la decisión: a veces es difícil determinar inmediatamente si un paciente cumple o no los requisitos para trasplante, sobre todo cuando no dispone de la información necesaria para la toma de la decisión. El uso de dispositivos de asistencia ventricular podría ser una solución temporal, hasta estabilizar al enfermo y completar el estudio. Otra indicación reciente en este sentido, es emplear asistencias ventriculares en pacientes con obesidad mórbida, con la finalidad de alcanzar el índice de masa corporal (IMC) adecuado para poder recibir el trasplante.

Existen diversos dispositivos de asistencia circulatoria que se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales dispositivos de asistencia circulatoria				
Dispositivo	Compañía	Cavidad que sustituye	Duración efectiva de su uso	Indicaciones
A) Dispositivos de asistencia ventricular				
PRIMERA GENERACIÓN				
PVAD	Thoratec	Izquierdo Derecho Biventricular	Largo	- puente al trasplante - soporte postcardiotomía
BVS 5000/AB5000	Abiomed	Izquierdo Derecho Biventricular	Corto	- soporte postcardiotomía
Novacor	WorldHeart	Izquierdo	Largo	- puente al trasplante
HeartMate IP/XVE LVAS	Thoratec	Izquierdo	Corto y largo	- puente al trasplante - terapia definitiva
Arrow LionHeart	Arrow International	Izquierdo	Largo	- puente al trasplante - terapia definitiva
SEGUNDA GENERACIÓN				
MicroMed Debaquey pump	Micromed	Izquierdo		- puente al trasplante - terapia definitiva
Jarvik 2000 FlowMaker	Jarvik Heart	Izquierdo	Corto y largo	- puente al trasplante - terapia definitiva - terapia de soporte
HeartMate II	Thoratec	Izquierdo	Largo	- puente al trasplante - terapia definitiva
TERCERA GENERACIÓN				
HVAD	HeartWare	Izquierdo	Largo	- puente al trasplante
DuraHeart	Terumo Heart	Izquierdo	Largo	- puente al trasplante - terapia definitiva
Berlin Incor	Berlin Heart	Izquierdo	Largo	- puente al trasplante - terapia definitiva
CentriMag	Thoratec	Izquierdo Derecho Biventricular	Corto y largo	- puente a la recuperación - puente al trasplante - soporte a la circulación extracorpórea
IVAD	Thoratec	Izquierdo Derecho Biventricular	Largo	- puente al trasplante - soporte postcardiotomía
B) Corazón artificial total				
CardioWest	SynCardia	Corazón total	Corto	- puente al trasplante
AbioCor	Abiomed	Corazón total	Largo	- terapia definitiva

Fuente: Modificado de Mitter *et al.* ⁸.

A continuación se presenta una breve descripción de los dispositivos de asistencia ventricular identificados para evaluar:

- HeartMate® II: (*Thoratec Corp., Pleasanton, California*): dispositivo intracorpóreo de flujo continuo, axial, de segunda generación, con sistema de transmisión de energía electromagnético. Cuenta con la certificación comercial para la Comunidad Europea (CE Mark) y por la *Food and Drug Administration* (FDA) como puente a trasplante y terapia definitiva¹². Es el dispositivo con el que existe mayor experiencia de uso clínico (más de 6.000 pacientes en 254 centros, más de 700 pacientes tratados durante más de 2 años y más de 60 pacientes durante más de 4 años)¹³.
- Heartware® (*HeartWare International, Inc, Framingham, MA*): es un dispositivo intracorpóreo de flujo continuo, centrífugo, de tercera generación, con rotor de levitación magnética. Es de menor tamaño que otros dispositivos. Cuenta con la marca de aprobación europea y de la FDA para la indicación de puente a trasplante¹⁴.
- Terumo DuraHeart® (*Terumo Heart, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos*): es un dispositivo intracorpóreo de flujo continuo, centrífugo, de tercera generación, con rotor de levitación magnética. Aprobado por la FDA como puente al trasplante y con aprobación europea como puente al trasplante y terapia definitiva^{15, 16}.
- Centrimag® (*Thoratec Corp., Pleasanton, California*): sistema extracorpóreo con bomba centrífuga de levitación magnética. Aprobado como puente al trasplante para pacientes que no precisen soporte durante más de 30 días¹⁷.

Para evaluar de la eficacia y la seguridad comparadas de los dispositivos planteados es posible realizarla con multitud de comparadores, entre ellos se encuentran el corazón artificial, la terapia celular y el trasplante. A continuación se describen sus características generales.

Corazón artificial

El tratamiento de pacientes con fallo biventricular puede realizarse mediante corazón artificial, bien como puente a trasplante (provisional) o como terapia de destino (definitivo)⁸. Existen dos dispositivos aprobados actualmente por la FDA¹⁸:

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

El CardioWest™ es un dispositivo implantable diseñado para suplir la función de los dos ventrículos en pacientes con fallo biventricular irreversible en riesgo de muerte inminente y candidatos a trasplante cardiaco¹⁸.

Es un dispositivo implantable en posición ortotópica (localización anatómica correspondiente), recibe un impulso neumático creado desde el exterior del corazón artificial (consola extracorpórea) y bombea la sangre de manera pulsátil, simulando así el funcionamiento del corazón. Reemplaza de forma total los ventrículos y las válvulas cardiacas del paciente.

La implantación del dispositivo implica el explante del corazón nativo por lo que precisa circulación extracorpórea.

El dispositivo consta de una bomba con dos cámaras esféricas de poliuretano con un volumen total aproximadamente de 750 ml, de válvulas que proporcionan un flujo unidireccional, una membrana segmentada de poliuretano, que separa la sangre y el aire y que conforman un diafragma o membrana segmentada que se desplaza sincrónico al ciclo cardiaco, una consola externa que controla para cada ventrículo la frecuencia cardiaca, la duración de la sístole, las presiones derechas e izquierdas y el llenado diastólico, y dos líneas de conducción neumática transcutáneas se conectan a la consola que controla la presión y el rendimiento de la bomba.

La superficie corporal es un criterio estricto para la selección de pacientes, suponiendo además una limitación de la tecnología, ya que se usa únicamente en personas con una superficie corporal de 1,5 m², por el riesgo de compresión de la vena cava inferior y de las venas pulmonares izquierdas. Necesita además tratamiento antiplaquetario y anticoagulación sistémica⁸.

El corazón artificial AbioCor IRH es un dispositivo implantable diseñado para suplir la función de los dos ventrículos en pacientes con fallo biventricular irreversible en riesgo de muerte inminente y candidatos a trasplante cardiaco. Se implanta en posición ortotópica (localización anatómica correspondiente), simulando así el funcionamiento del corazón.

Reemplaza de forma total los ventrículos y las válvulas cardiacas del paciente.

La implantación del dispositivo implica el explante del corazón nativo por lo que precisa circulación extracorpórea.

Está construido de titanio y polímero y está formado por:

- componentes internos (una unidad torácica, una batería, un controlador y un sistema de transmisión transcutánea de la energía). La unidad torácica consta de un convertidor de energía, dos cámaras de bombeo y una bomba centrífuga.
- componentes externos (batería con un sistema de transmisión transcutánea de la energía y una consola portátil).

La superficie corporal, al igual que ocurre con el CardioWest es un criterio estricto para la selección de pacientes, ya que únicamente puede utilizarse en personas con una superficie corporal de 1,5 m², por el riesgo de compresión de la vena cava inferior y de las venas pulmonares izquierdas. Necesita tratamiento permanente antiplaquetario y anticoagulación sistémica.

Terapia celular

La terapia celular tiene por objetivo la sustitución de tejidos lesionados por células pluripotentes o totipotentes (células madre) que, en condiciones específicas, pueden diferenciarse hacia un tipo determinado de célula adulta y suplir las carencias fisiológicas del órgano lesionado.

Las células madre pueden proceder de la médula ósea, la sangre, la grasa, el músculo, la piel y el hígado. Estas células poseen la plasticidad suficiente para regenerar diversos tipos de tejidos y tras determinados procedimientos de purificación y refinamiento, se pueden implantar en el tejido miocárdico dañado, donde se diferenciarían a células miocárdicas adultas, con el propósito de recuperar la función del órgano dañado.

