MINSALUD

COLCIENCIAS
Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación

IETS Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Evidencia que promueve Confianza

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Pontificia Universidad JAVERIANA Bogotá

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

cinets

TODOS POR UN NUEVO PAÍS
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

Guía de Práctica Clínica

para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardiaca en población mayor de 18 años, clasificación B, C y D.

Guía completa 2016. **Guía No. 53**

© Ministerio de Salud y Protección Social

Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación - Colciencias

Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. Guía completa. 2016. Guía No. 53

ISBN: 978-958-8903-31-6
Bogotá, Colombia

NOTA LEGAL: Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 12 de la convocatoria 637 del 2013 y la cláusula décimo primera -propiedad intelectual-. "De acuerdo con el artículo 31 de la Ley 1150 de 2011, Colciencias cede a LA ENTIDAD los derechos de propiedad intelectual que pudieran resultar de este contrato. La ENTIDAD definirá la titularidad de los derechos de propiedad intelectual derivados de los resultados de la ejecución del contrato. Sin perjuicio de los derechos de propiedad intelectual establecidos, los resultados de las investigaciones y desarrollos tecnológicos y de innovación que se deriven del presente contrato, deberán ser divulgados por COLCIENCIAS." y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

Este documento debe citarse: Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. Guía completa No.53 [GPC en Internet]. Edición 1°. Bogotá D.C: El Ministerio; 2016 [consultada 2016]. Disponible en gpc.minsalud.gov.co

MINSALUD

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

GERMAN ESCOBAR MORALES
Jefe de la Oficina de Calidad

EQUIPO TÉCNICO DE APOYO
Abel Ernesto González Vélez
Indira Tatiana Caicedo Revelo
Oscar Ariel Barragán Ríos

COLCIENCIAS
Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación

YANETH GIHA TOVAR
Directora General

ALEJANDRO OLAYA DÁVILA
Subdirector General

LILIANA MARÍA ZAPATA BUSTAMANTE
Secretaria General

ULIA NADEHZDA YEMAIL CORTES
Directora de Redes de Conocimiento

LUCY GABRIELA DELGADO MURCIA
Directora de Fomento a la Investigación

DIANA MILENA CALDÉRON NOREÑA
Gestor del Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud

HILDA GRACIELA PACHECO GAITÁN
Seguimiento técnico e interventoría

DAVID ARTURO RIBÓN OROZCO
Seguimiento técnico e interventoría

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve Confianza

HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO
Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

ÁNGELA VIVIANA PÉREZ
Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAIME HERNÁN RODRÍGUEZ MORENO
Subdirección de Implantación y Diseminación

DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ
Subdirectora de Participación y Deliberación

SANDRA LUCÍA BERNAL
Subdirección de Difusión y Comunicación

EQUIPO TÉCNICO
Laura Catalina Prieto
Lorena Andrea Cañón
Diana Isabel Osorio

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
1803

Grupo Desarrollador de la Guía

Líder

Juan Manuel Senior Sánchez
Médico Especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología Clínica, Subespecialista en Cardiología Intervencionista, Hemodinamia y Vascular Periférico
Magister en Ciencias Clínicas
Coordinador del Grupo de Investigación de Enfermedades Cardiovasculares
Universidad de Antioquia

Expertos temáticos

Luz Helena Lugo Agudelo
Médica Especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Magíster en Epidemiología Clínica
Coordinadora del Grupo de Rehabilitación en Salud
Coordinadora GPC Universidad de Antioquia

James Samir Díaz Betancur
Médico, Especialista en Medicina Interna
Magíster en Ciencias Clínicas

Edison Muñoz Ortiz
Médico, Especialista en Medicina Interna
Especialista en Cardiología Clínica

Natalia Tamayo Artunduaga
Médica, Especialista en Medicina Interna
Especialista en Cardiología
Especialista en Ecocardiografía

Clara Inés Saldarriaga G.
Médica, Especialista en Medicina Interna
Especialista en Cardiología
Profesora Universidad de Antioquia

Juan Manuel Toro Escobar
Médico, Especialista en Medicina Interna
Magister en Epidemiología

Luis Fernando Tenorio Tascón
Médico, Especialista en Medicina Interna
Especialista en Cardiología
Especialista en Ecocardiografía

Nelson Darío Giraldo Ramírez
Especialista en Anestesiología
Especialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos
Magister en Epidemiología Clínica

Sergio Daniel Ortiz Rangel
Médico, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Clínica de las Américas

Andrés Mauricio Rangel Martínez
Médico, Especialista en Psiquiatra
Magíster en Ciencias Clínicas

Natalia Acosta Baena
Médica, Magister en Ciencias Clínicas

Yessica María Giraldo C.
Médica, Magister en Ciencias Clínicas

Claudia Marcela Vélez
Médica especialista en Salud Pública, Magister en Ciencias Clínicas, PhD (c) Health Policy
McMaster University

Lina M. Velilla
Psicóloga, Estudiante de Epidemiología

Gilma Norela Hernández H.
Matemática, Especialización en estadística, Magister en Epidemiologia

Implementación

María del Pilar Pastor Durango
Enfermera, Magíster en Salud Pública, Doctora en Ciencias de la Salud Pública

Expertos temáticos externos y representantes de Sociedades científicas

Efraín Alonso López Gómez
Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología, Especialista Medicina Crítica y Cuidados Intensivos
Sociedad Colombiana de Cardiología

Wilson Ricardo Bohórquez Rodríguez
Médico, especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología
Profesor Titular Medicina Interna y Cardiología
Pontificia Universidad Javeriana
Hospital Universitario San Ignacio

Guillermo Mora Pabón
Profesor Titular Universidad Nacional de Colombia
Médico Internista Cardiólogo Electrofisiólogo
Fundación Santafé de Bogotá

Ángel Alberto García Peña
Médico Cirujano, Especialista en Auditoria en Salud
Especialista en Medicina Interna, Cardiología, Falla Cardíaca y Trasplante Cardíaco
Magister en Epidemiología Clínica
Profesor Asistente. Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana
Cardiólogo. Hospital Universitario de San Ignacio

Juan Esteban Gómez Mesa
Médico, especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología
Sociedad Colombiana de Cardiología

Expertos temáticos en Electrofisiología y arritmias

Juan David Ramírez Barrera
Médico, especialista en Medicina Interna
Especialista en Cardiología
Subespecialista en Electrofisiología Clínica

Juan Fernando Agudelo Uribe
Especialista en Medicina Interna y Cardiología Clínica,
Subespecialista en Electrofisiología, Arritmias y Marcapasos

Equipo de evaluación económica

Sara Catalina Atehortúa B.
Economista
Magíster en Gobierno y Asuntos Públicos
Mateo Ceballos González
Economista

Paula Andrea Castro García
Economista

Búsquedas y documentación

Paola Andrea Ramírez Pérez
Bibliotecóloga
Documentalista certificada por Cochrane

Gestión de Información

Olga Teresa Zapata Hernández
Profesional en Gerencia de Sistemas de información en salud
Especialista en Gestión de Información y Bases de Datos

Grupo de apoyo

Fernando David Molina M.
Médico, Estudiante de maestría de epidemiología clínica

Andrés Ospina Rodas
Médico, Residente medicina física y rehabilitación

Juan Manuel Martínez A.
Estudiante de medicina

Diagramación

Mauricio Rodríguez Soto
Diseñador gráfico publicitario

Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social, por medio de la convocatoria 637-2013 del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Código 111563738927 con la Universidad de Antioquia. Contrato Nro. 773 de 2013. Fue desarrollada con el apoyo de las siguientes universidades de la Alianza CINETS: Universidad Pontificia Javeriana y Universidad Nacional de Colombia; y las siguientes asociaciones científicas: Asociación Colombiana de Medicina Interna –ACMI-, Sociedad Colombiana de Cardiología, *American College of Physicians* –ACP- Capítulo Colombia, Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna –SOLAMI-, International Society of Internal Medicine –ISIM-.

Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1.982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución) y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de guías de atención integral en el país), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

Declaración de conflictos de interés

Los integrantes del grupo desarrollador de la guía y los expertos temáticos externos diligenciaron un formato de conflictos de interés al inicio del proceso en febrero de 2014 y posteriormente hicieron la actualización en febrero de 2015. Los conflictos de interés, descritos en el formulario, fueron discutidos en el grupo desarrollador de la guía y se consideró que ninguno afectaba la posibilidad de participar en forma independiente, tanto para los participantes del grupo desarrollador como para los expertos nacionales.

Independencia editorial

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) de la Universidad de Antioquia. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento, para garantizar la libertad no condicionada de los contenidos de la guía. El documento completo ha sido evaluado por tres pares externos definidos por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Valores y preferencias de los pacientes

Para la guía de falla cardiaca, se aplicó una encuesta a 106 pacientes con falla cardiaca, en las ciudades de Medellín y Bogotá que asisten a programas de atención integral ofrecidos por Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) donde son atendidos, con el fin de identificar la manera como ellos perciben los posibles desenlaces y aproximarse al contexto regional con miras a dar respuesta a sus expectativas en cuanto a la toma de decisiones referente al manejo de esta enfermedad.

Implementación

En Colombia, la Ley Estatutaria 1751 de 2015 en su artículo 15 define las prestaciones de salud y excluye todas aquellas en las que no exista evidencia científica sobre su seguridad, eficacia o efectividad clínica y aquellas que se encuentren en fase de experimentación, entre otras. Así mismo, en el artículo 21 establece que el estado deberá promover la divulgación de información sobre los principales avances en tecnologías costo-efectivas en el campo de la salud, así como el mejoramiento en las prácticas clínicas y las rutas críticas. Se presentan las recomendaciones priorizadas, se analizaron las barreras de implementación y facilitadores y los indicadores para el seguimiento al proceso de implementación por parte del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) y del Ministerio de Salud y Protección social.

Actualización de la Guía

El GDG recomienda la actualización de las recomendaciones cada 5 años o menos, si se dispone de evidencia nueva que pueda modificar sustancialmente las recomendaciones inicialmente desarrolladas, con revisión completa o, como actualización focalizada en alguna recomendación en particular.

La metodología recomendada incluye: 1. Revisión y definición de la necesidad de actualización, 2. Seleccionar las recomendaciones claves que serán actualizadas o preguntas nuevas que debe ser incluidas de acuerdo al alcance y objetivos. 3. Búsqueda de la literatura en guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos. 4. Evaluar la evidencia con la metodología GRADE. 5. Actualizar y generar nuevas recomendaciones 6. Reevaluar indicadores si es necesario. 7. Reevaluar proceso de implementación.8. Revisión externa.9. Monitorizar estado y cambios de la Guía.

Evaluación por pares

Esta guía fue evaluada por tres pares externos: uno temático, uno metodólogico y uno para las preguntas económicas. Las modificaciones sugeridas están incluidas en el presente texto y se registraron las respuestas a cada una de las observaciones y recomendaciones realizadas en los formatos correspondientes para ello.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Holger Schünemann por su participación en el taller de formación de los integrantes del Grupo Desarrollador de la Guía.

A la estrategia de sostenibilidad de la Universidad de Antioquia 2013 – 2014 por el apoyo a los procesos necesarios de los grupos desarrolladores de la Universidad de Antioquia y a los grupos de investigación de Rehabilitación en Salud, Epidemiología Clínica y Economía de la Salud de la Universidad de Antioquia.

Agradecemos a los investigadores de la Pontificia Universidad Javeriana y Nacional de Colombia por la participación en los talleres de formación de los integrantes del Grupo Desarrollador de la Guía.

Agradecemos la contribución a las personas que, en carácter de representantes de expertos temáticos, usuarios, población blanco o grupos de interés, participaron o asistieron a las diferentes reuniones de socialización realizadas durante el proceso de desarrollo de la presente guía. Especialmente agradecemos la participación de los pacientes y sus cuidadores, cuyo aporte fue muy valioso para el Grupo Desarrollador de la Guía.

Agradecemos el apoyo de las siguientes asociaciones: Asociación Colombiana de Medicina Interna -ACMI-, Sociedad Colombiana de Cardiología, American College of Physicians -ACP- Capítulo Colombia, Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna -SOLAMI-, International Society of Internal Medicine -ISIM-. Agradecemos la participación en la encuesta de pacientes de las siguientes instituciones: Hospital Universitario San Vicente Fundación, Clínica Las Américas, Clínica Cardiovid, Fundación Clínica Shaio y Hospital San Ignacio.

Agradecemos la participación en la encuesta a expertos de las siguientes asociaciones/sociedades: Asociación Colombiana de Medicina Interna -ACMI-, Sociedad Colombiana de Cardiología, Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos y Colegio Colombiano de Electrofisiología.

Juan Manuel Senior
Líder de la Guía
Universidad de Antioquia

Siglas y acrónimos

6MWT	6 Minute Walk Test / Prueba de caminata de seis minutos
ACC	American College of Physicians / Colegio Americano de Médicos
AHA	American Heart Association / Asociación Americana de Corazón
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality /Agencia para la Investigación y Calidad de la atención en salud
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
AMSTAR	Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews / Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas
ARA II	Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II
ARM	Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides
ATP	Adenosín trifosfato
AUC	Área bajo la curva (Área under the curve)
AV	Arterio-venoso / Aurículo-ventricular
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BDI	Beck Depresion Inventory / Inventario de Depresión de Beck
BEM	Biopsia endomiocárdica
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure / Presión Positiva en la vía aérea binivel
Biv	Biventricular
BNP	Péptido natriurético tipo B
BRD	Bloqueo de rama derecha
BRDHH	Bloqueo de rama derecha del haz de His
BRI	Bloqueo de rama izquierda
BRIHH	Bloqueo de rama izquierda del haz de His
BUN	Blood urea nitrogen / Nitrógeno Uréico sanguíneo
CABG	Coronary Artery Bypass Graft surgery/ Cirugía de puentes coronarios
CARE-HF	Cardiac Resynchronization in Heart Failure trial extension phase
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CAT	Cardiomyopathy Trial
CDI	Cardiodesfibrilador Implantable
CMD	Cardiomiopatía dilatada
CMP-N	Cardiomiopatía no isquémica
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CRD	Centre for Reviews and Dissemination / Centro para la revisión y diseminación
CRI	Cardioresincronizador
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística

DM	Diferencias de medias
DME	Diferencias de medias estandarizadas
DNIS	Dinitrato de isosorbide
DNIS-H	Dinitrato de isosorbide/hidralazina
DSVI	Disfunción Sistólica Ventricular Izquierda
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECC	Ensayo Clínico Controlado
ECSS	European Cooperative Coronary Study
EHRA	European Heart Rhythm Association / Asociación Europea del ritmo cardiaco
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ESC	European Society of Cardiology / Sociedad Europea de Cardiología
F/LE	Frágil/baja resistencia
FA	Fibrilación auricular
FC	Falla Cardíaca
FC	Frecuencia cardíaca
FCM	Frecuencia cardíaca máxima
FCR	Frecuencia cardíaca de reserva
FE	Fracción de Eyección
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FN	Falsos negativos
FOSYGA	Fondo de Solidaridad y Garantía
FP	Falsos positivos
GDG	Grupo Desarrollador de la Guía
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation / Clasificación de las recomendaciones análisis, desarrollo y evaluación
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale / Puntaje de ansiedad y depresión hospitalaria
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression / Escala de clasificación de Hamilton para depresión
HFSS	Heart Failure Survival Score / Puntaje de Sobrevida de Falla Cardiaca
HR	Hazard Ratio /Riesgo Instantáneo
HRQoL	Health Related Quality of Life /Calidad de vida relaiconada a la salud
HRS	Heart Rhythm Society /Sociedad de ritmo cardiaco
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
ICT	Índice cardiotorácico
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IETS	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud
INH	Instituto Nacional de Salud Americano

ISHLT	The International Society for Heart & Lung Transplantation / Sociedad Internacional para el trasplante de corazón y pulmón
ISS	Instituto de Seguros Sociales
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire / Cuestionario de Cardiomiopatía de la Ciudad de Kansas
MCNS	Muerte Cardíaca No Súbita
MCS	Muerte Cardíaca Súbita
mEq/L	Miliequivalentes/litro
METs	Medición de equivalentes metabólicos
MLWHF	Minnesota Living With Heart Failure
MONC	Muerte por Otras causas No Cardíacas
MS	Muerte Súbita
NF/LE	No frágiles/baja resistencia
NF/NE	No frágiles/resistencia normal
NICE	National Institute for Health and Care Excellence / Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y Cuidado
NIPPV	Noninvasive positive pressure ventilation /Ventilación con presión positiva no invasiva
NIV	Ventilación no invasiva
NNT	Número necesario a tratar
NT proBNP	Porción N terminal proBNP
NYHA	New York Heart Association /Asociación de corazón de Nueva York
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Odds Ratio /Razón de Momios
OUES	Oxygen Uptake Efficiency Slope / Pendiente de eficiencia de captación de oxigeno
PCP	Prueba cardiopulmonar
PCR	Proteína C reactiva
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PGAQoL	Patient's Global Assessment of Quality of Life/Evaluación Global de Calidad de Vida del Paciente
PGWB	Psychological General Wellbeing Index / Índice General de Bienestar Sicológico
QALYs	Quality Adjusted Life Years / Años de vida ajustados por calidad
QLI	Quality of Life Index /Índice de calidad de vida
QLI-C	Qualitiy of LIfe Index Cardiac versión / Índice de calidad de vida versión cardiaca
QUADAS	Quality Assesment of Diagnostic Accuracy Studies Scale / Puntaje para la Evaluación de la Calidad de Estudios de Exactitud Diagnóstica
RAFT	Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure.
RAR	Reducción Absoluta del Riesgo
RCT	Randomized Controlled Trial /Ensayo Clínico Controlado
RICE	Razón Incremental de Costo Efectividad
RIPS	Registro Individual de Prestación de Servicios
RM	Regurgitación mitral

RMN	Resonancia magnética nuclear
ROC	Receiver operating characteristic / curva ROC
RR	Riesgo relativo
RRR	Reducción del riesgo relativo
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SHFM	Seattle Heart Failure Model / Modelo de Falla Cardiaca de Seattle
SISMED	Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
TAC	Tomografía axial computarizada
TCR	Terapia de resincronización
TE	Tamaño del efecto
TE	Terapia Estándar
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
TFO	Terapia Farmacológica Óptima
TMZ	Trimetazidina
TRC	Terapia de Resincronización Cardíaca
TV	Taquicardia Ventricular
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VACS	Veterans Administration Cooperative Study
VCO2	Producción de dióxido de carbono
VD	Ventrículo derecho
VE/VCO2	Relación ventilación minuto/ producción de dióxido de carbono
VEF1	Volumen espiratorio forzado en un segundo
VFD	Volumen fin de diástole
VFS	Volumen fin de sístole
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VN	Verdaderos negativos
VOE	Ventilación oscilatoria con el ejercicio
VP	Verdaderos positivos
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VPPN	Ventilación con presión positiva no invasiva
WMD	Diferencia de promedio ponderadas

Contenido

INTRODUCCIÓN 21
Definición 22
Justificación 22
Antecedentes 23
Objetivo General 28
Objetivos específicos 28
Alcance 28
Población 28
Ámbito asistencial, lugar de aplicación 29
Resumen de las Recomendaciones 29
Falla Cardíaca Diagnóstico 29
Falla Cardíaca Aguda 31
Falla Cardíaca Crónica Estadio B 34
Falla Cardíaca Crónica Estadio C 36
Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada 41
Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica 42
Falla Cardíaca Avanzada 46
Rehabilitación 49

METODOLOGÍA 53
Grupo Desarrollador de la guía 54
Declaración y análisis de conflictos de interés del GDG y expertos temáticos 54
Formación de capital humano para el desarrollo de la GPC 54
Elaboración de las preguntas generales y conversión a las preguntas estructuradas 55
Definición y calificación de desenlaces 55
Socialización 55
Participación de los pacientes en la calificación de los desenlaces para la guía 56
Asignación de las preguntas clínicas 57
Búsqueda sistemática de la evidencia 58
Proceso de evaluación de los estudios 61
Calidad de la Evidencia 61

Formulación de recomendaciones 62
Referencias 64

PREGUNTAS, EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES 67
Falla Cardíaca Diagnóstico 69
1. Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de falla cardíaca. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía 70
2. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular 78
3. Resonancia magnética vs. biopsia endomiocárdica y ecocardiografía 81
4. Indicación de angiografía coronaria en falla cardíaca 88
Falla Cardíaca Aguda 93
5. Ventilación mecánica 94
6. Diuréticos en falla cardíaca aguda con síntomas congestivos 97
7. Diuréticos en bolo intravenoso vs. infusión en falla cardíaca aguda 99
8. Vasodilatadores en Falla Cardíaca Aguda. Nitroglicerina y nitroprusiato intravenoso 102
9. Vasopresores en falla cardíaca aguda. Dopamina vs. Norepinefrina 107
10. Inotrópicos en falla cardíaca aguda 110
11. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda 120
12. Catéter Swan Ganz 123
Falla Cardíaca Crónica Estadio B 128
13. ARA II / IECAS 128
14. Betabloqueadores 135
15. Cardiodesfibrilador en cardiopatía isquémica etapa B 137
Falla Cardíaca Crónica Estadio C 140
16. Medidas no farmacológicas. Restricción de líquidos y sal 140
17. Péptido natriurético cerebral para optimizar el tratamiento 144
18. Betabloqueadores en falla cardíaca crónica: metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol 148
19. Inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II 154
20. Diuréticos de asa en falla cardíaca crónica 162
21. Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona 164
22. Betametildigoxina o digoxina 168
23. Trimetazidina 171
24. Ivabradina 174
25. Dinitrato de isosorbide-hidralazina 176

Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada 181
26. Betabloqueadores, IECAS/ARA II, espironolactona y digoxina en fracción de eyección preservada 181
Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica 186
27. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II 186
28. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV 193
29. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular 199
30 y 31. Marcapasos vs. Dispositivo de resincronización 202
32. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama 206
33. Estimulación apical vs. no apical del dispositivo de resincronización 209
34. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III 211
35. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria 215
36. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III 217
Falla Cardíaca Avanzada 221
37. Trasplante cardíaco 221
38. Seguimiento en programa de clínica 226
39. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% 229
40. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% con base en viabilidad miocárdica 234
41. Cirugía valvular 237
42. Inotrópicos intravenosos 243
43. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y fracción de eyección <25% 248
Rehabilitación 252
44 y 44a. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs. prueba de caminata de 6 minutos vs. VO_2 pico 252
45. Efectividad y seguridad del ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable 261
46. Dosificación del ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable 269
47. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRC-CDI 276
48. Ejercicio supervisado vs. Ejercicio en casa 282
49. Programa de rehabilitación cardíaca de ejercicio vs. Programa Integral 286
50. Escalas de calidad de vida 293
Referencias 304

IMPLEMENTACIÓN 349
Objetivos 350
Alcance 350

Fases de Implementación 351
1. Fase de Planeación y construcción del plan de implementación 351
2. Fase de ejecución de actividades de implementación 352
3. Fase de Seguimiento, monitorización y evaluación 354
Priorización de recomendaciones 355
Falla cardíaca diagnóstico 355
Falla Cardíaca Crónica Estadio B 356
Falla Cardíaca Crónica Estadio C 356
Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica 356
Falla Cardíaca Avanzada 357
Rehabilitación 357
Identificación de barreras y facilitadores 358
Referencias 364

EVALUACIONES ECONÓMICAS 365
1. Evaluación económica del cardiodesfibrilador implantable comparado con la terapia farmacológica óptima para el tratamiento de los pacientes con falla cardiaca en Colombia 366
Resumen 366
Introducción 366
Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico 367
Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes 368
Metodología del estudio económico 370
Conclusiones 392
Referencias 394

2. Evaluación económica de levosimendán comparado con dobutamina o milrinona para pacientes con Falla Cardiaca Aguda que requieran un soporte Inotrópico en Colombia 397
Resumen 397
Introducción 397
Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico 398
Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes 399
Metodología del estudio económico 402
Resultados 409
Conclusiones 416
Referencias 417

3. Evaluación económica de la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización cardiaca comparado con la terapia estándar en pacientes con falla cardíaca en estadio funcional NYHA I-II 420
Resumen 420
Introducción 420
Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico 421
Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes 422
Resultados 437
Conclusiones 445
Referencias 447

4. Evaluación económica de la implantación de la terapia de resincronización cardiaca comparada con terapia de resincronización cardiaca que incluye cardiodesfibrilador, y con la terapia farmacológica óptima en pacientes con falla cardiaca en estadio funcional NYHA III-IV 450
Resumen 450
Introducción 450
Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico 451
Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes 452
Metodología del estudio económico 454
Conclusiones 483
Referencias 485

ANEXOS 488
Anexo 1. Registro de declaración de conflicto de intereses 491
Anexo 2. Preguntas PICO y Calificación de Desenlaces 495
Anexo 3. Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica 512
Anexo 4. Búsqueda de la evidencia 520
Anexo 5. Flujogramas de búsqueda 545
Anexo 6. Evaluación de calidad de los estudios 594
Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE 612
Anexo 8. Tablas de implementación de la GPC (Herramienta 13) 702
Anexo 9. Evaluaciones Económicas 730
Anexo 10. Preferencias de los pacientes 794

Introducción

- Definición
- Justificación
- Antecedentes
- Objetivo General
  - Objetivos específicos
- Alcance
- Población
- Ámbito asistencial, lugar de aplicación
- Resumen de las Recomendaciones
  - Falla Cardíaca Diagnóstico
  - Falla Cardíaca Aguda
  - Falla Cardíaca Crónica Estadio B
  - Falla Cardíaca Crónica Estadio C
  - Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada
  - Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica
  - Falla Cardíaca Avanzada
  - Rehabilitación

Definición

La falla cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos típicos de insuficiencia cardíaca, adicional a la evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón.

Tabla 1. Criterios de Falla Cardíaca

FALLA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA
1. Síntomas típicos de falla cardíaca
2. Signos típicos de falla cardíaca
3. Fracción de eyección ≤ 40%
FALLA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA
1. Síntomas típicos de falla cardíaca
2. Signos típicos de falla cardíaca
3. Fracción de eyección > 40%
4. Enfermedad cardíaca estructural y/o disfunción diastólica

Abordar aspectos de prevención, dirigidos a las enfermedades cardiovasculares que generan disfunción ventricular izquierda, el diagnóstico precoz con la utilización de nuevos biomarcadores en población de riesgo, la utilización de métodos imagenológicos de alta tecnología como la ecocardiografía tridimensional o la resonancia magnética, y el tratamiento específico farmacológico y nuevos dispositivos, a la luz de nuestro sistema de salud, plantean un reto interesante de vital importancia para el cambio de las condiciones de morbimortalidad de la población colombiana afectada por la enfermedad.

El análisis de los efectos de programas de rehabilitación cardíaca estructurados dirigidos específicamente a estos pacientes, permitirá dar recomendaciones ajustadas a nuestra realidad, y definir su impacto socioeconómico, especialmente por el reintegro a la vida laboral, social y familiar del enfermo y al mejoramiento de las condiciones de su entorno, que le permita menores tasas de hospitalización, menor probabilidad de morir y acceso a alternativas terapéuticas avanzadas, como el trasplante cardíaco.

Justificación

El síndrome de falla cardíaca es un problema mayor de salud pública, dado que es la etapa final de todas las cardiopatías crónicas conocidas, con alta prevalencia e incidencia y un costo de atención importante. Es probable que la mejor intervención que modifique los resultados en el manejo de la patología se encuentre en la prevención, control y adecuado tratamiento de las enfermedades cardiovasculares que directamente inciden en su presentación.

El diagnóstico precoz y tratamiento agresivo del paciente con hipertensión arterial, la terapia de reperfusión en la enfermedad coronaria aguda y crónica, la adecuada y oportuna indicación de cirugía en la enfermedad valvular y otros procedimientos permitirán disminuir la presentación de la falla cardíaca, sin embargo para cumplir este objetivo se requiere de estrategias poblacionales de educación y promoción en salud con altas inversiones económicas y resultados a largo plazo.

La detección de disfunción ventricular izquierda asintomática (etapa B) se convierte en una estrategia importante, específicamente en pacientes de alto riesgo para su desarrollo, puesto que la intervención en etapas tempranas puede modificar la evolución de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y disminuir los desenlaces adversos. Luego de establecida la enfermedad y su cortejo sintomático florido se deben aplicar otro tipo de estrategias que cambien el pronóstico y el indefectible progreso de la disfunción ventricular hasta llevar a la muerte al paciente.

La implementación de un programa que garantice el uso adecuado de los medicamentos disponibles que han demostrado mejorar la sobrevida y la calidad de vida en el paciente con síndrome de falla cardíaca con base en unas guías de manejo establecidas, que permita una mejor adherencia al tratamiento a través de la educación y promoción en salud tanto del paciente como de su familia y su entorno, y el fácil acceso a los recursos médicos por medio de la asesoría inmediata por personal entrenado, atención ambulatoria preferencial y admisión hospitalaria precoz, cuando sea necesario, tendrá un impacto positivo en la evolución de este grupo de enfermos. Las estrategias deben incluir no solo el de clínica de falla cardíaca sino el de cuidado ambulatorio en casa y posiblemente el telemonitoreo. La inclusión de diversos escenarios, incluyendo personal de la salud, cuidadores y educadores que puedan implementar desde edades tempranas hábitos de vida saludable podrá, como estrategia a largo plazo, cambiar el panorama.

La experiencia obtenida por programas interdisciplinarios sedimentados han demostrado una disminución a los seis meses del 23% en las visitas médicas generales, del 31% en las visitas al cardiólogo, y del 67% en las consultas por urgencias; además a los doce meses se disminuye en un 87% las rehospitalizaciones por falla cardíaca, en un 74% las hospitalizaciones por cualquier causa, en un 36% el número de días de estancia hospitalaria, mejoría del estado funcional y por ende la calidad de vida y en dos estudios se ha demostrado mejoría en la sobrevida, aunque este último dato debe verse con precaución debido al diseño de ellos. El registro europeo de falla cardíaca ha demostrado que la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica tiene relación directa con la supervivencia, es decir, entre mayor es el número de recomendaciones utilizadas mayor la probabilidad de supervivencia de los pacientes. Todo lo anterior redunda en una dramática disminución en el costo de atención de este grupo de pacientes y en el costo social por la disminución en los días de incapacidad laboral, invalidez y muerte. Además, produce un gran beneficio en la esfera personal y familiar del individuo afectado permitiéndole ser mucho más productivo.

Antecedentes

Falla Cardíaca Crónica

La falla cardíaca es un síndrome clínico definido por la presencia de síntomas o signos sugestivos de deterioro del gasto cardíaco y/o sobrecarga de volumen, tales como fatiga o disnea de esfuerzo, congestión pulmonar y edema periférico, producto de una alteración anatómica, estructural o funcional miocárdica que altera el llenado o el vaciamiento ventricular e impide satisfacer adecuadamente las demandas metabólicas del organismo. La fracción de eyección (FE) es la medida más utilizada para definir la función ventricular y se considera normal o levemente disminuida cuando está por encima del 40%, con lo cual se define falla cardíaca con fracción de eyección preservada. Cuando la FE es menor del 40% se define falla cardíaca con fracción de eyección reducida. La enfermedad coronaria es la causa más frecuente de falla cardíaca, siendo el evento disparador en alrededor del 70% de los casos, la enfermedad valvular en el 10% y otro 10% es debido a cardiomiopatías. La hipertensión

arterial interviene como causa, asociada a los episodios de descompensación, y como comorbilidad. La hipertensión arterial puede estar presente hasta en el 70% de los casos. Otras causas menos frecuentes son: drogas, toxinas como el alcohol y la cocaína, enfermedades de depósito, cardiomiopatía periparto y alteraciones endocrinas, entre otros.

Los síntomas cardinales de la enfermedad son la disnea y la fatiga, que limitan la tolerancia al ejercicio, y la retención de líquidos, que produce congestión pulmonar y edema periférico. Es claro que la sintomatología no tiene una correlación directa con la función ventricular, puesto que hasta un 20% de los pacientes que tienen una fracción de expulsión menor del 40% no tienen criterios de falla cardíaca y solo el 42% de los pacientes con fracción de expulsión menor del 30% tienen disnea de esfuerzo. El diagnóstico se establece con la sospecha clínica, especialmente en pacientes de alto riesgo, y la realización de una radiografía de tórax, el electrocardiograma de doce derivaciones y los niveles séricos de péptido natriurético cerebral. Los niveles de péptido natriurético deben interpretarse a la luz del cuadro clínico, puesto que con manifestaciones floridas su valor diagnóstico es reducido, sin embargo en este escenario podría tener utilidad pronóstica. De la misma manera la forma de inicio del síndrome cambia los puntos de corte para diagnóstico, es decir en pacientes con inicio del cuadro insidioso valores mayores de 35 picogramos/mL o de la porción N terminal del pro BNP mayores de 125 picogramos/mL (pg/mL) sugieren el diagnóstico; en pacientes con inicio agudo niveles de BNP mayores de 100 pg/mL o de NT-pro BNP mayor de 300 pg/mL sugieren el diagnóstico y niveles por debajo casi que descartan la presencia de falla cardíaca. El nuevo algoritmo permite la utilización de métodos imagenológicos como la ecocardiografía para establecer el diagnóstico, en pacientes con sospecha clínica.

Tabla 2. Etapas de la falla cardíaca

ETAPA A	Alto riesgo de falla cardíaca	Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, historia familiar de cardiomiopatía
ETAPA B	Disfunción ventricular asintomática	Infarto de miocardio previo, enfermedad valvular asintomática, otras causas de disfunción
ETAPA C	Disfunción ventricular sintomática	Enfermedad cardíaca estructural conocida
ETAPA D	Falla cardíaca avanzada refractaria	Síntomas severos, múltiples hospitalizaciones, pobre estado funcional

Etapa B

El objetivo primordial del manejo del paciente con falla cardíaca es la prevención y control de los factores que producen disfunción ventricular y el síndrome clínico, prevenir la progresión al síndrome clínico una vez se haya establecido la disfunción ventricular, mantener o mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida.

Manejo Farmacológico

- **Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAS)**. Los pacientes con falla cardíaca debido a disfunción ventricular sistólica deben recibir IECAS a menos que existan contraindicaciones. Su utilización ha demostrado reducir la mortalidad, disminuir el número de hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida. En pacientes con infarto agudo de miocardio y

disfunción ventricular asintomática han demostrado disminuir la mortalidad y la incidencia de reinfarto a largo plazo posiblemente por su efecto sobre la remodelación ventricular.

- **Betabloqueadores**. Diversos estudios han demostrado efecto benéfico en su utilización en este grupo de pacientes. Durante el seguimiento se ha demostrado disminución en la mortalidad del 65% a los seis meses, disminución del número de hospitalizaciones, mejoría en la calidad de vida y en la fracción de expulsión.
- **Bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II)**. Son particularmente útiles en los pacientes que no toleran la administración de IECAS.

Etapa C y D

Los objetivos del tratamiento del síndrome clínico incluyen, además de los ya enunciados, disminuir los episodios de descompensación y hospitalizaciones, maximizar la independencia en la vida diaria, mejorar la capacidad de ejercicio, mejorar la sensación de bienestar y reducir el costo de atención. Estos objetivos se logran a través de la corrección de la enfermedad de base cuando es posible, el control de los factores precipitantes, la utilización juiciosa de los medicamentos, el adecuado uso de la terapia no farmacológica y de rehabilitación y la consideración de terapias nuevas tales como resincronización cardíaca, cirugía alternativa para falla cardíaca, dispositivos de asistencia ventricular y trasplante cardíaco en el momento adecuado.

- **Espironolactona**. Se ha demostrado que su utilización en dosis bajas asociadas a IECAS produce disminución del 30% en la mortalidad, del 35% en la frecuencia de hospitalizaciones y mejora el estado funcional, sin producir aumento de la incidencia de hipercalemia. Está indicado en pacientes en estado funcional II-IV a pesar de tratamiento optimo o en pacientes con falla cardíaca postinfarto asociado al betabloqueadores y al IECA.
- **Digitálicos**. En el reciente estudio DIG se encontró que la utilización de digitálicos aunque no mejora la sobrevida en el grupo total de pacientes, si produce una disminución significativa en la mortalidad secundaria a empeoramiento de la falla cardíaca y en el número de hospitalizaciones. Un análisis del estudio DIG demostró disminución de la mortalidad en el grupo de pacientes que al mes de seguimiento tenían niveles séricos entre 0.5-0.8 ng/ml.
- **Vasodilatadores**. Hidralazina-dinitrato de isosorbide. Los estudios de veteranos I y II demostraron que la terapia combinada con dosis altas de estas drogas mejora los síntomas y la sobrevida. La adición de dosis fijas de estos medicamentos a la terapia convencional disminuye la mortalidad en pacientes de raza negra en estado funcional III-IV.
- **Diuréticos**. Su utilización no ha demostrado afectar la sobrevida. Sin embargo, es una medida terapéutica útil en los pacientes con síntomas o signos de sobrecarga de volumen.
- **Inotrópicos**. La utilización de inotrópicos como el milrinone, vesnarinone, ibopamina, pimobendan, flosequinan y otros no han demostrado efecto benéfico en los pacientes con falla cardíaca y algunos por el contrario han aumentado la mortalidad, por lo cual no está justificada su utilización a largo plazo; solo se utiliza en los casos de descompensación aguda.
- **Ivabradina**. Es un medicamento que actúa sobre la corriente I_f del nodo sinusal, disminuyendo la pendiente de la fase 4 del potencial de acción, y por ende la frecuencia cardíaca. En los recientes estudios BEAUTIFUL y SHIFT se demostró su utilidad en pacientes con falla cardíaca que persisten con frecuencia cardíaca >70 LPM, a pesar de los betabloqueadores o que no los toleran y están en ritmo sinusal.

Tratamiento No Farmacológico

La actividad física regular puede ser utilizada en forma segura en pacientes con falla cardíaca compensada en estadio funcional I-III con el fin de mejorarlo, disminuir los síntomas y la activación neurohormonal. Es recomendable que los pacientes en estadio funcional II-IV tengan supervisión médica durante las primeras ocho semanas de entrenamiento en un programa multidisciplinario de Rehabilitación Cardíaca. Restringir la ingesta de sodio a 3 gr diarios, de líquidos a 1000-1800 cc día y de alcohol. Insistir en el monitoreo de peso como parte de una rutina diaria y considerar como signo de alarma el aumento de 2.5 Kg en una semana. Los pacientes con falla cardíaca deben ser vacunados anualmente contra la influenza y evitar drogas potencialmente deletéreas.

Clínica de Falla Cardíaca

La utilización de estrategias como la clínica de falla cardíaca permiten que un mayor número de pacientes se beneficien de alternativas terapéuticas que impactan no solo morbilidad sino mortalidad, mayor adherencia y un seguimiento más estricto con prevención de hospitalizaciones y en caso de necesitarse, menos días de estancia. Se debe considerar referir a los pacientes con síndrome de falla cardíaca que cumplan con las siguientes características: pacientes recientemente hospitalizados por descompensación, pacientes de alto riesgo, con estado funcional NYHA III o IV persistente, hospitalizaciones frecuentes, pacientes ancianos, pacientes con múltiples comorbilidades, pacientes con historia de depresión o con alteraciones cognitivas y con falta de adherencia o inadecuado soporte social o familiar.

El objetivo es ofrecerle al paciente con falla cardíaca una atención integral que permita mejorar la calidad de vida y la sobrevida. Dentro de sus actividades primordiales están: realizar prevención primaria y secundaria, educación y promoción en salud, mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, mejorar el estado funcional, maximizar la independencia en la vida diaria, mantener la estabilidad clínica una vez se haya logrado; mejorar la calidad de vida, disminuir el número de consultas presenciales anuales al médico general, al cardiólogo y al servicio de urgencias; disminuir el número de episodios de descompensación, de hospitalizaciones y rehospitalizaciones por año, disminuir el número de días de estancia hospitalaria y la mortalidad. Debe establecer vías de comunicación efectivas con otros niveles de atención para recibir pacientes de difícil manejo, resolver inquietudes de los médicos generales o especialistas con respecto al manejo de pacientes específicos y contraremitir a aquellos que hayan sido estabilizados, establecer programas de capacitación para personal de la salud, cuidadores y educadores que permitan un mejor conocimiento de la enfermedad.

Falla Cardíaca Aguda

La falla cardíaca aguda es un síndrome clínico producto de una alteración anatómica, estructural o funcional miocárdica que altera el llenado o el vaciamiento ventricular e impide satisfacer adecuadamente las demandas metabólicas del organismo, el cual se inicia en forma rápida o produce cambios en los signos o síntomas de falla cardíaca y que requiere terapia urgente. Aunque usualmente está relacionada con congestión pulmonar, se reconocen tres entidades clínicas diferentes tales como un episodio de descompensación de falla cardíaca crónica (75%), falla cardíaca de novo (20%) y falla cardíaca terminal con disfunción ventricular severa (5%), asociada a un estado de bajo gasto persistente.

Los pacientes se estadifican de acuerdo a la presencia o no de congestión como húmedo o seco y de acuerdo a la presencia o no de hipoperfusión como caliente o frio. Como resultado establecemos cuatro categorías así: clase I caliente-seco (A), clase II caliente-húmedo (B), clase III frío-húmedo (C) y clase IV frío-seco (L). Aunque la correlación clínica y hemodinámica no es exacta, permite una mejor aproximación terapéutica y en casos refractarios la corroboración con las medidas derivadas del catéter de arteria pulmonar.

Tabla 3. Clasificación de la falla cardíaca aguda

HIPOPERFUSIÓN	CONGESTIÓN		
		NO	SI
	NO	CALIENTE-SECO A	CALIENTE-HÚMEDO B
	SI	FRIO-SECO L	FRIO-HÚMEDO C

El objetivo primordial del manejo del paciente con falla cardíaca aguda es controlar los síntomas clínicos, lograr la estabilidad hemodinámica y disminuir el riesgo de muerte. Es preferible dar manejo intrahospitalario a los pacientes con falla cardíaca y evidencia clínica o electrocardiográfica de isquemia miocárdica aguda, edema pulmonar o dificultad respiratoria severa, saturación de oxigeno menor del 90%, enfermedad médica severa asociada, anasarca, hipotensión sintomática o sincope, refractariedad al manejo ambulatorio e inadecuado soporte social.

Falla Cardíaca Avanzada

La falla cardíaca avanzada puede ser definida como una enfermedad crónica, aunque no necesariamente irreversible, la cual independiente de su etiología, se presenta con alguna de las siguientes características: síntomas severos como disnea o fatiga en reposo, usualmente clase funcional NYHA III o IV, hipoperfusión periférica, disfunción cardíaca severa caracterizada por fracción de eyección <30%, patrón de llenado ventricular seudonormal o restrictivo, altas presiones de llenado con presión en cuña >16 mmHg, niveles elevados de péptidos natriuréticos, capacidad funcional deteriorada evidenciada por incapacidad de realizar ejercicio, prueba de caminata de 6 minutos < 300 metros o consumo de oxigeno <12 ml/Kg/minuto o historia de más de una hospitalización en los últimos 6 meses a pesar de la utilización del armamentario terapéutico adecuado, incluyendo terapia de resincronización cardíaca, si está indicada.