Desde hace más de 3 décadas se está investigando la terapia celular con células procedentes de médula ósea para el tratamiento de patologías relacionadas con el sistema hematopoyético debido a que el cuerpo humano mantiene en tejidos adultos la capacidad de diferenciarse mediante células progenitoras.

Desde el año 1994, se comenzó a investigar el papel de la terapia celular con miocitos en el tratamiento de la hipertrofia cardiaca, gracias a la capacidad de éstos de producir hiperplasia celular en el proceso de remodelación cardiaca¹⁹.

En las últimas dos décadas, varios tipos de células se han usado en estudios en animales, aunque sólo los mioblastos esqueléticos y células madre procedentes de médula ósea se han utilizado ensayos clínicos humanos. Los tipos de células utilizados en estudios en animales fueron las células madre embrionarias, cardiomicitos fetales, mioblastos esqueléticos, células madre provenientes de médula ósea y células madre cardiacas.

Están surgiendo líneas de investigación en pacientes con insuficiencia cardiaca en fase terminal no candidatos a trasplante y refractarios al tratamiento farmacológico convencional, como población diana, con el objetivo de obtener el mejor control hemodinámico posible y mejorar la calidad de vida, así como minimizar el impacto de socioeconómico de la enfermedad¹⁹.

Trasplante

El trasplante cardiaco es una intervención quirúrgica para tratar a los pacientes con fallo cardiaco resistente a tratamiento farmacológico.

El procedimiento se realiza mediante el explante del corazón enfermo del paciente y la implantación de un órgano donante procedente de un donante fallecido (aloinjerto).

Desde hace 25 años, el trasplante es la opción terapéutica más efectiva para pacientes con insuficiencia cardiaca en fases terminales, pero debido a la escasez de donantes apropiados y el desarrollo de otras alternativas terapéuticas eficaces en estadios menos avanzados hacen que este tratamiento se reserve para pacientes adecuadamente seleccionados.

En este contexto la asistencia mecánica circulatoria, particularmente la de dispositivos de asistencia ventricular izquierda implantables de forma permanente, está empezando desarrollarse con el objetivo de ofrecer una opción terapéutica a los pacientes con insuficiencia avanzada que han dejado de responder a un tratamiento médico óptimo²⁰.

Por este motivo, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) realizó una revisión de la literatura sobre la eficacia y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo de tipo izquierdo comparándola con el corazón artificial, la terapia celular y el trasplante.

Justificación

Los dispositivos de asistencia ventricular más utilizados actualmente son los de flujo continuo univentriculares de tipo izquierdo. Se han implantado en más del 75 % de los pacientes con insuficiencia cardiaca en estadio terminal en EE.UU., según los datos recogidos en el cuarto informe INTERMACS²¹. Este informe resume y analiza los datos de más de 4.000 pacientes que recibieron asistencia circulatoria mecánica durante los primeros 5 años de utilización de dispositivos de asistencia ventricular.

Se han evaluado los dispositivos de flujo continuo univentriculares de tipo izquierdo, HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag, al considerarse que poseen un mayor potencial en la incorporación a la práctica clínica.

Objetivos

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

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular: HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag en pacientes con insuficiencia cardiaca en estadios finales?

Los objetivos generales de este informe son:

- Evaluar la eficacia –en términos de mortalidad, función hemodinámica y calidad de vida- y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca en estadios finales. En concreto de los dispositivos HeartMate II (*Thoratec Corp, Pleasanton, California, Estados Unidos*), HVAD (*HeartWare International, Farmingham, Massachusetts, Estados Unidos*), DuraHeart (*Terumo Heart, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos*) y CentriMag (*Thoratec Corporation, Pleasanton, California, Estados Unidos*).
- Sintetizar la información disponible sobre los dispositivos de asistencia ventricular antes mencionados.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

Búsqueda

Se realizó una búsqueda estructurada en las siguientes bases de datos referenciales hasta febrero de 2013: MedLine (Ovid), EMBASE, *Web of Knowledge* (WOK) y *Cochrane Library*. También se buscó en el *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y los ensayos en curso en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials* (<http://clinicaltrials.gov/>).

Las estrategias de búsqueda se organizaron en función de los dispositivos y comparadores propuestos en la pregunta PICO, que se detalla a continuación. Las estrategias de búsqueda utilizadas se encuentran en el Anexo 1. Los resultados obtenidos de la búsqueda en las diferentes bases de datos consultadas mediante las estrategias planteadas se hallan en el Anexo 2.

Se realizó, además, una búsqueda cruzada de documentos a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La selección de artículos localizados se realizó siguiendo los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación.

Se realizó un análisis crítico siguiendo las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para cada tipo de estudio, adaptadas por CASP España (CASPe)ⁱ, en aquellos casos en los que se hallaran estudios.

Para la evaluación de la validez interna de las revisiones sistemáticas, mediante la herramienta CASPe, se consideraron únicamente las preguntas de eliminación y detalle que las herramientas proponen, ya que las cinco primeras valoran la validez interna de los estudios. Cuando las preguntas fueron contestadas de forma positiva se puntuaron con un 1 y en caso contrario con un 0.

ⁱ Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General; 2010. [citado 12/03/2013]. URL: <http://www.redcaspe.org/>

Por lo tanto, se podía obtener como máximo 2 puntos en el apartado de preguntas de eliminación y 3 puntos en el caso de las preguntas de detalle, puntuación que indicaba buena calidad. En caso de que las preguntas no fueran contestadas afirmativamente, se obtendrían puntuaciones inferiores y se considerarían revisiones de calidad moderada o baja en función de dichas puntuaciones.

La herramienta CASPe se adjunta en el Anexo 3, también se encuentra disponible en <http://www.redcaspe.org>. La evaluación realizada se incluye en el Anexo 4.

Crterios de seleccin de los artculos recuperados

Crterios de inclusin

Para la seleccin de estudios, los criterios de inclusin quedaron definidos siguiendo el formato de pregunta PICO (Poblacin, Intervencin, Comparadores y Outcomes-Resultados), sin restriccin por fecha de publicacin y con restriccin de idioma a ingls, francs y espaol y por tipo de estudio, a ensayos clnicos y revisiones sistemticas:

- Poblacin: pacientes adultos con fallo cardaco izquierdo en estadios finales (miocarditis, shock cardiognico e insuficiencia cardiaca).
- Intervencin: dispositivos de asistencia ventricular izquierda de flujo continuo como HeartMate II (*Thoratec Corp, Pleasanton, California, Estados Unidos*), HVAD (*HeartWare International, Farmingham, Massachusetts, Estados Unidos*), DuraHeart (*Terumo Heart, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos*) y CentriMag (*Thoratec Corporation, Pleasanton, California, Estados Unidos*).
- Comparacin: trasplante, terapia celular o corazn artificial total.
- Resultados: estudios que presenten resultados sobre eficacia y seguridad en trminos de mortalidad o supervivencia, parmetros hemodinmicos, calidad de vida o morbilidad y efectos adversos.

Criterios de exclusión

Los criterios de inclusión definidos fueron:

- Población pediátrica y menores de 18 años. Pacientes que no presentan un estadio final de insuficiencia cardiaca.
- Dispositivos de asistencia ventricular que no sean el HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag.
- Estudios no comparativos y que no presentaran el comparador identificado en los criterios de inclusión.
- Estudios cuyos resultados procedan de estudios realizados en animales o ex vivo. Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.
- Estudios que no presenten resultados sobre eficacia y seguridad en términos de mortalidad o supervivencia, parámetros hemodinámicos, calidad de vida o morbilidad y efectos adversos.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador corazón artificial, se localizaron 229 referencias bibliográficas en las fuentes consultadas, de las que se excluyeron 15 por duplicidad y 212 en su lectura de título y resumen, no seleccionándose ningún estudio. No obstante, se seleccionaron 2 estudios que evaluaban los dispositivos Thoratec y Novacor (segunda generación) comparados con el corazón artificial, que aunque no eran los dispositivos evaluados, se consideró que podrían ofrecer información relevante sobre el tema. Se localizaron 3 protocolos de estudios en curso en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials* (<http://clinicaltrial.gov/>).