El tratamiento de la falla cardíaca avanzada no difiere de las recomendaciones para la falla cardíaca crónica, sin embargo debe tenerse consideración para la utilización de dispositivos de estimulación eléctrica, como terapia de resincronización cardíaca con marcapasos tricameral, cardiodesfibriladores implantables, dispositivos de asistencia ventricular, manejo quirúrgico de patologías específicas o como alternativas y trasplante cardíaco.

Objetivo General

Desarrollar de manera sistemática recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención, el diagnóstico oportuno, el tratamiento y la rehabilitación de pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca, con el propósito de disminuir las complicaciones, mejorar la función y la calidad de vida, con un equipo interdisciplinario y con la participación de pacientes y actores involucrados en la atención de esta enfermedad.

Objetivos específicos

- Desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia con base en el sistema GRADE acerca de la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de falla cardíaca etapa B.
- Desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia con base en el sistema GRADE acerca de la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de falla cardíaca con FE reducida y preservada etapa C.
- Desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia con base en el sistema GRADE acerca de la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de falla cardíaca aguda.
- Desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia con base en el sistema GRADE acerca de la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de falla cardíaca avanzada.
- Mejorar la función, la calidad de vida y disminuir la discapacidad por medio de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el tratamiento y rehabilitación de adultos con falla cardíaca.
- Disminuir el impacto de las complicaciones y la discapacidad por medio de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el diagnóstico oportuno, la prevención y el tratamiento de las complicaciones en la falla cardíaca.

Alcance

La subguía de estadios iniciales evaluará principalmente la eficacia, efectividad, eficiencia de alternativas para la detección temprana, seguimiento de pacientes adultos hombres y mujeres con este problema. La subguía de falla cardíaca declarada (grados avanzados C y D) evaluará principalmente la eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad de alternativas para la atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes adultos hombres y mujeres con síndrome de falla cardíaca aguda, crónica y avanzada.

Población

Adultos hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de falla cardíaca con clasificación B, C y D (ACC/ AHA).
No están incluidos los pacientes con enfermedades miopáticas específicas como las enfermedades de depósito, con falla cardíaca derecha aislada o con trasplante de corazón, del cual solo se abordaran las indicaciones.

Ámbito asistencial, lugar de aplicación

Las recomendaciones de esta GPC son dirigidas principalmente a médicos generales, enfermeras, especialistas en: urgencias, medicina interna, cardiología clínica, cardiología intervencionista, cardiólogos electrofisiólogos, cirugía cardiovascular, cuidado crítico, medicina física y rehabilitación, medicina del deporte y rehabilitadores cardíacos, terapeutas físicos, ocupacionales, nutricionistas, psicólogos, salubristas, pacientes y cuidadores. Los escenarios contemplados son: ambulatorio y hospitalario.

Resumen de las Recomendaciones

Falla Cardíaca Diagnóstico

1. Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de falla cardíaca. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de falla cardíaca cual es la capacidad diagnóstica del péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP, comparada con el cuadro clínico o ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR-?
Se observó que la mayoría de estudios sobre la capacidad diagnóstica del BNP y el NT-proBNP han sido desarrollados en dos escenarios clínicos: urgencias y consulta ambulatoria, así que se decidió dividir la pregunta inicial según estos dos escenarios.

Recomendación priorizada	**1. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía en urgencias**
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL o el NT-proBNP con un punto de corte de 300 pg/mL, en pacientes mayores de 18 años que consultan al servicio de urgencias con signos o síntomas sugestivos de falla cardíaca para descartar la falla cardíaca como causa de los síntomas.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Recomendación priorizada	**2. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía en consulta ambulatoria**
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL, en pacientes mayores de 18 años que consultan de manera ambulatoria con signos o síntomas sugestivos de falla cardíaca para descartar la falla cardíaca como causa de los síntomas.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Puntos de buena práctica	- Se recomienda evaluación de síntomas y signos sugestivos de falla cardíaca durante el contacto inicial del paciente con el profesional de salud. - Describir claramente los factores de riesgo asociados, si se han alcanzado metas en su manejo y las intervenciones recibidas. - Utilizar la clasificación de la NYHA y por etapas: A, B, C y D. - Realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones y una radiografía de tórax previo a la medición de los niveles séricos de péptido natriurético.

2. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular

¿En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para falla cardíaca, cuál es la capacidad del BNP/NT-pro-BNP para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda?

Recomendación	3. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) para tamización de disfunción ventricular izquierda en pacientes mayores de 40 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular, definido como la presencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, enfermedad coronaria o vascular periférica, diabetes, arritmias o enfermedad valvular. Los pacientes con valores mayores a 50 pg/mL deben ser llevados a ecocardiografía y valoración especializada en caso de ser necesario.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

3. Resonancia magnética vs. biopsia endomiocárdica y ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca de etiología desconocida, cual es la capacidad diagnostica de la RMN comparada con el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica, la ecocardiografía y entre ellas en serie o en paralelo, en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR+ y LR-?

Recomendación	4. Resonancia magnética vs. biopsia endomiocárdica y ecocardiografía
Fuerte a favor	Se recomienda realizar resonancia magnética cardíaca en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca de etiología no isquémica, si con la historia clínica y la ecocardiografía no se ha precisado la etiología.
	Consenso de expertos.
✓ **Punto de buena práctica**	Por ser un procedimiento invasivo debe proporcionarse información sobre la tasa de complicaciones relacionadas con la realización de la biopsia endomiocárdica, en caso de estar indicada, y realizarse en centros especializados.

4. Indicación de angiografía coronaria en falla cardíaca

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con sospecha de enfermedad coronaria, cuál es la utilidad de la realización de angiografía coronaria comparada con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la mortalidad a 12 meses?

Recomendación	5. Indicación de angiografía coronaria en falla cardíaca
Fuerte a favor	Se recomienda la realización de angiografía coronaria invasiva en pacientes con falla cardíaca y sospecha de enfermedad coronaria que sean potenciales candidatos a revascularización miocárdica.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
✓ **Puntos de buena práctica**	- Proporcionar información sobre la tasa de complicaciones relacionadas con la realización de la angiografía coronaria y las posibilidades de intervención percutánea o quirúrgica. - Proporcionar información detallada de las posibilidades de acceso vascular arterial por vía radial versus femoral.

Falla Cardíaca Aguda

5. Ventilación mecánica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar disminuye la tasa de intubación, la disnea y la mortalidad intrahospitalaria?

Recomendación	**6. Ventilación mecánica rutinaria**
Fuerte en contra	No se recomienda el uso rutinario de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar para disminuir la mortalidad o las tasas de intubación endotraqueal en mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○
Recomendación	**7. Ventilación mecánica**
Débil a favor	Se sugiere considerar la ventilación mecánica no invasiva como ayuda al tratamiento estándar para disminuir la disnea o la acidemia en caso de no mejoría con el tratamiento inicial.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
✓ **Puntos de buena práctica**	- Aceptación por parte del paciente del uso de la técnica antes de iniciarla. - Evaluar que el Glasgow sea mayor de 9. - Asegurar la sincronía paciente-ventilador - Asegurar secreciones escasas y descartar neumonía asociada - Evaluar la respuesta una hora después del inicio del tratamiento, corrección de acidosis e hipoxemia, para determinar en forma precoz la necesidad de intubación.

6. Diuréticos en falla cardíaca aguda con síntomas congestivos

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, con síntomas congestivos la utilización de diuréticos de asa comparada con no hacerlo disminuye la disnea y el peso, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria, sin aumentar la tasa de falla renal o producir alteraciones electrolíticas?

Recomendación	**8. Diuréticos en falla cardíaca con síntomas congestivos**
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de diuréticos de asa por vía intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda con síntomas y signos congestivos. Se debe vigilar de manera estrecha la función renal y los electrolitos.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
✓ **Puntos de buena práctica**	- Solicitar nivel de electrolitos, BUN y creatinina al inicio y control cada tercer día. - Considerar controles más frecuentes en pacientes ancianos (>65 años). - Reducir la dosis en caso de retención de azohados y considerar otra estrategia para el manejo de la sobrecarga de volumen.

7. Diuréticos en bolo intravenoso vs. infusión en falla cardíaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de diuréticos de ASA intravenoso en bolos comparado con infusión, disminuye la sensación de disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Recomendación	**9. Diuréticos en falla cardíaca. Bolos vs. infusión**
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de diuréticos de asa (furosemida) en bolos intravenosos sobre la infusión continua intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○

8. Vasodilatadores en Falla Cardíaca Aguda. Nitroglicerina y nitroprusiato intravenoso

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, la utilización de vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato, serelaxina intravenosa, comparado con placebo y entre ellos, disminuye la disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Recomendación	**10. Vasodilatadores en falla cardíaca aguda: Nitroprusiato**
Débil a favor	Se sugiere la utilización de nitroprusiato en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda sin hipotensión, además del manejo estándar para mejoría de parámetros hemodinámicos.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Recomendación	**11. Vasodilatadores en falla cardíaca aguda: Nitroglicerina**
Débil a favor	Se sugiere la utilización de nitroglicerina en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda sin hipotensión, para mejoría de la disnea.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
✓ **Puntos de buena práctica**	- Vigilancia de signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática. - Se desarrolla tolerancia con infusiones continuas por más de 24 horas.

9. Vasopresores en falla cardíaca aguda. Dopamina vs. Norepinefrina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, la utilización de vasopresores como dopamina comparado con norepinefrina disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Recomendación	**12. Dopamina vs. norepinefrina en falla cardíaca aguda**
Fuerte a favor	Se recomienda en pacientes con falla cardíaca aguda, que requieren vasopresores usar norepinefrina en lugar de dopamina para disminuir la mortalidad y riesgo de arritmias.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○
✓ **Puntos de buena práctica**	- Administrar por vena central - La infusión no debe ser administrada por la misma vía para medición de parámetros hemodinámicos.

10. Inotrópicos en falla cardíaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad intrahospitalaria y mejora la calidad de vida a seis meses?

Recomendación	13. Inotrópicos en falla cardíaca aguda uso rutinario
Fuerte en contra	No se recomienda el uso rutinario de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca aguda para disminuir la mortalidad o la estancia hospitalaria.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Recomendación	**14. Inotrópicos en falla cardíaca aguda**
Débil a favor	Se sugiere el uso de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca descompensada y signos de hipoperfusión, hipotensión, acidosis metabólica o choque y con causas potencialmente reversibles de la descompensación para mejorar las variables hemodinámicas, mientras se brindan otras terapias que permitan la recuperación del paciente.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
✓ Puntos de buena práctica	- Vigilar signos vitales para detectar hipotensión y taquicardia inducida por el uso de inodilatadores. - Considerar la no utilización del bolo inicial si se utiliza milrinone o levosimendán en pacientes con presión arterial sistólica < 90 mmHg. - No utilizar milrinone en falla cardíaca aguda secundaria a cardiopatía de etiología isquémica. - Vigilancia continua de ritmo cardíaco por el aumento de la frecuencia de arritmias con su uso. - Considerar uso de catéter en arteria pulmonar

11. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, que venían recibiendo betabloqueadores su continuación, la modificación de la dosis comparada con su suspensión, disminuye la disnea, la estancia hospitalaria, la tasa de rehospitalización y la mortalidad a 90 días?

Recomendación	15. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda
Fuerte a favor	Se recomienda continuar el tratamiento betabloqueador en pacientes con falla cardíaca crónica que reciben este tipo de medicamentos y presentan una descompensación aguda, a menos que presenten hipotensión, bloqueo AV avanzado o bradicardia.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○
✓ Puntos de buena práctica	- Vigilancia de signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática y otros efectos adversos. - Considerar la reducción de la dosis o suspensión en caso de hipotensión. - Suspender su utilización en caso de requerir vasopresor en infusión.

12. Catéter Swan Ganz

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz) comparado con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria a 6 meses?

Recomendación	**16. Catéter Swan Ganz en falla cardíaca aguda**
Fuerte en contra	No se recomienda usar de rutina el catéter de arteria pulmonar en pacientes con falla cardíaca aguda para disminución de mortalidad, estancia hospitalaria ni mejoría de clase funcional.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Recomendación	**17. Catéter Swan Ganz en choque cardiogénico**
Débil a favor	Se sugiere considerar el uso del catéter de arteria pulmonar en pacientes con choque cardiogénico refractario a terapia médica óptima, soporte inotrópico, soporte ventricular o candidatos a trasplante cardíaco.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
✓ **Puntos de buena práctica**	- Solicitar radiografía de tórax posterior a su implantación para determinar posición del catéter y detectar complicaciones. - En caso de acceso fallido en un lado, descartar complicaciones antes de puncionar el lado contralateral. - Evaluar la respuesta de los parámetros hemodinámicos con el uso de inodilatadores solos o combinados. - Evaluar la respuesta de los parámetros hemodinámicos con el uso de dispositivos de asistencia ventricular - Evitar tiempos prolongados de inflado del balón del catéter. - Revisar el acceso vascular frecuentemente para detectar infección.

Falla Cardíaca Crónica Estadio B

13. ARA II / IECAS

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de ARA II/IECAS comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardíaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación	**18. ARA II / IECAS en falla cardíaca**
Fuerte a Favor	Se recomienda el uso de Inhibidores de la ECA en pacientes con falla cardíaca estadío B para disminuir la progresión de la falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Recomendación	**19. ARA II / IECAS en postinfarto**
Fuerte a Favor	Se recomienda el uso de inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes postinfarto con disfunción ventricular asintomática para disminuir la progresión de la falla cardíaca. Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

14. Betabloqueadores

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de betabloqueadores comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardíaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación	20. Betabloqueadores en falla cardíaca B
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca estadío B para reducir la mortalidad.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
✓ **Punto de buena práctica**	Vigilancia de signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática y otros efectos adversos.

15. Cardiodesfibrilador en cardiopatía isquémica etapa B

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

🔑 **Recomendación priorizada**	**21. Cardiodesfibrilador en cardiopatía isquémica etapa B**
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de un CDI para reducir la mortalidad en pacientes con falla cardíaca de origen isquémico, clasificación B en terapia farmacológica óptima, con FE <35%, 40 días después de un infarto o 3 meses después de un procedimiento de revascularización miocárdica, con una expectativa de vida mayor a un año y con buen estado funcional.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
✓ **Punto de buena práctica**	Esto debe realizarse por grupo especializado multidisciplinario

Falla Cardíaca Crónica Estadio C

16. Medidas no farmacológicas. Restricción de líquidos y sal

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, la utilización de medidas no farmacológicas: restricción de líquidos, restricción de sal comparada con no utilizarlos, mejoran el estado funcional, la tasa de rehospitalización y disminuye los síntomas congestivos a corto plazo (30 días)?

Recomendación	**22. Restricción de sal y líquidos**
Fuerte a favor	Se recomienda la restricción de sal entre 3 a 5 gr día y de líquidos de 1.5L-2L día en pacientes con falla cardíaca clase funcional NYHA III-IV para mejorar los signos y síntomas congestivos y disminuir hospitalizaciones.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Recomendación	**23. Restricción de sal y líquidos mínimos**
Fuerte en contra	No se recomienda la restricción de sal a menos de 3 gr día ni de líquidos menos de 1.2 L día, en pacientes con falla cardíaca clase funcional NYHA III-IV por riesgo de disfunción renal, aumento de la sensación de sed y reducción de la calidad de vida.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
✓ **Puntos de buena práctica**	- No se recomiendan restricciones severas. - Preguntar diariamente al paciente por la presencia de sensación de sed y realizar ajustes de los líquidos de acuerdo a esta.

17. Péptido natriurético cerebral para optimizar el tratamiento

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, el tratamiento con base en los niveles de péptido natriurético cerebral comparado con la evolución clínica y las dosis objetivo de medicamentos, disminuyen la mortalidad y la tasa de hospitalización a 6-12 meses?

Recomendación	**24. Dosis objetivo de la terapia farmacológica**
Fuerte a favor	Se recomienda lograr las dosis objetivo de la terapia farmacológica, independiente del nivel de péptidos natriuréticos.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Recomendación	**25. Péptidos natriuréticos**
Débil a favor	Se sugiere utilizar como estrategia la terapia guiada por BNP o NT pro BNP para favorecer que se logren las dosis objetivo de la terapia farmacológica, en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

18. Betabloqueadores en falla cardíaca crónica: metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparado con placebo disminuye la tasa de hospitalización, la mortalidad y la tasa de rehospitalización; y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses de tratamiento?

Parte 1. Betabloqueadores vs. placebo

Recomendación priorizada	**26. Betabloqueadores vs. placebo**
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de betabloqueadores en los pacientes con falla cardíaca estadío C o D para disminuir la mortalidad, las hospitalizaciones y evitar el deterioro funcional.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Punto de buena práctica	El efecto de estos medicamentos no es de grupo, por lo que se debe utilizar alguno de los betabloqueadores recomendados.

Parte 2. Betabloqueadores entre ellos

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparados entre ellos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación priorizada	**27. Betabloqueadores entre ellos**
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de alguno de los siguientes betabloqueadores: carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol o nebivolol en pacientes con falla cardíaca y FE menor o igual a 40%, en dosis e intervalos recomendados.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

19. Inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina comparado con placebo o con bloqueadores del receptor de angiotensina o combinados con éste último disminuye la mortalidad, la tasa de reinfarto, y de rehospitalizaciones y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 y 24 meses?

Recomendación priorizada	**28. IECAS en Falla Cardíaca C y D**
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en los pacientes con falla cardíaca C y D con fracción de eyección menor al 35%. En los pacientes que no toleran el inhibidor de enzima convertidora se recomienda el uso de bloqueadores del receptor de angiotensina.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Recomendación	**29. Combinación IECAS/ARA II en intolerancia a antialdosterónicos**
Débil a favor	Se sugiere el uso simultáneo de inhibidores de enzima convertidora y bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes que continúan sintomáticos y no toleran antialdosterónicos. Esta terapia debe ser realizada por grupos especializados en el manejo de falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Punto de buena práctica	- La combinación de estos medicamentos debe considerarse solo por grupos especializados en manejo de falla cardíaca. - Monitorizar función renal y electrolitos previo al inicio y en el seguimiento.

20. Diuréticos de asa en falla cardíaca crónica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, la administración de diuréticos de asa comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 - 24 meses?

Recomendación	**30. Diuréticos de asa en falla cardíaca crónica**
Débil a favor	Se sugiere el uso de diuréticos de asa en pacientes con síndrome de falla cardíaca con síntomas congestivos para evitar el empeoramiento de la falla cardíaca, mejorar los síntomas de congestivos y posiblemente reducir la mortalidad.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯

21. Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección reducida la utilización de medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?

Recomendación priorizada	**31. Antialdosterónicos. Espironolactona o eplerenona**
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de medicamentos antialdosterónicos en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE <40% para disminuir la mortalidad global y la incidencia de hospitalización debida a cualquier causa, en pacientes con tasa de filtración glomerular > 30mL/min/1.73 m2 y potasio <5mEq/L. Los pacientes con falla cardíaca NYHA II deben tener historia previa de hospitalización por causa cardiovascular o niveles elevados de BNP.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Puntos de buena práctica	- Monitorizar al inicio y en el seguimiento los niveles de potasio, función renal y la dosis de los diuréticos para minimizar el riesgo de hipercalemia y falla renal. - En los pacientes con efectos colaterales por espironolactona, por ejemplo ginecomastia o mastodinia, debe considerarse el uso de eplerenona.

22. Betametildigoxina o digoxina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca la utilización de betametildigoxina o digoxina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses, sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad?

Recomendación	**32. Betametildigoxina o digoxina**
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de digitálicos en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE<40%, quienes han presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea para disminuir la tasa de hospitalización debida a cualquier causa. No mejora la tasa de mortalidad.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Puntos de buena práctica	- Monitorizar al inicio los niveles de digoxina, 8 horas después si se utilizó por vía intravenosa o 5-7 días por vía oral. - Mantener niveles entre 0.5-0.8 ng/mL - Vigilar concentraciones séricas si hay deterioro clínico, alteración de la función renal, alteraciones del ritmo cardíaco, signos de intoxicación o combinación con drogas que alteren los niveles. - Utilizar nomograma validado para modificar la dosis de sostenimiento.

23. Trimetazidina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca la utilización de trimetazidina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?

Recomendación	33. Trimetazidina
Débil a favor	Se sugiere la utilización de trimetazidina en pacientes con falla cardíaca con FE <40% de etiología isquémica para disminuir la tasa de hospitalización debida a causa cardiovascular, mejorar el estado funcional y la calidad de vida.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

24. Ivabradina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores o con frecuencia cardíaca mayor de 70 latidos por minuto, luego de manejo médico óptimo, la utilización de ivabradina comparado con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la admisión hospitalaria por infarto de miocardio a 12-24 meses?

Recomendación	34. Ivabradina
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de ivabradina en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE <40% con intolerancia a los betabloqueadores o con frecuencia cardíaca en reposo mayor de 70 latidos por minuto a pesar de su utilización, con el objetivo de disminuir la hospitalización por causa cardiovascular o por cualquier causa.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
✓ **Puntos de buena práctica**	- Establecer claramente la razón de la intolerancia al betabloqueador antes de considerar el inicio de la terapia. - Intentar la titulación de betabloqueador y lograr dosis recomendadas, antes de considerar la terapia combinada

25. Dinitrato de isosorbide-hidralazina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, la administración de dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 6-12 meses?

Recomendación	35. Dinitrato de isosorbide-hidralazina
Débil a favor	Se sugiere la utilización de la combinación dinitrato de isosorbide-hidralazina en pacientes con falla cardíaca NYHA III-IV con FE <40%, que hayan presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea, para disminuir la mortalidad por cualquier causa y la tasa de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Recomendación	**36. Dinitrato de isosorbide-hidralazina en afrodescendientes**
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de la combinación dinitrato de isosorbide-hidralazina en pacientes afrodescendientes con falla cardíaca NYHA III–IV con FE <40%, que hayan presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea, con el fin de disminuir la mortalidad por cualquier causa y la tasa de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada

26. Betabloqueadores, IECAS/ARA II, espironolactona y digoxina en fracción de eyección preservada

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección preservada la administración de betabloqueadores IECAS/ARA II, espironolactona o digoxina comparado con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, a 12-24 meses?

Recomendación	37. Betabloqueadores
Débil a favor	Se sugiere el uso de betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca y FE >40% para disminuir la hospitalización por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○
Recomendación	**38. IECAS**
Débil a favor	Se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con falla cardíaca y FE >40% para disminuir la mortalidad.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Recomendación	**39. Digoxina**
Débil en contra	No se sugiere la utilización digoxina en pacientes con falla cardíaca y FE >40%.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○
Recomendación	**40. Espironolactona**
Débil en contra	No se sugiere la utilización de espironolactona en pacientes con falla cardíaca y FE >40%.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica

27. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NYHA I-II con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35%, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación priorizada	**41. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II**
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, antialdosterónico y diurético, con duración de QRS >120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His y FE <35%.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

28. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III-IV ambulatorio con QRS >120 milisegundos y FE <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación priorizada	**42. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV**
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con duración de QRS >120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y fracción de eyección <35%.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

29. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con ritmo de fibrilación auricular con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación	43. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular
Débil a favor	Se sugiere la implantación de dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en estado funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con ritmo de fibrilación auricular con QRS>120 milisegundos y fracción de eyección <35% para disminuir el deterioro del estado funcional y la hospitalización por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
✓ **Punto de buena práctica**	Se sugiere considerar ablación del nodo AV como terapia concomitante.

30 y 31. Marcapasos vs. Dispositivo de resincronización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección <50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con el marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

¿En pacientes mayores de 18 años portadores de marcapasos definitivo y con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < del 35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con la continuación de la estimulación del marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación	44. Marcapasos vs. Dispositivo de resincronización
Débil a favor	Se sugiere la implantación de dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con FE <50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo o portadores de marcapasos definitivo que requieran cambio del dispositivo, con estimulación esperada o registrada mayor del 40%, para disminuir la tasa de hospitalización y las consultas urgentes por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○

32. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de his y fracción de eyección menor del 35% la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a 12-24 meses?

Recomendación	45. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama
Débil a favor	Se sugiere la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con duración de QRS >160 milisegundos por alteración de la conducción diferente al bloqueo de rama izquierda del haz de His, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y fracción de eyección <35% para disminuir la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a 12 a 24 meses.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

33. Estimulación apical vs. no apical del dispositivo de resincronización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA I-IV con QRS>120 ms y fracción de eyección menor a 35% la estimulación del dispositivo de resincronización en una región epicárdica no apical comparado con la apical disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación	46. Estimulación apical vs. no apical del dispositivo de resincronización
Débil a favor	Se sugiere la estimulación del dispositivo de resincronización en el ventrículo izquierdo en una región epicárdica no apical en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA II-IV con QRS>120 ms y FE <35% para disminuir la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12 a 24 meses.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○
✓ **Punto de buena práctica**	En caso de anatomía desfavorable implantar electrodo epicárdico ventricular izquierdo

34. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, cardiomiopatía no isquémica con fracción de eyección menor del 35%, con al menos tres meses de manejo médico óptimo, la implantación de un CDI comparado con no hacerlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación	47. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NIYA II-III
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de un CDI en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, con cardiomiopatía no isquémica y fracción de eyección menor del 35%, con al menos tres meses de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con tres o menos comorbilidades, para disminuir la mortalidad a 24 meses. Se consideran comorbilidades: falla cardíaca clase funcional NYHA mayor de II, diabetes mellitus, fibrilación auricular, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad cerebrovascular previa, EPOC, falla renal y sincope de causa no cardiogénica.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

35. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación	48. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de CDI en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica para disminuir la mortalidad a 12 a 24 meses de tratamiento.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

36. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III secundario a infarto agudo de miocardio con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación priorizada	49. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III
Fuerte a favor	Se recomienda la terapia con cardiodesfibrilador implantable en pacientes con infarto agudo de miocardio, que quedan en falla cardíaca, clase funcional NHYA II-III y FE ≤40%, medida al menos 30 días después del infarto o después de los 90 días de la revascularización miocárdica para disminuir la mortalidad a largo plazo.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

Falla Cardíaca Avanzada

37. Trasplante cardíaco

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada y alto riesgo por *Heart Failure Survival Score* (HFSS) o *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) con consumo de oxigeno menor de 14 ml/Kg/minuto la realización de trasplante cardíaco comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a un año de seguimiento?

Recomendación	50. Trasplante cardíaco
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de escalas de medición del riesgo de mortalidad en el paciente ambulatorio con síndrome de falla cardíaca en estadio funcional NYHA III-IV y FE <30% que permanecen sintomáticos a pesar del manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, para definir el pronóstico y la remisión a un programa de trasplante con la SHFM o el HFSS y las pruebas cardiopulmonares como el VO2 pico o VE/VCO2 para definir los candidatos para trasplante cardíaco.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

38. Seguimiento en programa de clínica

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada, el seguimiento en un programa de clínica de falla cardíaca comparado con no hacerlo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la estancia hospitalaria a un año?

Recomendación priorizada	**51. Seguimiento en programa de clínica**
Fuerte a favor	Se recomienda la implementación de una estrategia de manejo y seguimiento ambulatorio tipo clínica de falla cardíaca en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en estado funcional NYHA III o IV para disminuir el desenlace de mortalidad y hospitalización por falla a 12 meses. En pacientes con dificultades de ingreso a un programa institucional se recomienda un programa con monitoreo en casa.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Puntos de buena práctica	- El programa debe tener un profesional de la salud como líder, preferiblemente especialista en cardiología o medicina interna con entrenamiento en falla cardíaca. - Los programas liderados por enfermera especialista en falla cardíaca deben tener relación directa con medicina interna o cardiología o con otra institución de salud que cuente con el recurso. - Debe incluir como componentes básicos: monitoreo con consulta de control programadas y preferenciales, educación, estimulación del autocuidado y considerar visitas domiciliarias.

39. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35%

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección menor del 35% la revascularización miocárdica con o sin cirugía de reconstrucción ventricular comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y de infarto de miocardio a un año de seguimiento?

Recomendación	52. Revascularización miocárdica con FE <35%
Débil en contra	No se sugiere revascularización miocárdica en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35%, para disminuir mortalidad, tasa de hospitalización e infarto de miocardio
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○
Recomendación	**53. Revascularización miocárdica con FE <35%**
Débil a favor	Se sugiere revascularización miocárdica en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35%, para mejorar la clase funcional por disminuir los episodios de angina con base en el criterio clínico, la anatomía coronaria, presencia de comorbilidades, preferencias del paciente y la consulta conjunta del cirujano cardiovascular y el cardiólogo intervencionista.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○

40. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% con base en viabilidad miocárdica

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35% la revascularización miocárdica con base en la evaluación de viabilidad miocárdica por cualquier método (ecocardiografía, SPECT, PET o RMN) comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?

Recomendación	54. Evaluación de viabilidad miocárdica con FE <35%
Fuerte en contra	No se recomienda la realización de métodos con imágenes de viabilidad miocárdica para definir la necesidad de revascularización en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35%.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○

41. Cirugía valvular

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 30%, la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?

Recomendación	55. Cirugía valvular
Fuerte en contra	No se recomienda la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) adicional a la terapia médica estándar, en los pacientes con falla cardíaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 25%.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

42. Inotrópicos intravenosos

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estadio D, la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica comparada con la terapia estándar, disminuye la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Recomendación	56. Inotrópicos intravenosos
Débil en contra	No se sugiere la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica en los pacientes con falla cardíaca avanzada para disminuir la mortalidad, capacidad funcional ni calidad de vida.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

43. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y fracción de eyección <25%

¿En pacientes mayores de 18 años, con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica óptima no candidatos a trasplante cardíaco, con fracción de eyección menor del 25% y consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, la utilización de dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino comparado con terapia estándar reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Recomendación	57. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y FE<25%
Débil a favor	Se sugiere la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular como terapia de destino en pacientes mayores de 18 años, con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica óptima no candidatos a trasplante cardíaco, dependientes de soporte inotrópico intravenoso o consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, con fracción de eyección <25%, cuya expectativa de vida no este afectada por otra patología, definida por un grupo multidisciplinario con experticia en soporte mecánico ventricular definido por el Ministerio de Salud para tal fin.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Punto de buena práctica	Manejo en clínica de falla cardíaca previo a la consideración de la implantación de dispositivo como terapia de destino.

Rehabilitación

44. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs. prueba de caminata de 6 minutos

¿Cuál es la precisión diagnóstica (verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos) de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar comparada con la prueba de caminata de 6 minutos para la evaluación funcional de los pacientes con falla cardíaca?
¿En pacientes con falla cardíaca la prueba de caminata de 6 minutos comparado con el consumo pico de O2 y el seguimiento a largo plazo predice las hospitalizaciones por todas las causas y la mortalidad por todas las causas 1 y 5 años después?

Recomendación	58. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs. prueba de caminata de 6 minutos
Fuerte a favor	Se recomienda en pacientes con falla cardíaca sistólica con fracción de eyección <40% clase funcional NYHA II-IV realizar la prueba de caminata de 6 minutos o la prueba de esfuerzo cardiopulmonar para evaluar la capacidad física y predecir hospitalizaciones y muerte por todas las causas de acuerdo a las condiciones particulares de cada paciente.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○

45. Efectividad y seguridad del ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca estable cuál es la efectividad y seguridad del ejercicio comparado con no hacerlo para mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, disminuir las re-hospitalizaciones, los episodios de descompensación agudos, la mortalidad, evitar el edema pulmonar agudo, el episodio coronario agudo o las arritmias malignas a dos y seis meses?

Recomendación priorizada	59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización
Fuerte a favor	Se recomienda el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estables, con fracción de eyección disminuida y clase funcional NYHA II a III para disminuir el riesgo de hospitalizaciones por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○
Recomendación priorizada	60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida
Fuerte a favor	Se recomienda el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estables, con fracción de eyección disminuida y clase funcional NYHA II a III para mejorar la calidad de vida por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○

Recomendación priorizada	**61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada**
Débil a favor	Se sugiere el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estables, con fracción de eyección preservada y clase funcional NYHA II a III para mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Punto de buena práctica	- El programa de rehabilitación cardíaca debe ser liderado por especialista en cardiología y/o medicina deportiva y/o fisiatra y/o internista con entrenamiento en rehabilitación cardíaca, con disponibilidad médica durante las sesiones de entrenamiento. - Debe vincular enfermera y fisioterapeuta con entrenamiento en rehabilitación cardíaca. - Debe tener disponibilidad de cardiólogo, sicólogo, terapeuta ocupacional y nutricionista. - Los componentes básicos son: evaluación clínica del paciente, electrocardiograma en reposo, prueba de esfuerzo para evaluar capacidad funcional, prueba de caminata de 6 minutos, prueba para tamizaje de depresión, escala para evaluar calidad de vida, prescripción del ejercicio, educación y consejería.

46. Dosificación del ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio con intervalos comparado con el continuo, el ejercicio de intensidad leve comparada con la moderada o alta, o el ejercicio aeróbico más ejercicios de fuerza comparado con el aeróbico solo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye las re-hospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Recomendación	**62. Ejercicio aeróbico supervisado a intervalos**
Débil a favor	Se sugiere realizar ejercicio aeróbico a intervalos supervisado en pacientes con falla cardíaca que lo toleren para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Recomendación	**63. Ejercicio aeróbico supervisado a intensidad moderada a vigorosa**
Fuerte a favor	Se recomienda realizar ejercicio aeróbico supervisado a intensidad moderada y vigorosa, de acuerdo con la tolerancia en pacientes con falla cardíaca para mejorar la capacidad funcional, sin aumentar el riesgo de muerte, hospitalizaciones, ni disminución de la adherencia.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Recomendación	64. Ejercicio aeróbico combinado con fuerza
Débil a favor	Se sugiere realizar ejercicio aeróbico combinado con fuerza para mejorar la capacidad funcional.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

47. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRC-CDI

¿En pacientes con falla cardíaca con dispositivos TRC, CDI y TRC-CDI (terapia de resincronización cardíaca, cardiodesfibrilador implantable) el ejercicio protocolizado comparado con el manejo estándar o no hacerlo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye las rehospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas a dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Recomendación	65. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRC-CDI
Fuerte a favor	Se recomienda realizar ejercicio supervisado para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con falla cardíaca estables con cardiodesfibrilador implantable y/o terapia de resincronización cardíaca, sin que esto aumente el riesgo de descargas, mortalidad o de eventos adversos.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯ para mejoría de capacidad funcional y calidad de vida
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯ para seguridad del ejercicio en pacientes con TRC y CDI

48. Ejercicio supervisado vs. Ejercicio en casa

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio supervisado vs. el ejercicio en casa mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas a dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Recomendación	66. Ejercicio en casa
Débil a favor	Se sugiere realizar ejercicio en casa en pacientes con falla cardíaca, para mejorar la capacidad funcional, cuando no tengan posibilidad de asistir a un centro de ejercicio supervisado.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯
✓ **Punto de buena práctica**	El programa en casa incluye estratificación inicial del riesgo con el ejercicio, prescripción personal y seguimiento periódico telefónico o personal.

49. Programa de rehabilitación cardíaca de ejercicio vs. Programa Integral

¿En pacientes con falla cardíaca un programa de rehabilitación cardíaca basado en el ejercicio comparado con un programa integral (educación, intervención psicológica y cuidados ergonómicos) mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas a dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Recomendación	67. Programa Integral
Fuerte a favor	Se sugiere en pacientes con falla cardíaca realizar ejercicio como parte de un programa integral en lugar de solo ejercicio cuando haya la posibilidad de contar con apoyo integral (educación e intervenciones psicosociales) para mejora calidad de vida y hospitalizaciones.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

50. Escalas de calidad de vida

¿En pacientes adultos con falla cardíaca cuál es la precisión diagnóstica de la escala *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* comparada con la escala de calidad de vida SF36 y la escala *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire,* en términos de validez de constructo, criterio, contenido, confiabilidad y sensibilidad al cambio?

Recomendación	68. Escalas de evaluación en calidad de vida en Falla cardíaca
Fuerte a favor	Se recomiendan la evaluación de calidad de vida con las escalas *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* o *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* en pacientes adultos con falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○

Metodología

- Grupo Desarrollador de la guía
- Declaración y análisis de conflictos de interés del GDG y expertos temáticos
  - Formación de capital humano para el desarrollo de la GPC
- Elaboración de las preguntas generales y conversión a las preguntas estructuradas
  - Definición y calificación de desenlaces
  - Socialización
  - Participación de los pacientes en la calificación de los desenlaces para la guía
  - Asignación de las preguntas clínicas
- Búsqueda sistemática de la evidencia
- Proceso de evaluación de los estudios
- Formulación de recomendaciones
- Referencias

Grupo Desarrollador de la guía

- Líder, médico internista cardiólogo, especialista en medicina crítica y cuidados intensivos, subespecialista en cardiología intervencionista, magister en ciencias clínicas, con experticia en síndrome de falla cardíaca y conocimiento en la metodología y desarrollo de guías de práctica clínica (GPC).
- Expertos clínicos, internistas, cardiólogos clínicos, subespecialistas en ecocardiografía, electrofisiología y en hemodinamia, especialistas en medicina física y rehabilitación, especialistas en medicina crítica y cuidados intensivos, enfermera doctora en ciencias de la salud pública, siquiatra y sicóloga.
- Expertos metodológicos, epidemiólogos clínicos o magister en ciencias clínicas, salubristas, con experiencia en revisiones sistemáticas, metaanálisis, GPC y metodología GRADE.
- Economistas con entrenamiento y experiencia en evaluaciones económicas.
- Bibliotecólogo documentalista con experiencia en documentación especializada y con formación en el Centro Cochrane Iberoamericano en búsquedas sistemáticas.
- Expertos clínicos externos: profesores de la alianza CINETS, de la Universidad Javeriana y Nacional, representantes de la Asociación Colombiana de Medicina Interna y de la Sociedad Colombiana de Cardiología.
- Grupo de implementación: doctora con formación en salud pública.
- Grupo de Apoyo: profesional en gestión de la información, empresa especializada en comunicaciones, socialización y difusión.
- Representantes de la población blanco: se realizó encuesta a 106 pacientes de 5 diferentes clínicas de falla cardíaca en el país.
- Representantes expertos electrofisiología y arritmias: tres cardiólogos electrofisiológos, dos de ellos con participación específicamente en el tema de dispositivos.
- Representantes expertos en el tema de otras sociedades: encuestas realizadas a integrantes de la Asociación Colombiana de Medicina Interna -ACMI-, Sociedad Colombiana de Cardiología expertos en falla cardíaca y trasplante, Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos y Colegio Colombiano de Electrofisiología.
- Revisores externos: expertos nacionales e internacionales elegidos por Colciencias.

Declaración y análisis de conflictos de interés del GDG y expertos temáticos

Los integrantes del GDG y los expertos temáticos externos diligenciaron el formato de conflictos de interés al inicio del proceso en febrero de 2014 y posteriormente hicieron la actualización en febrero de 2015. Los conflictos de interés, descritos en el formulario, fueron discutidos en el grupo desarrollador de la guía y se consideró que ninguno afectaba la posibilidad de participar en forma independiente, tanto para los participantes del grupo desarrollador como para los expertos nacionales. *Ver el Anexo 1. Registro de declaración de conflicto de intereses.*

Formación de capital humano para el desarrollo de la GPC

Se realizaron los siguientes talleres de formación para el GDG y los expertos externos y la participación de los profesores y estudiantes de la Universidad de Antioquia, Javeriana y Nacional.

Talleres de Formación del Grupo de trabajo

- Taller de formación de aspectos generales de cómo hacer una Guía de Práctica Clínica para todo el Grupo desarrollador de la guía y los profesionales clínicos externos.
- Taller de evaluación de calidad de una GPC mediante AGREE II, para todos los del Grupo desarrollador de la guía y profesionales clínicos externos.
- Taller sobre la metodología GRADE sobre evaluación de calidad de la evidencia y elaboración de las recomendaciones para todos los epidemiólogos clínicos y metodólogos.
- Taller con un asesor internacional Dr. Pablo Alonso, del Centro Cochrane Iberoamericano de España, en el cual se trabajó la estrategia GRADE – DECIDE del *Working Group*. Este se realizó en la Universidad Javeriana el 10 de noviembre de 2014.
- Simposio "Guías de práctica clínica: 5 años de experiencia en Colombia". Realizado en la Universidad Javeriana el 10 de noviembre de 2014, con la participación nacionales, internacionales y del IETS.

Elaboración de las preguntas generales y conversión a las preguntas estructuradas

Con base en el alcance, propósitos y objetivos de la guía se retomaron las preguntas genéricas y específicas inicialmente planteadas para la convocatoria, las cuales tuvieron la perspectiva del sistema, de los pacientes y de los diferentes participantes. A partir de las preguntas aprobadas, se estructuraron con la estrategia PECOT (Población, Exposición o intervención, Comparación, Desenlace y Tiempo), de acuerdo a los escenarios incluidos para discusión: diagnóstico, falla cardíaca aguda, falla cardíaca crónica con fracción de eyección reducida, falla cardíaca con fracción de eyección preservada, dispositivos en falla cardíaca, falla cardíaca avanzada y rehabilitación cardíaca (1). *Ver el Anexo 2. Preguntas PICO y Calificación de Desenlaces.*

Definición y calificación de desenlaces

El GDG y los pacientes calificaron los desenlaces en forma independiente de acuerdo a la clasificación GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), en desenlaces críticos, importantes no críticos y los no importantes. Siendo los críticos, claves para la toma decisiones. Esto se realizó antes de iniciar la búsqueda de la literatura. Cada desenlace se evaluó de 1 a 9.
Cada uno de los integrantes del GDG calificaron de forma independiente cada desenlace, uno de los miembros del grupo sintetizó las calificaciones que se presentaron en un reunión conjunta y se resolvieron discrepancias. Fueron calificados como críticos si el promedio estuvo entre 7 y 9, importantes no críticos cuando el promedio estuvo entre 4 y 6, no importantes si el promedio estuvo entre 1 y 3 (2). *Ver el Anexo 2. Preguntas PICO y Calificación de Desenlaces.*

Socialización

Se hizo una primera socialización el 14 de mayo de 2014 con la participación de 85 personas provenientes de las universidades, sociedades/asociaciones científicas, agremiaciones, promotores y prestadores de salud, industria farmacéutica y profesionales de la salud. En este encuentro el líder de la guía presentó aspectos de la justificación, antecedentes, alcance, objetivos, población, usuarios, aspectos clínicos cubiertos por la guía, preguntas genéricas y preguntas con la estructura PECOT.

Se discutió la estructura de la guía, resaltando que debido a la importancia del tema y su impacto en salud pública el GDG decidió desde la propuesta inicial, no sólo abordar los aspectos de la etapa B y C-D como se hizo en la convocatoria, sino incluir otros escenarios relevantes como falla cardíaca aguda, con fracción de eyección preservada y dispositivos, dado el impacto en el sistema de salud. Se aclaró la inquietud de la inclusión en la discusión de alternativas terapéuticas no disponibles comercialmente en Colombia, las cuales serían sometidas a análisis.

Se invitó a los participantes a seguir de cerca el desarrollo de la guía y a contribuir con preguntas, dudas o sugerencias a través de los mecanismos establecidos, ya sean virtuales o directos. Se difundió el documento inicial a través de bases de datos de miembros de las sociedades participantes y otras sociedades y se dispuso de una página web para establecer comunicación con las partes interesadas. Se elaboró un plegable, el cual fue difundido en diferentes eventos científicos para dar a conocer la estructura de la guía y permitir la interacción con las partes interesadas.

Este primer documento fue validado con el Ministerio de Salud, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETSs) y Colciencias en presentación en la ciudad de Bogotá y se asumieron sus recomendaciones para continuar el trabajo.

Se hizo una segunda socialización el 8 de mayo de 2015 con la participación de 100 personas provenientes de las universidades, sociedades/asociaciones científicas, agremiaciones, promotores y prestadores de salud, industria farmacéutica y profesionales de la salud. En este encuentro el líder de la guía presentó las preguntas con la estrategia PECOT y las recomendaciones definidas después del análisis exhaustivo de la evidencia científica por parte del GDG y los expertos temáticos, previa validación del documento enviado al Ministerio de Salud. Se establecieron los mismos canales de comunicación y se han resuelto las inquietudes hasta ahora presentadas. Adicionalmente, se realizó una encuesta virtual con miembros de diferentes sociedades interesadas en el tema para conocer la aceptación de las recomendaciones incluidas en la guía.

Participación de los pacientes en la calificación de los desenlaces para la guía

En la encuesta participaron 106 pacientes de cinco diferentes clínicas de falla cardíaca del país, en las ciudades de Medellín (59.4%), Bogotá (38.7%) y Caldas (1.9%); que asisten a programas de atención integral ofrecidos por Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) donde son atendidos, con el fin de identificar la manera como ellos perciben los posibles desenlaces de la Falla Cardíaca y aproximarse al contexto regional con miras a dar respuesta a sus expectativas en cuanto a la toma de decisiones referente al manejo de esta enfermedad.

El formato construido para tal fin recogió datos de la historia clínica de los pacientes. Se realizaron reuniones en cada centro en forma grupal o individual, de acuerdo a las características de cada clínica de falla cardíaca, para el diligenciamiento del formulario. Los pacientes recibieron instrucciones claras y precisas de la forma de diligenciar el formulario por parte de dos o tres miembros del grupo o de la enfermera encargada del programa, se les presentaron los objetivos de la guía y la importancia de su participación y se resolvieron dudas durante su desarrollo. Escogieron el desenlace más importante de cada categoría y evaluaron cada desenlace de 1 a 9 usando la escala GRADE y la importancia de cada uno de ellos. Posteriormente se clasificaron estos desenlaces en tres categorías: *desenlace crítico* si el promedio estuvo entre 7 y 9, *importantes no críticos* cuando el promedio estuvo entre 4 y 6 y desenlaces *no importantes* si fue de 1 a 3. Los resultados del trabajo de los pacientes se

presentaron al grupo desarrollador de la guía y a los expertos en las reuniones en donde se definían las recomendaciones.

El análisis de los datos reportó los siguientes resultados: el 67% de participantes eran hombres, con una edad promedio de 61.9 años (DS 12 años). El 45.3% de los pacientes refirieron ser jubilados, el 11.3% son empleados y el resto se encuentra desempleado o trabajan sin remuneración o por cuenta propia. Se resalta que un 80.2% vive acompañado, ya sea por un compañero sentimental o por algún miembro de la familia. Importante anotar que el 68.8% de los pacientes que participaron tienen nivel educativo máximo de secundaria, concentrándose un 38% en solo estudios de primaria.

En relación con las características clínicas de la falla cardíaca, se observó que el 54.7% era isquémica, el 33% tenían historia de revascularización con predominio de revascularización percutánea (24.5%). Las comorbilidades más frecuentes fueron falla renal (15.1%), diabetes mellitus (13.2%) y anemia (10.4%) entre otras. El 36.8% refiere haber sufrido infarto agudo de miocardio y el 9.5% tuvieron un episodio de muerte súbita. La clase funcional más frecuente fue la clase I con un 43.4%, seguido de la clase II con un 35.8%, y se encontró en promedio una fracción de eyección del 35.06% (DS 13.1%). El 29.2% afirma que usa dispositivos y el 94.3% toma medicamentos.

Cuando se preguntó a estos pacientes sobre cuál es el peor desenlace según su percepción, de una lista disponible, se encontró que los tres desenlaces más frecuentes seleccionados fueron: deterioro de clase funcional (14.2%), disnea en reposo (11.3%) y edema (9.4%) y el desenlace menos seleccionado como el peor fue la arritmia que puede llevar a paro cardíaco con solo un 2.8% de los pacientes.

Posterior a la selección del peor desenlace, se solicitó a los pacientes que calificaran de 1 a 9 el desenlace más crítico y luego con base en este los demás desenlaces. Con estas calificaciones se construyeron tres categorías, la primera: *desenlaces Críticos* (calificaciones 7, 8 y 9), la segunda: *desenlaces importantes no críticos* (calificaciones 4, 5 y 6) y la tercera categoría: *desenlaces no importantes* (calificaciones 1, 2 y 3). En este sentido, los desenlaces *críticos* fueron: falla renal y mortalidad con un 74.5%, disminución de la calidad de vida con un 72.6% y en tercer lugar el edema pulmonar con un 68.9%. Los desenlaces calificados como *importantes no críticos* fueron disnea en reposo (25.5%) y hospitalización por aumento de síntomas y finalmente el desenlace *no importante* con mayor frecuencia fue la intubación con un 20.8%. *Ver el Anexo 10. Participación de los pacientes, y en el Anexo 2. Calificación de Desenlaces.*

Asignación de las preguntas clínicas

Todas las preguntas con la estrategia PECOT fueron analizadas dentro del GDG y asignadas a grupos de trabajo integrados básicamente por un epidemiólogo y un clínico, quienes desarrollaron el cuerpo de la evidencia, que debía ser sometida a discusión con todos los miembros del grupo, después de la revisión del manuscrito. Para la discusión del tema de dispositivos se dispuso de la participación de tres cardiólogos electrofisiólogos. Para las preguntas de rehabilitación se incluyeron dos fisiatras con experiencia en manejo de pacientes con falla cardíaca, ambos epidemiólogos clínicos y una sicologa así como la participación de un estudiante de posgrado de medicina física y rehabilitación. Cada uno de los subgrupos tuvo un líder. Todas las preguntas fueron posteriormente discutidas en tres reuniones con los expertos externos, previo envió del manuscrito.

Búsqueda sistemática de la evidencia

El proceso de Búsqueda Sistemática tiene como objetivo identificar, recopilar y reunir la mejor evidencia disponible para responder cada una de las preguntas que conforman la guía; siguiendo los procedimientos de recuperación de información científica y aplicando los criterios de calidad de la Medicina Basada en la Evidencia.

Guías de práctica clínica

La búsqueda de las Guías de Práctica Clínica se realiza en los organismos internacionales productores y recopiladores de GPC, en las organizaciones científicas y asociaciones especializadas en el área temática y en las bases de datos especializadas. Los términos de búsqueda se adaptan a las condiciones de cada portal, repositorio o base de datos, incluyendo términos MeSH, libres y búsquedas por temas de los sitios web de los organismos productores. Las Guías halladas fueron evaluadas con el instrumento AGREE II por parte del GDG como parte inicial del proceso de análisis de la evidencia. *Ver Anexo 3. Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica.*

Se detectaron 98 referencias relacionadas con el tema, las cuales fueron revisadas en formato de resumen y seleccionadas para análisis 12 de ellas en texto completo, de las cuales 6 se evaluaron con AGREE II, por cumplir con los criterios establecidos en la guía. La evaluación determinó la siguiente calificación según dominios: alcance y objetivos 67.1%, participación de los implicados 44.7%, rigor en la elaboración 52.7%, claridad de la presentación 76.8%, aplicabilidad 35.1% e independencia editorial 60.6%. Tres guías tuvieron en el dominio de rigor metodológico menos de 60%, sin embargo se incluyeron como referencia por ser elaboradas sobre tópicos específicos, como dispositivos. *Ver Anexo 3. Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica.*

Principales fuentes para la búsqueda y recuperación de información

BÁSICAS (generales)	**MedLine. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed** **Embase. http://www.embase.com/home** **Clinical Trials. http://clinicaltrials.gov/** **LILACS. http://lilacs.bvsalud.org/** **Bireme. http://regional.bvsalud.org/php/index.php** **Current Controlled Trials. http://controlled-trials.com/**
MBE	The Cochrane Library. http://www.thecochranelibrary.com/ NHS Evidence. http://www.evidence.nhs.uk/ UpToDate. http://www.uptodate.com/ Clinical Evidence. http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html TripDatabase. http://www.tripdatabase.com/
Guías de Práctica Clínica	NCG National Guideline Clearinghouse. http://www.guideline.gov/ NeLH National Electronic Library for Health. http://www.evidence.nhs.uk/ Handbook of UK and European. http://www.eguidelines.co.uk/ CMA Infobase. http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm Patient. http://www.patient.co.uk/guidelines.asp GUIA SALUD. http://www.guiasalud.es/home.asp AEZQ/AQuMed. http://www.leitlinien.de/leitlinien-finden/thema NHMRC . http://www.clinicalguidelines.gov.au/ NICE . http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic Guidelines International Network . http://www.g-i-n.net NZGG New Zeland Guidelines Group. www.nzgg.org.nz/index.cfm SING Scottish. http://www.sing.ac.uk/
Guías de Práctica Clínica de Falla Cardíaca	American College of Cardiology. http://www.acc.org American Heart Association. http://www.heart.org European Society of Cardiology. www.escardio.org Canadian Cardiovascular Society. www.ccs.ca Heart Failure Society of America. www.hfsa.org The International Society for Heart and Lung Transplantation. www.ishlt.org INTERMACS registry. http://www.uab.edu/medicine/intermacs/ Sociedad Argentina de Cardiología. http://www.sac.org.ar Sociedad Brasilera de Cardiología. http://www.cardiol.br Sociedad Colombiana de Cardiología. http://www.scc.org.co/

Revisiones sistemáticas y estudios primarios

La búsqueda sistemática de evidencia para cada pregunta (ya redactada en forma PECOT) sigue este procedimiento:

- Definición y selección de términos MeSH y términos libres de búsqueda con el objetivo de reunir los términos más pertinentes y comprensivos.
- Definición de límites cronológicos, geográficos o idiomáticos (si los hubiere) y de las exclusiones e inclusiones por tipo de publicación.
- Definición cada una de las líneas de la estrategia sistemática de búsqueda y conformación de la estrategia de búsqueda completa.
- Prueba de la estrategia en diferentes bases de datos para verificar su efectividad y replicabilidad, correcciones, ajustes y conformación definitiva.

- Ejecución de la estrategia de búsqueda, recopilación y disposición de los resultados para el análisis del GDG. *Ver Anexo 4. Búsqueda de la evidencia*.

Acompañando la búsqueda sistemática el GDG, el bibliotecólogo y los expertos realizan búsquedas manuales que pueden incluir las siguientes formas de recuperación de información relevante:

- Búsquedas abiertas y filtradas en las bases de datos seleccionadas
- Suscripción a boletín de novedades por perfil en las bases de datos seleccionadas
- Seguimiento de referencias cruzadas de las GPC y las RSL
- Seguimiento de los encabezamientos de los resultados de las GPC y las RSL
- Consulta de referencias citadas en documentos ya seleccionados
- Consulta en bibliografías y listas de distribución especializadas
- Búsquedas abiertas en buscadores especializados del área
- Consulta a expertos para solicitar referencias recomendadas
- Búsqueda por autores (institucionales o personales) reconocidos
- Revisión de los índices y tablas de contenido de publicaciones relevantes.

Los resultados de la búsqueda sistemática y manual son evaluados y seleccionados con base en los criterios definidos por el GDG. Los criterios de inclusión se establecen con base en diseño metodológico, población y características de calidad del estudio; privilegiando las revisiones sistemáticas de literatura RLS y metaanálisis, luego los ensayos controlados con asignación aleatoria (RCT) y los ensayos clínicos controlados relacionados con la pregunta. Los criterios de exclusión de los artículos tienen las siguientes condiciones: No contesta la pregunta (población muy diferente, intervenciones o comparaciones diferentes, desenlaces distintos a los definidos); hay mejor evidencia disponible (existen otros estudios de mejor calidad para contestar la pregunta); o hay evidencia más reciente (existen otros estudios de igual o mejor calidad, pero más recientes). *Ver Anexo 5. Flujogramas de búsqueda.*

Síntesis de la literatura

Se obtuvo una lista de resúmenes candidatos a ser incluidos y analizados, y de estos la bibliotecóloga realizó la búsqueda de los seleccionados, obtener los artículos originales en texto completo para su lectura y análisis por parte de los encargados de cada pregunta. Estos artículos completos fueron leídos y analizados por los evaluadores de forma independiente, para definir su inclusión o exclusión. Las diferencias entre los evaluadores, fueron resueltas en común acuerdo entre los dos. Luego de la presentación se reevaluó la exclusión o inclusión de estudios considerados relevantes por el GDG o los expertos temáticos, que inicialmente no hubiesen sido considerados.

Se eligieron inicialmente RSL y metaanálisis que abordaban el tema de la pregunta, y cuando estos existían y fueron de buena calidad, de reciente publicación, y coincidían con los desenlaces de interés definidos previamente, se decidieron incluir en el análisis. En caso de no identificar ninguna RSL, su calidad fue deficiente o los evaluadores consideraron que no respondía la pregunta, se definió revisar todos los estudios primarios obtenidos y realizar metaanálisis propios que respondieran la pregunta, si era apropiado.

Criterios de selección de la evidencia

Se establecieron, criterios de inclusión de los artículos con respecto a diseño metodológico, población y características mínimas de calidad. Buscando inicialmente RSL y metaanálisis (estudios secundarios o agregativos), que analizaran estudios primarios relacionados con la pregunta. Adicionalmente, se identificaron ensayos clínicos y estudios observacionales. Inicialmente se excluyen los resúmenes de artículos no relacionados con el tema, revisiones narrativas o editoriales.

Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión para los estudios:

- No contesta la pregunta (población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos)
- Hay mejor evidencia disponible (Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta)
- Hay evidencia más reciente. (Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos).

En pocos casos fue necesario incluir toda la evidencia relacionada con la pregunta, específicamente series de casos, debido a la poca o nula detección de ensayos clínicos identificados que respondieran la pregunta. *Ver Anexo 5. Flujogramas de búsqueda.*

Proceso de evaluación de los estudios

Calidad de la Evidencia

La calidad de la evidencia de los estudios primarios se realizó en los ensayos clínicos controlados utilizando los criterios definidos por Cochrane que fueron: inadecuada generación de la secuencia, falta de ocultamiento de la asignación y de asignación aleatoria a los tratamientos, enmascaramiento, pérdida en el seguimiento. Para las revisiones sistemáticas y metaanálisis se utilizó el AMSTAR (4), para los estudios primarios de diagnóstico el QUADAS (5).

La calidad de los estudios fue medida con el sistema GRADE cuando hubo revisiones sistemáticas que aportaran los datos. La calidad de la evidencia está relacionada con la confianza en que el efecto verdadero está cerca del efecto estimado. Por lo tanto, se definieron en cuatro niveles: muy baja, baja, moderada y alta. La puntuación se efectúa calificando cada desenlace. Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos inician puntuando con alta calidad (nivel 1), mientras las revisiones de estudios observacionales inician con baja calidad (nivel 4), aunque son susceptibles de mejorar. Los aspectos que pueden bajar la calidad son: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia indirecta, imprecisión de los resultados y sesgo de publicación. Se disminuye un punto (-1) o dos puntos (-2), de acuerdo a la gravedad y afectación para cada aspecto. Los estudios observacionales si bien pueden bajar de calidad con los aspectos mencionados, también pueden aumentarla si incluyen algunos aspectos metodológicos favorables. Los tres aspectos que pueden aumentar la calidad son la presencia de un tamaño del efecto grande (Riesgo Relativo RR, superior a 2.0 o inferior a 0.5); la evidencia de un gradiente de relación dosis-respuesta; y ausencia de sesgo residual o factores de confusión (6, 7, 8, 9, 10, 11). La calidad de la evidencia de las recomendaciones hechas en las 50 preguntas fue: alta en 15, moderada 19, baja 18 y muy baja 13.

Tabla 4. Calidad de la Evidencia

Alta	Confianza alta en que el verdadero efecto se encuentre muy cerca del efecto estimado. Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza en el efecto estimado.	⊕⊕⊕⊕
Moderada	Confianza Moderada en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto este cerca del efecto estimado, pero hay una posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y pueden cambiar los resultados.	⊕⊕⊕◯
Baja	Confianza en la estimación del efecto es limitada: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y probablemente cambien los resultados.	⊕⊕◯◯
Muy Baja	Confianza muy poca en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del efecto estimado. Cualquier estimación del efecto es incierta.	⊕◯◯◯

Evaluación de la calidad global de la evidencia

Esta se calificó teniendo en cuenta la calidad de la evidencia más baja para el desenlace crítico más importante.

Formulación de recomendaciones

Siguiendo el sistema GRADE, las recomendaciones fueron elaboradas de acuerdo con seis aspectos: la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los riesgos, los efectos adversos, la relación costo-beneficio, la facilidad de implementación y los valores y preferencias de los pacientes (12).

En cuanto a la calidad de la evidencia evaluada con los parámetros descritos, es claro que entre mejor sea la calidad, mayor fue la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Considerando el balance entre riesgos y beneficios, mientras mayor sea la diferencia entre los efectos deseados e indeseados, mayor fue la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Se debe tener en cuenta la importancia relativa de cada desenlace, la magnitud del efecto para dichos resultados y los intervalos de confianza para estimar dichos efectos. Los beneficios y por el contrario, los posibles riesgos para el paciente fueron identificados con cada uno de los estudios analizados para cada pregunta.

En relación con los valores y preferencias de los pacientes y de otros implicados en la guía, se tuvo en cuenta que mientras más varíen estos, o mientras mayor sea la incertidumbre sobre ellos, menor

es la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Para la elaboración de las recomendaciones se hizo una reunión y encuesta con los pacientes y se expusieron los beneficios y daños de algunas intervenciones y las observaciones de los pacientes fueron tenidas en cuenta al momento de dar las recomendaciones. Adicionalmente, se realizó una encuesta a miembros de sociedades/asociaciones científicas relacionadas con el tema para determinar la aceptabilidad de las recomendaciones en tópicos motivo de discusión, dada la evidencia existente. Estos resultados fueron presentados al GDG y a los expertos en las reuniones en donde se definían las recomendaciones.

La toma de decisiones en salud es un proceso que debe estar centrado en las preferencias, inquietudes y necesidades que tienen los pacientes y sus familiares, de manera que, con las intervenciones, se pueda cubrir las necesidades reales y producir un impacto en la salud y calidad de vida. En cuanto a los costos, este ítem solo fue posible obtenerlo para las preguntas seleccionadas que incluyeran una revisión sistemática de evaluaciones económicas o para las preguntas que requirieron evaluaciones económicas de novo. Los costos pueden ser muy variables entre diferentes sitios o países, por lo que las revisiones de evaluaciones económicas de otros países pueden no ayudar mucho al calificar la fuerza de las recomendaciones, al comparar con los costos en nuestro país, aunque pueden ser un referente.

De acuerdo a la priorización se hicieron evaluaciones económicas de las siguientes preguntas: inotrópicos en falla cardíaca aguda, terapia de resincronización (NYHA I-II y II-IV) y cardiodesfibrilador implantable (cardiopatía isquémica y cardiopatía no isquémica).

Con la evidencia y su calidad evaluada, y con base en los aspectos previamente descritos, se realizó una discusión abierta para emitir las recomendaciones respectivas. En caso de no identificar suficiente evidencia para responder una pregunta, o esta es de baja o de muy baja calidad, se estableció consenso dentro de los participantes para tomar una decisión al interior del GDG. Posteriormente se calificó la fuerza y la dirección de cada recomendación dada.

Fuerza y dirección de las recomendaciones

La fuerza de las recomendaciones se califican en cuatro categorías: Fuerte y Débil ***A FAVOR*** del uso de una intervención, Fuerte y Débil ***EN CONTRA*** de una intervención.

Fuerte: La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada, sólo una pequeña proporción no lo estaría. Las recomendaciones pueden ser aceptadas como una política de salud en la mayoría de los casos.

Débil: La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no. Los valores y preferencias pueden variar ampliamente. La decisión como política de salud amerita un debate importante y una discusión con todos los grupos de interés. La dirección de las recomendaciones fue: Fuerte a favor 36 y fuerte en contra 5; Débil a favor 22 y débil en contra 4.

Tabla 5. Fuerza de las recomendaciones

Fuerza de las Recomendaciones	
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO

Se realizaron tres reuniones con los expertos nacionales, en la tercera de ellas se invitó a dos electrofisiólogos de una clínica especializada en atención de pacientes con patología cardiovascular, para ampliar la discusión sobre el tema de dispositivos en falla cardíaca. Previa a cada reunión se enviaron los documentos desarrollados por el GDG a cada uno de los expertos nacionales y en cada una de las reuniones ampliadas se presentaron. Se obtuvo el consenso para todas las recomendaciones, después de una amplia discusión y revisión de la evidencia científica.

Referencias

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395-400.
2. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6.
3. AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research, Evaluation Instrumento AGREE II: Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica. Canadá: AGREE. Research Trust; 2009. Disponible en: www.agreecollaboration.org.
4. Shea BJ1, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M. Measurement tool created to assess Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10
5. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Medicine. 2011;155(8):529-536.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ.. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - risk of bias. J Clin Epidemiol 2011; 64:407-415.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW Jr, Meerpohl J, Norris SL, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines 5: rating the quality of evidence - publication bias. J Clin Epidemiol. 2011; 64:1277-1282.

8. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux P, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. J Clin Epidemiol. 2011;64:1283-1293.

9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Glasziou P, Jaeschke R, Akl EA, Norris S, Vist G, Dahm P, Shukla VK, Higgins J, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011; 64:1294-1302.

10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. J Clin Epidemiol. 2011; 64:1303-1310.

11. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Brozek J, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Murad MH, Schünemann HJ; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64:1311-1316.

12. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013; 66 (7): 719-725.

Preguntas, evidencia y recomendaciones

- Falla Cardíaca Diagnóstico
- Falla Cardíaca Aguda
- Falla Cardíaca Crónica Estadio B
- Falla Cardíaca Crónica Estadio C
- Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada
- Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica
- Falla Cardíaca Avanzada
- Rehabilitación

La falla cardíaca es la etapa final de la mayoría de las enfermedades que afectan al corazón, incluyendo la enfermedad arterial coronaria, la cardiopatía hipertensiva, la enfermedad valvular y la enfermedad cardíaca congénita en el adulto, entre otras. Su prevalencia se ha incrementado a la par del aumento de los factores de riesgo cardiovasculares por lo que se convirtió en un problema mayor de salud pública.

En el 2001 dos sociedades científicas americanas, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA), introducen una clasificación diferente y complementaria a la de la *New York Heart Association* (NYHA) clásicamente utilizada (Tabla 6), para dar énfasis a los pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (etapa A) y aquellos con disfunción ventricular izquierda asintomática (etapa B), sin dejar de lado a los sintomáticos (etapa C y D), la cual adoptamos en esta guía de práctica clínica (Tabla 7).

Tabla 6. Clase funcional New York Heart Association (NYHA)

CLASE I	Sin limitación en la actividad física. Las actividades de la vida diaria no causan disnea o fatiga
CLASE II	Limitación leve de la actividad física. La actividad física ordinaria puede producir disnea o fatiga
CLASE III	Limitación importante de la actividad física. Actividades menores pueden producir disnea o fatiga
CLASE IV	Limitación severa de la actividad física. Síntomas en reposo o con mínima actividad.

Tabla 7. Etapas de la falla cardíaca de acuerdo al consenso de ACC/AHA

ETAPA A	Alto riesgo de falla cardíaca	Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, historia familiar de cardiomiopatía
ETAPA B	Disfunción ventricular asintomática	Infarto de miocardio previo, enfermedad valvular asintomática, otras causas de disfunción
ETAPA C	Disfunción ventricular sintomática	Enfermedad cardíaca estructural conocida
ETAPA D	Falla cardíaca avanzada refractaria	Síntomas severos, múltiples hospitalizaciones, pobre estado funcional

Falla Cardíaca Diagnóstico

Introducción

El diagnóstico de la falla cardíaca se basa en un conjunto de síntomas y signos apoyado por evidencia objetiva de deterioro de la función cardíaca (Tabla 1, 2 y 3); sin embargo, en muchas ocasiones representa un verdadero desafío, dada la presencia de comorbilidades y la presentación con cuadros clínicos atípicos. El péptido natriurético tipo B (BNP) y el N-terminal proBNP (NT-proBNP) son derivados de un péptido precursor común de 108 aminoácidos generado por los cardiomiocitos (2) que han emergido como marcadores prometedores para el diagnóstico. Estos péptidos son secretados a la circulación sanguínea por los cardiomiocitos en respuesta al aumento del estrés de la pared y la sobrecarga de volumen ventricular. Los niveles de estos péptidos se encuentran elevados en las personas con falla cardíaca y un resultado con niveles bajos prácticamente descarta la enfermedad (3), pero no son completamente específicos. Hay diversas causas de elevación de éstos péptidos, entre las que se incluyen causas cardíacas como los síndromes coronarios agudos, las valvulopatías, las arritmias tanto auriculares como ventriculares, la miocarditis, la cirugía cardíaca y la cardioversión eléctrica; y causas no cardíacas como la anemia, la falla renal, la apnea del sueño, las neumonías graves, la enfermedad crítica, la sepsis y las quemaduras, entre otras (2).

Tabla 8. Síntomas y signos de falla cardíaca

SINTOMAS	SIGNOS
Disnea de esfuerzo	Distensión venosa yugular
Ortopnea	Crepitos o Roncus
Disnea Paroxística Nocturna	Punto de Máximo Impulso desplazado
Fatiga	Galope ventricular (S3)
Edema vespertino de miembros inferiores	Reflujo Hepatoyugular
Tos nocturna	Hepatomegalia
Nicturia	Derrame pleural
Síntomas dispépticos	Taquicardia
Alteración del sensorio	Pulso alternante

1. Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de falla cardíaca. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de falla cardíaca cual es la capacidad diagnóstica del péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP, comparada con el cuadro clínico o ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR-?
Se observó que la mayoría de estudios sobre la capacidad diagnóstica del BNP y el NT-proBNP han sido desarrollados en dos escenarios clínicos: urgencias y consulta ambulatoria, así que se decidió dividir la pregunta inicial según estos dos escenarios.

Recomendación priorizada	**1. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía en urgencias**
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL o el NT-proBNP con un punto de corte de 300 pg/mL, en pacientes mayores de 18 años que consultan al servicio de urgencias con signos o síntomas sugestivos de falla cardíaca para descartar la falla cardíaca como causa de los síntomas.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Recomendación priorizada	**2. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía en consulta ambulatoria**
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL, en pacientes mayores de 18 años que consultan de manera ambulatoria con signos o síntomas sugestivos de falla cardíaca para descartar la falla cardíaca como causa de los síntomas.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Puntos de buena práctica	- Se recomienda evaluación de síntomas y signos sugestivos de falla cardíaca durante el contacto inicial del paciente con el profesional de salud. - Describir claramente los factores de riesgo asociados, si se han alcanzado metas en su manejo y las intervenciones recibidas. - Utilizar la clasificación de la NYHA y por etapas: A, B, C y D. - Realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones y una radiografía de tórax previo a la medición de los niveles séricos de péptido natriurético.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual y la revisión de las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de Reino Unido del 2014, del *American College of Cardiology* (ACC) / *American Heart Association* (AHA) del 2013 y de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2012, recuperó 104 estudios primarios y 7 revisiones sistemáticas relacionadas con la pregunta. De los 104 estudios primarios 76 correspondían a estudios en pacientes atendidos en urgencias (37 evaluaron BNP solamente, 25 NT-proBNP y 14 ambas pruebas), 28 correspondían a estudios en pacientes ambulatorios (8 evaluaron BNP solamente, 16 NT-proBNP y 4 ambas pruebas). *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

De las 7 revisiones sistemáticas 4 evaluaron ambas pruebas (3 incluyeron estudios en pacientes ambulatorios y de urgencias y una solo incluyó estudios de pacientes ambulatorios) y 3 revisiones evaluaron solamente BNP (una incluyó estudios en pacientes ambulatorios y de urgencias y dos solo incluyeron estudios en pacientes ambulatorios). Los diferentes estudios se citan en cada una de las preguntas respectivas.

En total se identificaron 51 estudios primarios (4-54) y cuatro revisiones sistemáticas (55-58) sobre la capacidad diagnóstica del BNP en pacientes con sospecha de falla cardíaca atendidos en urgencias. Se encontraron 39 estudios primarios (8,21,25,34,36,44,46,47,49,50,52,59-82) y cuatro revisiones sistemáticas (55-56, 83, 58) sobre la capacidad diagnóstica del NT-proBNP en pacientes atendidos por urgencias. Se encontraron doce estudios primarios (84-95) y siete revisiones sistemáticas (55-58, 83, 96,97) relacionados con el desempeño del BNP en pacientes que consultan de manera ambulatoria. Y se encontraron 20 estudios primarios y cuatro revisiones sistemáticas (55-56, 58, 83) sobre la capacidad diagnóstica del NT-proBNP en pacientes que consultan de manera ambulatoria. La revisión de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (58) de los Estados Unidos contiene todos los estudios primarios sobre BNP y NT-proBNP tanto en pacientes ambulatorios como en atendidos en urgencias y se utilizó para calificar la evidencia con la metodología GRADE y hacer la recomendación.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

En la revisión de la AHRQ (58) se incluyeron todos los estudios publicados hasta la fecha sobre la capacidad diagnóstica del BNP y el BT-proBNP en mayores de 18 años atendidos por urgencias y de manera ambulatoria y se agruparon los resultados de sensibilidad y especificidad en metaanálisis.

En esa revisión se analizaron tres puntos de corte del BNP para el diagnóstico de falla cardiaca en urgencias: el más bajo presentado por los autores de cada estudio, el sugerido por el fabricante de la prueba (100 pg/mL) y el punto de corte óptimo calculado en cada uno de los estudios. Cuando se compararon los datos de los 3 metaanálisis para los 3 puntos de corte no se observaron diferencias importantes, así que se decidió utilizar los datos de sensibilidad y especificidad del metaanálisis de los estudios que usaron el punto de corte recomendado por el fabricante (100 pg/mL) para calcular los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) y calificar la evidencia según la metodología GRADE. En este metaanálisis (58) se incluyeron 21 estudios (6, 8, 12, 14-16, 18-19, 21-22, 27, 30, 33-37, 42, 48, 53, 113) con una prevalencia de falla cardíaca de un 45.1% en promedio, en la mayoría de artículos se usó como estándar de referencia el juicio clínico, en 3 estudios (21, 53, 114) la ecocardiografía se agregó al juicio clínico y en uno (19) la ecocardiografía fue el estándar de referencia; no hubo límites de tiempo (58). La sensibilidad osciló entre 86% y 100% entre los estudios, para una sensibilidad agrupada del 95% (IC 95% 93–96%). La especificidad osciló entre 31% y 97% para una estimación agrupada del 66% (IC 95% 56–74%). El LR+ agrupado fue 2.76 (IC 95% 2.12–3.59) y el LR- agrupado 0.08 (IC 95% 0.06–0.10) (58).

En la revisión de la AHRQ (58) se incluyeron 39 estudios sobre NT-proBNP en pacientes que consultan por urgencias, en esos estudios utilizaron diferentes puntos de corte del NT-proBNP desde 100 (75) hasta 6.550 (25) pg/mL o ng/L. La sensibilidad osciló entre 53% (30) y 100% (21, 30, 34, 63) y la especificidad entre 5% (30) y 100% (31); los LR+ oscilaron entre 1.05 (30) y 115.03 (15) y los LR- entre 0.02 (21, 34) y 0.35 (49). Pocos estudios describieron el desempeño de la prueba al utilizar los puntos de corte recomendados por los fabricantes (125 pg/mL para <75 años y 450 mg/mL para mayores de

esa edad). Un estudio (66) utilizó dos puntos de corte para separar a la población en tres grupos de edad así: 450 pg/mL para <50 años, 900 pg/mL para pacientes entre 50 y 74 años y 1800 pg/mL para >75 años, pero en otros dos estudios (76, 79) se demostró que este enfoque no cambia el rendimiento diagnóstico de la prueba al comparar con un punto de corte óptimo. Otros cinco estudios (31, 49, 82, 65, 70) también describieron un efecto de la edad sobre el desempeño de la prueba. El metaanálisis de la AHRQ (58) incluyó 19 publicaciones (8, 21, 29, 30-31, 34, 38, 49, 59, 65-66, 68, 72, 75-76, 79, 81-82, 113) que utilizaron diferentes puntos de corte óptimo (entre 825 y 2000 pg/mL) y compararon contra el juicio clínico como estándar de referencia. La sensibilidad agrupada fue 90% (IC 95% 85–93%) y la especificidad agrupada 74% (IC 95% 67–81%). En otro metaanálisis de la guía de NICE (115) con 10 estudios (21, 28, 30, 66, 72, 75, 82, 116-117) que incluyeron 3.349 pacientes, se evaluaron varios puntos de corte del NT-proBNP en urgencias.

Se encontró una sensibilidad agrupada del 99% (IC 95% 98–100%) y una especificidad agrupada del 43% (IC 95% 24–65%) para el punto de corte de ≤ 300 pg/mL. Se decidió utilizar este punto de corte y los resultados de este metaanálisis (115) para calificar la evidencia según la metodología GRADE.

Tabla 1. Características operativas de BNP y NT-porBNP para diagnóstico de Falla Cardiaca en Servicio de Urgencias

BNP EN URGENCIAS (N=51 ESTUDIOS)				
Punto de corte	**Sensibilidad (IC 95%)**	**Especificidad (IC 95%)**	**LR+ (IC 95%)**	**LR- (IC 95%)**
El más bajo en los estudios (N=31)	0.95 (0.93 – 0.97)	0.67 (0.58 – 0.75)	2.85 (2.23 – 3.65)	0.07 (0.05 – 0.11)
Sugerido por el fabricante (N=22)	0.95 (0.93 – 0.96)	0.66 (0.56 – 0.74)	2.76 (2.21 – 3.59)	0.08 (0.06 – 0.10)
Óptimo (N=29)	0.91 (0.88 – 0.94)	0.80 (0.74 – 0.85)	4.61 (3.49 – 6.09)	0.11 (0.08 – 0.15)
NT – proBNP EN URGENCIAS (N=39 ESTUDIOS)				
Punto de corte	**Sensibilidad (IC 95%)**	**Especificidad (IC 95%)**	**LR+ (IC 95%)**	**LR- (IC 95%)**
El más bajo en los estudios (19)	0.96 (0.91 – 0.98)	0.55 (0.42 – 0.67)	2.14 (1.66 – 2.76)	0.07 (0.03 – 0.14)
Sugerido por el fabricante (N=4)	0.91 (0.88 – 0.93)	0.67 (0.50 – 0.80)	2.74 (1.74 – 4.32)	0.13 (0.10 – 0.19)
Óptimo (N=19)	0.90 (0.85 – 0.93)	0.74 (0.67 – 0.81)	3.49 (2.72 – 4.49)	0.14 (0.10 – 0.20)
Punto de corte 300 pg/mL*	0.99 (0.98 – 1.0)	0.43 (0.24 – 0.65)	- -	- -

*Tomado de guías NICE para Falla Cardiaca NCGC. Acute Heart Failure: Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in adults. 2014

Información tomada de los metaanálisis publicados en Balion C, Don-Wauchope A, Hill S, Santaguida PL, Booth R, Brown JA, et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure. Comparative Effectiveness Review No. 126. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290- 2007-10060-I.) [Internet]. AHRQ Publication No. 13(14)-EHC118-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013 y de la de guía NICE para Falla Cardiaca (NCGC Acute Heart Failure: Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in adults. 2014)

Con respecto a la capacidad diagnóstica del BNP en pacientes que consultan de manera ambulatoria la prevalencia de falla cardíaca en las poblaciones de los estudios incluidos en la revisión varió entre el 7% (89) y el 67% (84) (promedio 41.5%). La mayoría de los estudios tuvieron como estándar diagnóstico el juicio clínico y en algunos se tuvo en cuenta la función ventricular izquierda (58). Los estudios evaluaron diferentes puntos de corte, desde 30 (84, 87) hasta 500 (84) (promedio: 158, mediana: 100 ng/L o pg/mL), reportando sensibilidades desde 25% (93) hasta 97% (84) y especificidades desde 23% (91) hasta 92% (84). Se definió un punto de corte óptimo según los resultados de cada estudio, uno recomendado por el fabricante (100 pg/ml) y el punto de corte más bajo. Debido a que no se encontraron diferencias importantes entre los diferentes puntos de corte, se utilizó el metaanálisis de los 8 estudios (84, 86-87, 90-91, 93, 95) con el punto de corte recomendado por el fabricante (100 pg/mL) para calificar la evidencia. La sensibilidad agrupada en este metaanálisis fue del 76% (IC 95% 59–87%) y la especificidad agrupada del 71% (IC 95% 52–85%), el LR+ 2.63 (IC 95% 1.59–4.36) y el LR- 0.34 (IC 95% 0.20–0.57) (58).

Con respecto a la capacidad diagnóstica del NT-proBNP en pacientes atendidos de manera ambulatoria, en los estudios incluidos en la revisión de la AHRQ (58) la prevalencia de falla cardíaca en la población estudiada estuvo entre 4% (105) y 75% (110) (promedio: 31.2%, mediana: 33.1%). La mayoría de los estudios tuvo como estándar de referencia el juicio clínico, en muchos casos apoyado en estudios como la ecocardiografía y en otras publicaciones se tuvo la ecocardiografía como criterio para establecer el diagnóstico final de falla cardíaca. Se usaron varios puntos de corte para la prueba, en el rango entre 25 y 6.180 (104) (promedio: 635, mediana: 379 pg/mL o ng/L), con rangos de sensibilidad entre el 44% (104) y 100% (101, 103, 106), y especificidad del 3% al 97% (58). Se analizaron 2 puntos de corte, que comprendieron el punto de corte más bajo y el óptimo calculado en cada uno de los estudios. El punto de corte recomendado por el fabricante (125 pg/mL en menores de 75 años y 450 pg/mL para los mayores de 75 años) no fue evaluado consistentemente. Para el punto de corte óptimo, la sensibilidad fue de 88% (IC 95% 81–93%), la especificidad 61% (IC 95% 47–74%), el LR+ 2.28 (IC 95% 1.64–3.16) y el LR- 0.20 (IC 95% 0.13–0.29) (58). Para el punto de corte más bajo la sensibilidad fue de 92% IC 95% 86–95%, la especificidad 50% IC 95% 40–60%, el LR+ 1.85 (IC 95% 1.54–2.23) y el LR- 0.16 (IC 95% 0.11–0.26) (58). Para la calificación de la evidencia se utilizaron la sensibilidad y especificidad calculadas en el metaanálisis de los 11 estudios (85, 90, 101, 103-107, 109-111) que usaron el punto de corte óptimo.

Tabla 2. Características operativas de BNP y NT-porBNP para diagnóstico de Falla Cardiaca en Servicio Ambulatorio

BNP AMBULATORIO (N=12 ESTUDIOS)				
Punto de corte	**Sensibilidad (IC 95%)**	**Especificidad (IC 95%)**	**LR+ (IC 95%)**	**LR- (IC 95%)**
El más bajo en los estudios (N=10)	0.89 (0.77 – 0.95)	0.54 (0.41 – 0.66)	1.94 (1.47 – 2.57)	0.20 (0.09 – 0.44)
Sugerido por el fabricante (N=8)	0.76 (0.59 – 0.87)	0.71 (0.52 – 0.85)	2.63 (1.59 – 4.36)	0.34 (0.20 – 0.57)
Óptimo (N=8)	0.82 (0.69 – 0.90)	0.64 (0.45 – 0.79)	2.27 (1.43 – 3.62)	0.28 (0.16 – 0.49)
NT – proBNP AMBULATORIO (N=20 ESTUDIOS)				
Punto de corte	**Sensibilidad (IC 95%)**	**Especificidad (IC 95%)**	**LR+ (IC 95%)**	**LR- (IC 95%)**
El más bajo en los estudios (N=12)	0.92 (0.86 – 0.95)	0.50 (0.40 – 0.60)	1.85 (1.54 – 2.23)	0.16 (0.11 – 0.26)
Sugerido por el fabricante				
Óptimo (N=11)	0.88 (0.81 – 0.93)	0.61 (0.47 – 0.74)	2.28 (1.64 – 3.16)	0.20 (0.13 – 0.29)

Información tomada de los metaanálisis publicados en Balion C, Don-Wauchope A, Hill S, Santaguida PL, Booth R, Brown JA, et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure. Comparative Effectiveness Review No. 126. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290- 2007-10060-I.) [Internet]. AHRQ Publication No. 13(14)-EHC118-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.

Síntesis de la evidencia

En conjunto, la evidencia disponible demuestra que el BNP y el NT-proBNP son útiles para descartar falla cardíaca pero tienen menos capacidad para confirmar la enfermedad en pacientes con signos y síntomas sugestivos que consultan por urgencias o de manera ambulatoria. Para el BNP en urgencias los falsos negativos (FN) son apenas 23 por cada mil (IC 95% 18–32 por 1.000), pero los falsos positivos (FP) son 198 por cada mil (IC 95% 160–237 por 1.000), (datos calculados sobre una prevalencia del 45% que fue el promedio de los estudios en el metaanálisis). Para el BNP en pacientes ambulatorios con el punto de corte sugerido por el fabricante, los FN son 98 por cada mil pruebas (53 -168 por cada 1.000) y los FP 171 por cada mil (86 – 283 por cada 1.000), calculados sobre una prevalencia del 41%. Los clínicos deben tener presente que ciertos factores podrían afectar el desempeño del BNP, en algunos estudios (5-6, 18, 22, 29, 31, 42, 49) se ha observado que a mayor edad mayores concentraciones de BNP y en otra publicación (6) se encontraron diferencias en la sensibilidad y la especificidad entre hombres y mujeres usando el punto de corte de 100 pg/mL (hombres: sensibilidad 94.3%, especificidad 54.9 % y mujeres: sensibilidad 90%, especificidad 55.2%). También se han descrito valores promedio de BNP significativamente mayores en blancos que en afroamericanos (200 vs. 117 pg/ml, p<0.001) (5), una relación inversa entre las concentraciones de BNP y el índice de masa corporal (IMC) (24, 42-43, 58) y entre la concentración de BNP y la función renal (25, 31, 34, 50).