Para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador terapia celular, se localizaron 63 referencias bibliográficas en las fuentes consultadas, de las que se excluyeron 4 por duplicidad y 59 en su lectura de título y resumen, no seleccionándose ningún estudio. Se localizaron 3 protocolos de estudios en curso en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials* (<http://clinicaltrial.gov/>).

Para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador trasplante cardiaco, se localizaron 519 referencias bibliográficas en las fuentes consultadas, de las que se excluyeron 48 por duplicidad y 471 en su lectura de título y resumen, no seleccionándose ningún estudio. Se localizaron 3 protocolos de estudios en curso en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials* (<http://clinicaltrial.gov/>).

En las Figuras 1-3 se muestran los diagramas de flujo de los estudios obtenidos.

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

Los resultados se estructuraron en función de los 3 comparadores propuestos en la pregunta PICO frente a los dispositivos de asistencia ventricular que se determinaron en la metodología: trasplante, terapia celular y corazón artificial.

Figura 1: Flujo de referencias bibliográficas para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “corazón artificial”

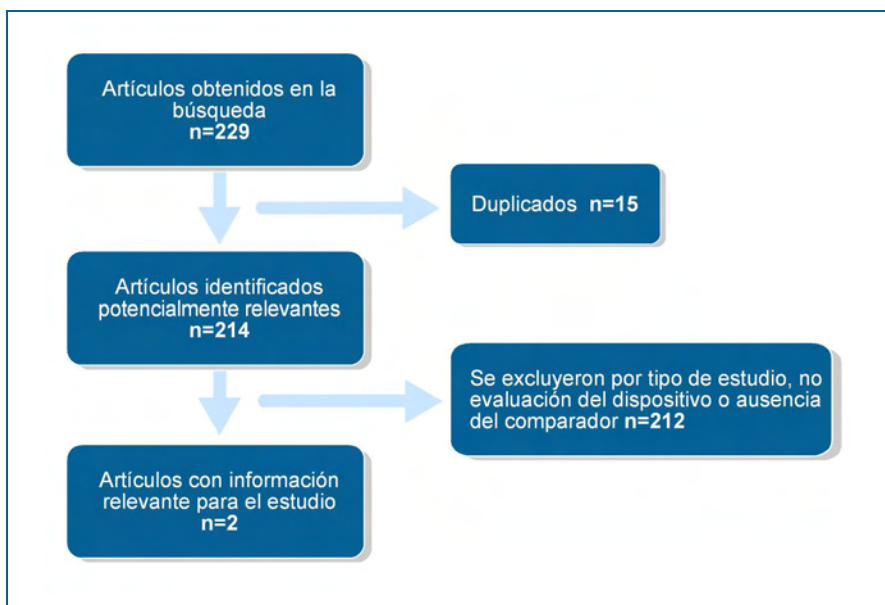


Figura 2: Flujo de referencias bibliográficas para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “terapia celular”

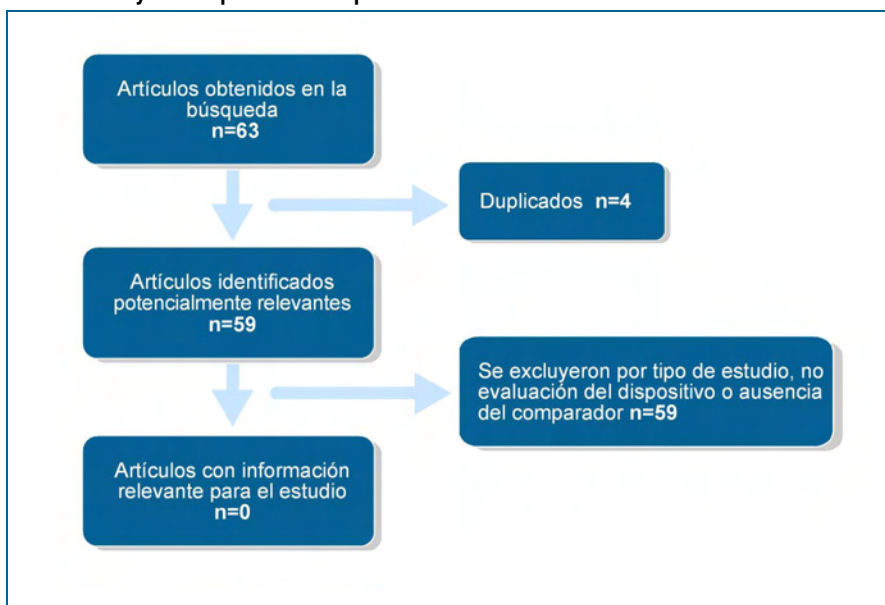
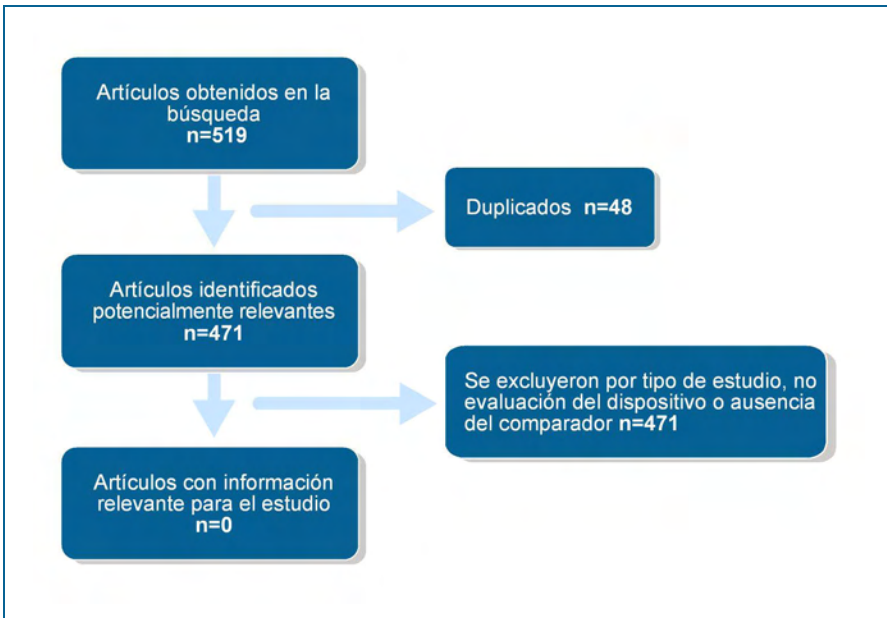


Figura 3: Flujo de referencias bibliográficas para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “trasplante cardiaco”



Dispositivos de asistencia ventricular comparado con corazón artificial

No se han localizado estudios que evalúen la eficacia y seguridad comparadas de los dispositivos de asistencia ventricular HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag (dispositivos de flujo continuo) con los dos tipos de corazón artificial total, CardioWest (desde 2010 denominado SynCardia) y AbioCor.

Algunos autores²² consideraron que la comparación del corazón artificial con dispositivos de asistencia ventricular de primera generación podría ser considerado poco adecuado dado que la primera generación de dispositivos se han sustituido por dispositivos de nueva generación, pudiendo ser catalogados como obsoletos. Por este motivo, la evaluación de los dispositivos de primera generación no ha sido objetivo de este informe.

Se ha localizado un informe de síntesis de tecnología emergente¹⁷ elaborado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) que comparaba la efectividad y seguridad de dos dispositivos de asistencia ventricular de segunda generación, ThoratecTM y el

Novacor™ con el corazón artificial CardioWest. Este informe de calidad de la evidencia alta incluyó un único estudio retrospectivo de cohortes²³ donde el grupo control fue tratado con dispositivos de asistencia ventricular Thoratec™ (univentricular y biventricular) o Novacor™ (dispositivo de asistencia ventricular izquierda) y el grupo intervención con el corazón artificial total, CardioWest.