Similar al BNP, el NT-proBNP es útil para descartar pero tiene menos capacidad para confirmarla en pacientes atendidos por urgencias y de manera ambulatoria. En pacientes atendidos por urgencias

los FN son 49 por cada mil pruebas (34–74 por cada 1.000) y los FP 133 por cada mil (97–168 por 1.000), calculados sobre una prevalencia del 49%. En el contexto ambulatorio los FN son 37 por cada mil (22–59 por cada 1.000) pruebas y los FP 269 por cada mil (179–366 por cada1.000), calculados sobre una prevalencia del 31%. Se debe tener en cuenta que en pacientes de mayor edad los niveles basales de NT-proBNP son más altos (89, 102), hay diferencias con el peso similares a lo observado con el BNP con una correlación inversa entre el NT-proBNP y el índice de masa corporal. Los puntos de corte óptimo de NT-proBNP varían ampliamente entre los estudios, pero se puede utilizar el de 300 pg/mL en urgencias (115). Los médicos deben tener en cuenta además la relación inversa entre las concentraciones de NT-proBNP y la función renal (31, 58, 67).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

El metaanálisis sobre el uso de BNP en pacientes que consultan por urgencias incluyó 21 estudios: 20 estudios transversales y 1 ensayo clínico controlado, y el de la capacidad diagnóstica del BNP en pacientes atendidos de manera ambulatoria incluyó 8 estudios: 7 estudios transversales y uno de cohorte; el metaanálisis sobre el desempeño del NT-proBNP en pacientes atendidos por urgencias incluyó 10 estudios y el de desempeño diagnóstico del NT-proBNP en pacientes atendidos de manera ambulatoria incluyó 11 estudios: 9 series de casos, un estudio de cohorte, y en uno no se pudo establecer el diseño.

Para los 4 metaanálisis el riesgo de sesgos se calificó como bajo usando la herramienta QUADAS-2. La evidencia sobre el uso del BNP tanto en urgencias y ambulatorio y para el NT-proBNP en urgencias se consideró consistente para sensibilidad pero no consistente para especificidad. La evidencia sobre el desempeño del NT-proBNP en el ámbito ambulatorio se consideró consistente para sensibilidad pero no consistente para especificidad. En todos los casos calificados como no consistente se hizo así porque el rango de estimaciones fue muy amplio.

En todos los casos la evidencia se calificó como directa porque las poblaciones incluidas en los estudios corresponden al foco de la pregunta, los equipos de laboratorio para medir BNP y NT-proBNP están disponibles en el país. Además los conceptos de sensibilidad y especificidad son fácilmente entendidos y aplicables por los médicos.

La evidencia del BNP y el NT-proBNP en urgencias se consideró precisa porque los intervalos de confianza de los estimados agrupados fueron estrechos. En cambio para el BNP en el contexto ambulatorio se consideró imprecisa porque los intervalos de confianza fuero amplios. Para el uso del NT-proBNP en el escenario ambulatorio la evidencia se consideró precisa para sensibilidad pero imprecisa para especificidad porque los intervalos de confianza fueron muy amplios. No se encontró evidencia de sesgos de publicación. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No hay eventos adversos directos asociados a la realización de las pruebas BNP y NT-proBNP.

Balance entre beneficios y daños

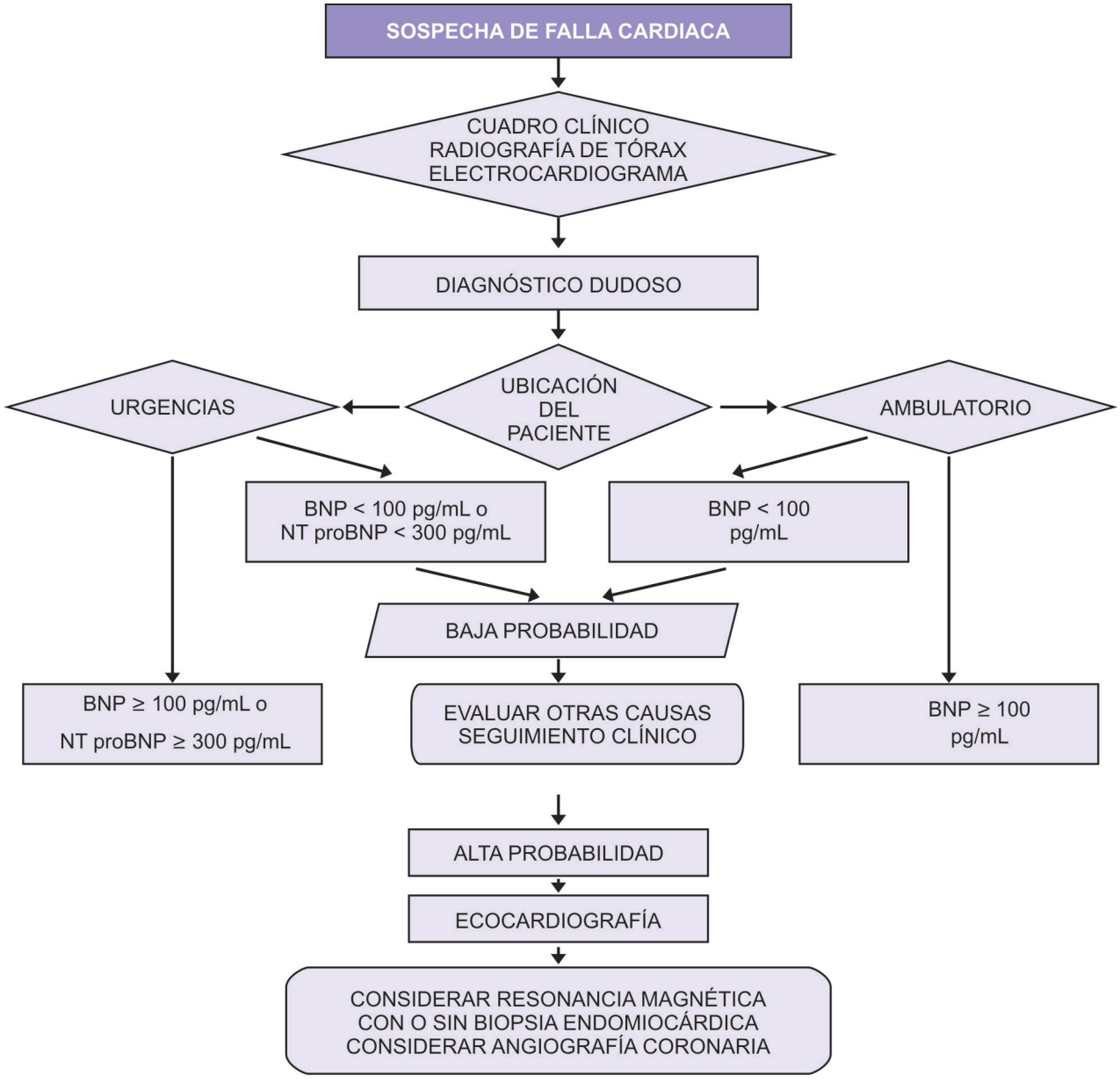
El conjunto de la evidencia sobre la capacidad diagnóstica del BNP en urgencias se calificó como de alta calidad para sensibilidad y de moderada calidad para especificidad; para el BNP en el

contexto ambulatorio se calificó como de moderada calidad para sensibilidad y de baja calidad para especificidad. El grupo desarrollador de la guía consideró que tanto BNP con un punto de corte de 100 pg/mL como el NT-proBNP con un punto de corte de 300 pg/mL son útiles para descartar falla cardíaca en urgencias (**Figura 1**). También se consideró que el BNP con un punto de corte de 100 pg/mL es útil para descartar falla cardíaca en pacientes ambulatorios. Las pruebas no tienen efectos adversos importantes y son fácilmente aceptadas por los médicos y los pacientes. En Colombia la prueba podría no estar ampliamente disponible. El conjunto de la evidencia sobre el NT-proBNP en el escenario ambulatorio se calificó como de moderada calidad para sensibilidad y de baja calidad para especificidad. El NT-proBNP también puede ser útil para descartar falla cardíaca en pacientes ambulatorios; Sin embargo, debido a la falta de un punto de corte óptimo claro no es una prueba fácil de implementar en la práctica clínica.

Costo efectividad

La utilización de péptido natriurético, tanto BNP como el NT-proBNP, en pacientes que se presentan con disnea al servicio de urgencias, es una estrategia costo efectiva (118,119). Específicamente la estrategia puede disminuir la tasa de hospitalización y el uso de algunos recursos como estancia en unidad de cuidados intensivos, tiempo de hospitalización y ayudas diagnósticas, con diferencias en la efectividad. La evidencia para el manejo de los pacientes en el escenario ambulatorio es menos robusta, aunque sugiere beneficio a favor de su utilización (120). No se encontraron estudios de costo efectividad realizados en Colombia.

Figura 1. Diagnóstico inicial



2. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular

¿En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para falla cardíaca, cuál es la capacidad del BNP/NT-pro-BNP para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda?

Recomendación	3. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) para tamización de disfunción ventricular izquierda en pacientes mayores de 40 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular, definido como la presencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, enfermedad coronaria o vascular periférica, diabetes, arritmias o enfermedad valvular. Los pacientes con valores mayores a 50 pg/mL deben ser llevados a ecocardiografía y valoración especializada en caso de ser necesario.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Introducción

La prevención de falla cardíaca requiere del manejo adecuado de las condiciones predisponentes y factores de riesgo tales como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, valvulopatías y diabetes entre otras; pero además, el pronóstico depende de la detección temprana de la disfunción ventricular, antes de la aparición de signos y síntomas, puesto que permite instaurar la terapia con la cual se ha logrado disminución de mortalidad en ensayos clínicos con asignación aleatoria (121-123). Para la búsqueda activa de disfunción ventricular temprana se han utilizado herramientas como el electrocardiograma, la ecocardiografía y biomarcadores como el BNP y NT-proBNP. Las concentraciones en plasma tanto del BNP como del NT-proBNP se elevan en pacientes con aumento de la tensión sobre la pared ventricular, por lo que se han propuesto como método para tamización de disfunción ventricular temprana, debido a que son más baratos que la ecocardiografía y a la facilidad para realizarlo en forma seriada, razón por la cual esta prueba de laboratorio se ha evaluado en varios estudios de cohorte (124-125).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 36 referencias y la búsqueda manual de los estudios referenciados en las guías del *American College of Cardiology* (ACC) / *American Heart Association* (AHA) del 2013 y de la guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2012, donde se encontraron 25 estudios adicionales. Además en las referencias de los artículos de revisión se identificaron otros 23 estudios. Después de la revisión de títulos y resúmenes se identificaron 24 estudios primarios y 2 revisiones sistemáticas (126-127) que podrían responder la pregunta, 10 de los estudios primarios fueron hechos en individuos en población general por lo que no fueron tenidos en la cuenta. Un estudio (128) no reportaba los datos completos para calcular las características operativas de la prueba y fue excluido del análisis. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Finalmente se seleccionaron 12 publicaciones sobre las características operativas y un ensayo clínico sobre la utilidad clínica del BNP y el NT-proBNP en pacientes con factores de riesgo para disfunción ventricular. Ocho de los 12 estudios que analizaron características operativas evaluaron el BNP, tres el NT-proBNP y un estudio evaluó ambas pruebas. Como las dos revisiones sistemáticas encontradas incluyeron estudios en individuos de población general y no incluyeron todos los artículos primarios relevantes se decidió hacer un metaanálisis propio para estimar los valores de sensibilidad y

especificidad agrupadas. Para esto se calcularon los verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN) para cada uno de los estudios con la información publicada. Los datos fueron analizados con los programas *Review Manager 5.2 y Stata 11*. Por tratarse de un estudio con metodología diferente, el ensayo clínico sobre la utilidad clínica de la tamización con BNP en pacientes con factores de riesgo fue analizado por separado.

Descripción de la evidencia

En 9 estudios (129-137) se analizó la capacidad operativa del BNP para detectar disfunción ventricular en individuos con factores de riesgo. Tres de estos estudios (135-137) fueron hechos en población general pero incluyeron grupos de alto riesgo cuyos datos fueron incluidos en el metaanálisis. El único estudio que evaluó el impacto de la tamización con BNP sobre desenlaces clínicos fue el STOP-HF (138), pero no fue incluido en el metaanálisis porque en la publicación no se presentaron las características operativas de la prueba. En 4 estudios (135, 139-141) se analizó el desempeño del NT-proBNP, dos de estos estudios (135, 139) fueron hechos en población general pero contenían grupos de riesgo para falla cardíaca, que fueron incluidos en el análisis agrupado.

Estudios de efectividad para BNP

En los 9 estudios primarios que evaluaron las características operativas del BNP la definición de riesgo fue muy variable, mientras en algunos el único factor de riesgo fue la senectud, en otros se ingresaron pacientes con antecedente de hipertensión arterial, diabetes, o enfermedad coronaria. La prevalencia de disfunción ventricular varió entre 2% (137) y 35% (131) y fue definida como disfunción sistólica medida por ecocardiografía en todos los estudios. En 7 de las 9 publicaciones se describieron los puntos de corte de la fracción de expulsión que variaron entre <32% (136) y <55% (132) y en 2 estudios (129-130) no se encontró una definición clara de disfunción ventricular. Los puntos de corte del BNP fueron definidos por cada estudio por maximización de la sensibilidad y especificidad por curvas ROC o por puntos de corte pre-establecidos. Para el metaanálisis se utilizó el punto de corte más bajo en cada uno de los estudios que osciló entre 8 pg/mL (136) y 75.3 pg/mL (137). Los valores de sensibilidad estimados en los estudios variaron entre 50% (135) y 97% (130) y los de especificidad entre 36% (136) y 79% (133). Los LR+ variaron entre 1.46 (136) y 4.43 (133) y los LR- entre 0.08 (130) y 0.98 (136). La sensibilidad agrupada fue 84% (IC 95% 72–92%) y la especificidad agrupada 58% (IC 95% 49–66%). Debido a la variabilidad de la prevalencia de disfunción ventricular entre los estudios los FP calculados serían 273 por cada 1.000 y los FN 56 por cada 1.000 si la prevalencia fuera del 35% (la más alta en los estudios incluidos) pero los FP podrían llegar a 412 por cada 1.000 si la prevalencia fuera tan baja como el 2% (la más baja en los estudios incluidos) y en ese caso los FN serían 3 por cada 1.000.

En el STOP-HF (138) se estudió la utilidad del BNP como prueba de tamización para disfunción ventricular y falla cardíaca en individuos con factores de riesgo bien definidos. En este estudio, los individuos mayores de 40 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (definido como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, enfermedad vascular coronaria o periférica, diabetes, arritmias o enfermedades valvulares) fueron asignados a recibir el cuidado usual (n=697) o tamización anual con BNP (n=677). En el grupo de intervención los individuos con niveles de BNP >50 pg/mL fueron llevados a ecocardiografía y evaluación por especialistas en salud cardiovascular además del cuidado usual. Después de un seguimiento promedio de 4.2 años, la falla cardíaca (definida como síntomas de falla cardíaca que ameritaran ingreso por urgencias y fuera confirmada al egreso hospitalario) ocurrió en 14 (2.1%) individuos del grupo control y 7 (1%) del grupo de intervención, pero

la diferencia no fue significativa (OR 0.48 IC 95% 0.2–1.2); la disfunción ventricular izquierda (sistólica - fracción de expulsión menor a 50%- o diastólica) asintomática se presentó en 45 (6.6%) individuos del grupo control y 30 (4.3%) del grupo de la intervención (OR 0.57 IC 95% 0.37–0.88) y el desenlace compuesto disfunción ventricular izquierda (sistólica o diastólica) o falla cardíaca se presentó en 59 (8.7%) individuos del grupo control y 37 (5.3%) del grupo de intervención (OR 0.55 IC 95% 0.37–0.82).

Estudios de efectividad para NT-proBNP

En los 4 estudios que evaluaron el desempeño del NT-proBNP se definió como riesgo para disfunción ventricular la presencia de factores como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria, angina y alcoholismo entre otros. La prevalencia de disfunción ventricular osciló entre 5% (140-141) y 13.8% (139) con un promedio de 7.8%. La disfunción ventricular fue medida por ecocardiografía y definida como fracción de expulsión <40% en 2 estudios y <50% en los otros dos, un estudio (140) además incluyó la disfunción diastólica como criterio de disfunción ventricular. Los puntos de corte del NT-proBNP fueron definidos por cada estudio, para el metaanálisis se utilizó el punto de corte más bajo. Los puntos de corte oscilaron entre 40 pg/mL (135) y 225 pg/mL (141), un estudio (141) incluyó diferentes puntos de corte según edad y sexo. Los valores de sensibilidad estimados en los 4 estudios variaron entre 68% (139) y 100% (135) y los de especificidad entre 46% (135) y 80% (140). Los LR+ entre 1.85 (135) y 4.9 (140) y los LR- entre 0 (135) y 0.44 (139). La sensibilidad agrupada fue 93% (IC 95% 69–99%) y la especificidad agrupada de 68% (IC 95% 56–79%). Los FP serían 295 por cada 1.000 pruebas y los FN 5 por cada 1.000 (sobre una prevalencia del 7.8%).

Síntesis de la evidencia

Las estimaciones de sensibilidad y especificidad agrupadas son difíciles de interpretar y aplicar en la práctica clínica, más en este caso específico donde las definiciones de población en riesgo, los puntos de corte del BNP y el NT-proBNP y la misma definición de disfunción ventricular han sido variables entre los estudios. Según la metodología GRADE los estudios sobre pruebas diagnósticas deberían basarse en desenlaces clínicos que son los que finalmente impactan sobre la salud del paciente, desde ese punto de vista solamente un estudio responde la pregunta de la guía y fue utilizado para calificar la evidencia. Las estimaciones de sensibilidad y especificidad agrupadas demuestran que el BNP y el NT-proBNP son pruebas útiles para descartar (alta sensibilidad) disfunción ventricular en individuos con riesgo y los resultados del STOP-HF demuestran que la realización de ecocardiografía y valoración por especialista en población con factores de riesgo claramente definidos y BNP >50 pg/mL, disminuye la tasa de disfunción ventricular asintomática y la tasa combinada de disfunción ventricular y falla cardíaca.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

El riesgo de sesgos fue calificado como bajo. Aunque el desenlace primario del STOP-HF fue modificado a mitad del estudio, el cambio ocurrió antes de terminar el reclutamiento de la muestra y de que se iniciara el análisis del desenlace. La evidencia se consideró consistente porque los resultados del estudio van en el mismo sentido de los de estudios que evaluaron las características operativas de la prueba; se calificó como indirecta, porque el STOP-HF fue conducido en Irlanda donde sin duda el sistema de salud y por tanto el “cuidado colaborativo” de pacientes con factores de riesgo es diferente al colombiano; se consideró precisa y no parece haber sesgos de publicación. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No hay eventos adversos de las pruebas BNP y NT pro-BNP por sí mismas.

Balance entre beneficios y daños

Se calificó en conjunto la calidad de la evidencia como moderada y se consideró que el uso de BNP para tamización de disfunción ventricular izquierda en individuos con factores de riesgo es beneficioso.

Costo efectividad

El estudio de Galasko y cols. (142) hizo un análisis de costo efectividad, en pacientes a los que se les realizaba un electrocardiograma, NT-proBNP y ecocardiografía; considerando diferentes escenarios que permitieran evaluar un rendimiento óptimo y costos para determinar disfunción ventricular izquierda, bien sea por cada prueba individual o por combinación entre ellas, evaluando grupos de alto riesgo y población general. En este estudio encontraron que la realización de éstas pruebas, incluyendo el NT-proBNP, era solo costo efectivo en pacientes de alto riesgo, y entre estos pacientes, se encontró que la estrategia con mayor costo efectividad, era la realización de la ecocardiografía en pacientes que tuvieran un electrocardiograma o un NT-proBNP alterado, sugiriendo que podía ser mejor la tamización con el NT-proBNP por la fácil interpretación del resultado en la práctica general, contrario a la lectura más compleja que supone el electrocardiograma. Los mismos autores encontraron que la estrategia más costosa era la tamización con ecocardiografía. Hallazgos similares se han reportado con BNP (143), pero en estudios de población general, con al menos 1% de prevalencia de disfunción ventricular.

3. Resonancia magnética vs. biopsia endomiocárdica y ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca de etiología desconocida, cual es la capacidad diagnostica de la RMN comparada con el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica, la ecocardiografía y entre ellas en serie o en paralelo, en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR+ y LR-?

Recomendación	4. Resonancia magnética vs. biopsia endomiocárdica y ecocardiografía
Fuerte a favor	Se recomienda realizar resonancia magnética cardíaca en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca de etiología no isquémica, si con la historia clínica y la ecocardiografía no se ha precisado la etiología.
	Consenso de expertos.
Punto de buena práctica	Por ser un procedimiento invasivo debe proporcionarse información sobre la tasa de complicaciones relacionadas con la realización de la biopsia endomiocárdica, en caso de estar indicada, y realizarse en centros especializados.

Introducción

El diagnóstico temprano de la falla cardíaca y la identificación de la etiología son fundamentales, porque algunas de las entidades que la producen tienen tratamiento específico o pueden ser reversibles. Entre las causas de falla cardíaca se encuentran: la cardiomiopatía isquémica, siendo la más frecuente, la cardiopatía dilatada idiopática, cardiomiopatía hipertrófica, la displasia arritmogénica del ventrículo

derecho, la cardiopatía por sobrecarga de hierro, la miocarditis, las enfermedades infiltrativas como la amiloidosis, la sarcoidosis, la enfermedad de Anderson-Fabry, entre otras cardiomiopatías; la pericarditis constrictiva, la enfermedad valvular, la cardiopatía hipertensiva, los tumores cardíacos, la enfermedad cardíaca congénita y la cardiomiopatía secundaria a quimioterapia y radioterapia, son otras causas a considerar (144).

Los estudios no invasivos juegan un papel fundamental en el diagnóstico, pronóstico, seguimiento e identificación de la causa subyacente. Con las diferentes modalidades de imagen se debe definir: 1) Si la función sistólica del ventrículo izquierdo esta preservada, 2) Estructura del ventrículo izquierdo normal o anormal, 3) presencia de otras anormalidades estructurales (válvulas, pericardio, ventrículo derecho), para definir su etiología más probable y definir su manejo definitivo.

Pruebas diagnósticas en falla cardíaca
El objetivo es definir cuál es la indicación de las ayudas diagnósticas, principalmente de las imágenes no invasivas (145). La ecocardiografía, por su disponibilidad (se puede realizar en la cabecera del paciente), es la modalidad de imagen más frecuentemente usada como prueba inicial del paciente con sospecha clínica de falla cardíaca y para su enfoque etiológico en el caso que se confirme. Es un estudio no invasivo con capacidad para evaluar la función sistodiastólica del ventrículo izquierdo, patología valvular o pericárdica concomitante, aunque con limitaciones cuando no hay una adecuada ventana acústica. Además, presenta variabilidad inter-operador, limitación en la evaluación de la función del ventrículo derecho y su capacidad de caracterización de tejido es baja. La resonancia magnética cardíaca a diferencia de la ecocardiografía puede visualizar las estructuras cardíacas desde cualquier plano y hacer una evaluación funcional de ambos ventrículos de manera más precisa y reproducible, facilita la caracterización del tejido miocárdico con el uso de secuencias de realce tardío con gadolinio, lo que permite definir la presencia de fibrosis, ayuda a identificar diferentes etiologías de la falla cardíaca y diferenciar etiología isquémica, que es la más frecuente, de la no isquémica. La resonancia cardíaca aporta información complementaria a la ecocardiografía, no expone al paciente a radiación ionizante y es el estándar de oro para medición de la masa, volúmenes y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La biopsia endomiocárdica ha sido empleada desde 1963 para el diagnóstico histológico de miocardiopatías en pacientes con falla cardíaca, por su valor diagnóstico, pronóstico e implicaciones en la terapia. Las guías americanas y europeas en el consenso del 2007 recomiendan la biopsia endomiocárdica en pacientes con falla cardíaca de etiología desconocida en la cual las pruebas no invasivas han fallado en determinar la etiología. Las limitaciones principales son: su invasividad y riesgo de complicaciones, tales como perforaciones de la pared ventricular, taponamiento cardíaco y embolismo, relacionadas directamente con la experiencia del operador.

En el artículo de Paterson (145) se hace una revisión de las aplicaciones actuales y futuras de las principales modalidades de imágenes no invasivas: ecocardiografía transtorácica, tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET), resonancia magnética cardiovascular (RMC) y TAC. Los autores concluyen que la ecocardiografía es la principal imagen utilizada en la evaluación de pacientes con falla cardíaca, dada su disponibilidad y confiabilidad para la evaluación de la estructura y función cardíaca; desarrollos recientes como la ecocardiografía tridimensional y con contraste ofrecen mejor información diagnóstica y pronóstica. El SPECT es un método comúnmente utilizado para detectar isquemia y viabilidad en pacientes con falla cardíaca,

sin embargo la PET ofrece mayor precisión diagnóstica. La RMC genera información de alta calidad sobre la estructura y función cardíaca, y permite la caracterización del tejido miocárdico; el realce con gadolinio permite la determinación de la etiología de la falla cardíaca y puede predecir desenlaces clínicos y respuesta al tratamiento. La TAC coronaria tiene utilidad en detectar enfermedad arterial coronaria, y con los avances actuales permite evaluar función miocárdica, perfusión y presencia de cicatriz (146).

Varios autores afirman que la ecocardiografía sigue siendo la piedra angular del diagnóstico de falla cardíaca, y que la RMC es complementaria, con un papel muy importante en la falla cardíaca de etiología desconocida (147-150). En la evaluación de la función diastólica en pacientes con falla cardíaca, Fernández-Pérez afirma que la ecocardiográfica transtorácica tiene un buen acuerdo con los resultados de la RMC (151).

En la guía de la ACC se dan algunas instrucciones de utilidad de diferentes pruebas diagnósticas en la falla cardíaca recién diagnosticada en estadios B, C y D. Según los autores, tanto la ecocardiografía con estrés, la RMC con estrés, la angioTAC y la angiografía coronaria invasiva, son pruebas apropiadas para el enfoque etiológico diagnóstico en pacientes con falla cardíaca sistólica; para la diastólica, los autores concluyen que sólo la ecocardiografía con estrés y la RMC con estrés son apropiadas (152-153).

El consenso de algunas sociedades científicas indica el uso de la ecocardiografía transtorácica en la evaluación inicial de pacientes con falla cardíaca con cardiomiopatía sospechada o conocida de origen restrictivo, infiltrativo, dilatada, hipertrófica o genética. También lo recomiendan para la reevaluación de la cardiomiopatía conocida en pacientes con cambio en su estado clínico (154). A su vez indican que la biopsia endomiocárdica no está recomendada en los casos nuevos de falla cardíaca, que esta debe ser considerada en los casos de falla cardíaca rápidamente progresiva o de disfunción ventricular grave a pesar de un adecuado tratamiento médico. También debe ser considerada en pacientes con sarcoidosis o amiloidosis, o con arritmias malignas, en quienes se sospeche sarcoidosis o miocarditis de células gigantes (155).

En la guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2012, se afirma que la RMC puede ser útil en pacientes para quienes las imágenes ecocardiográficas son sub-óptimas o la etiología de la falla cardíaca permanece desconocida, es particularmente útil cuando se sospechan condiciones inflamatorias e infiltrativas, y mencionan que es la técnica más precisa y reproducible para medir volumen, masa y motilidad de la pared, pero su uso es limitado por los costos y la disponibilidad (156).

En la India, algunos investigadores mencionan que la RMC no es costoefectiva puesto que la causa más importante de falla cardíaca es la enfermedad arterial coronaria, por lo tanto ellos prefieren la angiografía coronaria en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda. La biopsia la dejan para casos sospechosos de miocarditis viral y enfermedad infiltrativa, principalmente para pacientes con inicio de la falla de menos de tres meses de evolución, compromiso hemodinámico con o sin ventrículo dilatado, evidencia de arritmia y falla al tratamiento usual por 1 a 2 semanas de duración (157).

Diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica

La cardiomiopatía hipertrófica se caracteriza por una importante heterogeneidad genética y fenotípica,

lo que provoca una amplia diversidad en el curso clínico, incluyendo que sea la principal causa de muerte súbita en personas jóvenes y de falla cardíaca a cualquier edad. Tradicionalmente, la ecocardiografía 2D ha sido el método más confiable para establecer el diagnóstico, sin embargo, la RMC ha surgido como un método de mayor precisión diagnóstica, por ejemplo, porque identifica áreas de hipertrofia segmentaria. Cuando además se utiliza el realce con gadolinio, los hallazgos pueden tener uso pronóstico (158).

Diagnóstico de cardiomiopatía isquémica
Para descartar isquemia miocárdica en pacientes recién diagnosticados de falla cardíaca sistólica, Hamilton comparó angioTAC y RMC contra angiografía invasiva y ecocardiografía, para determinar la etiología de la disfunción ventricular en 28 pacientes. Para la detección o exclusión de enfermedad coronaria, la sensibilidad y especificidad de la angioTAC fue de 100% y 90%, respectivamente, con VPN y VPP de 100% y 78%. El realce con gadolinio en la RMC le confirió 67% de sensibilidad y 100% de especificidad a la prueba, con VPN y VPP de 90% y 100% (159).

Diagnóstico de cardiomiopatía dilatada
D'Andrea reporta que existe buena correlación entre la Ecocardiografía 3D y la RMC para el diagnóstico de cardiomiopatía dilatada (160).

Diagnóstico de sarcoidosis y amiloidosis
La guía del *American College of Cardiology/American Heart Association* recomienda no realizar biopsia endomiocárdica en forma rutinaria en la evaluación de pacientes con falla cardíaca, pero que puede ser útil cuando un diagnóstico específico podría influir la terapia. La biopsia es considerada el estándar de referencia para el diagnóstico de amiloidosis, pero no está indicado en pacientes con amiloidosis en quienes una prueba no invasiva corrobora el compromiso cardíaco. Aunque la biopsia endomiocárdica es segura, se pueden presentar complicaciones como perforación de la pared ventricular, taponamiento cardíaco, neumotórax, arritmias y sangrado (161). En el estudio de Zhu (162), con 18 pacientes con amiloidosis comprobado por biopsia, la RMC detectó a 5 de ellos. Daneshvar (150) recomienda la RMC para el diagnóstico de amiloidosis más que la ecocardiografía, y Morrissey (163) la recomienda para el diagnóstico de sarcoidosis.

La revisión sistemática de Yeboah (164) menciona que la biopsia endomiocárdica tiene una baja sensibilidad para hacer diagnóstico de sarcoidosis, tan solo 20%, debido a la distribución aleatoria de los granulomas. Afirma que la ecocardiografía es inespecífica, la tomografía por emisión de positrones puede ser útil en la identificación y seguimiento de pacientes con sarcoidosis, pero que es la RMC con realce de gadolinio la prueba de mayor sensibilidad en el diagnóstico de sarcoidosis, además de tener la virtud de que el realce retardado con gadolinio se correlaciona con el riesgo de muerte súbita cardíaca.

El estudio de Smedema (165) comparó la RMC contra los resultados de biopsia o hallazgos *postmortmem* en 58 pacientes con sarcoidosis. En 12 pacientes el compromiso cardíaco fue documentado. La sensibilidad de la RMC fue 100% (IC 95% 78-100%) y especificidad de 78% (IC 95% 64%-89%), el VPP y VPN fueron de 55% y 100%, respectivamente, con una precisión del 83%. La revisión de Mantini (166) describe los hallazgos de 10 investigaciones en términos de características operativas de la RMC y el PET, encontrando una sensibilidad entre 75% y 100% para la RMC, y especificidad entre 58% y 73%. Mientras que la PET tuvo una sensibilidad entre 85% y 88%, con especificidad entre

39% y 90%. También describe que aunque se ha tenido a la biopsia endomiocárdica como el método más específico para la detección de sarcoidosis, lo cierto es que tomar una muestra ciega conduce a una sensibilidad de tan solo el 20%. Según Kandolin (167), en un estudio retrospectivo que evaluó 52 pacientes con sarcoidosis cardíaca, encontró que una biopsia guiada por imagen incrementa la capacidad diagnóstica a 31%.

Diagnóstico de miocarditis
El estudio de Lurz (168) evaluó la efectividad diagnóstica de la RMC comparada con la biopsia endomiocárdica en pacientes con sospecha de miocarditis aguda y crónica. Participaron 70 pacientes con sospecha de cardiomiopatía aguda y 62 con crónica, todos los pacientes fueron llevados a biopsia endomiocárdica y RMC. La biopsia reportó miocarditis en el 62,9% de los casos. Para toda la cohorte, la sensibilidad, especificidad y exactitud de la RMC fue de 76%, 54% y 68%, respectivamente. En los pacientes con miocarditis aguda, estos valores fueron 81%, 71% y 79%, mientras que para la crónica fueron: 63%, 40%, y 52%. Los autores concluyen que la RMC es útil en miocarditis aguda, pero no en la crónica.

En el estudio de Mavrogeni (169) se siguió a 85 pacientes con miocarditis por un año, para evaluar el desarrollo de falla cardíaca. La RMC con realce de gadolinio detectó a la totalidad de pacientes con miocarditis, la inmunohistología de la biopsia endomiocárdica fue positiva en el 48% de los pacientes y en el 80% se detectó genoma infeccioso.

RMC con desenlaces clínicamente importantes
Algunos estudios evalúan el papel de la RMC en el diagnóstico de falla cardíaca pero no con desenlaces de características operativas de la prueba, sino contra desenlaces clínicamente importantes. Abbasi (170), estudió 150 pacientes con fracción de eyección ≤50% remitidos a RMC. El desenlace evaluado fue impacto clínico significativo, compuesto por diagnósticos nuevos, cambios en medicación, admisiones y altas hospitalarias, y procedimientos invasivos realizados o evitados (angiografía, revascularización, terapia de dispositivos o biopsia). Los resultados fueron clínicamente significativos en el 65% de los pacientes, que incluyó un nuevo diagnóstico en 30% de los casos, cambio de la medicación en 52% de los casos y ambos en 17%. Como en otros estudios, el realce con gadolinio fue un factor pronóstico, en este caso para resultados clínicamente significativos, con un OR de 6.72 después del ajuste (IC 95% 2.56-17.60, p<0.001).

RMC para pronóstico
En el estudio de Ellims (171) se compara electrocardiograma, ecocardiografía y RMC para predecir la respuesta a la terapia de resincronización. Los investigadores encontraron que la RMC predice la respuesta clínica y mejora el tiempo de supervivencia libre de trasplante (80% de supervivencia libre de trasplante en los respondientes predichos, contra 20% en los no-respondientes predichos, p=0.04). Por su parte, Catalano (172) demuestra en su estudio, que la RMC con realce de gadolinio es un marcador independiente y robusto de pronóstico en pacientes con cardiomiopatía dilatada estable, y que integrar esta variable mejora la estratificación del riesgo.

En el estudio de Shimizu (173) se evaluó la RMC con realce tardío para clasificar a los pacientes con cardiomiopatía dilatada en el grupo avanzado (realce retardado más de 10%) y no avanzado y predecir la ocurrencia de eventos cardíacos. Los investigadores concluyen, con datos de 60 pacientes, que esta clasificación es un buen predictor de eventos cardíacos (log Rank p=0.0001).

Falla cardíaca en niños
La guía canadiense de falla cardíaca en niños, es una guía hecha con metodología GRADE; ellos recomiendan efectuar biopsia endomiocárdica, solo si el diagnóstico clínico de miocarditis puede cambiar el tratamiento médico del paciente y no la recomiendan en niños con menos de 10 Kg de peso o con inestabilidad hemodinámica (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada). Los valores y preferencias tenidos en cuenta, están más inclinados hacia pruebas diagnósticas no invasivas y con poco énfasis en confirmación vía biopsia; la decisión es confirmación diagnóstica por incremento en la seguridad del paciente.

En cuanto a la RMC, los autores afirman que se está incrementando su potencial diagnóstico, que para los niños es menos invasiva y con menores efectos adversos que la biopsia. Mencionan que la exactitud y reproducibilidad es tan buena como la ecocardiografía para evaluar el ventrículo izquierdo, y superior para evaluar el ventrículo derecho. En pacientes con cardiomiopatía dilatada la RMC mejorada con gadolinio tiene valor pronóstico. Para los autores, cuando los criterios diagnósticos por RMC estén disponibles y claramente definidos, será un alternativa razonable a la biopsia, aunque no se conoce la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de miocarditis en niños, por lo que hacen una recomendación condicional, con calidad de la evidencia baja para RMC. Finalmente, los autores recomiendan la ecocardiografía en todos los pacientes con síntomas de falla cardíaca, tan pronto como sea posible, esta recomendación es fuerte a favor con calidad de la evidencia alta (174). Para el diagnóstico de miocarditis, Kühl (175) afirma que la ecocardiografía no es una prueba específica para miocarditis y que en esta entidad es más adecuada la RMC.

Ensayo clínico
Existe un ensayo clínico en curso para evaluar la RMC rutinaria versus selectiva en pacientes con falla cardíaca de origen no isquémico (NCT01281384) (176). El estudio, que incluye evaluación económica, está dirigido a las siguientes causas de falla cardíaca: cardiomiopatía dilatada idiopática, cardiomiopatía infiltrativa, cardiomiopatía inflamatoria, cardiomiopatía hipertrófica, falla cardíaca con fracción de eyección preservada, cardiomiopatía isquémica, y de etiología mixta. Es un estudio multicéntrico, controlado, con asignación aleatoria, que busca comparar la RMC rutinaria versus el manejo estándar (ecocardiografía y RMC selectiva). El desenlace del estudio, es el diagnóstico definitivo de falla cardíaca, el diagnóstico definitivo de la etiología de la cardiomiopatía no isquémica se basará en la guía de la sociedad cardiovascular canadiense de 2008.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 332 registros y la búsqueda manual 22. Se evaluaron 85 resúmenes, de éstos se excluyeron 65 porque no respondían la pregunta planteada y 5 por duplicación. Se seleccionaron para revisión en texto completo 15 artículos, de los cuáles solo un artículo respondía la pegunta. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Se encontró un estudio que comparó la capacidad diagnóstica de la RMC con la biopsia endomiocárdica para determinar la etiología en pacientes con falla cardíaca. El estudio de Yoshida y cols. (177) evaluó 136 pacientes con falla cardíaca, a quienes se les realizó RMC y biopsia endomiocárdica (BEM), se hicieron diagnósticos independientes con el resultado de cada uno (RMC sola versus BEM sola) y además analizaron los datos clínicos más ecocardiografía y la RMC versus la BEM. El estándar de

referencia incluía todos los datos completos de las pruebas interpretados por un grupo de expertos (historia clínica, ecocardiografía, resonancia cardíaca y biopsia endomiocárdica).

La sensibilidad de la biopsia endomiocárdica sola fue 69%, resonancia cardíaca sola 79%, datos clínicos más ecocardiografía del 86%, la combinación de datos clínicos, ecocardiografía con resonancia 97% y datos clínicos, ecocardiografía con biopsia endomiocárdica 100%, con respecto al diagnóstico inicial. La resonancia cardíaca demostró capacidad diagnóstica comparable a la biopsia endomiocárdica para todas las causas de falla cardíaca.

La sensibilidad para el diagnóstico de cardiopatía dilatada fue del 83% para la resonancia y del 89% para la biopsia endomiocárdica, con especificidad del 93% y 69%, respectivamente. Los valores predictivos positivos fueron 88% para la resonancia y 66% para la biopsia endomiocárdica, y los valores predictivos negativos fueron de 89% y 90%, respectivamente. La precisión diagnóstica para la resonancia fue mayor que para la biopsia endomiocárdica, 89% vs. 75% respectivamente. Cuando se adicionaron los datos clínicos y el resultado de la ecocardiografía a la resonancia magnética cardíaca, la sensibilidad aumentó a 94%, mientras que fue de 89% cuando se combinaron los datos clínicos y la ecocardiografía con biopsia endomiocárdica. La especificidad de la combinación, datos clínicos más ecocardiografía y resonancia fue del 100%, comparado con 69% con biopsia endomiocárdica, y los valores predictivos positivos 100% vs. 66%, valores predictivos negativos 96% vs. 90%, respectivamente; con una precisión diagnóstica para la combinación de datos clínicos, ecocardiografía con resonancia del 98% vs. biopsia endomiocárdica sola de 75%.

La biopsia endomiocárdica mostró mejor rendimiento diagnóstico en cardiopatía dilatada y cardiopatía hipertrófica y la resonancia cardíaca demostró mejor rendimiento diagnóstico para sarcoidosis y cardiopatía hipertensiva. La biopsia endomiocárdica mostró menor sensibilidad para la mayoría de diagnósticos, excepto para la cardiopatía dilatada. Todos los pacientes que fueron correctamente diagnosticados con biopsia endomiocárdica fueron correctamente diagnosticados con la combinación de datos clínicos más ecocardiografía más resonancia cardíaca. La combinación de datos clínicos, más ecocardiografía con resonancia aumentó la precisión diagnostica a 97% y la combinación con biopsia endomiocárdica al 100%.

Estos autores concluyen que la combinación de los datos clínicos, ecocardiográficos con la resonancia cardíaca proveen una capacidad diagnóstica comparable con la biopsia endomiocárdica para definir la etiología de la falla cardíaca.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

El estudio de Yoshida (177) tiene riesgos de sesgos puesto que el estándar de referencia es imperfecto, porque incluye la prueba en estudio. Los autores reportan que se hizo una comparación independiente de la biopsia endomiocárdica y la resonancia, sin embargo manifiestan que el criterio para solicitar la biopsia (confirmar etiología) fue distinto del criterio para solicitar la resonancia (a todos los que no tuvieran contraindicaciones). El número de pacientes atendidos con enfermedad coronaria cardíaca y miocarditis fue bajo, puesto que ellos limitaron los criterios de inclusión a pacientes con falla cardíaca, de haber incluido este grupo de pacientes probablemente la resonancia habría sido una prueba más útil. La principal dificultad de la investigación es que las pruebas en estudio hacen parte del estándar de referencia, que es una prueba compuesta por cuadro clínico, ecocardiograma, resonancia y biopsia

endomiocárdica. Sin embargo, tiene la fortaleza de la evaluación independiente del resultado de las pruebas y una descripción detallada de los procedimientos e interpretación de los resultados. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No se describen efectos adversos. Se asumen los relacionados con la administración de Gadolinio en la RMC y los descritos para la BEM, por su carácter invasivo. La ecocardiografía es un método no invasivo, exento de eventos adversos.

Balance entre beneficios y daños

La resonancia magnética cardíaca es una prueba no invasiva, que no expone al paciente a radiación ionizante. Está disponible en nuestro medio, presenta pocas contraindicaciones como disfunción renal severa estadio 4-5, claustrofobia y dispositivos no compatibles, tiene bajo riesgo de eventos adversos y una excelente capacidad diagnóstica, comparable con la de la biopsia endomiocárdica que es una prueba invasiva y segura, aunque con más riesgos de eventos adversos como perforación de la pared ventricular, taponamiento cardíaco y embolismo. En consenso de expertos se decide recomendar la Resonancia Nuclear Magnética para pacientes con falla cardíaca no isquémica si con la historia clínica no se ha precisado la etiología.

Costo efectividad

Se reporta que en Estados Unidos el costo de la resonancia magnética cardíaca es tres veces menor que el de la biopsia endomiocárdica, sin embargo estos datos son contrarios en nuestro medio. No hay estudios de costoefectividad en este escenario (178-179).

4. Indicación de angiografía coronaria en falla cardíaca

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con sospecha de enfermedad coronaria, cuál es la utilidad de la realización de angiografía coronaria comparada con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la mortalidad a 12 meses?

Recomendación	5. Indicación de angiografía coronaria en falla cardíaca
Fuerte a favor	Se recomienda la realización de angiografía coronaria invasiva en pacientes con falla cardíaca y sospecha de enfermedad coronaria que sean potenciales candidatos a revascularización miocárdica.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Puntos de buena práctica	- Proporcionar información sobre la tasa de complicaciones relacionadas con la realización de la angiografía coronaria y las posibilidades de intervención percutánea o quirúrgica. - Proporcionar información detallada de las posibilidades de acceso vascular arterial por vía radial versus femoral.

Introducción

La cardiopatía isquémica es la principal causa de falla cardíaca crónica con fracción de eyección reducida, siendo la responsable de las dos terceras partes de los casos. La diferenciación etiológica de cardiopatía isquémica versus no isquémica es importante desde el punto de vista clínico y pronóstico, porque la etiología isquémica es un predictor independiente de mortalidad a 5 años (180). Además, algunos pacientes se pueden beneficiar de procedimientos de revascularización miocárdica y medicamentos en prevención secundaria como la aspirina y las estatinas.

Los métodos de imagen no invasivos para evaluar isquemia en este grupo de pacientes tienen limitaciones, por ejemplo la presencia de trastornos de la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo se puede encontrar en pacientes con cardiopatía no isquémica, al igual que la presencia de defectos de la perfusión con técnicas de medicina nuclear, por lo cual la evaluación de la anatomía coronaria con coronariografía invasiva se considera de elección y el estándar de oro para determinar la presencia y severidad de la enfermedad coronaria (181).

Las guías Canadienses de falla cardíaca recomiendan que se debe considerar la realización de angiografía coronaria en pacientes con angina o pruebas de inducción de isquemia positivas y podrían ser potenciales candidatos a revascularización para conocer la anatomía coronaria (Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja) (182).

El estudio STICH (183) comparó la eficacia de manejo médico con la revascularización quirúrgica en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección menor del 35%; encontró beneficio en desenlaces secundarios a favor de la revascularización miocárdica para reducción de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.84 95% IC 0.71-0.98 p=0.03), en el análisis por intención a tratar. Cuando se analizaron los pacientes según el tratamiento (por protocolo) que recibieron se encontró una reducción de la mortalidad a favor de la revascularización miocárdica (HR 0.7 95% IC 0.58-0.84, p<0.001). Con esta evidencia las guías de revascularización miocárdica publicadas este año recomiendan la revascularización quirúrgica en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección <35% y enfermedad coronaria multivaso con compromiso de la arteria descendente anterior para reducir mortalidad y hospitalización de causa cardiovascular (evidencia clase I nivel B) (184).

En el registro ADHERE (185) un registro multicéntrico en 282 hospitales de Estado Unidos que incluyó alrededor de 100.000 pacientes hospitalizados por falla cardíaca de novo o descompensación de falla cardíaca crónica, el 57% tenían historia de enfermedad coronaria y el 31% infarto de miocardio previo. Se realizó coronariografía en el 10% de los pacientes hospitalizados y 20% de pacientes en cuidado intensivo. En el 81% se realizó revascularización percutánea.

La revascularización ha mostrado beneficio en mejorar el pronóstico de pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, en pacientes con falla cardíaca los beneficios de la revascularización para mejorar función ventricular, síntomas o pronóstico son inciertos.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 35 revisiones sistemáticas, 375 ensayos clínicos controlados excluyendo los duplicados. No se encontraron estudios que determinaran la utilidad de

la coronariografía en pacientes con síndrome falla cardíaca y sospecha de enfermedad coronaria. Se incluyeron 3 estudios observacionales como parte la evidencia recuperados por búsqueda manual. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Estudios observacionales

El estudio de Vieira y cols. (186) evaluó la prevalencia de enfermedad cardíaca isquémica en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida y etiología desconocida y el impacto de la coronariografía en las decisiones terapéuticas. Incluyeron 107 pacientes ambulatorios con falla cardíaca crónica, se excluyeron pacientes con etiología isquémica conocida, cardiopatía por Chagas, cardiopatía valvular y congénita. La muestra se dividió en dos grupos: 1) pacientes con angina y 2) pacientes con más de dos factores de riesgo para enfermedad coronaria. La prevalencia de cardiopatía isquémica fue 9.3% todos en el grupo 1 (pacientes con angina). Durante el seguimiento 3.7% pacientes fueron remitidos para revascularización miocárdica quirúrgica. En este estudio la coronariografía no demostró beneficio en pacientes con factores de riesgo cardiovascular sin angina.

La mayoría de pacientes hospitalizados por falla cardíaca aguda presentan como diagnóstico asociado enfermedad coronaria y en muchos casos no se les realiza coronariografía. Los autores del registro OPTIMIZE-HF (187) (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) analizaron la influencia de la realización de la coronariografía sobre el tratamiento y pronóstico tras el alta en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Se incluyeron 48.612 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que ingresaron en 259 hospitales de Estados Unidos. Se realizó el seguimiento al alta y se clasificó a los pacientes en grupos, según tuviesen enfermedad coronaria asociada y si se hubiese realizado coronariografía.

Del total de pacientes, únicamente se realizó coronariografía al 8.7% de los casos. Entre los pacientes con enfermedad coronaria a los que se les realizó la coronariografía, el 27.5% se revascularizaron durante su estancia hospitalaria. Al alta, a los pacientes con enfermedad coronaria que se les realizó coronariografía se les prescribió con mayor frecuencia aspirina, estatinas, betabloqueadores e IECAs. En el análisis multivariado la realización de coronariografía en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda se asoció a menor mortalidad (HR 0.31 IC 95% 0.14-0.70, p=0.004) y desenlace compuesto de mortalidad y rehospitalización a los 60 y 90 días tras el alta hospitalaria (OR 0.65 IC 95% 0.5-0.86, p=0.03).

En pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto la severidad como la extensión de la enfermedad coronaria influyen en el pronóstico a largo plazo. Esto se ha demostrado tanto en pacientes con disfunción ventricular izquierda como en pacientes con función sistólica preservada. Aunque la realización de procedimientos diagnósticos no conlleva directamente un beneficio terapéutico, los resultados de este artículo demuestran que pueden influir en la aplicación de ciertos tratamientos que a su vez influyen en el pronóstico.

En este estudio la realización de coronariografía en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda y enfermedad coronaria se asocia a una mayor utilización de aspirina, estatinas, betabloqueadores e IECAs, así como a una mayor tasa de revascularización. Esto conlleva tasas de mortalidad y rehospitalización menores a los 60 y 90 días de seguimiento tras el alta. En cuanto a las limitaciones del artículo, podemos destacar el diseño sin asignación aleatoria y retrospectivo, lo que imposibilita

saber si existió un sesgo de selección en función de las características de los pacientes a los que se les realizó la coronariografía o derivado de la actitud de los médicos tratantes.

El estudio de Braga y cols. (188) comparó el cuidado y desenlaces clínicos en 13.656 pacientes con falla cardíaca aguda que se presentaron al servicio de urgencias estratificados según la presencia o no de troponinas elevadas y examinaron si la revascularización temprana mejoraba la supervivencia. A los pacientes con troponinas elevadas se les realizó con mayor frecuencia coronariografía 21.8 vs. 11.4 paciente/100 personas año y revascularización miocárdica 8.8 vs. 3.2 pacientes/100 personas año. Los pacientes con troponinas positivas revascularizados tuvieron menor mortalidad que los no revascularizados (HR 0.29 IC 95% 0.09-0.92, p=0.036). La mortalidad fue mayor en pacientes con troponinas elevadas (HR 9.17 IC 95% 8.31-10.12), tuvieron mayor readmisión de causa cardiovascular (HR 5.14 95% IC 4.66-5.67, p<0.001) y mayor hospitalización por cardiopatía isquémica (HR 13.08 95% IC 10.95-15.62, p<0.001). Este estudio sugiere que los pacientes con falla cardíaca aguda y troponinas positivas podrían beneficiarse de la realización de coronariografía para definir si son candidatos a revascularización miocárdica para mejoría de la supervivencia.

Actualmente se encuentra en curso el estudio IMAGE-HF, un ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia de la angiografía coronaria por tomografía en pacientes con falla cardíaca y su impacto en desenlaces clínicos y su costo efectividad como estrategia diagnóstica no invasiva.

De la evidencia a la recomendación

La evidencia sugiere que la revascularización coronaria mejora la supervivencia comparado con el manejo médico en pacientes con falla cardíaca y enfermedad coronaria significativa por lo cual, los pacientes con falla cardíaca y sospecha de enfermedad coronaria que se consideran potenciales candidatos a revascularización se debe considerar la realización de arteriografía coronaria.

Calidad de la evidencia

Actualmente no se dispone de ensayos clínicos controlados que hayan evaluado la eficacia o efectividad de la coronariografía en pacientes con falla cardíaca y sospecha de enfermedad coronaria. La evidencia disponible proviene de estudios observacionales, todos con limitaciones importantes. El sesgo más importante es el sesgo de selección, debido a que los subgrupos de pacientes no eran comparables con respecto a su riesgo basal. De esta forma, los pacientes con mayor riesgo aparente, fueron llevados a coronariografía y esto pudo influir en un potencial mayor beneficio. Dado que los sesgos de selección de la población restan considerable validez a los resultados, la posibilidad de extrapolación es limitada e indica que debe aplicarse con precaución. Lo anterior indica que la incertidumbre respecto a la utilidad de esta prueba en un espectro más amplio de pacientes continúa siendo grande y que parece tener mayor beneficio en los pacientes de más alto riesgo, en quienes se generan mayores intervenciones terapéuticas. Hasta el momento la calidad de la evidencia es baja, debido a los sesgos, aplicación en poblaciones indirectas y estimadores puntuales imprecisos. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Las complicaciones de la coronariografía invasiva varían desde menores hasta complicaciones que amenazan la vida. Algunas condiciones aumentan el riesgo de complicaciones como la edad avanzada, enfermedad renal crónica, diabetes mal controlada y obesidad mórbida. Tanto la enfermedad cardíaca

subyacente como la extensión de la enfermedad coronaria, la disfunción ventricular izquierda o la enfermedad cerebrovascular previa predisponen a eventos adversos. Las complicaciones mayores son poco frecuentes menos del 2% con mortalidad menor del 0.08%, por lo cual se considera una técnica segura en escenarios donde es clara su indicación.

Algunas complicaciones menores son la alergia local o sistémica a la anestesia local lo cual es raro, alergia al medio de contraste ocurre aproximadamente en el 0.7% de la población, infecciones en menos del 1%, nefropatía por contraste más frecuente en pacientes en riesgo (diabéticos con enfermedad renal previa, edad avanzada, hipotensión, anemia).

Otras complicaciones mayores vasculares son el hematoma retroperitoneal, disección vascular de arterias femorales o iliacas (muy infrecuente 0.42% en estudios de cohorte), disección y perforación de grandes vasos, disección o perforación de arterias coronarias (ocurre en el 0.3-0.6% de los casos), disección de aorta (reportada en el 0.04% de los casos), pseudoaneurismas o fistulas arteriovenosas, los cuales han disminuido en forma importante con el acceso por vía arteria radial en contraposición a la arteria femoral, clásicamente utilizada. Otras complicaciones son arritmias, eventos cerebrovasculares, infarto de miocardio y muerte.

Balance entre beneficios y daños

La angiografía coronaria es un procedimiento relativamente seguro con pocas complicaciones, sin embargo no está exenta de eventos adversos por lo cual la relación riesgo beneficio se debe evaluar en forma individual según las condiciones clínicas del paciente, sus comorbilidades y los beneficios potenciales.

Costo efectividad

No se encontraron análisis de costo efectividad comparando coronariografía con otros métodos diagnósticos de enfermedad coronaria en pacientes con falla cardíaca.

Falla Cardíaca Aguda

Se ha considerado como falla cardíaca aguda al rápido inicio de síntomas sugestivos de disfunción ventricular o al cambio significativo de estos en un paciente previamente diagnosticado con la enfermedad, que usualmente requiere atención urgente y manejo hospitalario. La mayoría de las veces corresponde al deterioro clínico de pacientes con diagnóstico previo de falla cardíaca crónica, en menor porcentaje a pacientes que debutan con la enfermedad y se consideran como falla cardíaca *de novo*, y afortunadamente en raras ocasiones como choque cardiogénico. Aunque el tratamiento está básicamente enfocado al subgrupo de pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida, un porcentaje significativo de ellos se presenta en pacientes con función sistólica normal o levemente deteriorada (Ver tabla 3).

Tabla 3. Criterios de falla cardíaca con fracción de eyección preservada versus reducida

FALLA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA
1. Síntomas típicos de falla cardíaca
2. Signos típicos de falla cardíaca
3. Fracción de eyección ≤ 40%
FALLA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA
1. Síntomas típicos de falla cardíaca
2. Signos típicos de falla cardíaca
3. Fracción de eyección > 40%
4. Enfermedad cardíaca estructural y/o disfunción diastólica

La mayoría de los episodios de descompensación están relacionados con un evento precipitante como falta de adherencia al tratamiento, hipertensión arterial no controlada, isquemia miocárdica, disfunción renal y arritmias, entre otros. Los pacientes con falla cardíaca aguda presentan síntomas y signos de sobrecarga de volumen o congestión e hipoperfusión (tabla 4), lo cual permite establecer la clasificación por perfiles clínicos, que podría ser útil desde el punto de vista terapéutico (tabla 5) (189).

Tabla 4. Clínica de congestión e hipoperfusión

CONGESTIÓN	HIPOPERFUSIÓN
Ortopnea	Hipotensión sintomática
Disnea paroxística nocturna	Presión de pulso estrecha
Ingurgitación yugular	Alteración del sensorio
Reflujo Hepatoyugular	Hiponatremia
Hepatomegalia	Frialdad
Edemas	Palidez
Crépitos	Disfunción renal
P2>A2	Pulso alternante
S3	Presión proporcional de pulso < 25%
Ascitis	Extremidades frías

Tabla 5. Perfiles clínicos en falla cardíaca aguda. Clasificación por cuadrantes

HIPOPERFUSIÓN	CONGESTIÓN		
		NO	**SI**
	NO	CALIENTE-SECO A	CALIENTE-HÚMEDO B
	SI	FRIO-SECO L	FRIO-HÚMEDO C

5. Ventilación mecánica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar disminuye la tasa de intubación, la disnea y la mortalidad intrahospitalaria?

Recomendación	**6. Ventilación mecánica rutinaria**
Fuerte en contra	No se recomienda el uso rutinario de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar para disminuir la mortalidad o las tasas de intubación endotraqueal en mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Recomendación	**7. Ventilación mecánica**
Débil a favor	Se sugiere considerar la ventilación mecánica no invasiva como ayuda al tratamiento estándar para disminuir la disnea o la acidemia en caso de no mejoría con el tratamiento inicial.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Puntos de buena práctica	- Aceptación por parte del paciente del uso de la técnica antes de iniciarla. - Evaluar que el Glasgow sea mayor de 9. - Asegurar la sincronía paciente-ventilador - Asegurar secreciones escasas y descartar neumonía asociada - Evaluar la respuesta una hora después del inicio del tratamiento, corrección de acidosis e hipoxemia, para determinar en forma precoz la necesidad de intubación.

Introducción

La ventilación con presión positiva no invasiva (VPPN) se refiere a la ventilación de presión positiva entregado a través de una interfaz no invasiva (mascarilla nasal, máscara facial, o tapones nasales), en lugar de una interfaz invasiva (tubo endotraqueal). La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) que puede ser con presión positiva continua (CPAP) o binivel (BiPAP) puede reemplazar la ventilación mecánica invasiva en algunos pacientes con dificultad respiratoria que no requieren intubación endotraqueal emergente. En teoría la ventilación con presión positiva disminuye el retorno venoso al corazón y frecuentemente los pacientes con edema pulmonar secundario a descompensación de falla cardíaca son llevados a VMNI. Sin embargo, el impacto de esta intervención sobre los desenlaces considerados clínicamente importantes no está bien establecido hasta ahora.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 6 referencias que ayudaban a contestar la pregunta; en las guías del *American College of Cardiology* (ACC) / *American Heart Association* (AHA) del 2013, las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2012 y la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del 2014 donde se encontraron 10 estudios adicionales y otras 2 revisiones sistemáticas. Además en las referencias de los artículos de revisión se identificaron otros 6 estudios. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Se encontraron 4 revisiones sistemáticas publicadas recientemente (190-193), las dos primeras fueron descartadas: una por poco rigor metodológico (190) y otra porque evaluó la VMNI en falla respiratoria secundaria a varios tipos de enfermedades (191). La tercera revisión incluyó los estudios publicados hasta el 2009 (192) y la última una revisión de Cochrane publicada en 2008 (194) y actualizada en 2013 (193). Además, se encontró que en la guía de NICE 2014 de falla cardíaca aguda (195) se decidió revisar los estudios individuales de las dos últimas revisiones y hacer nuevos metaanálisis debido a inconsistencias entre las dos publicaciones (estudios incluidos, estudios excluidos y datos extraídos); para responder esta pregunta se decidió utilizar la información presentada en la guía NICE. En esta revisión se incluyeron 20 ensayos clínicos (196-216) que evaluaron si la VMNI reduce la mortalidad y la necesidad de intubación endotraqueal en pacientes con falla cardíaca. Se encontraron 3 publicaciones (204, 217-218) relacionadas al estudio 3CPO por lo que solamente una se incluyó en los análisis y dos estudios (219-220) que hicieron comparaciones diferentes a las estudiadas en la pregunta (CPAP temprana vs. tardía, y BiPAP vs. dosis altas de isosorbide por vía intravenosa) no se tuvieron en cuenta en el análisis.

Descripción de la evidencia

El metaanálisis de 19 estudios (198-216) con 2.253 pacientes demostró que la VMNI es efectiva para disminuir la mortalidad hospitalaria (incluyendo estudios con seguimiento de apenas 7 días). Sin embargo, en 2 de los estudios incluidos (203-204) (n=1.129) no se encontraron diferencias en la mortalidad a 30 días. Al evaluar la intervención por escenario, no se encontraron diferencias en el ámbito prehospitalario (3 estudios: 201, 203, 216) (n=352) ni en la unidad de cuidados intensivos (cinco estudios: 200, 202, 209, 213, 215) (n=182) y en un estudio (213) con apenas 22 participantes se encontró disminución de la mortalidad con VMNI en la Unidad Coronaria. El metaanálisis de estudios en urgencias (nueve estudios (199, 204-208, 210-212) (n=1.657) demostró menor tasa de mortalidad en los que recibieron la VMNI en comparación con cuidado médico, pero este resultado no se considera definitivo porque fue dado por estudios de menor tamaño. En el ensayo clínico de mayor tamaño publicado hasta ahora, el 3CPO (204, 217-218) que aporta más de la mitad del total de pacientes en este metaanálisis (n=1069), no se observaron diferencias en la mortalidad a corto término en pacientes con edema pulmonar cardiogénico llevados a VMNI comparados con el tratamiento estándar. Lo que si demostró el 3CPO (204, 217-218) fue una más rápida mejoría de la disnea, la acidosis y la hipercapnia en los pacientes sometidos a VMNI.

Con respecto a la necesidad de intubación el metaanálisis de 19 estudios (196-215) (n=2.359) demostró que la VMNI reduce las tasas de intubación en pacientes con edema pulmonar cardiogénico. Se observó una reducción en tasa de intubación en UCI (seis estudios: 196, 200, 202, 209, 213, 215) (n=182) y en la Unidad Coronaria, este último en un estudio (214) con apenas 22 participantes. También se observó menor tasa de intubación en los pacientes que reciben VMNI en Urgencias (diez

estudios: 198-199, 204-208, 210-212) (n=1.697) pero así como para el desenlace de mortalidad en el ensayo clínico de mayor tamaño no se observaron diferencias y el resultado del metaanálisis fue debido a los estudios pequeños.

Calidad de vida

Los datos de calidad de vida (EQ-5D) fueron reportadas en el 3-CPO para los pacientes después de 1, 3 y 6 meses de seguimiento para cada grupo de atención médica, CPAP y BiPAP. Solamente se proporcionan las tasas de respuesta global y los porcentajes por grupo de manera que no está claro el número total de pacientes que respondieron en cada grupo. No hubo diferencias entre los grupos en EQ-5D (moderada calidad de evidencia).

Síntesis

Aunque los resultados del metaanálisis realizado mostraron un pequeño beneficio en la mortalidad de los pacientes sometidos a ventilación no invasiva, el efecto del sesgo de publicación y la heterogeneidad de la población de estudio y escenario médico eclipsa el estudio significativamente más grande y bien realizado en esta área (3CPO). Se eligió entonces centrarse principalmente en los resultados de este estudio. De esta manera se encuentra que la ventilación no invasiva es beneficiosa para algunos pacientes y se utiliza actualmente con frecuencia. La evidencia sugiere que el uso precoz se asocia con un mayor beneficio, aunque esto sólo puede ser un efecto sobre la mortalidad a corto plazo.

No se observó diferencia en los ensayos en los cuales se hizo una comparación directa entre CPAP y la NIPPV. Así, en pacientes en los que se considera NIV, la evidencia no apoya una estrategia sobre la otra. Algunos estudios, excepto el 3CPO, encontraron que la VNI se asoció con una reducción de la necesidad de ventilación invasiva y una mejora en las medidas de oxigenación de la sangre.

Por lo anterior, consideramos que en los pacientes con disnea severa, se debe hacer una decisión caso por caso, ya que la ventilación no invasiva puede reducir la posterior necesidad de ventilación invasiva y mejorar la oxigenación, mientras actúan otras terapias. La decisión de utilizar la VNI debe hacerse en el momento oportuno, y una vez que se ha tomado la decisión de utilizarla, la estrategia debe aplicarse con prontitud. Los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y edema pulmonar que no responden al tratamiento médico inicial pueden ser considerados para la ventilación no invasiva.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La evidencia varía de alta a muy baja de acuerdo a los criterios de GRADE. El estudio 3CPO proporcionó la evidencia de calidad más alta (204), y alcanzó diferentes conclusiones diferentes de los metaanálisis, que incluyó estudios pequeños con alto riesgo de sesgo (incluyendo el sesgo de publicación).

Los criterios de inclusión del 3CPO fueron, entre otros, un pH arterial inferior a 7.35 y una frecuencia respiratoria superior a 20. Sin embargo, la razón más común para excluir los pacientes antes de la asignación al azar fue estar demasiado enfermo y por esta razón pudo haber excluido a pacientes cuyo beneficio fuese mayor. El estudio 3CPO fue cualitativamente diferente a los otros estudios en términos de diseño y resultados, pero esto no se correlacionó con heterogeneidad en el metaanálisis. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No se reportaron otros efectos diferentes a los desenlaces evaluados sobre impacto en mortalidad, estancia hospitalaria y calidad de vida ya discutidos.

Balance entre beneficios y daños

El metaanálisis demostró que la ventilación no invasiva se asoció con tasas más bajas de mortalidad y de intubación, sin aumento en los eventos cardiovasculares mayores, incluyendo infarto de miocardio. No hubo mejoría en la calidad de vida relacionado con el uso de la ventilación no invasiva, ni cambio en la duración de la estancia hospitalaria, pero un estudio (205) informó una estancia más corta en la unidad cuidados intensivos y estancia más larga en la unidad de cuidado coronario asociado con la ventilación no invasiva.

Costo efectividad

El análisis económico realizado en el estudio 3CPO, sugiere que la ventilación mecánica no invasiva es probablemente costo efectiva, aunque esto parece impulsarse por pequeñas diferencias en calidad de vida, por lo que debe tomarse con precaución; sin embargo, en pacientes que tienen edema pulmonar cardiogénico con disnea severa y acidemia, probablemente sea realmente costoefectiva.

6. Diuréticos en falla cardíaca aguda con síntomas congestivos

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, con síntomas congestivos la utilización de diuréticos de asa comparada con no hacerlo disminuye la disnea y el peso, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria, sin aumentar la tasa de falla renal o producir alteraciones electrolíticas?

Recomendación	8. Diuréticos en falla cardíaca con síntomas congestivos
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de diuréticos de asa por vía intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda con síntomas y signos congestivos. Se debe vigilar de manera estrecha la función renal y los electrolitos.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Puntos de buena práctica	- Solicitar nivel de electrolitos, BUN y creatinina al inicio y control cada tercer día. - Considerar controles más frecuentes en pacientes ancianos (>65 años). - Reducir la dosis en caso de retención de azoado y considerar otra estrategia para el manejo de la sobrecarga de volumen.

Introducción

La falla cardíaca descompensada de manera aguda es una de las principales causa de ingreso hospitalario en pacientes mayores de 65 años, representado por altos costos económicos (221). Los pacientes hospitalizados por falla cardíaca tienen peor pronóstico, con mayores tasas de rehospitalización o muerte a 6 meses (222-223) y los diuréticos de asa son fundamentales para el tratamiento agudo.

Los datos de registros demuestran que aproximadamente el 90% de los pacientes hospitalizados por falla cardíaca aguda en los Estados Unidos reciben diuréticos de asa por vía intravenosa durante la hospitalización (224). Sin embargo, los datos de eficacia y seguridad son escasos.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 746 referencias; la búsqueda libre y revisión manual de los estudios referenciados en las guías del *American College of Cardiology* (ACC) / *American Heart Association* (AHA) del 2013, las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2012 y la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del 2014 no encontró estudios adicionales. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

No se encontraron estudios en los que se comparara la utilización de diuréticos de asa contra placebo en pacientes con falla cardíaca aguda. Se encontraron dos análisis retrospectivos, uno del estudio SOLVD (225) y el otro del estudio DIG (226); pero por tratarse de estudios en pacientes ambulatorios tampoco se pudieron incluir en este análisis. Se decidió entonces revisar las recomendaciones en las principales guías de práctica clínica (227-235) publicadas en los últimos 5 años.

Descripción de la evidencia

La administración de furosemida por vía intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda produce un efecto diurético rápido (dentro de los primeros 30 minutos) que alcanza el máximo a las 1.5 horas. Dicho efecto conduce a disminución en las presiones de llenado ventricular y con ello a mejoría de los síntomas en la mayoría de los pacientes.

La guía actual del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* recomienda la utilización pronta de diurético intravenoso para reducir la morbilidad en pacientes hospitalizados por sobrecarga de fluido, con una recomendación IB (234). La guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomienda ofrecer diurético intravenoso a las personas con falla cardíaca aguda, pero no lo desarrolla como una pregunta de la guía (235). La guía de la *European Society of Cardiology* también recomienda usar diuréticos intravenosos para mejorar la disnea y la congestión, con un grado de recomendación IB (232). Otras guías internacionales (227, 230-231, 233) hacen recomendaciones similares, pero en ninguna se referencian estudios que puedan respaldar dichas recomendaciones.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Hasta la fecha de esta revisión no se encontraron estudios diseñados para responder la pregunta en cuestión.

Efectos adversos

Aunque no se han hecho estudios controlados, varias consideraciones sugieren que los diuréticos de asa pueden ser perjudiciales en los pacientes con falla cardíaca. La administración de diuréticos puede activar el sistema renina angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático (236-238); además puede producir una disminución en la tasa de filtración glomerular (239). De manera paradójica, algunos pacientes con falla cardíaca aguda pueden presentar mejoría de la función renal con el tratamiento diurético, posiblemente por disminución de la presión venosa intraabdominal (240). Los diuréticos de

asa pueden llevar a desequilibrio electrolítico como hipopotasemia, hipomagnesemia e hiponatremia que podrían empeorar las arritmias cardíacas y aumentar el riesgo de muerte súbita (241).

Varios estudios observacionales han sugerido una asociación entre el uso de diuréticos y desenlaces adversos en pacientes con falla cardíaca (225-226, 241-244) especialmente cuando se usan dosis altas (245, 246). Sin embargo todos estos análisis podrían estar afectados por factores de confusión por la indicación, es decir, los pacientes que reciben dosis más altas de diuréticos pueden tener enfermedad más severa en comparación con los pacientes que mejoran con dosis más bajas de diuréticos (224).

Balance entre beneficios y daños

A pesar de la amplia experiencia clínica con el uso de diuréticos en pacientes con falla cardíaca aguda, no se encontraron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de esta intervención. En acuerdo con las recomendaciones de las principales sociedades científicas, el grupo desarrollador de esta guía también considera que los diuréticos son el tratamiento de elección para los pacientes con falla cardíaca aguda y síntomas congestivos. Se debe preferir la vía intravenosa y vigilar estrechamente la función renal y los trastornos electrolíticos mientras se utilicen por esta vía. Se requieren estudios prospectivos, controlados para aclarar si realmente existe una asociación causal entre el uso de diuréticos y los desenlaces adversos en pacientes con falla cardíaca aguda.

Costo efectividad

No hay estudios de costo efectividad por las razones previamente mencionadas.

7. Diuréticos en bolo intravenoso vs. infusión en falla cardíaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de diuréticos de ASA intravenoso en bolos comparado con infusión, disminuye la sensación de disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Recomendación	9. Diuréticos en falla cardíaca. Bolos vs. infusión
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de diuréticos de asa (furosemida) en bolos intravenosos sobre la infusión continua intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Introducción

La falla cardíaca aguda se caracteriza por el empeoramiento rápido de síntomas y signos de falla cardíaca (247). La mayoría de personas dentro del espectro de presentación, tienen varios grados de edema periférico o edema pulmonar, por lo que la terapia diurética para alivio de estos síntomas y signos, es frecuentemente utilizada para aumentar el gasto urinario y con ello mejorar los edemas (248).

En el cuadro agudo, la ruta venosa suele ser la recomendada para un efecto más rápido, sin embargo, en la práctica clínica hay variaciones respecto a la dosis y la forma de infusión intravenosa (continua

vs. intermitente), por lo que en la presente revisión se tratan de dar las pautas para la correcta administración del tratamiento diurético.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 746 referencias; y la búsqueda manual de los estudios referenciados en las guías del *American College of Cardiology* (ACC) */ American Heart Association* (AHA) del 2013, las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2012 y la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del 2014 donde se encontraron 14 estudios adicionales y 2 revisiones sistemáticas. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

La búsqueda recuperó diez estudios primarios (249-258) y dos revisiones sistemáticas (259-260) que evaluaban la terapia diurética intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda. En los estudios primarios se comparaban tres estrategias diferentes para administrar la furosemida intravenosa: en bolos contra infusión continua, en bolo comparada con infusión continua más solución salina hipertónica y en infusión continua contra infusión continua más solución salina hipertónica. Todos los estudios primarios como las revisiones sistemáticas encontradas fueron incluidos en la revisión de la guía NICE (248), en la que realizaron sus propios metaanálisis, por lo que se decidió utilizar estos datos para responder la pregunta. Finalmente solo se usaron los datos de los siete estudios en los que se evaluó el uso intravenoso de furosemida en bolos comparada con infusión continua, sin solución salina.

Descripción de la evidencia

De los siete estudios encontrados (249-253, 256-257), el estudio de Felker y cols. (252) es el que aporta la mayoría de datos, y por tanto responde casi todos los desenlaces de la pregunta. Los estudios de Dormans (251) y Pivac y cols. (256), compararon una única dosis en bolo contra infusión continua, por lo que no se incluyeron en los metaanálisis realizados por NICE (248).

En el estudio de Felker y cols. (252) se comparó el uso de furosemida intravenosa en bolos contra infusión continua, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 60 días (RR 0.79 IC 0.39-1.59), la rehospitalización a 60 días (RR 1.16 IC 0.82-1.64), ni el número de visitas al servicio de urgencias a 60 días (RR 0.74 IC 0.40-1.37). En este estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en el área bajo la curva (AUC) del desenlace disnea a las 72 horas.

El metaanálisis de los estudios de Allen (250), Felker (252) y Thomson (257) y cols., con un total de 405 pacientes (308 del estudio de Felker) encontró una mayor pérdida de peso a las 72 horas o al alta en el grupo de pacientes con la infusión continua, aunque no lo bastante grande como para indicar un claro beneficio clínico (diferencia media de 0.78 Kg con un intervalo de confianza de 0.03 kg a 1.54 kg). Para evaluar la estancia hospitalaria se incluyeron en el metaanálisis los estudios de Allen (250) y Thomson (258) y cols., sin encontrar diferencias significativas (diferencia media de 1.98 IC -2.82 -6.78). Finalmente el metaanálisis del gasto urinario incluyó los estudios de Aaser (249), Thomson (257) y Lahav (253), en los que se evaluó a 24, 48 y 72 horas (o al alta) y mostró resultados muy heterogéneos. A 24 horas, 72 horas (o alta) y los resultados totales, no se observaron diferencias significativas entre la estrategia infusión continua contra bolos de furosemida; mientras que a 48 horas, el estudio de Lahav (253) que tenía solo 9 pacientes, mostró un beneficio estadísticamente significativo a favor del grupo de infusión continua.

En cuanto a la dosis a usar, el estudio de Felker y cols. (252) comparó la estrategia de dosis bajas contra dosis altas. En ese estudio se definió como dosis baja la misma dosis recibida de forma ambulatoria y dosis alta el equivalente a 2.5 veces la dosis oral ambulatoria, administrada por vía intravenosa. Se encontró que los pacientes con dosis altas tenían más probabilidad de cambiar el diurético a vía oral a las 48 horas que los pacientes con dosis bajas (31% contra 17%, p<0.001); de hecho los pacientes con dosis bajas tenían más probabilidad de incrementar la dosis 50% a las 48 horas que los pacientes con dosis altas (24% contra 9%, p=0.003). La dosis media de furosemida fue de 358 mg en el grupo de dosis bajas y 773 mg en el de dosis altas. Se encontró además una tendencia no significativa a mejoría en los síntomas medidos por una escala visual análoga (p=0.06), mayor disminución de la disnea a las 72 horas (p=0.04), mayor disminución de peso a las 72 horas (p=0.01) y mayor diuresis (p=0.001) con las dosis altas, aunque con mayor número de pacientes que aumentaron la creatinina más de 0.3 mg/dl a 72 horas (p=0.04), pero sin diferencias en cuanto al cambio sobre los valores basales totales de creatinina (p=0.21).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

En términos generales la calidad de la evidencia es moderada para los desenlaces de mortalidad a 60 días, rehospitalización a 60 días, disnea a las 72 horas y efectos adversos, porque aunque los estimados puntuales fueron imprecisos los datos provienen de un ensayo clínico bien diseñado (252). La calidad de la evidencia se consideró muy baja para los desenlaces de estancia hospitalaria, gasto urinario y función renal porque los estudios incluidos en los metaanálisis tienen riesgo de sesgos, en algunos casos son inconsistentes y los estimados globales fueron imprecisos (248). *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Los metaanálisis de NICE (248) evaluaron cambios en los valores de creatinina, efectos adversos serios y arritmias. Los resultados del análisis de los estudios de Allen (250), Felker (252) y Thomson (257), no mostraron diferencias significativas a las 72 horas o al alta en cuanto a los cambios en la creatinina basal (diferencia media total 0, IC -0.06-0.06). Felker y cols. (252) evaluaron el número total de pacientes con incremento de creatinina mayor de 0.3 mg/dl a las 72 horas y tampoco encontraron diferencias significativas (RR 0.91 IC 0.56-1.46); mientras que Thomson y cols. (257) evaluaron el número de pacientes con aumento de 0.5 mg/dl de creatinina en un tiempo no especificado, sin encontrar nuevamente diferencias (RR 0.87 IC 0.28-2.66).

El número total de eventos adversos serios a 60 días, se evaluó en el estudio de Felker y cols. (252), definiéndolos como la presencia de infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular, paro cardíaco, taquicardia ventricular, gota, hipercalemia, hipokalemia, hipernatremia, falla renal y falla renal con requerimiento de diálisis. Nuevamente no había diferencias estadísticamente significativas entre el uso de furosemida en bolos o infusión continua (RR 1 IC 0.78-1.29). Además el estudio de Felker y cols. (252) evaluó específicamente la aparición de taquicardia ventricular y nuevo infarto de miocardio a 60 días, sin encontrar diferencias.

Balance entre beneficios y daños

Evidencia de moderada calidad demuestra que no hay diferencias en cuanto a los desenlaces clínicamente importantes entre la administración de furosemida por vía intravenosa bien sea en bolos o

en infusión continua, en pacientes con falla cardíaca descompensada. Aunque se podrían usar ambas estrategias, desde el punto de vista práctico, se debe considerar que el uso de la infusión continua requiere más equipos, como la bomba de infusión y posiblemente personal entrenado, mientras que el uso de bolos intravenosos puede ser más fácil de implementar.

Por otro lado, las dosis altas de furosemida intravenosa (2.5 veces la dosis ambulatoria que venía recibiendo el paciente), podrían ser la estrategia inicial a elegir, dado el hecho de lograrse un mayor volumen urinario, mayor pérdida de peso y mejoría de la disnea. Sin embargo, cuando se utilizan dosis altas de diurético se debe estar atento a la función renal, pues si bien la diferencia no fue significativa un mayor número de pacientes con dosis altas elevaron la creatinina con respecto al valor basal.

Costo efectividad

No se encontraron estudios que evaluaran diferencias de costo efectividad entre las estrategias de terapia diurética intravenosa con bolos o con infusión continua.

8. Vasodilatadores en Falla Cardíaca Aguda. Nitroglicerina y nitroprusiato intravenoso

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, la utilización de vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato, serelaxina intravenosa, comparado con placebo y entre ellos, disminuye la disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Recomendación	**10. Vasodilatadores en falla cardíaca aguda: Nitroprusiato**
Débil a favor	Se sugiere la utilización de nitroprusiato en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda sin hipotensión, además del manejo estándar para mejoría de parámetros hemodinámicos.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Recomendación	**11. Vasodilatadores en falla cardíaca aguda: Nitroglicerina**
Débil a favor	Se sugiere la utilización de nitroglicerina en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda sin hipotensión, para mejoría de la disnea.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Puntos de buena práctica	- Vigilancia de signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática. - Se desarrolla tolerancia con infusiones continuas por más de 24 horas.

Introducción

La falla cardíaca aguda o descompensada es un evento clínico complejo asociado con aumento en la morbimortalidad, su manejo es un reto, debido a que el impacto clínico de las estrategias terapéuticas empleadas no es claro, entre ellas los vasodilatadores, ampliamente usados en la práctica clínica por su efecto en reducir el trabajo del ventrículo izquierdo, con lo cual contribuyen a la mejoría de síntomas de disnea y congestión, sin embargo no hay un soporte claro en la evidencia y no están exentos de

eventos adversos como hipotensión con hipoperfusión sistémica y en el caso de los nitratos, cefalea y pérdida de la efectividad con el uso continuo.

Un estudio de cohorte que utilizó emparejamiento por puntaje de propensión (*propensity score*) y análisis instrumental entre pacientes con falla cardíaca aguda que fueron tratados con diurético, vasodilatador (nitroglicerina) e inotrópico, solos o combinados; reportó que la mortalidad en pacientes tratados con monoterapia con diuréticos no es mayor que la de pacientes tratados secuencialmente con nitroglicerina, pero que aquellos tratados con inotrópicos sí tuvieron una mortalidad más alta que los que sólo recibieron diuréticos o vasodilatador (261).

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 195 registros por búsqueda sistemática, se evaluaron 28 resúmenes, de éstos se excluyeron 10 porque no respondían la pregunta planteada y 1 por duplicación. Se seleccionaron para revisión en texto completo 17 artículos y se incluyeron en el análisis 6 publicaciones. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Nitratos
En la revisión sistemática de Cochrane se evaluaron cuatro ensayos clínicos que midieron la eficacia y seguridad de los nitratos (dinitrato de isosorbide y nitroglicerina) en el manejo de falla cardíaca aguda, se incluyeron 634 participantes (262). Dos estudios incluyeron pacientes con falla cardíaca aguda postinfarto de miocardio, otro estudio con pacientes sin infarto agudo de miocardio y el cuarto estudio, incluyó pacientes con y sin síndrome coronario agudo.

El desenlace primario fue mejoría de los síntomas (disnea, fatiga, estado clínico global) y los desenlaces secundarios necesidad de ventilación mecánica, variables hemodinámicas, progresión del infarto de miocardio, eventos adversos, duración de hospitalización, costos y mortalidad.

Dos estudios reportaron mejoría de la disnea, sin embargo los datos no se lograron agrupar por las diferencias en el comparador entre los dos estudios. Basado en un solo estudio, no se encontraron diferencias significativas entre los nitratos (nitroglicerina intravenosa) y los diuréticos para la mejoría de los síntomas, ni en los primeros 30 minutos (modelo de efectos fijos, diferencia de medias de -0.30 IC 95% -0.65-0.05, a los 60 minutos -0.20 IC 95% -0.65-0.25, a las tres horas 0.20 IC 95% -0.27-0.67 y 24 horas 0.00 IC 95% -0.31-0.31). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en los siguientes desenlaces: necesidad de ventilación mecánica, cambios en la presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, ni diferencias consistentes en las variables hemodinámicas como la presión de oclusión de la arteria pulmonar. Se reportaron mayores eventos adversos con nitroglicerina en comparación con placebo (OR 2.29 IC 95% 1.26-4.16), principalmente cefalea y dolor abdominal.

En esta revisión (262) no se encontraron diferencias entre la terapia vasodilatadora con nitratos e intervenciones alternativas (diuréticos, morfina) para la mejoría en los síntomas en el manejo de la falla cardíaca aguda. No se reportó mortalidad asociada al uso de nitratos. Se encontró gran heterogeneidad en los estudios, con baja calidad, alto riesgo de sesgos, por estas limitaciones no es posible determinar claramente el efecto de la intervención y se requieren más estudios.

Nitroprusiato

El estudio de Mullens (263) evaluó la eficacia y seguridad del nitroprusiato de sodio en pacientes con falla cardíaca aguda descompensada y estado de bajo gasto. Los investigadores revisaron las historias de pacientes admitidos a unidades de cuidado intensivo entre los años 2000 y 2005, quienes tuvieran un índice cardíaco ≤ a 2L/min/m^2. Fue un estudio sin asignación aleatoria, los médicos usaron el nitroprusiato con una meta de mantenimiento de la presión arterial media de 65 a 70 mmHg. Los pacientes no tratados con nitroprusiato (n=97) tuvieron presión venosa central más alta que los tratados (n=78) (15 vs. 13 mmHg, p=0.001). Los pacientes tratados mejoraron sus mediciones hemodinámicas y tuvieron menor mortalidad por todas las causas 29% vs. 44% (OR 0.48 IC 95% 0.29 0.80, p=0.005).