El informe presentó los siguientes resultados procedentes del estudio de Copeland *et al.*²³:

- ***Supervivencia desde la implantación del dispositivo hasta el trasplante:*** comparación de porcentajes: los porcentajes de supervivencia al trasplante fueron de 75 % para el CardioWest™, 57 % para el Novacor™ y 38 % para el Thoratec™. Encontrándose diferencias significativas sólo entre los grupos CardioWest™ y Thoratec™ ($p=0,003$).
- ***Supervivencia desde la implantación del dispositivo hasta el alta hospitalaria postrasplante:*** comparación de porcentajes: la supervivencia desde el implante al alta postrasplante fue de 59 % para el CardioWest™, 56 % para el Novacor™ y 33 % para el Thoratec™. Estas diferencias no fueron significativas en el análisis de la chi-cuadrado ($p=0,72$) pero sí en la prueba Z para el CardioWest™ *versus* el Thoratec™ ($p=0,035$).
- Se analizaron las tasas de supervivencia en cada grupo (CardioWest™, Thoratec™ y Novacor™). Se describen en la Tabla 2.
- Asimismo, se analizaron las causas de muerte dividiéndose en tres grupos, las relacionadas con la enfermedad, los eventos tromboembólicos y las relacionadas directamente con el dispositivo. En general, las principales causas de muerte se relacionaron con la evolución de la enfermedad, siendo debidas a fallo multiorgánico, fallo del ventrículo derecho, insuficiencia cardíaca derecha, sepsis y accidente cerebrovascular (Tabla 3).

Tabla 2. Comparación de tasas de supervivencia entre los tres dispositivos. Estudio de comparación de dispositivos: CardioWest™, Thoratec™, Novacor™

Autor y año	Dispositivo	N	Media de días de soporte con el dispositivo	Muertes (N)	Supervivencia al trasplante		Supervivencia al alta postrasplante	
					%	χ^2	Z	%
Copeland 2001 ²³	CardioWest™	43	84	10	75%		59%	
	Thoratec™	26	45	16	38%	p=0,012	33%	p=0,035
	Novacor™	23	86	10	57%		56%	

Tabla procedente del informe Díaz Oliver *et al.*¹⁶

Tabla 3. Principales causas de muerte en los diferentes grupos.

Autor y año	Dispositivo	N	Causas de muerte (N)							Total (N)
			Fallo multiorgánico	Insuficiencia cardiaca derecha	Sepsis	Accidente cerebrovascular	Mal funcionamiento del dispositivo	Atrapamiento del catéter	Fallo respiratorio	
Copeland 2001 ²³	CardioWest™	43	5	0	2	0	1	2	0	10
	Thoratec™	26	7	5	1	2	0	0	1	16
	Novacor™	23	0	4	2	3	0	0	0	10
Total		92	12	3	5	5	1	2	1	36

Tabla procedente del informe Díaz Oliver *et al.*¹⁶

No se han localizado estudios que evalúen la eficacia y seguridad comparadas de los dispositivos de asistencia ventricular HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag con el corazón artificial total AbioCor.

Se localizó un documento²⁴ donde se informó de los resultados de un estudio prospectivo con 7 pacientes a los que se les implantó el corazón artificial AbioCor, con una tasa de supervivencia del 71 % a 30 días y del 43 % a los 60 días. Los autores concluyeron que esta experiencia sugiere que el corazón artificial AbioCor podría ser una terapia eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada ya que no se registraron problemas de funcionamiento del dispositivo y dos de los pacientes fueron dados de alta del hospital. Sin embargo, el estudio presentó una importante limitación que fue la pérdida de pacientes durante el mismo. Los autores informaron de la muerte de 5 pacientes: 1 intraoperatorio, 1 en el post-operatorio y 3 secundarias a trombosis, tromboembolismo y problemas de coagulación. Debido a la escasa población de la que se obtienen estos resultados, la validez externa se ve comprometida y dificulta la extrapolación de resultados.

Investigación en curso

En la actualidad hay 3 estudios en curso que tienen como objetivo evaluar eficacia y seguridad del corazón artificial SynCardia/Cardiowest o AbioCor. En ninguno de los estudios se comparan los distintos corazones artificiales con algún dispositivo de asistencia ventricular.

El estudio cuasiexperimental sin grupo control “*SynCardia CardioWest TAH-t Postmarket Surveillance Study*” (NCT00614510) que se realiza en EE.UU. tiene como propósito demostrar que los resultados previamente obtenidos en el estudio pivotal (de 81 sujetos procedentes de cinco centros) son generalizables en la indicación como puente a trasplante. Este estudio está inscribiendo pacientes sólo por invitación y está en fase de reclutamiento.

El estudio multicéntrico, cuasiexperimental sin grupo control, que se está desarrollando en EE.UU. con el dispositivo Cardiowest, “*SynCardia Freedom Driver System Study*” (NCT00733447), tiene por objetivo evaluar el sistema “*Freedom Driver System*”. Se trata de un controlador (*driver*) del corazón artificial Cardiowest para que pacientes y cuidadores puedan participar en el control (seguridad) del dispositivo, una vez el paciente está dado de alta y clínicamente estable. Este estudio está actualmente reclutando pacientes.

Con el corazón artificial AbioCor sólo se ha localizado un estudio para el que se ha ampliado el plazo de acceso, el “*AbioCor Implantable Replacement Heart*” (NCT00669357). Es un estudio multicéntrico que se está desarrollando en EE.UU. Se están incluyendo pacientes con insuficiencia cardiaca en estadio final, no candidatos a trasplante cardiaco, que requieren tratamiento farmacológico y que no son candidatos a recibir dispositivos de asistencia ventricular izquierda como terapia de destino.

Dispositivos de asistencia ventricular comparado terapia celular

No se han localizado estudios que evalúen la eficacia y seguridad comparadas de los dispositivos de asistencia ventricular con terapia celular, en humanos. Se han localizado varios estudios que aunque no comparaban los dispositivos de asistencia ventricular con terapia celular, podrían ofrecer información sobre el uso potencial de la regeneración miocárdica de células mal funcionantes o dañadas.

No es objetivo de este informe evaluar de modo detallado este tipo de trabajos, pero podrían ofrecer una visión general del estado del arte que presenta el tema de estudio. A continuación se expone una breve descripción de la investigación llevada a cabo hasta ahora y las posibilidades más inmediatas de desarrollo en base a los resultados.

Kuo *et al.*¹⁹ realizaron una revisión narrativa que identificaba los ensayos clínicos más relevantes realizados hasta ese momento, todos ellos en animales. Los autores señalaron que antes de incorporar la terapia celular con células madre a la práctica clínica, sería necesario resolver las incertidumbres de varias áreas. Principalmente en:

- los mecanismos involucrados en la expresión génica de las células madre implantadas (efecto paracrino, desdiferenciación,...)
- la ubicación, magnitud y duración de la supervivencia celular de las células madre implantadas en el paciente
- la mejoría funcional de los pacientes tras el tratamiento con terapia celular
- la adecuada identificación de pacientes y patologías susceptibles de ser tratadas. Los autores señalan que la vascularización podría ser un factor determinante en la obtención de resultados beneficiosos en la terapia celular

- la cuantificación del número óptimo de células necesarias, así como la identificación del momento adecuado del ciclo celular
- la vía de administración (intramiocárdica, intracoronaria, punción endoventricular guiada por catéter o punción a través del seno coronario)
- la detección de arritmias secundarias a tratamiento con diferentes tipos de células, como los mioblastos esqueléticos
- la necesidad de realizar tratamiento inmunosupresor a los pacientes tratados con terapia celular y el posible riesgo teratogénico del tratamiento inmunosupresor sobre las células embrionarias
- las consideraciones éticas o legales derivadas del uso de células madre, especialmente de células madre embrionarias y cardiomiocitos fetales

Los autores recomendaron realizar ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos con poblaciones adecuadas con el objetivo de resolver las incertidumbres mencionadas anteriormente para que la terapia con células madre pudiera ser aceptada como una modalidad terapéutica en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Investigación en curso

En la actualidad, de los 10 estudios encontrados en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials*, sólo 3 se encuentran en curso relacionados con el tema.

El ensayo clínico “*Stem Cell Therapy in Patients With Severe Heart Failure & Undergoing Left Ventricular Assist Device Placement*” (NCT00869024) en desarrollo en EE.UU., tiene el objetivo de determinar si la implantación de células después de la colocación del dispositivo de asistencia ventricular izquierda, HeartMate II, ayudará a mejorar la función de bombeo del corazón y reducir la hipertrofia cardíaca. Este estudio se encuentra en fase de reclutamiento.