Serelaxina

La serelaxina es la relaxina 2 recombinante humana, un péptido hormonal vasoactivo con múltiples efectos biológicos y hemodinámicos que son relevantes en el manejo de la falla cardíaca aguda, e incluyen aumento del gasto cardíaco y flujo renal.

El estudio piloto fase dos Pre-RELAX-AHF (264), evaluó la función renal en pacientes con falla cardíaca aguda. El estudio Pre-RELAX-AHF reclutó 234 pacientes dentro de un periodo de 16 horas de admisión hospitalaria y los asignó aleatoriamente al grupo de relaxin IV por 48 horas o a placebo. El deterioro en la función renal fue definido como un incremento en la creatinina sérica ≥0.3 mg/dL por día. Los investigadores encontraron que en 68 pacientes (30%) la función renal se deterioró, estos pacientes fueron más viejos (73.5±9.4 vs. 69.1±10.6 años, p=0.003) y tenían presión sistólica basal más alta (147.3±19.9 vs. 140.8±16.7 mmHg, p=0.01). En el análisis multivariable, la edad y la creatinina basal más alta fueron predictores independientes de deterioro de la función renal, y este deterioro estuvo asociado a mayor mortalidad a 60 y 180 días (p=0.01 y p=0.003, respectivamente).

El RELAX-AHF (265) fue un ensayo clínico multicéntrico controlado, doble enmascarado, en pacientes con falla cardíaca aguda. El estudio contó con 1.161 pacientes asignados aleatoriamente (serelaxina 581, placebo 580), tratados por 48 horas con serelaxina (30µg/Kg/día) o placebo, y cuyo cuadro inició en las últimas 16 horas. Los desenlaces primarios fueron: cambios en la disnea con escala visual análoga desde el basal hasta el día 5 y mejoría moderada o marcada de la disnea usando una escala (7 niveles) a las 6, 12 y 24 horas. Los desenlaces secundarios fueron supervivencia a los 60 días, muerte cardiovascular o readmisión por falla cardíaca o renal a 60 días. Se consideró la mortalidad a los 180 días como desenlace de seguridad.

Serelaxina mejoró en forma significativa el desenlace primario de disnea desde las 6 horas hasta los 5 días, no hubo diferencias en el segundo desenlace primario ni en la supervivencia a 60 días, ni muerte cardiovascular o readmisión hospitalaria por falla cardíaca o renal. Se encontró 37% de reducción de mortalidad a los 180 días en el grupo de serelaxina (HR 0.63 IC 0.41 0.96, p=0.028). Como explicación a este hallazgo se ha postulado un efecto protector de daño de órgano blanco y mejoría temprana de la congestión sin causar disfunción renal, el cual es un factor pronostico adverso. Hubo diferencias significativas en el descenso de la presión sistólica durante la infusión de serelaxina, 29% comparado con placebo 18%, que requirió ajuste de la dosis sin hipertensión de rebote al descontinuar el medicamento. Más pacientes en el grupo placebo presentaron disfunción renal en forma significativa (p=0.03).

Wang Ts y cols. (226) cuestionaron la muestra del estudio en tanto que sólo representa a 2 de cada 10 pacientes con falla cardíaca en Estados Unidos. Estos investigadores revisaron 196.770 registros de bases de datos de Estados Unidos/Internacionales de pacientes que ingresaron con falla cardíaca aguda descompensada, seleccionaron los que cumplieran con los criterios de ingreso del estudio RELAX-AHF, compararon las características de los pacientes incluidos en el estudio RELAX y los del registro de admisiones y efectuaron un modelo de Cox para determinar la mortalidad de los pacientes hospitalizados. Sólo el 20.7% de los registros de la base de datos de Estados Unidos, y el 16.2% de los registros internacionales, cumplieron los criterios de inclusión del RELAX-AHF, y estos pacientes fueron más viejos, principalmente mujeres, con antecedente más frecuente de hipertensión, fracción de eyección preservada y buena función renal que la totalidad de pacientes registrados. La mortalidad de los pacientes hospitalizados fue más baja en el grupo de pacientes tipo RELAX-AHF que en los que no cumplían criterios para dicho ECA, incluso después del ajuste multivariable el (HR 0.59 IC 95% 0.53-0.66, p<0.0001).

Posterior a este artículo, los investigadores del RELAX-AFH, publicaron un análisis incorporando la comparación entre pacientes con fracción de eyección conservada y reducida. Compararon los resultados entre pacientes con FE ≥50% y <50%. Serelaxina mejoró la disnea hasta el quinto día, medido por escala visual análoga, tanto en pacientes con fracción de eyección reducida como preservada. No hubo diferencias en ninguno de los dos grupos de pacientes en relación con los desenlaces de muerte cardiovascular, hospitalización o falla renal de origen cardíaco al día 60; ni de muerte cardiovascular o por todas las causas al día 180 (267).

En el estudio de Ponikowski y cols. (268) se evalúo el efecto hemodinámico de la serelaxina en infusión 30 µg/kg/día en 20 horas y 4 horas posinfusión. El estudio asignó aleatoriamente a 71 pacientes con falla cardíaca aguda, (Serelaxina 34, placebo 37). Se encontró un rápido efecto caracterizado por reducción de la presión de oclusión de arteria pulmonar y presión arterial pulmonar con reducción concomitante en la resistencia vascular sistémica y periférica, la mayoría de estos cambios ocurren en los 30 minutos iniciales y se mantienen durante el periodo de infusión. El estudio no incluyó desenlaces centrados en el paciente, pero los autores presumen que estos hallazgos están directamente relacionados con la disminución de la disnea.

Serelaxina causó un descenso leve de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica sin ningún efecto adverso serio de intolerabilidad. Aumentó en forma significativa la depuración de creatinina y disminuyó los niveles de NT pro-BNP. Estos efectos son consistentes con los cambios en los síntomas y signos congestivos observados en estudios previos.

Guías de práctica clínica

La guía canadiense (269), elaborada con metodología GRADE, recomienda el uso de vasodilatadores para reducción de la disnea en pacientes hemodinámicamente estables, de tal manera que la presión sistólica sea ≤ a 100mmHg, y califican diferente la evidencia para cada medicamento:

- Nitroglicerina (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)
- Nesiritide (Recomendación débil, calidad de la evidencia alta)
- Nitroprusiato (Recomendación débil, calidad de la evidencia baja).

La recomendación es además sustentada en valores y preferencias de los pacientes, quienes consideran muy importante la mejoría de la disnea y le dan menos valor a la falta de efectividad en la reducción de la hospitalización y la mortalidad.

Mientras que la guía del Reino Unido (270), actualizada en marzo de 2014 con metodología GRADE, no recomienda el uso de nitratos en pacientes con falla cardíaca aguda, porque la calidad de la evidencia es muy baja y porque no impacta la mortalidad ni la hospitalización. Sólo consideraron el desenlace disnea en la intervención con nitroglicerina.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La revisión sistemática de nitroglicerina demuestra que hay diferencias entre los estudios que no permiten la agrupación. El ensayo clínico de serelaxina (RELAX-AHF) cumplió con las características de asignación aleatoria, enmascaramiento y grupo control, aunque es cuestionado en términos de representatividad de pacientes que consultan por falla cardíaca aguda. El estudio de nitroprusiato es observacional y expuesto a diferentes sesgos; la evidencia es indirecta porque no todas las investigaciones evalúan la misma intervención, es consistente en términos de mostrar efectividad en reducción de la disnea, pero no en mortalidad ni estancia hospitalaria. Es imprecisa porque los desenlaces se miden de formas diversas y las intervenciones difieren entre estudios (nitroprusiato, nitroglicerina o serelaxina en diferentes esquemas posológicos). *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

El metaanálisis de nitroglicerina reporta cefalea y dolor abdominal, el estudio de Mullens (263) dice que no se presentaron más efectos adversos en el grupo de nitroprusiato comparado con el grupo de manejo estándar, sin embargo se debe tener presente la posibilidad de desarrollo de hipotensión, especialmente en pacientes depletados de volumen por diuréticos, que obligan a suspender la infusión del medicamento vasodilatador y en algunos casos el inicio de terapia con vasopresor.

Balance entre beneficios y daños

Los beneficios del tratamiento parecen relacionarse con disminución de la disnea, sin que haya impacto en la mortalidad ni la estancia hospitalaria. Los daños no son considerables de acuerdo a los estudios.

Costo efectividad

No se han realizados análisis de costo efectividad con estos medicamentos.

9. Vasopresores en falla cardíaca aguda. Dopamina vs. Norepinefrina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, la utilización de vasopresores como dopamina comparado con norepinefrina disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Recomendación	12. Dopamina vs. norepinefrina en falla cardíaca aguda
Fuerte a favor	Se recomienda en pacientes con falla cardíaca aguda, que requieren vasopresores usar norepinefrina en lugar de dopamina para disminuir la mortalidad y riesgo de arritmias.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Puntos de buena práctica	- Administrar por vena central - La infusión no debe ser administrada por la misma vía para medición de parámetros hemodinámicos.

Introducción

La falla cardíaca aguda en algunos pacientes se presenta con signos de choque como hipotensión con disminución de la perfusión tisular, la cual sin tratamiento puede producir injuria celular irreversible y la muerte. La hipotensión está asociada a disfunción biventricular, hipovolemia y los efectos de la inflamación vascular. Las estrategias terapéuticas incluyen: el uso de vasopresores, la expansión del volumen circulante (cuidadosa en casos de insuficiencia cardíaca), terapia adicional según el fallo multiorgánico producido, junto a la corrección de la etiología primaria. La dopamina ha sido el vasopresor más usado y junto con la norepinefrina son considerados como drogas de primera línea para el manejo del choque. Existe controversia acerca de si hay superioridad de una agente sobre el otro.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 312 artículos, la búsqueda manual 7 artículos. Luego de retirar los duplicados y revisar los títulos y resúmenes, se evaluaron 7 artículos completos, de los cuales se excluyeron 6 porque no respondían la pregunta y finalmente se mantuvo 1 estudio para ser usado para la recomendación. No se encontró evidencia de la efectividad clínica de los vasopresores en comparación con manejo medico estándar. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Un estudio (271) comparó la dopamina (dosis 0,2 mcg/kg minuto titulada hasta 20 mcg/kg minuto) con la norepinefrina (dosis 0.02 mcg/kg minuto titulada hasta 0.19 mxg/kg minuto) en pacientes hospitalizados con choque. Este estudio incluyó 1.679 pacientes, 280 con choque cardiogénico. De los 280 pacientes, 39 presentaron choque cardiogénico posquirúrgico de puentes coronarios y 9 por taponamiento cardíaco. Adicionalmente preespecificaron un subgrupo de pacientes con choque cardiogénico. El desenlace fue mortalidad a los 28 días.

Resultados: No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de mortalidad a los 28 días (52.5% en el grupo de la dopamina y 48.5% en el grupo de norepinefrina; OR con dopamina: 1.17 IC 95% 0.97-1.42, p=0.10). Por subgrupos: en los pacientes con choque cardiogénico (135 grupo dopamina vs. 145 grupo de norepinefrina) la mortalidad fue más baja en el grupo de norepinefrina (p=0.03). No hubo diferencias significativas en los pacientes con choque séptico o hipovolémico en la mortalidad entre las dos terapias.

Otro estudio, una revisión sistemática de Cochrane publicada en el 2011 de Havel y cols. (272), tuvo como objetivo primario evaluar si un vasopresor en particular reducía la mortalidad. Se incluyeron 23 ensayos clínicos controlados, 3.212 pacientes con 1.629 muertes analizadas. Seis diferentes vasopresores (norepinefrina, dopamina, epinefrina, fenilefrina, vasopresina y terlipresina) solos o en combinación (norepinefrina con dobutamina o dopexamina) y fueron estudiados en 11 diferentes comparaciones. Se incluyeron pacientes adultos y pediátricos. No se encontraron diferencias en la mortalidad al comparar diferentes vasopresores o combinaciones. La principal comparación fue entre dopamina y norepinefrina con 1.400 pacientes en 6 estudios, mostrando equivalencia (RR 0.95 IC 95% 0.87-1.03). Se observaron más arritmias en pacientes tratados con dopamina en comparación con norepinefrina. No se encontró evidencia que soporte la superioridad de un vasopresor sobre otro. Adicionalmente, tres estudios compararon el manejo combinado de bajas dosis de furosemida con bajas dosis de dopamina (efecto renal), versus altas dosis de furosemida (273-275), sin diferencias en desenlaces clínicamente relevantes. En estos estudios las dosis de dopamina fueron bajas por su efecto renal más que por el efecto vasopresor.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

El ensayo clínico De Baker y cols. (271) de 2010, con adecuada asignación aleatoria de los pacientes a los dos grupos de tratamiento así como un adecuado enmascaramiento en todos los niveles que fueron necesarios. La población de pacientes en ambos grupos fue similar desde el comienzo y puede decirse que quedaron aceptablemente balanceados, incluso el tratamiento adicional que recibieron fue similar. Además puede decirse que cumplían con los criterios de inclusión y el desenlace de choque cardiogénico. Si bien estos criterios fueron algo laxos, lo anterior indica que esto no influyó negativamente. Hicieron análisis por intención de tratar, el seguimiento fue adecuado y con pocas pérdidas, para el desenlace de interés, mortalidad a los 28 días, aun contaban con el 99% de pacientes. No se reportaron violaciones al protocolo.

Respecto de las limitaciones de este estudio, se señala la diferencia entre los grupos en el uso de vasopresores no incluidos en el estudio, incluyendo el uso antes de su inclusión. El uso de norepinefrina (uno de los fármacos del estudio) como terapia de rescate también se observó como una pérdida de validez potencial. Sin embargo, la importancia de esto no está clara. Por otro lado en las comparaciones de las curvas de supervivencia no reportaron el estimador puntual adecuado y finalmente los intervalos de confianza fueron imprecisos, por lo que se le disminuye un grado en la evaluación de la calidad y se califica como de calidad moderada.

Sin embargo, el anterior estudio fue incluido en el metaanálisis de Havel y cols. (272) publicado por Cochrane en 2011, el cual tuvo una adecuada conducción, incluyendo 23 estudios que evaluaban

comparaciones entre dopamina y norepinefrina para mortalidad y producción de arritmias. La búsqueda documentada fue sistemática y diez estudios fueron calificados con bajo riesgo de sesgos, solo cuatro estudios cumplían con todos los requisitos. Los resultados para el desenlace principal (mortalidad) no fueron concluyentes y el resultado global fue impreciso, además tuvo alta heterogeneidad. No obstante, se presentaron más arritmias con la dopamina y esto fue significativo y sin aparente heterogeneidad.

Se considera un estudio de buena conducción metodológica y solo se le baja un grado por la imprecisión para el desenlace primario, quedando calificada la calidad de la evidencia como moderada. Este es el estudio de referencia para hacer la recomendación ya que refleja lo que realmente se sabe con respecto al uso de vasopresores en pacientes con falla cardíaca aguda descompensada y choque cardiogénico secundario. Los estudios adicionales mencionados, realmente fueron diseñados para estudiar el efecto de la furosemida, así que no responden la pregunta. *Ver Anexo 6. Tablas de evidencia y anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Eventos adversos

En el estudio de De Backer (271) 309 pacientes (18.4%) presentaron arritmias, la más común fue fibrilación auricular que ocurrió en 266 pacientes (86.1%). Las arritmias fueron más frecuentes en el grupo de dopamina que en el grupo de norepinefrina (207 eventos [24.1%] vs. 102 eventos [12.4%], p<0.001). El droga de estudio fue suspendida en 65 pacientes por arritmias severas, 52 pacientes (6.1%) en el grupo de dopamina y 13 pacientes (1.6%) en el grupo de norepinefrina.

Balance entre beneficios y daños

La evidencia no demuestra beneficio de la dopamina sobre la norepinefrina en pacientes con choque. Sin embargo en pacientes con choque cardiogénico la norepinefrina demostró beneficio en reducción de mortalidad y menos arritmias en comparación con la dopamina. El uso de vasopresores es apropiado en pacientes con hipotensión e hipoperfusión que amenaza la vida, con el objetivo de mejorar al paciente y administrar terapias enfocadas a la causa. La norepinefrina demostró en este grupo de pacientes con choque cardiogénico, beneficio en la mortalidad y menos efectos adversos.

Costo efectividad

No se encontraron estudios de costo efectividad que evalúen la intervención de interés.

10. Inotrópicos en falla cardíaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad intrahospitalaria y mejora la calidad de vida a seis meses?

Recomendación	**13. Inotrópicos en falla cardíaca aguda uso rutinario**
Fuerte en contra	No se recomienda el uso rutinario de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca aguda para disminuir la mortalidad o la estancia hospitalaria.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Recomendación	**14. Inotrópicos en falla cardíaca aguda**
Débil a favor	Se sugiere el uso de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca descompensada y signos de hipoperfusión, hipotensión, acidosis metabólica o choque y con causas potencialmente reversibles de la descompensación para mejorar las variables hemodinámicas; mientras se brindan otras terapias que permitan la recuperación del paciente.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Puntos de buena práctica	- Vigilar signos vitales para detectar hipotensión y taquicardia inducida por el uso de inodilatadores. - Considerar la no utilización del bolo inicial si se utiliza milrinone o levosimendán en pacientes con presión arterial sistólica < 90 mmHg. - No utilizar milrinone en falla cardíaca aguda secundaria a cardiopatía de etiología isquémica. - Vigilancia continua de ritmo cardíaco por el aumento de la frecuencia de arritmias con su uso. - Considerar uso de catéter en arteria pulmonar

Introducción

La reducción de la contractilidad cardíaca es un componente principal en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda (276). Los pacientes pueden presentar hipotensión e hipoperfusión y los objetivos primordiales de la terapia son el alivio rápido de los síntomas, como la disnea, mediante la resolución de la congestión y el mantenimiento de la perfusión tisular. En este escenario los inotrópicos, que aumentan la fuerza de la contracción miocárdica, pueden ser útiles como terapia de sostenimiento. Sin embargo, el uso de estos medicamentos es controversial porque si bien son eficaces en mejorar los síntomas y el estado hemodinámico, pueden llevar a desenlaces clínicos adversos (277).

Los inotrópicos disponibles en Colombia son dobutamina, levosimendán y milrinone. La dobutamina es una catecolamina sintética con una fuerte afinidad por los receptores adrenérgicos β1 y β2 y acción estimulante sobre el receptor α1. Como resultado de la interacción con los receptores adrenérgicos la dobutamina induce un efecto inotrópico positivo, aumenta la frecuencia cardíaca y produce vasodilatación leve. El levosimendán por su parte, aumenta la sensibilidad de la troponina C al calcio intracelular, favoreciendo la unión entre la actina y la miosina con lo que mejora la contractilidad

del corazón sin aumentar la concentración intracelular de calcio. El levosimendán también induce vasodilatación periférica por apertura de los canales de potasio dependientes de adenosín trifosfato (ATP) en el músculo liso. Finalmente, el milrinone actúa inhibiendo la fosfodiesterasa 3, con lo que disminuye la degradación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc). La acumulación de AMPc aumenta la concentración intracitoplasmática de calcio con el subsecuente incremento de la contractilidad miocárdica, en el tejido vascular la acumulación del AMPc favorece la vasodilatación arterial (278).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 593 referencias y la búsqueda manual en los estudios referenciados en las guías del *American College of Cardiology* (ACC) / *American Heart Association* (AHA) del 2013, de la guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2012, y las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) 2014, donde se encontraron dos referencias adicionales que no aparecían en la búsqueda sistemática. Además en las referencias de los artículos de revisión se identificaron otras 18 referencias. Después de la revisión de títulos y resúmenes se identificaron 20 estudios primarios de los diferentes inotrópicos a evaluar; y cuatro revisiones sistemáticas que evaluaban específicamente al levosimendán, que podrían responder la pregunta. Una vez hecha la revisión de los artículos, finalmente se seleccionaron diez publicaciones que evaluaron el uso de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca aguda con los desenlaces de interés de la pregunta (estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria y la calidad de vida); aunque hay que aclarar que dos de las publicaciones describían de forma complementaria los datos disponibles de un estudio no publicado.

Adicionalmente se encontraron otros 15 estudios primarios en los que se describían desenlaces hemodinámicos y neurohormonales, los cuales se incluyeron en el análisis. Algunos estudios incluían tanto los desenlaces de interés de la pregunta como resultados hemodinámicos, por lo que en definitiva se incluyeron 22 estudios primarios.

Se encontraron cuatro revisiones sistemáticas (279-282) sobre el uso de levosimendán en falla cardíaca aguda y una revisión que solamente incluyó pacientes en cirugía cardíaca (283). En todas las revisiones se encontraron limitaciones serias que imposibilitan la obtención de conclusiones válidas. En la publicación de Landoni (279) se incluyó un estudio que posteriormente fue retractado (284) y tanto en esa revisión como en la de Huang (280) se mezclaron estudios en cirugía cardiovascular y falla cardíaca. Las otras dos revisiones sistemáticas (281-282) solamente incluyeron estudios de pacientes en falla cardíaca, pero incluyeron diferentes estudios y en ambas se incluyó el estudio CASINO (285) que como se explica más adelante tiene alto riesgo de sesgos.

Solamente se encontró una revisión sistemática con metaanálisis (286) sobre dobutamina en falla cardíaca, pero incluyó ensayos en los que se estudiaron infusiones prolongadas o periódicas y los resultados del CASINO. Los demás estudios sobre dobutamina en falla cardíaca evaluaron parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos (287-288) o tratamientos ambulatorios de pacientes con falla cardíaca avanzada (289-291).

Se encontraron 2 estudios (192-193) en los que se comparó milrinone contra placebo, un estudio pequeño en el que se comparó milrinone contra dobutamina (294) y en ningún estudio en el que se comparara levosimendán contra milrinone. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Levosimendán contra placebo

Desenlace Mortalidad

El levosimendán ha sido comparado contra placebo en 9 estudios (285, 20-27). Del estudio CASINO (285) (303-304) se conoce poco, pues hasta la fecha no ha sido publicado por completo. Según el resumen presentado en un congreso internacional en el año 2004 (285) en el estudio se asignaron 227 pacientes con falla cardíaca crónica y FEVI <35% a levosimendán (n=75), dobutamina (n=75) o placebo (n=77). En dicho resumen los autores muestran una diferencia a favor de levosimendán para el desenlace compuesto de muerte y rehospitalización a 6 meses (p=0.01). En una publicación posterior (303) se anota que el estudio había sido planeado para reclutar 600 pacientes y fue detenido después de reclutar 299 pacientes por un claro beneficio sobre la mortalidad a favor del levosimendán. Además, mencionan que 8 pacientes se retiraron del estudio y no fueron tenidos en cuenta en los análisis. Sin embargo, en otra publicación (304) se muestran datos de un seguimiento completo y los porcentajes no coinciden con los presentados en la publicación previa (303). Los resultados resumidos de los estudios REVIVE I y II fueron presentados en 2003 (298) y 2006 (299) y apenas hace poco se publicaron los resultados completos en un artículo (305).

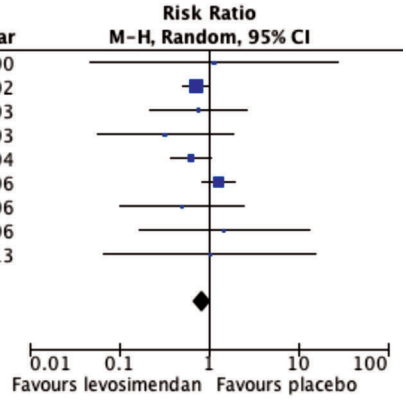
La mayoría de estudios en los que se comparó levosimendán contra placebo se hicieron en pacientes con disfunción sistólica y clase funcional NYHA III y IV. En el estudio de Nieminen (295) se probaron diferentes dosis de levosimendán. En los estudios RUSSLAN (296) y LEAF (302) se incluyeron pacientes con falla cardíaca aguda postinfarto. El estudio de Kivikko (297) fue diseñado para evaluar los efectos del metabolito activo del levosimendán y el REVIVE I (298) para evaluar un novedoso desenlace basado en un conjunto de variables que fue usado en el REVIVE II (299) en una muestra más grande de pacientes.

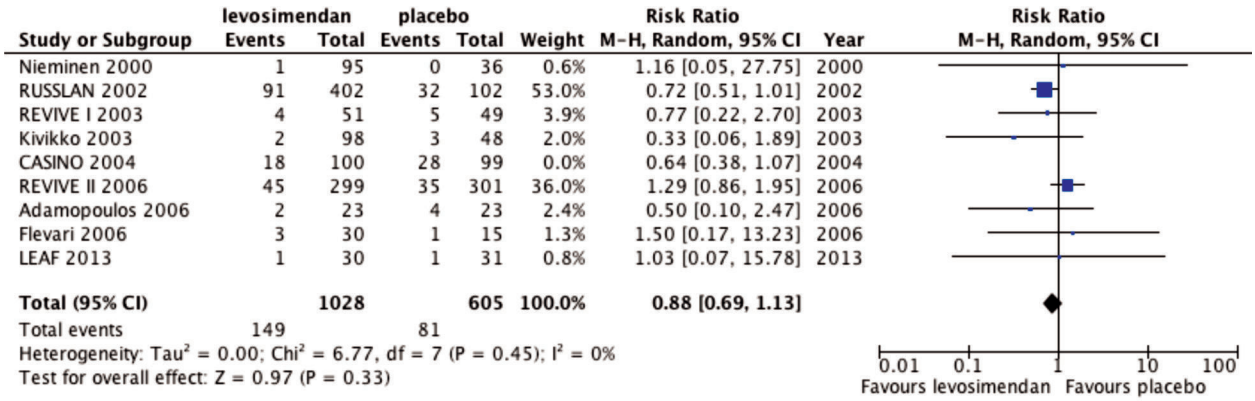
Debido a que en las dos revisiones sistemáticas (281-282) sobre levosimendán en falla cardíaca aguda no incluyeron los mismos estudios el grupo desarrollador de la guía decidió actualizar los metaanálisis para responder la pregunta en cuestión y por el alto riesgo de sesgos se excluyó el estudio CASINO (285, 303-304) de todos los análisis, solamente se incluyeron estudios con publicación completa. El metaanálisis de los ocho estudios (295-302) que compararon levosimendán contra placebo demostró una tendencia no significativa a favor del levosimendán (RR 0.83 IC 95% 0.67–1.04) para el desenlace de muerte por todas las causas. Ver gráficas levosimendan vs placebo (primer diagrama de bosque con el estudio CASINO; segundo diagrama sin el estudio CASINO), muerte por todas las causas, efectos aleatorios:

	levosimendan		placebo			Risk Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year
Nieminen 2000	1	95	0	36	0.5%	1.16 [0.05, 27.75]	2000
RUSSLAN 2002	91	402	32	102	43.4%	0.72 [0.51, 1.01]	2002
REVIVE I 2003	4	51	5	49	3.2%	0.77 [0.22, 2.70]	2003
Kivikko 2003	2	98	3	48	1.6%	0.33 [0.06, 1.89]	2003
CASINO 2004	18	100	28	99	18.2%	0.64 [0.38, 1.07]	2004
REVIVE II 2006	45	299	35	301	29.4%	1.29 [0.86, 1.95]	2006
Adamopoulos 2006	2	23	4	23	2.0%	0.50 [0.10, 2.47]	2006
Flevari 2006	3	30	1	15	1.1%	1.50 [0.17, 13.23]	2006
LEAF 2013	1	30	1	31	0.7%	1.03 [0.07, 15.78]	2013
Total (95% CI)		**1128**		**704**	**100.0%**	**0.83 [0.67, 1.04]**	
Total events	167		109				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 8.00$, df = 8 (P = 0.43); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: Z = 1.60 (P = 0.11)





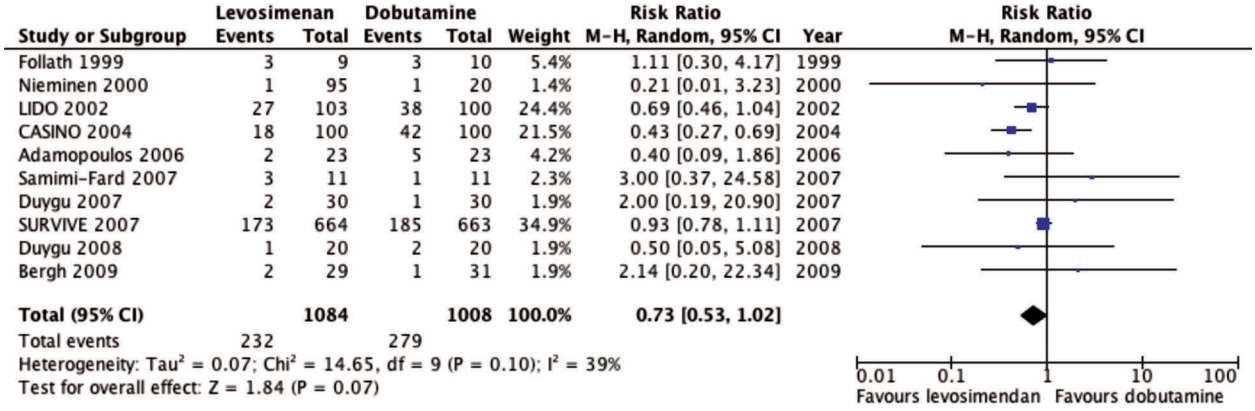
Desenlaces estancia hospitalaria y calidad de vida

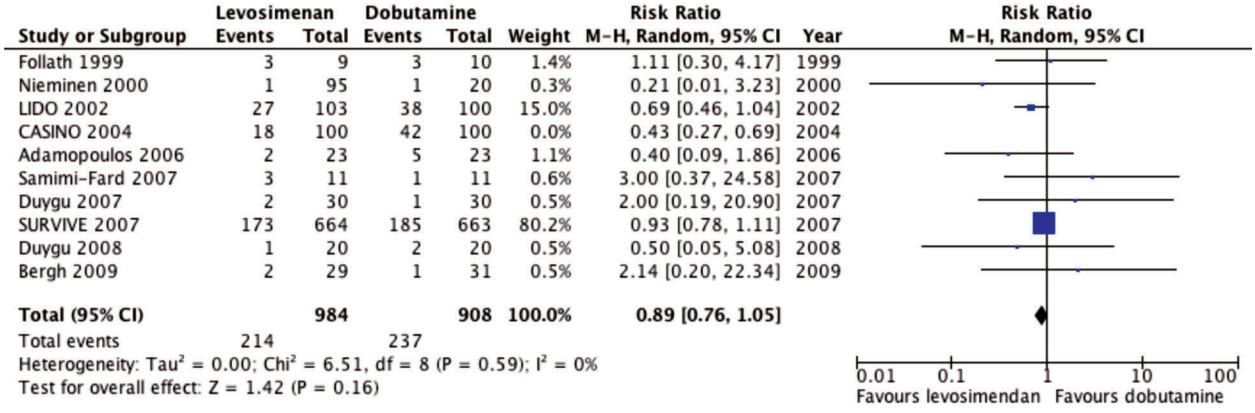
Solo en uno de los 9 estudios en los que comparó levosimendán contra placebo se hace referencia a la estancia hospitalaria. En la publicación de los estudios REVIVE I y II se menciona que en ambos estudios los pacientes del grupo de levosimendán fueron dados de alta más temprano, pero no se presenta más información al respecto (305).

Levosimendán contra dobutamina

Desenlace Mortalidad

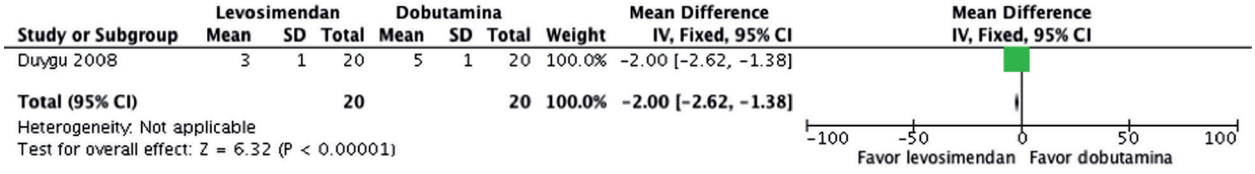
Se encontraron diez estudios (285, 295, 300, 304, 306-312) en los que se comparó levosimendán contra dobutamina en pacientes con falla cardíaca descompensada. En la mayoría se incluyeron pacientes con clase funcional NYHA III y IV y se usaron dosis similares de levosimendán. La dobutamina solamente se administró durante 24 horas, excepto en un estudio pequeño (312) en el que se utilizó por 48 horas. Los estudios más representativos para esta comparación son el LIDO (307) y el SURVIVE (310); en el LIDO se incluyeron 203 pacientes con FEVI <35% y falla cardíaca con bajo gasto. La dosis de levosimendán fue 24 mcg/kg en bolo seguido por infusión a 0.1 mcg/kg/min. El SURVIVE fue hecho con 1.327 pacientes con falla cardíaca aguda con FEVI <30% y necesidad de inotrópicos definida por respuesta insuficiente a diuréticos y/o vasodilatadores, la dosis de levosimendán fue un bolo de 12 mcg/kg seguido por infusión a 0.1 mcg/kg/min por 50 minutos y luego a 0.2 mcg/kg/min. En ambos estudios se inició dobutamina a 5 mcg/kg/min con doblaje de la dosis a las 2 horas si no había respuesta. En el LIDO se encontró una disminución de la mortalidad en el grupo de levosimendán (HR 0.57 IC 0.34–0.95) (308) pero en el SURVIVE la diferencia no fue significativa (HR 0.91 IC 0.74–1.13) (310) y tampoco se encontraron diferencias en los días con vida por fuera del hospital (310). El metaanálisis de los 10 estudios que compararon levosimendán contra dobutamina (incluyendo los datos del CASINO (304) demostró que el levosimendán disminuye de manera significativa la muerte por todas las causas (OR 0.77 IC 0.63–0.94), pero cuando se excluye el estudio CASINO el resultado deja se ser significativo (OR 0.86 IC 0.69–1.07). Al realizar el metaanálisis utilizando el riesgo relativo los estimativos cambian ligeramente; ver gráficas levosimendan vs dobutamina. Ver gráficas levosimendan vs dobutamina (excluyendo estudio CASINO), muerte por todas las causas, efectos aleatorios:





Desenlaces estancia hospitalaria y calidad de vida

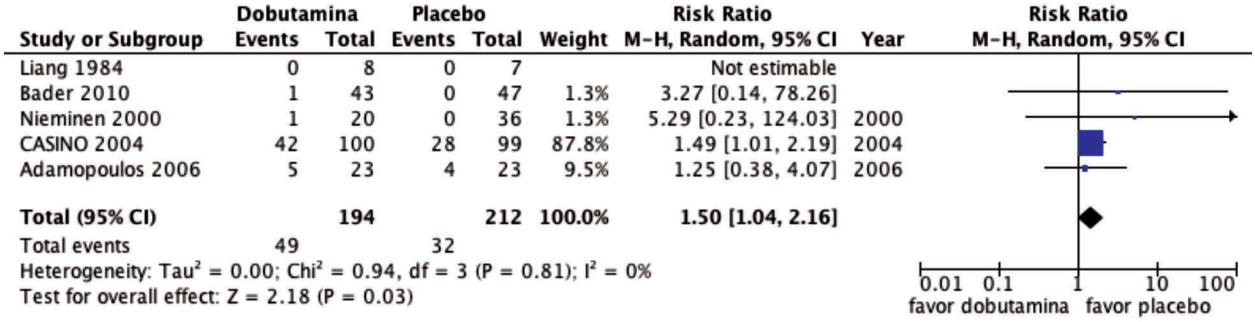
Sólo en uno de los 10 estudios en los que se comparó levosimendán contra dobutamina se evaluó la estancia hospitalaria. En un pequeño estudio abierto, con 40 pacientes, se reportó una duración promedio de hospitalización de 3 ± 1 días en el grupo de levosimendán comparada con 5 ± 1 días en el grupo de dobutamina (311). El metaanálisis de este resultado arrojó una diferencia de medias de -2 (-2.62 a -1.38) días de hospitalización a favor de levosimendán. ver gráfica levosimendan vs dobutamina. días de estancia hospitalaria.

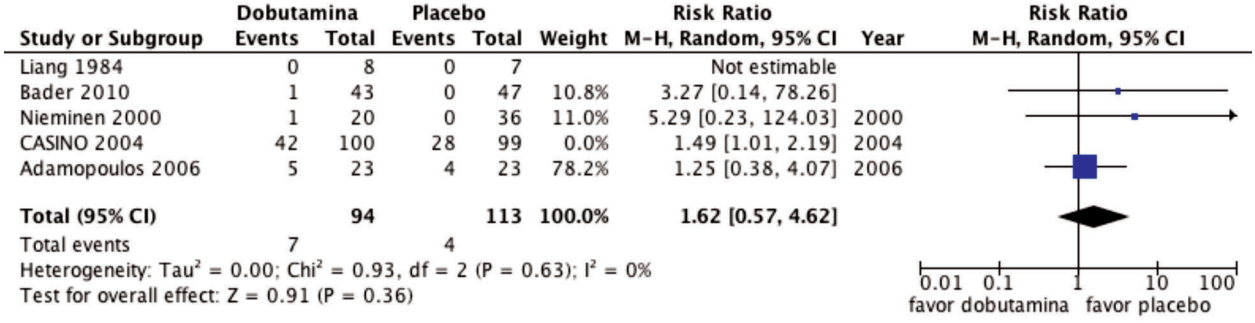


Dobutamina contra placebo

Desenlace mortalidad

La evidencia sobre el uso de dobutamina en falla cardíaca aguda es mínima. Solamente se encontraron 5 estudios pequeños (295, 300, 304, 313-314) en los que se comparó dobutamina contra placebo. Las dosis de dobutamina oscilaron desde 2.5 hasta 25 mcg/kg/min, la mayoría de veces solamente durante 24 horas. Apenas en uno de los estudios (313) la infusión se dejó durante 72 horas y se desconoce la dosis utilizada en el CASINO (303-304). El metaanálisis de los cuatro estudios (295, 300, 313-314), con alto riesgo de sesgos, encontró una tendencia no significativa a favor del placebo (RR 1.62 IC 0.57– 4.62). ver gráfica dobutamina vs placebo (con y sin los datos del estudio CASINO), muerte por todas las causas, efectos aleatorio:





Desenlaces estancia hospitalaria y calidad de vida

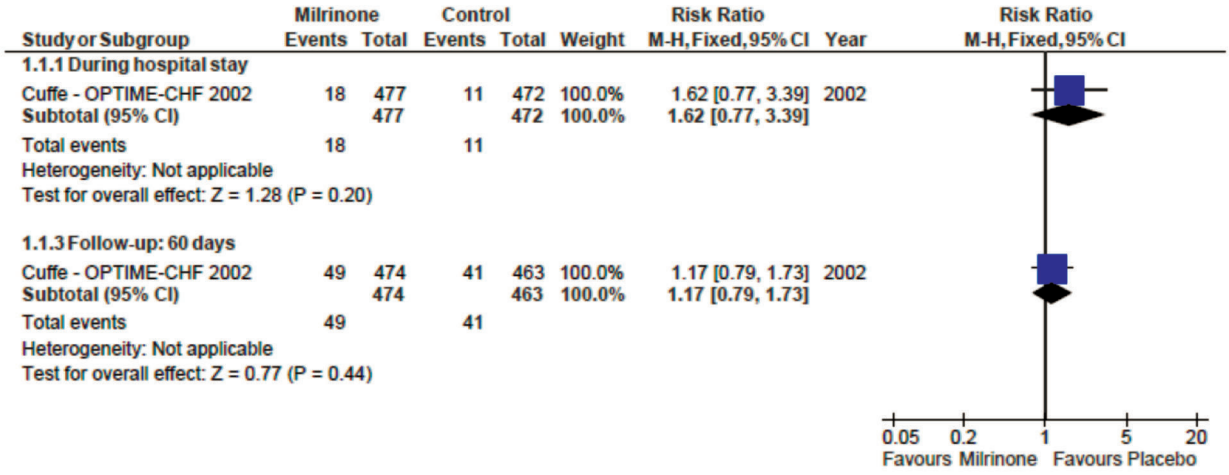
En ninguno de los 5 estudios en los que se comparó dobutamina contra placebo se evaluaron los desenlaces estancia hospitalaria ni calidad de vida.

Milrinone contra placebo

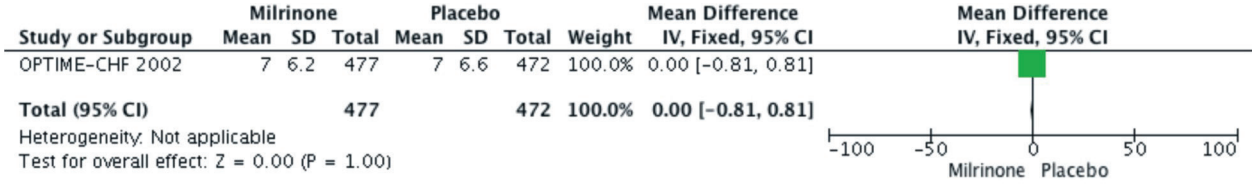
Desenlace mortalidad

Milrinone fue comparado contra placebo en dos estudios (292-293). En un pequeño estudio en 52 pacientes (292) diseñado para evaluar variables hemodinámicas se encontró mejoría de los síntomas a 60 minutos en los pacientes tratados con milrinone. La evidencia clínica más importante de este inotrópico proviene del estudio OPTIME-CHF (293) en el que 949 pacientes con falla cardíaca sistólica descompensada y que no requerían soporte inotrópico (pacientes sin choque, acidosis metabólica ni hipotensión severa) fueron asignados a milrinone o placebo durante 48 horas. No se encontraron

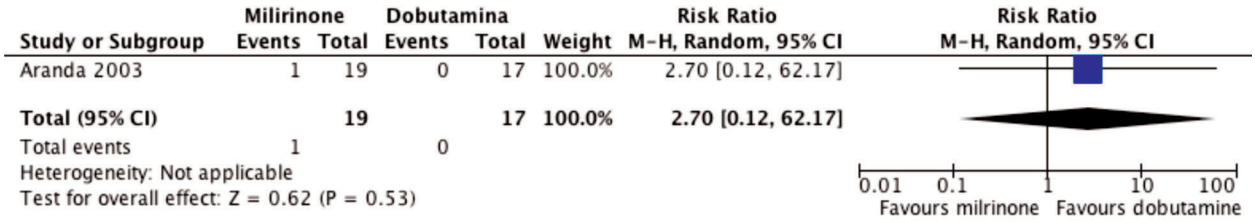
diferencias significativas en los días de hospitalización (6 días con milrinone vs. 7 con placebo, mortalidad hospitalaria ni mortalidad a 60 días). Según los datos del metaanálisis de la Guía de NICE (315) el RR para muerte intrahospitalaria fue 1.62 (IC 95% 0.77–3.39) y a 60 días de 1.17 (IC 95% 0.79–1.73), ambos en contra del milrinone. Un subanálisis del estudio OPTIME-CHF (316) mostró que los pacientes con etiología isquémica de la falla cardíaca tuvieron peores resultados, tanto para el desenlace días de hospitalización como para el combinado de muerte y hospitalización, con un efecto neutral a modestamente benéfico en los pacientes sin cardiopatía isquémica. Ver gráfica milrinone vs placebo, muerte por todas las causas, efecto fijos:



Desenlaces estancia hospitalaria y calidad de vida:
En el estudio OPTIME-CHF se evaluó la duración de la hospitalización inicial sin encontrar diferencias entre el grupo de milrinone y el de placebo: 7.0 ± 6.2 días comparado con 7.0 ± 6.6 días, respectivamente (293). El metaanálisis de estos resultados demuestra que no hay diferencia (diferencia de medias 0 días, IC95% entre -0.81 y 0.81). La calidad de vida no fue evaluada en ninguno de los dos estudios que compararon milrinone contra placebo, ver gráfica milrinone vs placebo. días de estancia hospitalaria:

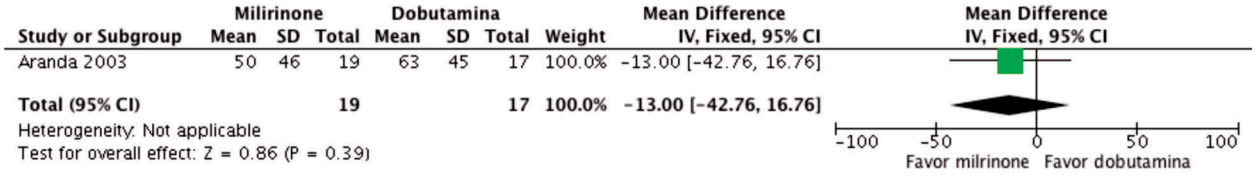


Milrinone contra dobutamina
Desenlace mortalidad
Se encontraron dos estudios que comparan milrinone con dobutamina que no reportaban resultados de mortalidad (317-318). Solamente un estudio (294) con 36 pacientes hospitalizados a la espera de trasplante cardíaco, asignados a milrinone (n=19) y dobutamina (n=17) reportó una muerte en el grupo de milrinone. Ver gráfica milrinone vs dobutamina, muerte por todas las causas, efecto aleatorio:



Desenlaces estancia hospitalaria y calidad de vida

En el estudio de 36 pacientes en lista de espera para trasplante cardiaco se reportó una estancia hospitalaria de 50 ± 46 días en el grupo de milrinone comparado con 63 ± 45 días en el grupo de dobutamina (294). El metaanálisis de estos resultados encontró una diferencia de medias de -13 (-42.8 a 16.8) días, no significativa, a favor de milrinone. La calidad de vida no fue evaluado en ninguno de los estudios. Ver gráfico milrinone vs dobutamina. días de estancia hospitalaria.