El ensayo clínico estadounidense “*The Effect of Intramyocardial Injection of Mesenchymal Precursor Cells on Myocardial Function in Patients Undergoing LVAD Implantation*” (NCT01442129) tiene por objetivo principal determinar la eficacia y seguridad de la implantación de células mesenquimales precursoras en el corazón junto a los dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Este estudio se encuentra en curso.

Igualmente, el estudio griego cuasiexperimental sin grupo control “*Left Ventricular Assist Device Combined With Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Implantation in Patients With End-stage Heart Failure*” (NCT01759212) tiene por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la implantación intramiocárdica de células madre mesenquimatosas alogénicas en pacientes con cardiomiopatía isquémica en fase terminal junto a un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. Este estudio se encuentra en fase de reclutamiento de participantes.

Los protocolos de investigación localizados relativos al tratamiento con células madre (terapia celular) están orientándose hacia la complementación de la terapia con los dispositivos de asistencia ventricular más que a su comparación, pudiendo considerarse ambos tratamientos complementarios. El objetivo de combinar ambos tratamientos es mejorar la eficacia de los dispositivos de asistencia ventricular.

Dispositivos de asistencia ventricular comparado con trasplante cardiaco

No se han localizado estudios que evalúen la eficacia y seguridad comparadas de los dispositivos de asistencia ventricular HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag con el trasplante cardiaco.

Se localizó un estudio²⁵ que evaluó el coste-efectividad del dispositivo HeartMate II, como terapia de destino en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. El estudio mostró una mejora significativa en el coste-efectividad del dispositivo comparado con los dispositivos de flujo pulsátil. El Ratio Coste Efectividad Incremental (ICER) de los dispositivos de flujo continuo sobre los dispositivos de flujo pulsátil fue de 198.184 \$ por QALYs y de 167.208 \$ por año de vida.

Los autores, además, señalaron que para aquellos pacientes que son candidatos a recibir trasplante cardiaco, éste sigue siendo el tratamiento “*gold standard*”. Sin embargo, dada la escasez de órganos sería necesario proseguir con la investigación para obtener dispositivos duraderos y coste-efectivos.

Este estudio recibió la réplica de Moreno²⁶ que apuntaba que la investigación realizada por Rogers *et al.*²⁵ presentaba como principales limitaciones la utilización de un modelo determinístico en lugar de un probabilístico, además de realizar comparaciones indirectas en lugar de comparaciones *head to head*. Esto hacía que los resultados de superioridad desde la perspectiva del coste efectividad del dispositivo HeartMate II, debían ser tomados con cautela.

Moreno *et al.*²⁵ concluyeron que el dispositivo *HeartMate II*, como puente al trasplante, no ofreció mejores resultados en términos de coste-efectividad frente al tratamiento médico convencional.

Investigación en curso

En la actualidad, de los 44 estudios encontrados en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials*, sólo 3 estuvieron relacionados con el tema de estudio.

El estudio multicéntrico cuasiexperimental sin grupo control “*Thoratec HeartMate II Left Ventricular Assist System (LVAS) for Bridge to Cardiac Transplantation*” (NCT00121472), desarrollado en EE.UU. y financiado por la empresa que comercializa el dispositivo de asistencia ventricular tiene el objetivo de determinar la efectividad y seguridad del *HeartMate II* como puente a trasplante en pacientes con insuficiencia cardiaca en estadio terminal y que están en lista de espera para recibir un trasplante cardiaco pero desarrollan riesgo inminente de muerte. Este estudio ha sido completado en marzo de 2013 aunque aún no se han publicado resultados finales.

El estudio multicéntrico cuasiexperimental sin grupo control “*Evaluation of the HeartWare Left Ventricular Assist Device for the Treatment of Advanced Heart Failure (ADVANCE)*” (NCT00751972) desarrollado en EE.UU. tiene el objetivo de determinar la efectividad y seguridad *HeartWare* en pacientes en lista de espera para recibir trasplante cardiaco refractarios a tratamiento farmacológico, fallo cardiaco o riesgo de muerte. Este estudio se encuentra reclutando pacientes.

El estudio multicéntrico prospectivo actualmente realizándose en Bélgica “*BeneMACS Study: HeartMate 2 (HM2) Left Ventricular Assist Device (LVAD) Survival in Non Transplant Patients is Equal/Better Than Results in Medical Literature (BeneMACs)*” (NCT00983190) tiene como objetivo evaluar la supervivencia de los pacientes con el dispositivo de asistencia ventricular izquierda *HeartMate II* como terapia de destino. El estudio se encuentra en curso, pero no está reclutando participantes.

El ensayo clínico multicéntrico en desarrollo en EE.UU. “*A Clinical Trial to Evaluate the HeartWare Ventricular Assist System (ENDURANCE)*” (NCT01166347) tiene por objetivo determinar la efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular *HeartWare* en pacientes no candidatos a recibir trasplante cardiaco y refractarios a tratamiento farmacológico. El estudio se encuentra en curso, pero no está reclutando participantes y es financiado por la empresa que comercializa el dispositivo.

No se han localizado protocolos de investigación relativos al tratamiento con asistencia ventricular comparado con trasplante cardiaco. Se han localizado protocolos que tenían como objetivo evaluar la eficacia de los dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino o puente a trasplante.

Evaluación de la calidad

Se evaluó la calidad del informe de síntesis de tecnología emergente, cuyo diseño fue una revisión sistemática, siguiendo las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* para revisiones sistemáticas adaptadas por CASP España (CASPe). La herramienta y el resultado de la evaluación se encuentran en los Anexos 3 y 4.

Discusión

La búsqueda de alternativas al tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca terminal ha llevado al desarrollo de los programas de trasplante cardiaco, que hasta el momento, han demostrado ser la opción terapéutica más efectiva⁷, aunque la disminución de donantes y el aumento del tiempo de espera para el trasplante sigue siendo una gran limitación. Según datos del Instituto ECRI (2009)⁵, en el mundo aproximadamente 30.000 pacientes están en lista de espera para recibir un trasplante de corazón aunque sólo se realizan aproximadamente 3.800 al año. Esto ha llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas entre ellas, los dispositivos de asistencia ventricular.

Algunos autores han señalado que los dispositivos de tercera generación o posteriores han demostrado una mayor durabilidad en comparación con los dispositivos de la primera generación, de tipo pulsátil, aunque sólo en pacientes adecuadamente seleccionados. Esta circunstancia muestra la limitación de los dispositivos, ya que no todos los pacientes son elegibles para recibir esta alternativa²².

Además, a pesar de que los nuevos dispositivos han presentado mejoras en tamaño y durabilidad, aún siguen presentado efectos adversos de tipo neurológico^{22, 25}, infecciones, sangrado y fallo mecánico⁸.

Por estos motivos, se precisa continuar investigando para optimizar el funcionamiento de los dispositivos de asistencia ventricular y sus alternativas, ya que el abanico de posibilidades de aplicación terapéutica en el campo de la cardiología es muy amplio.

En este sentido, la principal limitación de este estudio ha sido la identificación de comparadores muy prometedores, pero de los que aún no hay literatura científica de calidad que permita la comparación entre los dispositivos de asistencia ventricular y sus alternativas. Probablemente, la comparación de los dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo entre sí, desde la perspectiva del coste-efectividad en pacientes adecuadamente seleccionados sería una línea de investigación que podría ofrecer resultados aplicables a la práctica clínica.

Asimismo, podría ser de utilidad considerar en la valoración de los dispositivos de asistencia ventricular tanto la gravedad del paciente en relación con la severidad de la insuficiencia cardiaca como las indicaciones posibles (puente a la recuperación, terapia de destino o puente al trasplante permitiendo llegar al paciente en la mejor situación clínica posible previa al trasplante).