Otros desenlaces

Los tres inotrópicos en mención tienen estudios demostrando mejoría en los parámetros hemodinámicos y neurohormonales cuando se comparan con placebo, aunque con resultados variables dependiendo del inotrópico evaluado. Así el levosimendán es el que tiene los resultados hemodinámicos más favorables y consistentes, pues en los estudios en los que se comparó contra placebo y contra dobutamina se encontró un aumento significativo del índice y gasto cardíaco respecto a sus comparadores; el levosimendán también disminuyó más la presión de cuña pulmonar que el placebo y la dobutamina, excepto en el estudio de Kivikko (297) donde comparado contra placebo, el levosimendán conllevó un aumento de ésta variable hemodinámica. El levosimendán también fue superior al placebo y a la dobutamina con respecto a cambios en los péptidos natriuréticos, excepto en los estudios LEAF (302) y el de Follat (302) en los que no hubo diferencias, comparados contra placebo y dobutamina, respectivamente.

Por otro lado, la dobutamina y el milrinone han mostrado resultados hemodinámicos favorables, aunque menos consistentes que el levosimendán. En los estudios contra placebo la dobutamina ha demostrado aumento de índice y gasto cardíaco y disminución de la presión de cuña pulmonar, excepto en el estudio de Adamopoulos (300). El milrinone tiene solo un pequeño estudio donde se comparan sus efectos hemodinámicos contra placebo (315), pues en su estudio más representativo, en el OPTIME-CHF no se evaluaron variables hemodinámicas. Sin embargo, hay estudios de milrinone comparado contra dobutamina que muestran como el aumento en el índice cardíaco es similar con ambos fármacos, aunque en el estudio de Lowes (317), donde los pacientes recibían carvedilol, se necesitaron dosis más altas de dobutamina para lograr dicho efecto hemodinámico.

Con respecto al desenlace estancia hospitalaria, en los estudios REVIVE I y II (296, 302, 305) la estancia fue menor en el grupo de levosimendán pero en ninguno de los dos hubo diferencias significativas en los días fuera del hospital ni la clase funcional NYHA.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

En general, se calificó la calidad de la evidencia para el desenlace muerte por todas las causas como muy baja en las comparaciones de levosimendán contra placebo, levosimendán contra dobutamina y dobutamina contra placebo. Para las tres comparaciones el riesgo de sesgos se calificó como serio porque en varios de los estudios incluidos en los metaanálisis no hubo ocultamiento de la asignación aleatoria, análisis por intención de tratar y en otros no hubo enmascaramiento de la intervención. Para las tres comparaciones el cuerpo de la evidencia se consideró inconsistente por los resultados contradictorios de los diferentes estudios. Para el desenlace muerte por todas las causas en la comparación entre milrinone contra placebo se consideró la evidencia imprecisa y de moderada calidad porque el intervalo de confianza del estimado puntual del estudio OPTIME-HF cruza el punto de no efecto. Para el desenlace estancia hospitalaria la evidencia se consideró de baja calidad para la comparación levosimendán contra dobutamina, de moderada calidad para la comparación milrinone contra placebo y de muy baja calidad para la comparación milrinone contra dobutamina. No se encontraron estudios que evaluaran el desenlace la calidad de vida. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

En el estudio RUSSLAN (296) que comparó diferentes dosis de levosimendán contra placebo no se encontraron diferencias en hipotensión y/o isquemia, aunque sí había una tendencia no significativa a más episodios en el grupo de dosis alta de levosimendán. La taquicardia sinusal también fue más común en dosis más altas de levosimendán, mientras que las arritmias, náuseas y cefalea fueron similares en ambos grupos. Por otro lado en los estudios REVIVE I y II (305) la hipotensión, cefalea, taquicardia ventricular, fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares se presentaron más frecuentemente en el grupo de levosimendán (todos con $p<0.05$). En el estudio LIDO (307) que comparó levosimendán contra dobutamina, se encontró mayor angina/isquemia miocárdica con dobutamina que con levosimendán ($p=0.013$) y también más episodios de alteraciones del ritmo con dobutamina ($p=0.023$) pero sin diferencias por arritmias individuales. No hubo diferencias en los demás efectos adversos evaluados (cefalea, alteraciones gastrointestinales, hipotensión, rubor, entre otros) ni en el total de eventos adversos. En el estudio SURVIVE (310) se reportó mayor deterioro de la falla cardíaca con dobutamina, pero mayor frecuencia de cefalea, hipokalemia y fibrilación auricular con levosimendán.

Con respecto al milrinone, en el estudio de Seino y cols. (292) se encontró un aumento en arritmias ventriculares transitorias en 16% de los pacientes, aunque no mencionaron la comparación contra el grupo placebo; además en el OPTIME-CHF (293) se encontró hipotensión que requería intervención más frecuente, en el grupo de milrinone que en el grupo placebo (10.7% vs. 3.2%, $p<0.01$) y la presencia de arritmias atriales también fue más frecuente con milrinone que con placebo (4.6% vs. 1.5%, $p=0.004$). En dicho estudio no hubo diferencias en infarto del miocardio ni arritmias ventriculares.

Balance entre beneficios y daños

En conjunto la evidencia publicada es de muy baja calidad y no demuestra ningún beneficio sostenido sobre los desenlaces considerados clínicamente importantes con el uso de los inotrópicos milrinone, dobutamina ni levosimendán en pacientes con falla cardíaca aguda. Aunque los estudios son clínicamente heterogéneos y con alto riesgo de sesgos no se observa un efecto consistente de estos medicamentos sobre el placebo. En cambio, si se ha observado una tendencia al daño con un efecto variable sobre la mortalidad, la hipotensión y las arritmias. Sin embargo, los estudios demuestran un efecto favorable de los inotrópicos sobre algunas variables hemodinámicas, especialmente consistente para levosimendán. Estos resultados sugieren que el uso de inotrópicos podría ser más apropiado (aunque sin evidencia clara de ello) en pacientes con signos de hipoperfusión, hipotensión, acidosis metabólica o choque y con causas potencialmente reversibles de la descompensación cardíaca; mientras se brindan otras terapias que permitan la recuperación del paciente.

Con base en los resultados de costo efectividad el grupo desarrollador de la guía recomienda el uso de dobutamina como primera elección en caso de ser necesario un inotrópico y de levosimendán como segunda línea de tratamiento para los casos de no mejoría, intolerancia o contraindicación para la dobutamina. En los metaanálisis levosimendán y milrinone no demostraron ser mejores que dobutamina y en la evaluación económica el levosimendán fue la estrategia dominante sobre milrinone. Aunque el levosimendán es costo efectivo cuando se hace análisis de sensibilidad con el límite inferior del intervalo de confianza estimado en el metaanálisis, hasta la realización de esta revisión no hay evidencia de que este medicamento sea superior ni costo efectivo (ver evaluación económica) cuando se compara contra dobutamina en términos de desenlaces considerados clínicamente significativos.

Costo efectividad

El uso de levosimendan como terapia de soporte inotrópico a pacientes con FCA no es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano cuando se la compara con dobutamina. Debido a la gran incertidumbre existente en algunas variables, la toma de decisiones basada en los resultados de costo efectividad debe ser examinada a la luz de los análisis de sensibilidad realizados.

11. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, que venían recibiendo betabloqueadores su continuación, la modificación de la dosis comparada con su suspensión, disminuye la disnea, la estancia hospitalaria, la tasa de rehospitalización y la mortalidad a 90 días?

Recomendación	15. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda
Fuerte a favor	Se recomienda continuar el tratamiento betabloqueador en pacientes con falla cardíaca crónica que reciben este tipo de medicamentos y presentan una descompensación aguda, a menos que presenten hipotensión, bloqueo AV avanzado o bradicardia.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Puntos de buena práctica	- Vigilancia de signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática y otros efectos adversos. - Considerar la reducción de la dosis o suspensión en caso de hipotensión. - Suspender su utilización en caso de requerir vasopresor en infusión.

Introducción

Aunque hace algunas décadas fueron considerados perjudiciales, actualmente está demostrado que el tratamiento con betabloqueadores reduce la morbilidad y la mortalidad en pacientes con falla cardíaca crónica debida a disfunción sistólica y son considerados fundamentales para el tratamiento de la enfermedad. Así, cada vez más pacientes que consultan por falla cardíaca aguda se encuentran en tratamiento crónico con betabloqueadores (320) y los médicos que los atienden deben tomar una decisión sobre su continuación al momento de la hospitalización. En teoría los betabloqueadores podrían empeorar la descompensación cardíaca debido a su efecto inotrópico negativo. Desafortunadamente no ha sido bien estudiado si el tratamiento betabloqueador debe ser suspendido o no durante un episodio de falla cardíaca descompensada, por lo tanto, es necesaria una recomendación en este sentido.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 435 referencias y también se hizo búsqueda libre y revisión manual de los estudios referenciados en las guías del *American College of Cardiology* (ACC) / *American Heart Association* (AHA) del 2013, de la guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2012, y las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) 2014. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

No se encontraron revisiones sistemáticas que intentaran responder esta pregunta, pero se encontró un ensayo clínico, el estudio B-CONVINCED (321) y varios estudios observacionales (322-326) relacionados.

Tres de los estudios observacionales (322-324) correspondían a subanálisis de ensayos clínicos diseñados con un propósito diferente. El estudio de Gattis y cols. (322) es un subanálisis del estudio

OPTIME-HF (327), un ensayo sobre milrinone en falla cardíaca aguda y el estudio de Butler y cols. (323) es un subanálisis del estudio ESCAPE (328), un ensayo clínico sobre cateterización de arteria pulmonar en pacientes con falla cardíaca. Por tratarse de estudios en poblaciones muy seleccionadas y con poca claridad sobre el uso crónico de los betabloqueadores se decidió no tenerlos en cuenta en este análisis. En la publicación de Metra (324) se analizan los pacientes que recibían betabloqueadores en el estudio COMET (329), un ensayo clínico que probó el uso de carvedilol y metoprolol tartrato en falla cardíaca. En la publicación se observa que durante los episodios de descompensación a muy pocos pacientes se les retiró el betabloqueador y fueron analizados junto con el grupo de disminución de la dosis del medicamento así que tampoco se tuvo en cuenta para este análisis. El estudio de Orso (325) corresponde a una cohorte italiana de pacientes con falla cardíaca en la que se registraron los episodios de descompensación aguda. El uso de betabloqueadores se analiza en cuatro subgrupos: no uso antes ni durante la hospitalización, no uso antes con inicio durante la hospitalización, uso antes con suspensión durante la hospitalización y uso antes con continuación durante la hospitalización. En la publicación no se presenta un análisis en el subgrupo de interés para esta pregunta por lo que se decidió no tenerlo en cuenta. Finalmente solo el ensayo clínico (B-CONVINCED) (321) y un estudio observacional (datos del registro OPTIMIZE-HF) (326) fueron usados para responder la pregunta de la guía.

El B-CONVINCED (320) fue un ensayo clínico de no inferioridad en el que 169 pacientes con FEVI <40% que recibían tratamiento betabloqueador previo fueron asignados a continuar o suspender el betabloqueador al ingreso por una descompensación aguda de la falla cardíaca. Al tercer día se observó mejoría de la disnea y el estado general, evaluada por un médico en forma enmascarada, en 92.8% de los pacientes en el grupo que continuó el betabloqueador comparado con 92.3% en el grupo que lo suspendió. De igual manera, después de 8 días la mejoría fue observada en 95.2% vs. 95.4%. En ambos casos el límite superior del intervalo de confianza estuvo por debajo del punto de no interioridad preestablecido por los investigadores (321). No hubo diferencias en los días promedio de hospitalización, la mortalidad intrahospitalaria ni la necesidad de dobutamina (p=0.2). A los tres meses de seguimiento tampoco se observó diferencia en el número de muertes (p=0.83) ni re-hospitalizaciones (p=0.43). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que recibía betabloqueadores a tres meses de seguimiento fue menor en el grupo de suspensión durante la descompensación (p=0.04) (321). En los análisis publicados no se presentan las estimaciones puntuales para los desenlaces, pero en la guía NICE de falla cardíaca (330) sí lo hacen. Según lo presentado en los anexos de la guía los riesgos estimados al comparar la suspensión contra la continuación de los betabloqueadores son: para muerte a 3 meses RR 0.88 (IC 95% 0.30–2.62), para re-hospitalización por falla cardíaca RR 1.44 (IC 95% 0.81–2.47), para mejoría de la disnea y sentirse bien a ocho días evaluado por un médico RR 0.99 (IC 95% 0.92–1.07) y autoreportado RR 1.01 (IC 95% 0.93–1.09), y la diferencia de medias para días de hospitalización: -1.10 (IC 95% -4.01 a 1.81) (330). Los datos del estudio B-CONVINCED (320) se utilizaron para graduar la calidad de la evidencia con la metodología GRADE.

En la publicación del registro OPTIMIZE-HF (325) se analizaron 2.373 pacientes con falla cardíaca y FEVI <40% susceptibles de tratamiento betabloqueador, de estos 1.350 continuaron el tratamiento durante la hospitalización, 79 lo suspendieron y 303 no recibieron betabloqueadores en ningún momento (326). En el análisis ajustado se encontró que la continuación del tratamiento comparada con la no utilización de betabloqueadores en pacientes susceptibles se asoció con reducción en la mortalidad entre 60 y 90 días después el alta (HR 0.60 IC 95% 0.37-0.99) (326). En la publicación no se presenta la estimación puntual al comparar solo los pacientes que recibían el tratamiento y fue

continuado (n=1350) contra los que fue suspendido (n=79). En la guía NICE (330) se muestra el riesgo instantáneo (*hazard*) de muerte a los 60-90 días de la suspensión vs. continuación del betabloqueador, el cual fue de HR 2.34 (IC 95% 1.2–4.55).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia para el desenlace mortalidad a tres meses fue considerada baja por provenir de un único ensayo clínico (320) con alta tasa de pérdidas (cercana al 13%) y diseñado para demostrar no inferioridad para otro desenlace (disnea y estado general). Para el desenlace rehospitalización por falla cardíaca la evidencia se consideró de moderada calidad por venir del estudio en cuestión. Para los desenlaces estancia hospitalaria y disnea y sensación de bienestar la calidad de la evidencia se consideró moderada por venir del mismo estudio y porque en ese estudio se utilizó una herramienta no validada para medir el desenlace disnea (320). *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No se encontraron estudios que evaluaran los efectos adversos de los betabloqueadores en pacientes que los continúan comparado con los que los suspenden durante una descompensación de falla cardíaca.

Balance entre beneficios y daños

Evidencia de un ensayo clínico de baja calidad mostró frecuencias de mortalidad a tres meses similares entre los pacientes a quienes se les suspende el betabloqueador y los que se les continúa; mientras que un estudio observacional mostró una reducción de la mortalidad a 60-90 días asociada con la continuación del betabloqueador durante la hospitalización. Por tanto, en la actualidad es incierto el efecto sobre la mortalidad de la suspensión o la continuación de los betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca crónica descompensada. Evidencia de calidad moderada demuestra que no hay diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, las tasas de rehospitalización por falla cardíaca y la mejoría de la disnea y sensación de bienestar entre los pacientes que suspenden los betabloqueadores y aquellos que lo continúan durante una descompensación. De manera llamativa en el ensayo clínico analizado se observaron tasas más altas de tratamiento betabloqueador a tres meses en los pacientes que continuaron el medicamento comparado con los que los habían suspendido durante la descompensación (320).

El Grupo Desarrollador de la Guía consideró que hasta la revisión de esta pregunta la evidencia demuestra que la continuación de los betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca descompensada no se asocia con retraso en la mejoría clínica. Considerando el efecto beneficioso del uso crónico de estos medicamentos sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con esta enfermedad se debe recomendar su continuación durante los episodios de descompensación, debido a que esta conducta se asocia con tasas más altas de continuación ambulatoria.

Se aclara que esta recomendación solamente aplica para los pacientes que se encuentran con estabilidad hemodinámica, pues los pacientes con hipotensión o choque fueron excluidos de los estudios analizados. En otros estudios (331-332) se ha evaluado el uso de betabloqueadores en ese tipo de pacientes, pero la evidencia es escasa y ese escenario no fue evaluado en esta pregunta.

Con respecto a la dosis del betabloqueador en los estudios analizados permaneció sin cambiar en la mayoría de pacientes (320, 325) y en otros estudios observacionales se ha observado mayor beneficio cuando se continua con la misma dosis que cuando se disminuye (324).

Costo efectividad

No se encontraron análisis de costo efectividad para esta pregunta en Colombia ni en otros países.

12. Catéter Swan Ganz

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz) comparado con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria a 6 meses?

Recomendación	**16. Catéter Swan Ganz en falla cardíaca aguda**
Fuerte en contra	No se recomienda usar de rutina el catéter de arteria pulmonar en pacientes con falla cardíaca aguda para disminución de mortalidad, estancia hospitalaria ni mejoría de clase funcional.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Recomendación	**17. Catéter Swan Ganz en choque cardiogénico**
Débil a favor	Se sugiere considerar el uso del catéter de arteria pulmonar en pacientes con choque cardiogénico refractario a terapia médica óptima, soporte inotrópico, soporte ventricular o candidatos a trasplante cardíaco.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Puntos de buena práctica	- Solicitar radiografía de tórax posterior a su implantación para determinar posición del catéter y detectar complicaciones. - En caso de acceso fallido en un lado, descartar complicaciones antes de puncionar el lado contralateral. - Evaluar la respuesta de los parámetros hemodinámicos con el uso de inodilatadores solos o combinados. - Evaluar la respuesta de los parámetros hemodinámicos con el uso de dispositivos de asistencia ventricular - Evitar tiempos prolongados de inflado del balón del catéter. - Revisar el acceso vascular frecuentemente para detectar infección.

Introducción

La falla cardíaca aguda o descompensada es un evento clínico complejo asociado con un aumento en la morbimortalidad, su manejo es un reto, debido a que las estrategias terapéuticas empleadas no han demostrado mejorar los desenlaces clínicos y la supervivencia al año después de la hospitalización por falla cardíaca aguda puede ser tan baja como 50%. Existe controversia del uso del catéter de flotación de la arteria pulmonar en pacientes críticos y en particular en el escenario de pacientes con falla cardíaca aguda y su contribución a guiar el manejo médico para reducir mortalidad y disminuir

estancia hospitalaria. El uso rutinario del catéter de arteria pulmonar no ha demostrado beneficio, sin embargo constituye una herramienta valiosa para la monitoria hemodinámica y no una intervención terapéutica como tal y debe ser utilizado en pacientes seleccionados por médicos entrenados para su correcta interpretación y aplicación de los datos al manejo.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 367 artículos, y tres adicionales por la búsqueda manual. Eliminados los duplicados y revisados los títulos y resúmenes, se evaluaron diez artículos completos, de los cuales se excluyeron ocho porque no respondían la pregunta y finalmente se mantuvieron dos estudios para ser usados para la recomendación. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Se encontraron dos ensayos clínicos, el ESCAPE (333) y el estudio PAC-Man (334) ambos publicados en el 2005. Todos los estudios compararon la terapia guiada por la clínica más la información hemodinámica del catéter de arteria pulmonar versus terapia guiada por la clínica.

El estudio ESCAPE (333) incluyó 433 pacientes con falla cardíaca severa sintomática a pesar del manejo médico recomendado con FEVI del 30% o menos. Los pacientes se asignaron en forma aleatoria a terapia guiada por catéter de arteria pulmonar versus terapia guiada por la clínica, con el objetivo de mejorar la congestión (ingurgitación yugular, ortopnea y edemas) y en los pacientes con catéter de arteria pulmonar se incluyeron además mejoría de variables hemodinámicas (presión cuña pulmonar menor de 15 mmHg y presión en la aurícula derecha menor de 8 mmHg). El desenlace primario fue número de días vivos fuera del hospital a los 6 meses, los desenlaces secundarios fueron calidad de vida, capacidad para el ejercicio, cambios ecocardiográficos, y péptidos natriuréticos.

El uso de catéter de arteria pulmonar no afectó el desenlace primario; días vivo a 6 meses en el grupo de catéter de arteria pulmonar fue 133 versus 135 grupo control (HR 1 IC 95% 0.82-1.21, p=0.99), la mortalidad fue similar 43 pacientes versus 38 pacientes (OR 1.26 IC 95% IC 0.78-2.03, p=0.35), ni impacto en la estancia hospitalaria 8.7 versus 8.3 (HR 1.04 95% IC 0.86-1.27 p=0.67).

Los eventos adversos fueron más comunes en el grupo de catéter de arteria pulmonar 21.9% (n=47) vs. 11.5% (n=25) (p=0.04). Estos eventos fueron infección, sangrado, hemorragia pulmonar/infarto pulmonar y taquicardia ventricular. No se presentaron muertes hospitalarias atribuidas al uso de catéter de arteria pulmonar. La mejoría en calidad de vida fue similar en ambos grupos a los 6 meses y no se observaron diferencias en los niveles de péptidos natriuréticos.

El estudio ESCAPE (333) excluyó pacientes con uso de inotrópicos previos para disminuir el riesgo de cruzamiento entre los grupos, por lo cual sus resultados no se pueden extrapolar a pacientes con choque cardiogénico dependientes de manejo inotrópico o de asistencia ventricular, ni a pacientes que requieren cateterismo derecho para ser considerados para trasplante cardíaco.

El registro ATTEND (337) evalúo el impacto del uso catéter de arteria pulmonar en una cohorte de 4.842 pacientes con falla cardíaca aguda con hipotensión que recibieron inotrópicos, de los cuáles 813 pacientes (16.8%) fueron manejados con catéter de arteria pulmonar, 502 de ellos se compararon con

un grupo control de 502 pacientes y se observó menor mortalidad en los pacientes con manejo guiado por el catéter (HR 0.3 IC 95% 0.13-0.7, p=0.006). La terapia guiada con el catéter redujo la mortalidad por todas las causas en pacientes hipotensos con presión sistólica menor de 100 mmHg (HR 0.09 IC 95% 0.01–0.70, p=0.021) o manejo inotrópico (HR 0.22 IC 95% 0.08–0.57, p=0.002).

La guía NICE (338) de falla cardíaca aguda publicada en el 2014 no recomienda de rutina el uso del catéter de arteria pulmonar, sin embargo reconocen que cierto grupo de pacientes se pueden beneficiar de monitoreo invasivo, como aquellos que requieren soporte ventricular o trasplante cardíaco.

El estudio PAC-Man (334) incluyó 1.041 pacientes en unidades de cuidado intensivo, 11% con falla cardíaca descompensada. Los pacientes fueron asignados a manejo con y sin catéter de arteria pulmonar. No se observaron diferencias en la mortalidad entre los pacientes manejados guiados por catéter de arteria pulmonar y los pacientes con manejo guiado por la clínica 68% vs. 66% (HR 1.09 IC 95% 0.94–1.27, p=0.39). Se reportaron complicaciones asociadas a la inserción del catéter de arteria pulmonar en 46 de 486 (10%) de pacientes, ninguna fatal. La complicación más frecuente fue hematoma 4%, arritmias 3% y una de ellas paro cardíaco. Otras complicaciones fueron neumotórax en dos pacientes y hemotórax en un paciente.

Se encontraron además dos metaanálisis que evaluaron el impacto del catéter de arteria pulmonar en pacientes críticos. El metaanálisis de Shah (335) de 2005, incluyó 11 ensayos clínicos controlados con 5.051 pacientes en cuidado intensivo en posoperatorio, falla cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria y sepsis. Evaluaron el impacto en mortalidad, días de hospitalización y uso de inotrópicos y vasodilatadores. El uso de catéter de arteria pulmonar tuvo un efecto neutro, no mostró beneficio en reducción de mortalidad ni días de hospitalización. Los autores concluyen que el catéter de arteria pulmonar no se debe usar de rutina en pacientes críticos en UCI incluyendo pacientes con falla cardíaca, a menos que sirva de guía para implementar terapias que impacten la evolución clínica.

El metaanálisis de Cochrane (336) comparó el manejo de pacientes críticos con o sin catéter de arteria pulmonar. Incluyeron 13 estudios (5.686 pacientes) entre los que se encuentran los estudios del metaanálisis de 2005. Su gran conclusión fue que el catéter de arteria pulmonar es una herramienta diagnóstica y de monitoreo hemodinámico no una intervención terapéutica. Su uso no cambia la mortalidad (RR 1.02 IC 95% 0.96-1.09).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

El estudio ESCAPE (333) es un ensayo clínico con asignación aleatoria pero no fue enmascarado ni para pacientes ni para los médicos. Esto conllevó alta heterogeneidad en la administración de medicamentos en cuanto a clase, número, dosis y tiempo. También pudo haber generado limitaciones en la medición del desenlace en cuanto a método, sistematicidad y estandarización. La población fue más enferma de lo habitual y esto pudo también influir en el manejo considerado estándar. Además en tamaño de muestra es relativamente pequeño. Para los desenlaces secundarios no reportaron estimaciones puntuales, gráficamente es posible observar que hay una tendencia hacia el efecto a favor pero no es estadísticamente significativo.

No hicieron análisis de subgrupo, no lo habían pre-especificado y esto limitó la utilidad de datos en variables hemodinámicas que mostraron alguna mejoría relacionada con el tipo de centro de atención

de los pacientes: alta complejidad. Sin embargo, algunas mediciones como la presión arterial pulmonar y la presión en aurícula derecha mostraron resultados relevantes. Por lo demás fue un estudio bien diseñado, con análisis por intención de tratar y manejo explícito de las pérdidas de seguimiento.

A la luz de sus resultados, aporta alguna información útil en cuanto a que parece poder usarse en pacientes que no respondieron a manejo médico óptimo y cuyo potencial de cambio en este podría verse influido por el monitoreo más estricto mediante las variables obtenidas con este catéter.

El estudio PAC-Man (334) presenta riesgo alto de sesgos ya que fue un estudio abierto, invitación generalizada a participar, escasos criterios de inclusión y exclusión lo cual permitió una población muy heterogénea, además no fue exclusivamente con pacientes con falla cardíaca por lo que su calidad es baja y no se tuvo en cuenta. Sin embargo, este estudio arroja alguna directriz en cuanto a la utilidad del monitoreo y toma de decisiones frente a parámetros hemodinámicos. Ya que fue en lo único que mostró algún beneficio, si bien, los pacientes con tales alteraciones, recibieron más tratamiento con inotrópicos.

El metaanálisis de 2005 no fue concluyente y se ve subsumido por el metaanálisis de Cochrane (336), el cual a su vez tiene como desventaja el tipo de población dados los estudios incluidos. Esto genera alta heterogeneidad clínica y limita notoriamente la posibilidad de extrapolación al tipo de paciente objeto de la presente guía. Por ello el estudio que será tenido en cuenta será el ESCAPE (333). *Ver Anexo 6. Tablas de evidencia y anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

El estudio ESCAPE evaluó los eventos adversos y reportó al menos un evento adverso en el 21.9% de los pacientes versus 11% grupo control. Se reportó un evento de infarto de miocardio y un evento cerebrovascular. No hubo diferencias en la frecuencia de disfunción renal. La infección local se reportó en el 1.8% de los pacientes del grupo de catéter de arteria pulmonar, sangrado en el 0.9% y taquicardia ventricular en un paciente 0.45%. No se presentó ninguna muerte atribuida al catéter de arteria pulmonar

En el estudio PAC-Man (334) la isquemia, el choque cardiogénico y el paro cardíaco fue más frecuente en el grupo de catéter de arteria pulmonar sin diferencias significativas. Se reportaron complicaciones asociadas a la inserción del catéter de arteria pulmonar en 46 de 486 (10%) de pacientes, ninguna fatal. La complicación más frecuente fue hematoma 4%, arritmias 3%, una de ellas asociada a paro cardíaco. Otras complicaciones fueron neumotórax en 2 pacientes y hemotórax en un paciente. La infección fue igual en ambos grupos.

Balance entre beneficios y daños

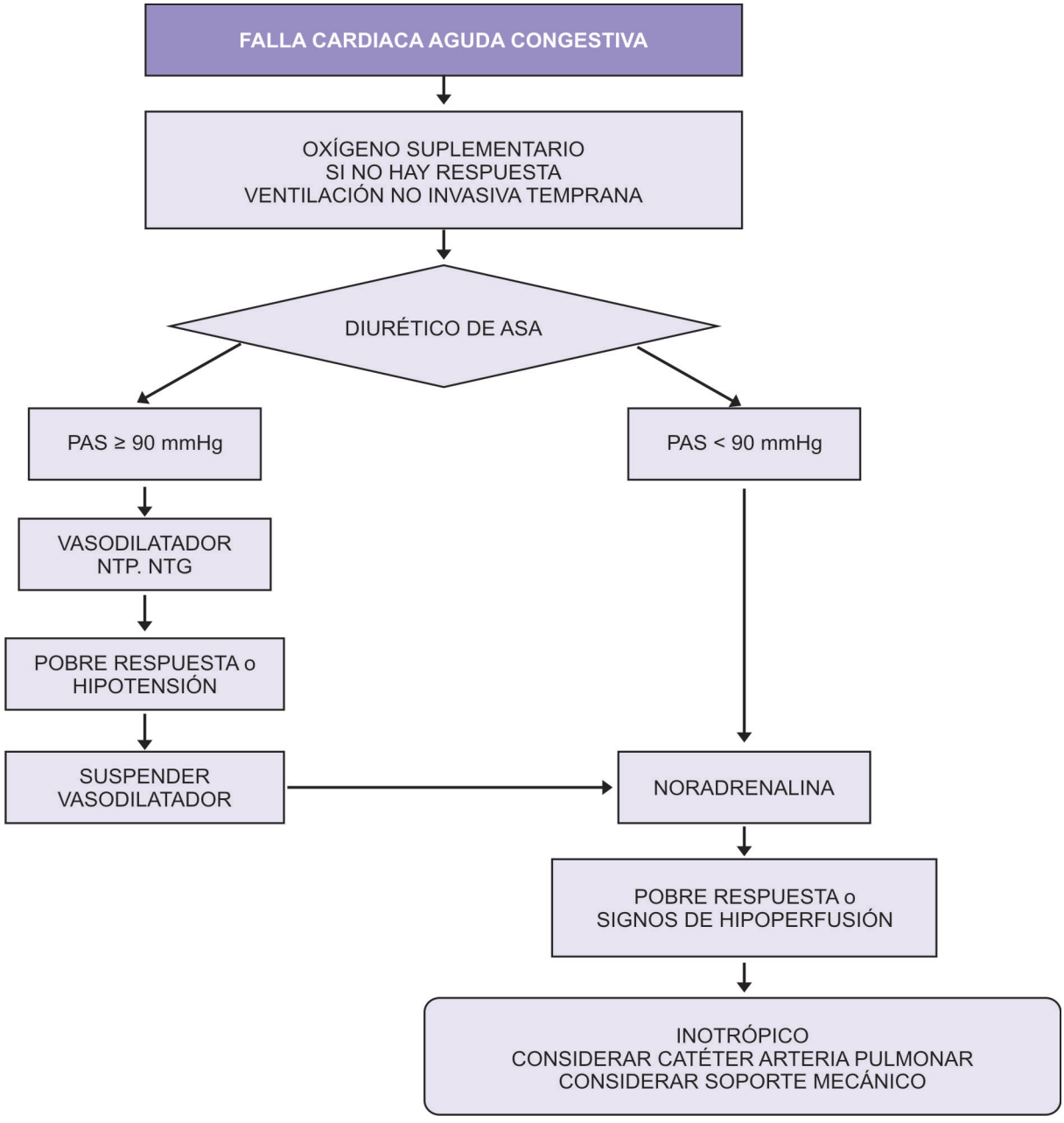
El uso rutinario del catéter de arteria pulmonar en pacientes con falla cardíaca no ha demostrado disminuir mortalidad ni estancia hospitalaria, tampoco ha podido ser demostrado el impacto en calidad de vida o funcionalidad y se han reportado eventos adversos importantes asociados a su uso, dependientes de la experiencia del operador.

Teniendo en cuenta que es una herramienta diagnóstica y de monitoreo y no una intervención *per se,* no debe recomendarse para uso de rutina en pacientes con falla cardíaca (recomendación en contra); máxime que la calidad de la evidencia es moderada y aún hay mucha incertidumbre acerca de los potenciales beneficios.

Costo efectividad

En el metaanálisis de Cochrane (336) se encontraron cuatro estudios en Estado Unidos que reportaron costos. Dos de estos estudios no encontraron diferencias significativas en costos, diferencia promedio 900 dólares (IC 95% -2620 -4420, p=0.62).

Figura 2. Manejo falla cardiaca aguda congestiva



Falla Cardíaca Crónica Estadio B

Introducción

Clásicamente se ha definido la falla cardíaca como un síndrome clínico, sin embargo la detección temprana de pacientes en alto riesgo de desarrollarla y de aquellos con disfunción ventricular asintomática, que por definición no cumplen criterios, se ha convertido en estrategia eficaz de tratamiento, por lo que han sido incluidos en la clasificación y en las guías de práctica clínica. Múltiples factores se han asociado al desarrollo de disfunción ventricular, sin embargo sólo algunos de ellos han demostrado asociación consistente; los predictores más importantes son la presencia de enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, edad avanzada, hipertensión arterial, tabaquismo, sexo masculino, índice de masa corporal elevado, presencia de fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, y enfermedad valvular (339).

En pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio hasta el 40% desarrollan disfunción ventricular izquierda con o sin síntomas, con morbilidad y mortalidad asociada, similar en los dos grupos (340). El 3.6% de los pacientes con hipertensión arterial esencial pueden desarrollar disfunción ventricular asintomática en el seguimiento a 17 años, lo que se correlaciona con la prevalencia de falla cardíaca en ese grupo (341). Teniendo en cuenta que algunas estrategias cambian el pronóstico de los pacientes con falla cardíaca en estadio B, es importante la detección temprana en pacientes de alto riesgo (ver recomendación en sección de diagnóstico) y por ende la instauración de tratamiento precoz.

13. ARA II / IECAS

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de ARA II/IECAS comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardíaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación	**18. ARA II / IECAS en falla cardíaca**
Fuerte a Favor	Se recomienda el uso de Inhibidores de la ECA en pacientes con falla cardíaca estadío B para disminuir la progresión de la falla cardíaca. Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Recomendación	**19. ARA II / IECAS en postinfarto**
Fuerte a Favor	Se recomienda el uso de inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes postinfarto con disfunción ventricular asintomática para disminuir la progresión de la falla cardíaca. Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

Introducción

La excesiva activación del sistema renina-angiotensina aldosterona genera un aumento en la producción de angiotensina I que a su vez se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la angiotensina II es un potente vasoconstrictor que estimula la secreción de aldosterona que a su vez causa retención de sodio y agua (342) La angiotensina II y la aldosterona tienen además otros efectos deletéreos en el sistema cardiovascular como la activación simpática, la disminución en la producción de óxido nítrico y el aumento en la formación de colágeno que generan

remodelación miocárdica, deterioro en la función contráctil y progresión de la falla cardíaca (343-344). Por esta razón el desarrollo de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (I-ECAS) y los inhibidores del receptor de angiotensina II (ARA II) se han convertido en uno de los blancos terapéuticos fundamentales en el tratamiento de la falla cardíaca. En la actualidad existen múltiples estudios reportados en la literatura con estos dos grupos farmacológicos, comparados vs. placebo o en combinación, por esta razón es prioritario establecer a la luz de la evidencia cuales son las indicaciones para su uso en los pacientes con falla cardíaca.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática se restringió a ensayos clínicos controlados, de asignación aleatoria y a metaanálisis, recuperó 41 estudios de los cuales se excluyeron 13 referencias porque no contestaban la pregunta, 24 porque existía mejor evidencia disponible, 2 porque existía evidencia más reciente. Finalmente se analizaron 2 metaanálisis y se seleccionó el metaanálisis de Heran (345) de 2012 que evaluó la seguridad y eficacia de los I-ECAS, ARA II vs. placebo y en combinación en los pacientes con falla cardíaca. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina vs. Placebo

La utilidad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han sido evaluados en varios escenarios clínicos: en pacientes con disfunción ventricular postinfarto y ante la presencia de síntomas de falla cardíaca (347). Los estudios que han incluido un seguimiento a largo plazo para evaluar el beneficio en la mortalidad y las hospitalizaciones por falla cardíaca son: SAVE (347), AIRE (348), TRACE (349), SOLVD TREATMENT (350) Y SOLVD PREVENTION (351).

El estudio SAVE (347) con población de 2.231 pacientes postinfarto agudo de miocardio, con FEVI ≤40%, comparó la administración de captopril vs. placebo, se realizó un seguimiento a 42 meses y se encontró reducción del 21% en la mortalidad por causas cardiovasculares (IC 95% 5-35%, p=0.014) y una menor progresión a falla cardíaca (RR 0.64 IC 95% 0.42-0.96, p=0.032) (6)

El estudio AIRE (348) evaluó la utilidad de ramipril en pacientes postinfarto agudo de miocardio, con síntomas de falla cardíaca. Luego de un seguimiento de 15 meses el estudio encontró que la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor en el grupo de pacientes asignados a ramipril, con reducción del riesgo del 27% (IC 95%11% - 40%, p=0.002), este beneficio ocurrió a partir de los 30 días de seguimiento y persistió en el tiempo.

El estudio TRACE (349) incluyó una población con disfunción ventricular severa, definida como FE <35% y comparó la administración de trandolapril vs. placebo, este estudio ha reportado el seguimiento a 12 años de la población en la cual se demostró disminución de la mortalidad por todas las causas (RR 0.89 IC 95% 0.80–0.99, p=0.003), las hospitalizaciones por todas las causas (RR 0.92 IC 95% 0.88-0.96, p=0.001) y las hospitalizaciones por falla cardíaca descompensada (RR 0.85 IC 95% 0.77–0.93, p=0.001).

Los investigadores del estudio SOLVD evaluaron la población de pacientes con FE <35% y que recibían la terapia médica estándar para la falla cardíaca que en ese momento histórico correspondía a la administración de diuréticos y digitálicos. El estudio comparó la administración de enalapril vs. placebo

y evaluó dos poblaciones: los pacientes con disfunción ventricular asintomática que se incluyeron en el estudio SOLVD PREVENTION (351) y los pacientes con síntomas de falla cardíaca que se incluyeron en el SOLVD TREATMENT (350). El seguimiento del estudio fue de 48 meses y encontró disminución significativa en la mortalidad y especialmente en la mortalidad que ocurrió por progresión de la falla cardíaca, el efecto no fue consistente en la mortalidad por arritmias ni por falla de bomba, también se observó reducción en las hospitalizaciones y estos resultados fueron consistentes en el análisis de subgrupos según la clase funcional, la causa de la falla cardíaca y el uso de medicamentos como los vasodilatadores.

El metaanálisis de Flather y cols. (352) incluyó los estudios mencionados previamente, con un total de 12.763 pacientes y evaluó la mortalidad luego de un seguimiento promedio de 35 meses encontrando disminución significativa en la mortalidad por todas las causas (OR 0.8 IC 95% 0.74–0.87, p<0.003), en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR 0.67 IC 95% 0.61–0.74, p<0.0001) y el compuesto de estos dos eventos (OR 0.72 IC 95% 0.67-0.78, p<0.0001). El beneficio de la terapia apareció de forma temprana, persistió a través del tiempo y fue independiente del sexo, la edad, el uso previo de diuréticos, betabloqueadores y aspirina. Sin embargo, los pacientes con menor fracción de eyección fueron los que presentaron mayor beneficio.

Inhibidores del Receptor de Angiotensina II vs. placebo

El estudio ValHeFT (353) incluyó 5.010 pacientes con FE ≤40%, con clase funcional NYHA II a IV y comparó la estrategia de administrar valsartán 160 mg cada 12 horas vs. placebo para evaluar el desenlace primario de mortalidad total y el combinado de mortalidad y morbilidad, definidos como hospitalizaciones por falla cardíaca, muerte súbita abortada o la necesidad de terapia inotrópica o vasodilatadora por al menos 4 horas. El estudio no mostró una diferencia estadísticamente significativa en términos de mortalidad entre Valsartán y placebo (RR 1.02 IC 95% 0.88-1.18, p=0.8), sin embargo el desenlace compuesto fue menor en el grupo asignado a valsartán (RR 0.87 IC 95% 0.77–0.97, p=0.009), el cual se explicó por la reducción en las hospitalizaciones por falla cardíaca en el grupo que recibió valsartán vs. placebo 13.8% vs. 18.2% (p<0.001); el tratamiento adicionalmente mejoró la fracción de eyección, la calidad de vida y los signos y síntomas de falla cardíaca.