Conclusiones

- No se han localizado estudios que evalúen la eficacia y seguridad comparadas de los dispositivos de asistencia ventricular HeartMate II, HeartWare, DuraHeart y CentriMag con el corazón artificial, la terapia celular y el trasplante cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal.
- Se han localizado estudios que compararon los dispositivos de asistencia ventricular Thoratec y Novacor (segunda generación) en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal con el corazón artificial CardioWest, mostrando una mayor supervivencia el dispositivo CardioWest.
- Se han localizado estudios que consideraron la terapia celular con células madre como tratamiento de la insuficiencia cardiaca terminal como una terapia en desarrollo. Se localizó un documento que señaló la necesidad de resolver las incertidumbres de varias áreas previamente a la incorporación de la terapia celular con células madre a la práctica clínica. Las áreas señaladas fueron las siguientes:
 - mecanismos involucrados en la expresión génica de las células madre
 - ubicación, magnitud y duración de la supervivencia de las células madre
 - mejoría funcional de los pacientes tras el tratamiento
 - adecuada identificación de pacientes y patologías
 - cuantificación del número óptimo de células necesarias e identificación del momento adecuado del ciclo celular
 - vía de administración
 - arritmias secundarias
 - riesgo teratogénico del tratamiento inmunosupresor sobre las células embrionarias
 - las consideraciones éticas o legales

Los protocolos de investigación localizados relativos al tratamiento con células madre (terapia celular) están orientándose hacia la complementación de la terapia celular con los dispositivos de asistencia ventricular más que a su comparación, pudiendo considerarse ambos tratamientos complementarios. El objetivo de combinar ambos tratamientos fue mejorar la eficacia de los dispositivos de asistencia ventricular.

- El tratamiento “*gold standard*” para aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca terminal candidatos a recibir trasplante fue el trasplante cardiaco. Dada la escasez de órganos sería necesario proseguir con la investigación para obtener dispositivos duraderos y coste-efectivos.
- Como línea de investigación con aplicabilidad a la práctica clínica podría plantearse la comparación de los dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo entre sí, desde la perspectiva de coste-efectividad, en pacientes adecuadamente seleccionados.

Referencias

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1329.e1-1329.e70.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803-69.
3. Ortega Sánchez PC, Llanos Méndez A. Telemonitorización invasiva en pacientes con insuficiencia cardiaca. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2012.
4. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl. C):4-9.
5. ECRI Institute. Total artificial heart as bridge to transplantation and destination therapy. Plymouth: ECRI Institute; 2009.
6. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J, et al. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
7. Gómez M, Segovia J, Alon-Pulpón L. Asistencia mecánica circulatoria y trasplante cardiaco. Indicaciones y situación en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6:82-94.
8. Mitter N, Sheinberg R. Update on ventricular assist devices. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:57-66.
9. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J, et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Circulation*. 2005;112(9 suppl): I32-6.

10. Jessup M, Núñez-Gil IJ. Insuficiencia cardiaca y asistencias ventriculares: nuevas respuestas para antiguas preguntas. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1231-5.
11. Levin R. Asistencia circulatoria mecánica. *Conarec.* 2008; suppl 1:397-400.
12. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(4 Suppl):S1-39.
13. Paradigm: advances in the heart technologies [internet]. USA: Thoratec Corporation; c2011. Rogers JG. Are LVADs Ready to be Mainstream?; 2011 [citado 20 feb 2013]; [2p.]. URL: <http://www.vadparadigm.com/vol-2.html>
14. US Food and Drugs Administration (FDA): medical devices [Internet]. USA: FDA; c2013. Heartware ventricular assist system – PMA P100047; May 2012 [citado 20 feb 2013]; URL: <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approveddevices/ucm330838.htm>
15. Morshuis M, Schoenbrodt M, Nojiri C, Roefe D, Schulte-Eistrup S, Boergermann J, et al. DuraHeart magnetically levitated centrifugal left ventricular assist system for advanced heart failure patients. *Expert Rev Med Devices.* 2010;7:173-83.
16. Kurihara C, Ono M, Nishimura T, Saito A, Taketani T, Hisagi M, et al. Use of DuraHeart® support for more than 1 year as the first successful bridge to heart transplantation in Japan. *J Artif Organs.* 2011;14:67-9.
17. Shuhaiber JH, Jenkins D, Berman M, Parameshwar J, Dhital K, Tsui S, et al. The Papworth experience with the Levitronix CentriMag ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:158-64.
18. Díaz Oliver B, Llanos Méndez A. Corazón artificial total CardioWest™ TAH-t. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2012.
19. Kuo ST, Tseng YZ. Stem cell therapy for acute myocardial infarction and heart failure - Past, present and future. *J Intern Med Taiwan.* 2009;20:1-18.

20. Slaughter MS, Singh R. El papel de los dispositivos de asistencia ventricular en la insuficiencia cardiaca avanzada. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:982-5.
21. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:117-26.
22. Mehra MR, Domanski MJ. Should left ventricular assist device should be standard of care for patients with refractory heart failure who are not transplantation candidates?: left ventricular assist devices should be considered standard of care for patients with refractory heart failure who are not transplantation candidates. *Circulation.* 2012;126:3081-7.
23. Copeland JG, Smith RG, Bose RK, Tsau PH, Nolan PE, Slepian MJ. Risk factor analysis for bridge to transplantation with the CardioWest Total Artificial Heart. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1639-45.
24. Dowling RD, Gray LA, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, et al. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:131-41.
25. Rogers JG, Bostic RR, Tong KB, Adamson R, Russo M, Slaughter MS. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circ Heart Fail.* 2012;5:10-6.
26. Moreno SG. Letter by moreno regarding article, "cost-effectiveness analysis of continuous flow left ventricular assist devices as destination therapy". *Circ Heart Fail.* 2012;5:e50.
27. Moreno SG, Novielli N, Cooper NJ. Cost-effectiveness of the implantable HeartMate II left ventricular assist device for patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:450-8.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en bases referenciales

Corazón artificial

MEDLINE:

1. Heart-Assist Devices/
2. "assist devic* ".m_titl.
3. (cardiac or heart or myocard* or ventric*).m_titl.
4. 2 and 3
5. 1 or 4
6. Heart, Artificial/
7. ((cardiac or heart* or myocard* or ventric*) adj3 (artificial* or synthetic)).m_titl.
8. 6 or 7
9. 5 and 8
10. exp Heart, failure/ or Shock, Cardiogenic/ or Myocarditis/ or cardiomyopathies/
11. Ventricular Dysfunction, Left/
12. ((cardiac or heart or myocard* or ventric*) adj3 (failure or decompensation or dysfunction or congestive)).m_titl.
13. ((heart or ventric* or cardiac) adj3 (dysfunction or insufficiency or failure) adj3 left).m_titl.
14. or/10-13
15. 9 and 14
16. limit 15 to ("all infant (birth to 23 months)" or "all child (0 to 18 years)")
17. 15 not 16

18. limit 17 to (clinical trial, all or "reviews (maximizes sensitivity)")
19. limit 18 to (english or french or spanish)
20. limit 19 to (editorial or letter)
21. 19 not 20

EMBASE:

1. 'heart assist device'/de
2. (assist NEAR/3 devic*):ti AND (cardiac:ti OR heart*:ti OR vascular:ti OR ventric*:ti OR myocard*:ti)
3. #1 OR #2
4. 'artificial heart'/exp NOT 'total artificial heart'/de
5. ((cardiac OR heart* OR myocard* OR ventric*) NEAR/3 (artificial* OR synthetic)):ti
6. #4 OR #5
7. #3 AND #6
8. 'heart failure'/de OR 'cardiorenal syndrome'/de OR 'left ventricular diastolic dysfunction'/de OR 'left ventricular systolic dysfunction'/de OR 'congestive heart failure'/exp OR 'paroxysmal dyspnea'/exp
9. 'cardiogenic shock'/exp OR 'myocarditis'/de OR 'cardiomyopathy'/de
10. 'heart left ventricle function'/exp
11. ((cardiac OR heart* OR myocard* OR ventric*) NEAR/3 (failure OR decompensation OR dysfunction OR congestive OR insufficiency)):ti
12. left:ti
13. #11 AND #12
14. #8 OR #9 OR #10 OR #13
15. #7 AND #14
16. #15 AND [embase]/lim

17. #16 AND ([embryo]/lim OR [fetus]/lim OR [newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [embase]/lim
18. #16 NOT #17
19. #18 AND [medline]/lim
20. #18 NOT #19
21. #20 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
22. #20 AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)

COCHRANE LIBRARY:

1. MeSH descriptor: [Heart-Assist Devices] this term only
2. (device* or pump* or artificial) near (assist) near (heart or vascular or ventricl*)
3. (cardiac or heart or myocard* or ventric*)
4. #1 or (#2 and #3)
5. MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
6. MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] this term only
7. MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees
8. MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees
9. MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees
10. ((cardiac or heart* or myocard* or ventric*) near (failure or decompensation or dysfunction or congestive))
11. ((cardiac or heart* or myocard* or ventric*) near (dysfunction or insufficiency or failure) near left)
12. #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
13. MeSH descriptor: [Heart, Artificial] this term only
14. ((cardiac or heart* or myocard* or ventric*) and (artificial* or synthetic))
15. #13 or #14
16. #4 and #12 and #15

WOK:

1. (TS=(heart* failure*) OR TI=(heart* failure*)) and (TS=left or TI= left)
2. Topic=(shock cardiogenic*) OR Title=(shock cardiogenic*)
3. TS=(myocardit* or carditis) OR TI=(myocardit* or carditis)
4. Topic=((myocardia* or cardiac*) and failure) OR Title=((myocardia* or cardiac*) and failure)
5. Topic=((congestiv* or descompensat*) and heart) OR Title=((congestiv* or descompensat*) and heart)
6. Topic=(ventricular dysfunctio* left) OR Title=(ventricular dysfunctio* left)
7. Topic=(assist device*) OR Title=((heart* OR ventricul*) and assist* and device*)
8. Topic=(assist* device*) OR Title=(assist* device*)
9. #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #
10. #9 AND #6 *Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S Timespan=All Years*
11. #10 AND #8
12. Topic=(artificial and (heart* or ventric*)) OR Title=(artificial and(heart* or ventric*))
13. Topic=((heart* or ventric* or vascular) and (devic* or pump* of assist*)) OR Title=((heart* or ventric* or vascular) and (devic* or pump* of assist*))
14. #13 OR #12
15. #14 AND #11
16. #14 AND #11
17. #14 AND #11 Refined by: [excluding] Document Types=(MEETING ABSTRACT OR LETTER OR PROCEEDINGS PAPER OR EDITORIAL MATERIAL) AND Publication Years=(2012 OR 2011 OR 2010 OR 2008 OR 2009)
Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S Timespan=All Years

Terapia celular

MEDLINE:

1. Heart-Assist Devices/
2. "assist devic* ".m_titl.
3. (cardiac or heart or myocard* or ventric*).m_titl.
(277685)
4. 2 and 3
5. 1 or 4
6. Tissue Therapy/
7. ((Therap* adj2 Tissu*) or (Biogenic adj3
Stimulat*) or (Cell* adj3 Therap*)).m_titl.
8. 6 or 7
9. 5 and 8
10. exp Heart, failure/ or Shock, Cardiogenic/ or
Myocarditis/ or cardiomyopathies/
11. Ventricular Dysfunction, Left/
12. ((cardiac or heart or myocard* or ventric*) adj3
(failure or decompensation or dysfunction or
congestive)).m_titl.
13. ((heart or ventric* or cardiac) adj3 (dysfunction
or insufficiency or failure) adj3 left).m_titl.
14. or/10-13
15. 9 and 14
16. limit 15 to ("all infant (birth to 23 months)" or
"all child (0 to 18 years)")
17. 15 not 16
18. limit 17 to (clinical trial, all or "reviews
(maximizes sensitivity)")
19. limit 18 to (english or french or spanish)
20. limit 19 to (editorial or letter)
21. 19 not 20

EMBASE:

1. 'heart assist device'/de
2. (assist NEAR/3 devic*):ti AND (cardiac:ti OR heart*:ti OR vascular:ti OR ventric*:ti OR myocard*:ti)
3. #1 OR #2
4. 'cell therapy'/exp OR 'biological therapy'/de
5. (therap* NEAR/2 tissu*):ti OR organotherap*:ti OR biotherap*:ti OR (biologic* NEAR/2 therap*):ti OR (biogenic* NEAR/3 stimulat*):ti OR (cell* NEAR/3 therap*):ti
6. #4 OR #5
7. #3 AND #6
8. 'heart failure'/de OR 'cardiorenal syndrome'/de OR 'left ventricular diastolic dysfunction'/de OR 'left ventricular systolic dysfunction'/de OR 'congestive heart failure'/exp OR 'paroxysmal dyspnea'/exp
9. 'cardiogenic shock'/exp OR 'myocarditis'/de OR 'cardiomyopathy'/de
10. 'heart left ventricle function'/exp
11. ((cardiac OR heart* OR myocard* OR ventric*) NEAR/3 (failure OR decompensation OR dysfunction OR congestive OR insufficiency)):ti
12. left:ti
13. #11 AND #12
14. #8 OR #9 OR #10 OR #13
15. #7 AND #14
16. #15 AND [embase]/lim
17. #16 AND ([embryo]/lim OR [fetus]/lim OR [newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [embase]/lim
18. #16 NOT #17
19. #18 AND [medline]/lim
20. #18 NOT #19

COCHRANE LIBRARY:

1. MeSH descriptor: [Heart-Assist Devices] this term only
2. (device* or pump* or artificial) near (assist) near (heart or vascular or ventricl*)
3. (cardiac or heart or myocard* or ventric*)
4. #1 or (#2 and #3)
5. MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
6. MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] this term only
7. MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees
8. MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees
9. MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees
10. ((cardiac or heart* or myocard* or ventric*) near (failure or decompensation or dysfunction or congestive))
11. ((cardiac or heart* or myocard* or ventric*) near (dysfunction or insufficiency or failure) near left)
12. #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
13. #12 and #4
14. MeSH descriptor: [Tissue Therapy] this term only
15. ((therap* near tissu*) or (biogenic near stimulat*) or (cell* near therap*))
16. #14 or #15
17. #13 and #16

WOK:

1. (TS=(heart* failure*) OR TI=(heart* failure*)) and (TS=left or TI= left)
2. Topic=(shock cardiogenic*) OR Title=(shock cardiogenic*)
3. TS=(myocardit* or carditis) OR TI=(myocardit* or carditis)
4. Topic=((myocardia* or cardiac*) and failure) OR Title= ((myocardia* or cardiac*) and failure)

5. Topic=((congestiv* or descompensat*) and heart) OR Title= ((congestiv* or descompensat*) and heart)
6. Topic=(ventricular dysfunctio* left) OR Title=(ventricular dysfunctio* left)
7. Topic=(assist device*) OR Title=((heart* OR ventricul*) and assist* and device*)
8. Topic=(assist* device*) OR Title=(assist* device*)
9. #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
10. #9 AND #6
11. #10 AND #8
12. Topic=(((therap* and (tissu* or cell*)) or (biogenic stimulat*))) OR Title=(((therap* and (tissu* or cell*)) or (biogenic stimulat*)))
13. #12 AND #11 Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S

Trasplante cardiaco

MEDLINE:

1. Heart-Assist Devices/
2. "assist devic* ".m_titl.
3. (cardiac or heart or myocard* or ventric*).m_titl.
4. 2 and 3
5. 1 or 4
6. Heart Transplantation/
7. ((transplant* adj2 cardiac) or (transplant* adj2 heart)).m_titl.
8. 6 or 7
9. 5 and 8
10. exp Heart, failure/ or Shock, Cardiogenic/ or Myocarditis/ or cardiomyopathies/
11. Ventricular Dysfunction, Left/
12. ((cardiac or heart or myocard* or ventric*) adj3 (failure or decompensation or dysfunction or congestive)).m_titl.

13. ((heart or ventric* or cardiac) adj3 (dysfunction or insufficiency or failure) adj3 left).m_titl.
14. or/10-13
15. 9 and 14
16. limit 15 to ("all infant (birth to 23 months)" or "all child (0 to 18 years)")
17. 15 not 16
18. limit 17 to (clinical trial, all or "reviews (maximizes sensitivity)")
19. limit 18 to (english or french or spanish)
20. limit 19 to (editorial or letter)
21. 19 not 20

EMBASE para Revisiones Sistemáticas:

1. 'heart assist device'/de
2. (assist NEAR/3 devic*):ti AND (cardiac:ti OR heart*:ti OR vascular:ti OR ventric*:ti OR myocard*:ti)
3. #1 OR #2
4. 'heart transplantation'/de
5. (transplant* NEAR/2 cardiac):ti OR (transplant* NEAR/2 heart):ti
6. #4 OR #5
7. #3 AND #6
8. 'heart failure'/de OR 'cardiorenal syndrome'/de OR 'left ventricular diastolic dysfunction'/de OR 'left ventricular systolic dysfunction'/de OR 'congestive heart failure'/exp OR 'paroxysmal dyspnea'/exp
9. 'cardiogenic shock'/exp OR 'myocarditis'/de OR 'cardiomyopathy'/de
10. 'heart left ventricle function'/exp
11. ((cardiac OR heart* OR myocard* OR ventric*) NEAR/3 (failure OR decompensation OR dysfunction OR congestive OR insufficiency)):ti
12. left:ti

13. #11 AND #12
14. #8 OR #9 OR #10 OR #13
15. #7 AND #14
16. #15 AND [embase]/lim
17. #16 AND ([embryo]/lim OR [fetus]/lim OR [newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [embase]/lim
18. #16 NOT #17
19. #18 AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim

EMBASE para Ensayos Clínicos:

1. 'heart assist device'/de
2. (assist NEAR/3 devic*):ti AND (cardiac:ti OR heart*:ti OR vascular:ti OR ventric*:ti OR myocard*:ti)
3. #1 OR #2
4. 'heart transplantation'/de
5. (transplant* NEAR/2 cardiac):ti OR (transplant* NEAR/2 heart):ti
6. #4 OR #5
7. #3 AND #6
8. 'heart failure'/de OR 'cardiorenal syndrome'/de OR 'left ventricular diastolic dysfunction'/de OR 'left ventricular systolic dysfunction'/de OR 'congestive heart failure'/exp OR 'paroxysmal dyspnea'/exp
9. 'cardiogenic shock'/exp OR 'myocarditis'/de OR 'cardiomyopathy'/de
10. 'heart left ventricle function'/exp
11. ((cardiac OR heart* OR myocard* OR ventric*) NEAR/3 (failure OR decompensation OR dysfunction OR congestive OR insufficiency)):ti
12. left:ti
13. #11 AND #12
14. #8 OR #9 OR #10 OR #13

15. #7 AND #14
16. #15 AND [embase]/lim
17. #16 AND ([embryo]/lim OR [fetus]/lim OR [newborn]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [embase]/lim
18. #16 NOT #17
19. #18 AND [medline]/lim
20. #18 NOT #19
21. #20 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
22. #20 AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)

COCHRANE LIBRARY:

1. MeSH descriptor: [Heart-Assist Devices] this term only
2. (device* or pump* or artificial) near (assist) near (heart or vascular or ventricl*)
3. (cardiac or heart or myocard* or ventric*)
4. #1 or (#2 and #3)
5. MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
6. MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] this term only
7. MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees
8. MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees
9. MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees
10. ((cardiac or heart* or myocard* or ventric*) near (failure or decompensation or dysfunction or congestive))
11. ((cardiac or heart* or myocard* or ventric*) near (dysfunction or insufficiency or failure) near left)
12. #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
13. MeSH descriptor: [Heart Transplantation] explode all trees
14. ((transplant* near cardiac) or (transplant* near heart))
15. #13 or #14
16. #4 and #12 and #16

WOK:

1. (TS=(heart* failure*) OR TI=(heart* failure*)) and (TS=left or TI= left)
2. Topic=(shock cardiogenic*) OR Title=(shock cardiogenic*)
3. TS=(myocardit* or carditis) OR TI=(myocardit* or carditis)
4. Topic=((myocardia* or cardiac*) and failure) OR Title= ((myocardia* or cardiac*) and failure)
5. Topic=((congestiv* or descompensat*) and heart) OR Title= ((congestiv* or descompensat*) and heart)
6. Topic=(ventricular dysfunctio* left) OR Title=(ventricular dysfunctio* left)
7. Topic=(assist device*) OR Title=((heart* OR ventricul*) and assist* and device*)
8. Topic=(assist* device*) OR Title=(assist* device*)
9. #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
10. #9 AND #6
11. #10 AND #8
12. Topic=((transplant*) and (cardiac or heart*)) OR Title= ((transplant*) and (cardiac or heart*))
13. #12 AND #11
14. #12 AND #11 Refined by: [excluding] Document Types=(PROCEEDINGS PAPER OR EDITORIAL MATERIAL)
15. #12 AND #11 Refined by: [excluding] Document Types=(PROCEEDINGS PAPER OR EDITORIAL MATERIAL) AND Publication Years=(2012 OR 2010 OR 2009 OR 2011 OR 2008)

Anexo 2. Resultados de la búsqueda en las bases de datos sobre eficacia y seguridad

Estudios localizados en cada base de datos consultada para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “corazón artificial”			
Base	Fecha	Búsqueda	Resultados
MedLine	05/02/2013	Ver Anexo 1	42
Embase	06/02/2013	Ver Anexo 1	0
Cochrane Library	22/02/2013	Ver Anexo 1	11
WOK	22/02/2013	Ver Anexo 1	175
CRD	25/02/2013	“ventricular assist device” “artificial heart”	0
NICE	25/02/2013	“ventricular assist device” “artificial heart”	1
			TOTAL=229
Protocolos localizados para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “corazón artificial”			
Clinical Trial	25/02/2013	“Cardiowest”; “AbioCor”	3

Estudios localizados en cada base de datos consultada para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “terapia celular”			
Base	Fecha	Búsqueda	Resultados
MedLine	05/02/2013	Ver Anexo 1	5
Embase	06/02/2013	Ver Anexo 1	24
Cochrane Library	22/02/2013	Ver Anexo 1	0
WOK	22/02/2013	Ver Anexo 1	33
CRD	25/02/2013	“ventricular assist device” y “cell therapy”	1
NICE	25/02/2013	“ventricular assist device” y “cell therapy”	0
			TOTAL=63
Protocolos localizados para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “terapia celular”			
Clinical Trial	25/02/2013	“ventricular assist device”; “cell therapy”	10

Estudios localizados en cada base de datos consultada para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “trasplante cardiaco”			
Base	Fecha	Búsqueda	Resultados
MedLine	05/02/2013	Ver Anexo 1	365
Embase	06/02/2013	Ver Anexo 1	8
Cochrane Library	22/02/2013	Ver Anexo 1	46
WOK	22/02/2013	Ver Anexo 1	94
CRD	25/02/2013	“ventricular assist device” y “heart transplantation”	1
NICE	25/02/2013	“ventricular assist device” y “heart transplantation”	5
			TOTAL=519
Protocolos localizados para los dispositivos de asistencia ventricular y el comparador “trasplante cardiaco”			
Clinical Trial	25/02/2013	“ventricular assist device”; “heart transplantation”	44

Anexo 3. Herramienta CASPe para revisión sistemática

¿Son válidos los resultados de la revisión sistemática?	
A. Preguntas de eliminación	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? La población de estudio. La intervención realizada. Los resultados considerados.	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados? ¿Se dirige la pregunta al objeto de la revisión? ¿Tiene un diseño apropiado para la pregunta?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
B. Preguntas detalladas	
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes? ¿Qué bases de datos bibliográficas se han usado? Seguimiento de las referencias. Contacto personal con expertos. Búsqueda de artículos no publicados. Búsqueda de estudios en idiomas distintos al inglés.	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado" ¿era razonable hacer eso? Los resultados de los estudios eran similares entre sí. Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados. Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

Anexo 4. Valoración crítica de las revisiones sistemáticas

Estudio	P1	P2	P3	P4	P5	Suma P1-P2/P3-P5
Díaz Oliver <i>et al.</i> (2005)	1	1	1	1	1	2/3

P1-P2: Se refieren a las tres preguntas clave de la escala CASPe (claridad del tema de la revisión –P1-, y búsqueda de artículos adecuados –P2).

P3-P4-P5: Se refieren a las tres preguntas de detalle de la escala CASPe (estudios importantes y relevantes incluidos –P3-, calidad de los estudios valorada –P4-, y resultado “combinado” de los distintos estudios –P5).