El estudio CHARM ALTERNATIVE (354) incluyó una población de pacientes con FE <40%, clase funcional NYHA II-IV, intolerantes a los I-ECAS y comparó la administración de candesartán vs. placebo y evaluó el desenlace compuesto de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca. El estudio no encontró diferencias en la mortalidad cardiovascular (RR 0.87 IC 95% 0.74-1.02), sin embargo se observó disminución en las hospitalizaciones por causa cardiovascular (RR 0.73 IC 95% 0.62 -0.85).
Otros estudios. El estudio de Crozier y cols. (355) incluyó pacientes con FE<40%, clase funcional NYHA II-IV, comparó la administración de losartán vs. placebo y no encontró diferencias en la mortalidad total (RR 2.14 IC 95% 0.12- 3.73). Mazayev y cols. (356) estudiaron una población de pacientes con clase funcional NYHA II-IV y compararon la administración de valsartán vs. placebo, sin encontrar diferencias en la mortalidad (RR 0.35 IC 95% 0.02- 5.35). El estudio STRETCH (357) incluyó una población de pacientes con FE <45% y clase funcional NYHA II-III, comparó candesartán vs. placebo y no se logró demostrar una disminución significativa en la mortalidad (RR 3.33 IC 95% 0.43–25.89). El estudio ARCH-J (358) evaluó pacientes con FE <45% y clase funcional NYHA II-III y comparó la administración de candesartán vs. placebo. El estudio concluye que no hay diferencias significativas en la mortalidad total (RR 0.65 IC 95% 0.11-3.83), tampoco se encontraron diferencias en las hospitalizaciones por causa cardiovascular (RR 0.46 IC 95% 0.20-1.03). Mitrovic y cols. (359) evaluaron un grupo de pacientes

con FE <45% y clase funcional NYHA II-IV, comparando la administración de candesartán vs. placebo, con seguimiento de 12 semanas. El estudio concluye que no hay diferencias en la mortalidad total (RR 0.63 IC 95% 0.13- 3.15). Sharma y cols. (360) evaluaron losartán vs. placebo en una población de pacientes con FE<40, NYHA II-IV, tras 12 semanas de seguimiento no encontraron diferencias en la mortalidad (RR 0.48 IC 95% 0.12-1.89). El estudio SPICE (361) evaluó candesartán vs. placebo, en una población de pacientes con FE<35% NYHA II-IV y no encontró diferencias en la mortalidad (RR 1.02 IC 95% 0.26-3.97), ni diferencias en las hospitalizaciones por causas cardiovasculares (RR 0.69 IC 95% 0.33-1.45).

El metaanálisis de Heran y cols. (345) incluyó los estudios mencionados y concluye que existe tendencia no significativa a disminuir la mortalidad total (RR 0.87 IC 95% 0.76-1.00) a favor de los ARA II, sin diferencias en la mortalidad cardiovascular (RR 0.88 IC 95% 0.75-1.03), sin embargo se demostró disminución en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR 0.71 IC 95% 0.61-0.82).

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina vs. Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II

El estudio ELITE (364) fue el primer ensayo clínico en evaluar el uso de losartán vs. captopril, con una población de 746 pacientes ancianos con falla cardíaca, que no recibían tratamiento con I-ECAS, con FE <40% y clase funcional NYHA II–IV. El desenlace primario fue el efecto en la función renal y el secundario mortalidad. Luego de un seguimiento de 48 semanas el estudio encontró que no existían diferencias significativas respecto al deterioro de la función renal entre los dos medicamentos (10.5%), sin embargo losartán fue mejor tolerado, los pacientes suspendieron con menor frecuencia la terapia 12% vs. 20.8% (p=0.002), el compuesto de muerte y hospitalizaciones por falla cardíaca fue similar en los dos grupos (RRR 32% IC 95% -4% -55%, p=0.07), sin embargo el grupo que recibió losartán tuvo menos hospitalizaciones por falla cardíaca.

Debido a estos resultados se realizó el estudio ELITE II (365), con 3.152 pacientes con las mismas características del estudio ELITE comparando losartán vs. captopril. Tras 18 meses de seguimiento se encontró que la mortalidad total y la muerte súbita no fueron diferentes en los dos grupos (HR 1.13 IC 95% 0.95-1.35, p=0.16); sin embargo, nuevamente se demostró que el ARA II fue mejor tolerado que el I-ECA.

El estudio RESOLVD (366) comparó la administración de candesartán vs. enalapril vs. la combinación de los dos medicamentos en 618 pacientes con FE <40%, clase funcional II-IV y con tiempo en la prueba de caminata de 6 minutos menor a 500 metros. Tras seguimiento promedio de 43 semanas, no se encontraron diferencias respecto a la comparación de candesartán vs. enalapril en la progresión de la remodelación cardíaca, definida como cambios en la fracción de eyección y aumento en los diámetros ventriculares y finalmente concluye que ambos tratamientos son seguros y bien tolerados en los pacientes con falla cardíaca.

El estudio HEAVEN (367) comparó el uso de valsartán vs. enalapril en 141 pacientes con FE <45%, el seguimiento promedio de 12 semanas. No se demostraron diferencias en la mortalidad (HR 0.20 IC 95% 0.02-1.69), sin embargo Valsartán fue mejor tolerado y se observó un incremento estadísticamente significativo en la fracción de eyección en el grupo que recibió este medicamento.

El estudio REPLACE (368) comparó el uso de telmisartan vs. enalapril por 12 semanas en una población de 387 pacientes con FE <40%, clase funcional NYHA II-IV sin encontrar diferencias en la tolerancia al ejercicio ni en la mortalidad (HR 0.51 IC 95% 0.10-2.74).

Dickstein y cols. (369) evaluaron una población de 166 pacientes con falla cardíaca y FE <35%, clase funcional NYHA III-IV y compararon la administración de losartán vs. enalapril durante 8 semanas. Los investigadores no encontraron diferencias en la clase funcional ni en la disminución de las neurohormonas entre los dos medicamentos, tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad (HR 0.54 IC 95% 0.08-3.71).

Lang y cols. (370) compararon la administración de losartán vs. enalapril en 116 pacientes con FE <45% y que se encontraban en clase funcional NYHA II-IV sin que se demostraran diferencias en la clase funcional ni en la mortalidad (HR 6.42 IC 95% 0.37-111).
Finalmente, el metaanálisis de Heran y cols. (342) concluye que no existen diferencias en la mortalidad total (HR 1.05 IC 95% 0.91-1.22), la mortalidad cardiovascular (HR 1.08 IC 95% 0.91-1.28), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 1.00 IC 95% 0.92-1.08).

Uso Combinado de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina + Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II

El estudio Val–HeFT (353) evaluó 5.010 pacientes con falla cardíaca, FE <40% y clase funcional NYHA II-IV que recibían terapia para falla cardíaca, incluyendo un I-ECA, y comparó la administración de valsartán vs. placebo. El seguimiento promedio fue de 27 meses y se evaluaron 2 desenlaces primarios: la mortalidad y el compuesto de mortalidad y morbilidad. El estudio no encontró diferencias en la mortalidad (RR 1.02 IC 95% 0.88–1.18, p=0.08), sin embargo el combinado de hospitalizaciones y mortalidad fue significativo a favor de valsartán (RR 0.87 IC 95% 0.77–0.97, p=0.0009).

El estudio V-HeFT (371) incluyó 83 pacientes con falla cardíaca crónica estable y clase funcional NYHA II a IV que recibían tratamiento con I-ECAS por al menos 4 semanas y les adicionaron tratamiento con valsartán o placebo, evaluaron variables hemodinámicas y neurohormonas; encontraron que los niveles de angiotensina II persisten elevados en los pacientes que reciben solo I-ECAS.

El estudio CHARM ADDED (379) comparó la administración de candesartán en combinación con IECAS vs. IECAS mas placebo en una población de pacientes con FE<40%, clase funcional NYHA II a IV, con un seguimiento de 3 años luego del cual el estudio concluye que el desenlace compuesto de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca fue significativo (HR 0.85 IC 95% 0.75-0.96, p=0.011) a favor de la combinación, sin embargo la mortalidad como desenlace individual no fue diferente (HR 0.91 IC 95% 0.81- 1.02).

El estudio RESOLVD (366) comparó la administración de candesartán vs. enalapril vs. la combinación de los dos medicamentos en 618 pacientes con FE <40%, clase funcional II a IV y con tiempo en la prueba de caminata de 6 minutos menor a 500 metros. Luego de un seguimiento promedio de 43 semanas, el estudio concluye que la administración de enalapril mas candesartán es más efectiva que estos medicamentos en monoterapia para evitar los incrementos en los volúmenes de fin de sístole (VFS) y de fin de diástole (VFD) (VFD 8±4 mL; VFS 1±4 mL, p<0.01) y en la reducción de los valores del péptido natriurético cerebral (BNP) (5.8±2.7 pmol/L, p<0.01).

A su vez Hamroff y cols. (373) compararon la adición de losartán al tratamiento con I-ECAS encontrando mejoría en la capacidad funcional a 6 meses, y Tonkon y cols. (374) evaluaron el tratamiento con irbesartan adicional a los I-ECAS mostrando buena tolerancia.

El metaanálisis de Heran y cols. (345) concluye que la administración de ARA II mas I-ECAS no demostró diferencias en la mortalidad total (HR 0.98 IC95% 0.90-1.06), la mortalidad cardiovascular (HR 0.93 IC 95% 0.84-1.03) ni las hospitalizaciones totales (HR 0.99 IC 95% 0.94–1.05), sin embargo se observó disminución significativa en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.81 IC 95% 0.74-0.89).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Para valorar la calidad de la evidencia por método GRADE se utilizó para los IECAS contra placebo el metaanálisis de Flather (343). La evidencia se considera moderada, por lo antiguo de los estudios hay deficiencias en la terapia concomitante, se utilizan diferentes medicamentos y dosis, y hay imprecisión por intervalos de confianza amplios.

Para los bloqueadores del receptor de angiotensina contra placebo, contra IECAS o adicionados a los I-ECAS se utilizó el metaanálisis de la Colaboración Cochrane de Heran (345), se incluyeron ensayos clínicos con asignación aleatoria con bajo potencial de sesgos, la evidencia se valoró como alta. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Inhibidores de la ECA

Los I-ECA pueden ocasionar empeoramiento de la función renal pero esta usualmente es leve y solamente se ha reportado deterioro severo que requiere suspensión del tratamiento en el 0.7% de los casos, la hipotensión se presenta en 1.7% de los pacientes, especialmente cuando se encuentran hipovolémicos por el uso de diuréticos, por esta razón se recomienda iniciar siempre la menor dosis tolerada. La hipercalemia definida como incremento en los valores de potasio por encima de 5.5 meq/l ocurre en el 3.3% de los casos aunque su incidencia puede ser mayor en pacientes con falla renal, diabetes, ancianos y cuando se usan inhibidores de la aldosterona. La tos seca es el efecto adverso más frecuentemente asociado con el uso de los I-ECAS, puede ocurrir hasta en el 20% de los pacientes y es una de las causas de intolerancia al tratamiento. El edema angioneurótico es una de las complicaciones más temidas del uso de la terapia, sin embargo es infrecuente y se presenta en el 0.3% de los casos (375-376).

ARA II

Los ARA II son mejor tolerados, la tos como efecto adverso se ha reportado en el 3.2% de los pacientes y el angioedema en el 0.1% de los casos. Sin embargo la hipotensión (2.5%) y la hipercalemia (5.2%) son más frecuentes que con el uso de los I-ECAS (376-377).

Combinación de I-ECAS + ARA II

La combinación de estos dos grupos terapéuticos incrementa la frecuencia de eventos adversos, la literatura reporta una incidencia de hipotensión del 4.8%, falla renal en el 1.1% de los casos e hipercalemia en 5.7%.

Balance entre beneficios y daños

Los estudios han mostrado un beneficio importante en la mortalidad, la clase funcional y en la progresión a insuficiencia cardíaca con el uso de los I-ECAS y los ARA II; las comparaciones directas de estos dos grupos farmacológicos no han mostrado que uno sea superior al otro, sin embargo los ARA II son mejor tolerados por tener menor incidencia de tos y angioedema. La frecuencia de eventos adversos es baja por lo cual el beneficio supera los daños para el uso de estos dos grupos farmacológicos de forma individual. Sin embargo, el uso combinado de ARA II + IECAS no ha mostrado ser más eficaz que el uso de estos medicamentos en monoterapia pero si incrementa la tasa de eventos adversos, especialmente la hipercalemia. A continuación se describen los I-ECAS y ARA II utilizados en el tratamiento de la falla cardíaca:

Tabla 6. I-ECAS

NOMBRE	DOSIS INICIAL	TITULACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	OBSERVACIÓN
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA				**Vigilar hipotensión, función renal y electrolitos**
CAPTOPRIL	6.25-12.5 mg tid	25 mg tid	50 mg tid	
ENALAPRIL	2.5-5 mg bid	10 mg bid	10-20 mg bid	
LISINOPRIL	2.5-5 mg qd	10 mg qd	20-35 mg qd	
TRANDOLAPRIL	0.5-1 mg qd	2 mg qd	4 mg qd	
FOSINOPRIL	5-10 mg qd	20-40 mg qd	80 mg qd	
QUINAPRIL	5 mg qd	10 mg qd	20 mg qd	
RAMIPRIL	1.25-2.5 mg qd	2.5 mg bid	5 mg bid	

Tabla 7. ARA II

NOMBRE	DOSIS INICIAL	TITULACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	OBSERVACIÓN
BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II				**Menor incidencia de tos**
CANDESARTAN	4-8 mg qd	8-16 mg qd	32 mg qd	
VALSARTAN	40 mg bid	80 mg bid	160 mg bid	
LOSARTAN	12.5-25 mg qd	50 mg qd	150 mg qd	

Costo efectividad

Existen varios análisis económicos que demuestran que el tratamiento con I-ECAS o ARA II es costo efectivo por su impacto en la reducción de eventos. No se encontraron análisis de costo efectividad en Colombia.

14. Betabloqueadores

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de betabloqueadores comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardíaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación	**20. Betabloqueadores en falla cardíaca B**
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca estadío B para reducir la mortalidad.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Punto de buena práctica	Vigilancia de signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática y otros efectos adversos.

Introducción

Los pacientes que se encuentran en estadío B tienen alteración estructural sin síntomas de falla cardíaca, en este estadío de la enfermedad es de gran importancia evitar la progresión del daño miocárdico y la aparición de los síntomas por lo cual es prioritario determinar cuáles son aquellas intervenciones farmacológicas que han mostrado ser eficaces y seguras. Existen dos tipos de alteraciones estructurales que se consideran en el estadío B: La hipertrofia ventricular izquierda y los pacientes postinfarto agudo de miocardio con disfunción ventricular asintomática. Los estudios clínicos que han incluido pacientes con hipertrofia ventricular se han limitado a evaluar el efecto terapéuticos de los betabloqueadores en la regresión de la masa ventricular por lo cual se revisará la evidencia de uso de los betabloqueadores en los pacientes con disfunción ventricular asintomática postinfarto.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática, restringida a ensayos clínicos y metaanálisis recupero 156 referencias, de las cuales se excluyeron 152 porque no contestaban la pregunta, dos porque existía mejor evidencia disponible, una porque existía evidencia más reciente y finalmente se analizó el estudio CAPRICORN (380). *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

El estudio CAPRICORN (380) evaluó la utilización de carvedilol en 1.959 pacientes postinfarto agudo de miocardio, con disfunción ventricular (FE< 40%) y comparó la administración de carvedilol vs. placebo, iniciando con una dosis de 6.25 miligramos que se tituló hasta lograr una dosis máxima de 25 mg cada 12 horas, para evaluar las diferencias en el desenlace compuesto de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca. Luego de un seguimiento promedio de 16 meses el estudio concluyó que existe disminución en la mortalidad por todas las causas en el grupo que recibió carvedilol 12% (n=116) vs. 15% (n=151) (HR 0.77 IC 95% 0.60–0.98, p=0.03).

A su vez el estudio noruego evaluó la utilidad del timolol en pacientes postinfarto agudo de miocardio encontrando disminución en la muerte súbita a favor del uso de timolol. (381).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Para valorar la evidencia con método GRADE se utilizó como único estudio el CAPRICORN (380). Aunque se trata de un estudio con asignación aleatoria, controlado bien diseñado, para responder esta pregunta se considera que la evidencia tiene algo de indirecta por tratarse solo de falla cardíaca B postinfarto y utilizarse solo un medicamento, el carvedilol. Finalmente la evidencia se considera de calidad moderada. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

En general el tratamiento es bien tolerado, los pacientes que inician el tratamiento pueden presentar una tendencia al empeoramiento de los síntomas durante los primeros 120 días como lo mostró el estudio), sin embargo este efecto es transitorio, no amerita suspender el tratamiento y puede mejorar al incrementar la dosis del diurético.

Tabla 8. Betabloqueadores

NOMBRE	DOSIS INICIAL	TITULACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	OBSERVACIÓN
BETABLOQUEADORES				**Aumento de la disnea al iniciarlo**
METOPROLOL SUCCINATO	12.5-25 mg qd	50-100 mg qd	200 mg qd	
CARVEDILOL	3.125-6.25 mg qd	12.5 mg bid	25-50 bid	
BISOPROLOL	1.25 mg qd	2.5-5 mg qd	10 mg qd	
NEBIVOLOL	1.25 mg qd	2.5-5 mg qd	10 mg qd	

Balance entre beneficios y daños

Los betabloqueadores tienen un efecto benéfico en la disminución de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca, con un adecuado perfil de tolerabilidad y una baja tasa de efectos adversos, por lo cual el beneficio de la terapia supera los riesgos.

Costo efectividad

Existen varios estudios en la literatura que soportan la costo efectividad del tratamiento con betabloqueadores por su reducción en las hospitalizaciones y en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (382-383).

15. Cardiodesfibrilador en cardiopatía isquémica etapa B

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación priorizada	**21. Cardiodesfibrilador en cardiopatía isquémica etapa B**
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de un CDI para reducir la mortalidad en pacientes con falla cardíaca de origen isquémico, clasificación B en terapia farmacológica óptima, con FE <35%, 40 días después de un infarto o 3 meses después de un procedimiento de revascularización miocárdica, con una expectativa de vida mayor a un año y con buen estado funcional.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Punto de buena práctica	Esto debe realizarse por grupo especializado multidisciplinario

Introducción

La muerte súbita es una de las principales causas de fallecimiento en los pacientes con falla cardíaca y se relaciona con la presencia de arritmias ventriculares malignas, por esta razón el implante de cardiodesfibrilador ha sido evaluado en el escenario de prevención primaria en los pacientes con disfunción ventricular severa (384-385). El subgrupo de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea o a cirugía de puentes coronarios con frecuencia presentan mejoría en la fracción de eyección y en la clase funcional luego de esta, por esta razón es importante aclarar el tiempo óptimo para considerar el implante del dispositivo en esta población y su efecto en la mortalidad.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática identificó 13 artículos, de los cuales se descartaron 11, dos no contestan la pregunta, dos hay evidencia más reciente, siete hay mejor evidencia disponible. La búsqueda manual consultó la bibliografía de los artículos seleccionados. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

El metaanálisis de Theuns y cols. (386) de 2010 incluyó los ensayos clínicos que compararan el implante de CDI vs. terapia médica estándar en pacientes con disfunción sistólica severa y que reportaran el desenlace de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y muerte por arritmias: MADIT (387), CABG Patch (388), CAT (399), MADIT II (390), AMIOVIRT (391), DEFINITE (392), DINAMIT (393) Y SCD HeFT (394), cuatro de estos se realizaron en pacientes con cardiomiopatía isquémica:

MADIT (387), CABG Patch (388) , MADIT II (390), DINAMIT (393). El estudio SCDHeFT (394) incluyó pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica. Todos estos estudios excepto el DINAMIT (393) tenían como criterio de inclusión que el paciente llevara más de 3 semanas postinfarto, MADIT (387), MADIT II (390) y SCDHeFT (394) también excluyeron a los pacientes que se habían revascularizado en el último mes. El estudio DINAMIT (393) incluyó a pacientes en los primeros 40 días postinfarto y el CABG Patch (388) a pacientes en el posoperatorio temprano de revascularización con puentes aortocoronarios.

Excluidos los estudios DINAMIT (393) y CABAG Patch (388) el metaanálisis demostró una reducción del riesgo del 29% para la mortalidad por todas las causas según el modelo de efectos fijos y del 33% según el modelo de efectos aleatorios en pacientes con cardiopatía isquémica que llevaban más de 3 semanas de evolución luego de presentar un infarto agudo de miocardio y al menos 1 mes después de haber sido sometidos a procedimiento de revascularización (386). También se realizó un análisis de los pacientes incluidos en los estudios de cardiopatía de origen no isquémico como el estudio CAT (389) , AMIOVIRT (391), DEFINITE (395) y el subgrupo de pacientes del SCDHeft (11) encontrando disminución significativa en la mortalidad (RR 0.74 IC 95% 0.59–0.93, p=0.009) (394).

Estudios de Efectividad

El estudio MADIT (387) incluyó 196 pacientes con cardiopatía de origen isquémico, FE <35%, clase funcional NYHA I-III y evidencia de taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico; los pacientes se asignaron a recibir el implante de cardiodesfibrilador vs. terapia médica óptima, el objetivo primario fue la mortalidad por todas la causas a 5 años. Tras seguimiento promedio de 27 meses, se encontró reducción significativa de la mortalidad a favor del implante del cardiodesfibrilador.

El estudio MADIT II (390) evaluó 1.232 pacientes con cardiopatía isquémica y FE <30% a recibir terapia médica vs. el implante de un cardiodesfibrilador y evaluaron la mortalidad general a 2 años, con seguimiento promedio de 20 meses, encontró una disminución significativa en la mortalidad.

El estudio SCDHeFT (394) incluyó 2.521 pacientes con cardiopatía isquémica y no isquémica y FE <35%, en clase funcional NYHA II–III y los asignó a terapia médica vs. placebo, el desenlace primario fue la mortalidad por todas las causas a 2 años. El estudio encontró reducción relativa del riesgo de muerte del 23% y absoluta del 7.2% a 5 años para toda la población en general, sin embargo el análisis por subgrupos etiológicos (isquémicos vs. no isquémicos) no mostró diferencias significativas. También se realizó un análisis según la clase funcional encontrando que el beneficio es estadísticamente significativo en la clase funcional NYHA II más no en los pacientes con clase funcional NYHA III.

Los tres estudios mostraron de forma consistente que la amiodarona no fue superior al placebo para disminuir la mortalidad.

También existen dos ensayos clínicos que se han realizado en pacientes con FE <35% pero en el contexto de un infarto agudo de miocardio reciente definido como menor a 40 días:

El estudio DINAMIT (393) incluyó 674 pacientes con diagnóstico de cardiopatía de origen isquémico, con FE <35%, con signos de modulación autonómica anormal y que se encontraban entre el día 6 y 40 postinfarto agudo de miocardio. Se evaluó la estrategia de implante de cardiodesfibrilador vs. tratamiento médico; luego de un seguimiento promedio de 30 meses no encontró diferencias significativas en el desenlace primario de la mortalidad (HR 1.08 IC 95% 0.76-1.55, p=0.66); sin embargo, el grupo

asignado a la terapia con cardiodesfibrilador tuvo menor incidencia de muerte arrítmica (HR 0.42 IC 95% 0.22-0.83, p=0.009) y mayor frecuencia de muertes de causa no arrítmica (HR 1.75 IC 95% 1.11–2.76, p=0.02).

El estudio IRIS (395) evaluó una población de 898 pacientes, con FE <40%, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos/min o episodios de taquicardia ventricular no sostenida y que se encontraban entre el día 5 y 31 postinfarto. La población se asignó a implante de CDI vs. terapia médica. El tiempo de seguimiento del estudio fue de 37 meses, no se demostraron diferencias en la mortalidad por todas las causas (HR 1.04 IC 95% 0.81-1.35, p=0.15) y nuevamente se confirmaron los hallazgos del estudio DINAMIT (393) demostrándose disminución en la muerte súbita arrítmica y un incremento en la muerte de origen no cardiovascular en el grupo asignado al cardiodesfibrilador implantable.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Para valorar la calidad de la evidencia se utilizó el metaanálisis de Theuns (386). Todos los estudios incluidos son de asignación aleatoria y buena calidad metodológica, no se intuye sesgo de publicación. La calidad de evidencia se consideró alta. *Ver Anexo 6. Tablas de evidencia y anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

El 20% de los pacientes del estudio MADIT presentó algún efecto adverso, entre los más frecuentes, la disfunción del electrodo en 7.2% pacientes, estos efectos adversos han disminuido con la mejoría en la técnica de implantación, y son solo del 1.8% en el estudio MADIT II y del en el SCDHeFT.

Balance entre beneficios y daños

El implante de el desfibrilador en prevención primaria disminuye el riesgo de muerte en los pacientes con insuficiencia cardíaca, con un bajo riesgo de complicaciones. Los efectos adversos han disminuido al 1.8% con la mejoría en la técnica de implantación, con un beneficio que supera el riesgo.

Costo efectividad

El uso de un CDI para prevenir la muerte súbita en pacientes con falla cardiaca es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano, en especial para el subgrupo de pacientes isquémicos y para los pacientes con resultado positivo de un estudio electrofisiológico. En el análisis para los pacientes no isquémicos la costo efectividad depende del escenario escogido, superando algunas veces el umbral y otras no. Debido a la gran incertidumbre existente en algunas variables, la toma de decisiones basada en los resultados de costo efectividad debe ser examinada a la luz de los análisis de sensibilidad realizados (Ver pregunta económica correspondiente).

Falla Cardíaca Crónica Estadio C

16. Medidas no farmacológicas. Restricción de líquidos y sal

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, la utilización de medidas no farmacológicas: restricción de líquidos, restricción de sal comparada con no utilizarlos, mejoran el estado funcional, la tasa de rehospitalización y disminuye los síntomas congestivos a corto plazo (30 días)?

Recomendación	**22. Restricción de sal y líquidos**
Fuerte a favor	Se recomienda la restricción de sal entre 3 a 5 gr día y de líquidos de 1.5L-2L día en pacientes con falla cardíaca clase funcional NYHA III-IV para mejorar los signos y síntomas congestivos y disminuir hospitalizaciones.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Recomendación	**23. Restricción de sal y líquidos mínimos**
Fuerte en contra	No se recomienda la restricción de sal a menos de 3 gr día ni de líquidos menos de 1.2 L día, en pacientes con falla cardíaca clase funcional NYHA III-IV por riesgo de disfunción renal, aumento de la sensación de sed y reducción de la calidad de vida.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Puntos de buena práctica	- No se recomiendan restricciones severas. - Preguntar diariamente al paciente por la presencia de sensación de sed y realizar ajustes de los líquidos de acuerdo a esta.

Introducción

La restricción de líquidos y sodio hace parte del manejo no farmacológico de los pacientes con falla cardíaca tanto aguda como crónica. Las guías de la sociedad americana de falla cardíaca recomiendan restricción de líquidos a menos de 2 L al día, si el sodio es menor de 130 mEq/L y control más estricto con sodio menor de 125 mEq/L. Las guías de la ACC/AHA recomiendan restricción de líquidos entre 1.5 a 2L/día, si el sodio es menor de 135 mEq/L y el paciente presenta signos de congestión (396). En cuanto a la restricción de sodio, las guías de la sociedad Europea de falla cardíaca recomiendan restricción para mejoría de síntomas y signos de congestión en pacientes con falla cardíaca sintomática NYHA III-IV, sin un nivel de evidencia por la falta de esta. La sociedad Americana de falla cardíaca y la asociación americana del corazón, por opinión de expertos, recomiendan restricción de sodio de 2-3 g/día para pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección tanto preservada como deprimida y síntomas congestivos (396-397).

Resultados de algunos estudios han generado dudas en cuanto al beneficio de la restricción de sal a <2 g/día, lo cual puede generar respuesta neurohumoral contrareguladora, disminuyendo la eficacia de los fármacos betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Un estudio prospectivo (398) en pacientes ambulatorios con falla cardíaca con FE del ventrículo izquierdo reducida con seguimiento de 3 años, reportó que los pacientes con ingesta alta de sodio

(>2.8 g/día) tenían más hospitalizaciones (HR 1.39 IC 95% 1.06-1.83, p=0.018) y mayor mortalidad (HR 3.54 IC 95% 1.46-8.62, p=0.005).

El estudio de cohorte de Song y cols. (399) demostró que los pacientes con excreción de sodio en 24 horas > 3g (como indicador de la ingesta de sodio), tenían más síntomas congestivos (p<0.001) y el análisis de regresión lineal mostró una menor supervivencia libre de eventos (HR 1.82, IC 95% 1.17-2.8), después de ajustar por edad, género, etiología de la falla cardíaca, clase NYHA, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y comorbilidades.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática identificó 575 artículos y la búsqueda manual 12. Retirados los duplicados quedaron 233, de los cuales se evaluaron 18 resúmenes (5 excluidos), 13 artículos en texto completo (12 excluidos) y se seleccionó un artículo que respondía la pregunta. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la Evidencia

Restricción de líquidos

El estudio de Traverso y cols. (400) con asignación aleatoria, controlado, incluyó pacientes con falla cardíaca aguda descompensada NYHA IV para evaluar el impacto de la restricción de líquidos en el curso clínico, adicional al manejo estándar. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria, 33 pacientes al grupo de restricción de líquidos a 1L/día vs. 34 pacientes al grupo con libre ingesta de líquidos. El desenlace primario fue mejoría de los síntomas sin evidencia de sobrecarga de fluidos, peso estable en las últimas 48 horas y sin cambios en los medicamentos. El desenlace secundario fue cambios en la función renal, niveles de BNP, duración de terapia intravenosa y adherencia al protocolo. No se encontraron diferencias significativas en la mejoría clínica ni en los desenlaces secundarios. Se presentó mayor elevación de creatinina en el grupo de restricción de líquidos en el 29% que obligó al retiro del estudio vs. 12% grupo control de libre ingesta. En este estudio se presentaron limitaciones tales como el pequeño tamaño de muestra, la diferencia promedio de ingesta de líquidos fue pequeña, apenas 400 mL y los niveles de sodio promedio al ingreso fueron 138±4 mmol/L.

Miller y cols. (401) en un estudio piloto evalúan el efecto de la educación sobre restricción de líquidos en pacientes con falla cardíaca, en síntomas, calidad de vida y signos congestivos. Los pacientes adherentes a restricción de líquidos experimentaron menos síntomas en frecuencia y severidad, pero más sed (p=0.01). No se encontraron diferencias significativas en signos congestivos entre los grupos.

Restricción de sal y líquidos

Paterna y cols. (402) evaluaron los efectos de diferentes dietas con contenido de sodio, con diferentes dosis de diurético e ingesta de líquidos en pacientes con falla cardíaca compensada NYHA II-IV, su efecto en la activación neurohoumoral y en la readmisión hospitalaria a 6 meses de seguimiento. Se incluyeron 410 pacientes y se asignaron en forma aleatoria en 8 grupos: grupo A líquidos 1L día, sodio 120 mmol día y 250 mg furosemida dos veces al día; grupo B: 1L día, sodio 120 mmol día y 125 mg furosemida dos veces al día; grupo C: 1L día, sodio 80 mmol/día y furosemida 250 mg dos veces al día; grupo D: similar al C pero con 125 mg de furosemida; grupo E: 2L/día, 120 mmol/día de sodio y furosemida 250 mg día; grupo F: 2L día, 120 mmol de sodio y 125 mg de furosemida dos veces al día;

grupo G: 2L/día, sodio 80 mmol día y 250 mg furosemida dos veces al día y grupo H similar al G pero con furosemida 125 mg dos veces al día. Todos los pacientes recibieron tratamiento más de 30 días después del alta y hasta 180 días.

El grupo A (líquidos <1L/día, sodio 120 mmol día y furosemida 250 mg dos veces al día) mostró los mejores resultados con reducción significativa (p<0.001) de los niveles de BNP, aldosterona, actividad de renina y readmisión hospitalaria menos frecuente del 7.69% (p<0.001 con respecto a grupos B-H). No se encontraron diferencias significativas en mortalidad.

El estudio SMAC-HF (403) incluyó pacientes con falla cardíaca descompensada NYHA III con FEVI reducida <40%, creatinina menor de 2.5 que fueron aleatorizados en 2 grupos: El primer grupo recibió furosemida intravenosa 250 mg más solución salina hipertónica 150 mL en 30 min dos veces al día con restricción de sodio moderada a 120 mmol; el segundo grupo recibió furosemida 250 mg dos veces al día sin solución salina hipertónica y dieta baja en sodio 80 mmol. Ambos grupos recibieron ingesta de líquidos de 1L día. Un total de 1.771 pacientes (881 grupo 1, y 890 grupo 2) fueron incluidos. Los pacientes en el grupo 1 tuvieron una reducción en los días de hospitalización 3.5±1 vs. 5.5±1 (p<0.001); durante el seguimiento (57+15 meses) una menor tasa de readmisión 18.5% vs. 34.2% (p<0.0001) y menor mortalidad 12.9% vs. 23.8% (p<0.0001). Los pacientes del grupo 2 presentaron mayor elevación en forma significativa de urea y creatinina.

El estudio piloto SODIUM-HF (404) conducido para comparar ingesta baja con ingesta moderada de sodio en pacientes con falla cardíaca, incluyó pacientes con falla cardíaca NYHA II-III (dieta baja en sodio 1.500 mg/día o moderada 2.300 mg/día). El desenlace primario fue calidad de vida (cuestionario de Kansas), niveles de BNP basal y a 6 meses. Se incluyeron 38 pacientes, 19 en cada grupo; a 6 meses se encontró asociación entre ingesta de sodio menor de 1.500 mg/día y menores niveles de BNP y mejor calidad de vida.

Lennie y cols. (405) evaluaron 302 pacientes con falla cardíaca NYHA III-IV con FEVI reducida, midieron sodio urinario en 24 horas (indicativo de la ingesta de sodio); dividieron los pacientes en dos grupos usando con punto de corte de 3 gr de sodio urinario al día y determinaron la tasa libre de eventos (desenlace compuesto de consultas a urgencias u hospitalización). Los pacientes en clase funcional NYHA III-IV con sodio urinario mayor de 3 gr/día tuvieron menor supervivencia libre de eventos que los pacientes con sodio urinario menor de 3 gr/día (p=0.028). El efecto fue inverso en pacientes con clase funcional NYHA I-II, presentaron menor tasa de supervivencia libre de eventos con excreción urinaria de sodio menor de 3 g/día (p=0.04).

Badin Aliti y cols. (406) evaluaron los beneficios de la restricción estricta de sodio de 800 mg/día y líquidos 800 mL/día, en 75 pacientes hospitalizados con falla cardíaca descompensada. Los desenlaces fueron: pérdida de peso, estabilidad clínica a los 3 días, percepción de sed y readmisión hospitalaria a los 30 días. La pérdida de peso fue similar en ambos grupos, reducción de peso de 0.25 kg (IC 95% 1.95-2.45, p=0.82), y la presencia de congestión evaluada por una escala clínica fue también similar 0.59 puntos (IC 95% 2.21-1.03, p=0.47), readmisión por falla cardíaca 11 pacientes (29%) versus 7 pacientes (19%) (p=0.41). No se encontró ningún beneficio con un aumento significativo en la percepción de la sed.

Philipson y cols. (407) evaluaron el efecto de la restricción de sal y líquidos en 97 pacientes con falla cardíaca crónica NYHA II-IV, óptima medicación incluyendo furosemida en dosis de 40-80 mg día, que fueron asignados en forma aleatoria al grupo de educación con restricción de sal <5g y líquidos <1.5L vs. solo recomendación por enfermera, seguimiento a 12 semanas. Se evalúo el desenlace compuesto: NYHA, hospitalización, peso, edema, calidad de vida, sed y diuréticos. A las 12 semanas más pacientes en el grupo de intervención vs. control mejoraron (51% vs. 16% p<0.001) principalmente NYHA y edema. No se demostraron efectos negativos en sed ni en calidad de vida.

En el 2012 fue publicado el metaanálisis de DiNicolantonio evaluando dieta baja en sodio en comparación con dieta contenido normal de sodio en pacientes con falla cardíaca, sin embargo este estudio fue retractado de la literatura por datos duplicados sin razón satisfactoria, luego de solicitud de aclaración.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Los diferentes estudios evaluados son heterogéneos con puntos de corte diferentes para definir la restricción de sal y líquidos y en diferentes escenarios: falla cardíaca descompensada y falla cardíaca crónica, evalúan desenlaces no críticos como la reducción de peso y otros importantes como la mejoría de los síntomas y readmisión hospitalaria. Con estos estudios es difícil establecer el punto de corte para definir que se considera restricción de sal y líquidos adecuada para pacientes con falla cardíaca. Se toma el punto de corte definido por Philipson y cols. (407) porque se obtuvo beneficio sin afectar la calidad de vida de los pacientes. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Los efectos adversos están relacionados con las restricciones severas, dado que producen activación neurohormonal, aumentan la sensación de sed y puede asociarse con depleción de volumen al administrarse en forma concomitante con dosis altas de diuréticos.

Balance entre beneficios y daños

Tomando como punto de corte de restricción de líquidos de 1.500 ml/día y restricción de sal de <5 gr/día se encontró beneficio en mejoría de los síntomas sin aumentar la sed ni afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes.

Costo efectividad

No hay estudios de costo efectividad en este escenario.

17. Péptido natriurético cerebral para optimizar el tratamiento

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, el tratamiento con base en los niveles de péptido natriurético cerebral comparado con la evolución clínica y las dosis objetivo de medicamentos, disminuyen la mortalidad y la tasa de hospitalización a 6-12 meses?

Recomendación	**24. Dosis objetivo de la terapia farmacológica**
Fuerte a favor	Se recomienda lograr las dosis objetivo de la terapia farmacológica, independiente del nivel de péptidos natriuréticos.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Recomendación	**25. Péptidos natriuréticos**
Débil a favor	Se sugiere utilizar como estrategia la terapia guiada por BNP o NT pro BNP para favorecer que se logren las dosis objetivo de la terapia farmacológica, en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○

Introducción

La titulación de los medicamentos es uno de los objetivos en el tratamiento de la falla cardíaca, el incremento progresivo de la dosis de betabloqueadores e inhibidores del sistema renina angiotensina no se basa en el estado clínico y por esta razón puede estar influenciada por variables subjetivas. A pesar de la recomendación clara de alcanzar las dosis recomendadas, que han demostrado beneficio en ensayos clínicos con asignación aleatoria, muchos pacientes no lo logran por diversas razones, por lo que surge la inquietud de implementar variables objetivas para guiar la terapia y ayudar a la obtención de metas. La terapia guiada por la medición de los niveles de péptidos natriuréticos ha surgido como una alternativa adecuada para lograr este objetivo, por lo que se hace necesaria la evaluación de la evidencia que respalda esta decisión.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 13 metaanálisis, 3 se excluyeron porque no contestaban la pregunta, dos porque existía mejor evidencia disponible, dos porque existía evidencia más reciente y finalmente se analizaron 6 metaanálisis de los cuales se seleccionó el de Savarese (408) que evaluó la utilidad de los péptidos natriuréticos vs. el seguimiento clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca (408) *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Existen 11 ensayos clínicos reportados en la literatura evaluando la utilidad de la estrategia de tratamiento guiada por los péptidos natriuréticos, 4 de ellos han utilizado el BNP y 7 el NT proBNP. Se debe resaltar que la mayoría de ellos han tomado diferentes tipos de corte como valor objetivo de los péptidos y a su vez la comparación del seguimiento clínico ha sido diferente entre los estudios.

Los siguientes RCT han evaluado la utilidad del NT proBNP:
El estudio de Troughton y cols. (409) evaluó una población de pacientes con fracción de eyección menor al 40% y clase funcional NYHA II–IV y comparó el seguimiento guiado por NT proBNP buscando como valor objetivo menor a 1.700 pg/mL versus el seguimiento según un sistema de puntaje de variables clínicas que le indicaban a los investigadores cuando titular los medicamentos. El seguimiento promedio del estudio fue de 9.5 meses al final de los cuales se demostró que el desenlace compuesto de muerte, hospitalizaciones por falla cardíaca o descompensaciones fue menor en el grupo asignado al seguimiento según valores del NT proBNP (19% vs. 54 %, p=0.02), sin embargo no se demostraron diferencias en la mortalidad (HR 0.15 IC 95% 0.02–1.2) ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.71 IC 95% 0.2–2.2).

Pfisterer y cols. (410) realizaron el estudio TIME CHF en el cual se evaluó una población de pacientes mayores de 65 años con FE <45%, que se encontraban en clase funcional NYHA II–IV, la estrategia de intervención fue el seguimiento clínicos vs. el valor del NT proBNP menor a 400 pg/mL en los menores de 75 años y menor a 800 pg/mL en los mayores de 75 años. Se realizó un seguimiento a 18 meses sin demostrar que la intervención guiada por péptidos lograra disminuir el desenlace compuesto de muerte, hospitalizaciones por falla cardíaca y mejoría en la calidad de vida (HR 0.91 IC 95% 0.72–1.14, p=0.39); sin embargo, se observó disminución significativa en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR 0.63 IC 95% 0.43–0.92).

Berger y cols. (411) realizaron el estudio VIENA y evaluaron una población de pacientes que habían estado agudamente descompensados; al alta hospitalaria decidieron realizar seguimiento intensivo en el grupo con valores de NT proBNP >2.200 pg/mL vs. seguimiento usual en los pacientes con valores menores del péptido. Luego de un seguimiento a 12 meses el estudio no encontró diferencias en la mortalidad (HR 1 IC 95% 0.5–1.8); sin embargo, se disminuyeron las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR 0.39 0.23–0.67).

Eurlings y cols. (412) publicaron el estudio PRIMA en el cual se comparó una población de pacientes descompensados con FE <40% y clase funcional NYHA II- IV. El seguimiento promedio fue de 12 meses al final de los cuales no se encontraron diferencias en la mortalidad (HR 0.78 0.53–1.15), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 1 IC 95% 0.68–1.4).

Persson y cols. (413) realizaron el estudio SIGNAL HF y compararon la utilidad del NT- proBNP en una población de pacientes con fracción de eyección menor al 50% y tomaron como valor objetivo el NT proBNP menor a 800 pg/mL en los hombres y menor a 1.000 pg/mL en las mujeres vs. seguimiento clínico; se realizó un seguimiento por 9 meses sin demostrarse diferencias en las dos intervenciones respecto a la mortalidad (HR 1.12 IC 95% 0.38–3.25), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.5 IC 95% 0.2–1.32).

Lainchbury y cols. (414) evaluaron la utilidad del NT proBNP en el estudio BATTLESCARRED, la población incluida estaba conformada por pacientes con fracción de eyección menor al 40% y clase funcional NYHA II a IV, el valor objetivo del NT proBNP fue menor a 1.300 pg/mL. El tiempo de seguimiento en este estudio fue 24 meses y no se encontraron diferencias en la mortalidad (HR 0.9 IC 95% 0.5–1.6), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.78 IC 95% 0.74–1.2).

El estudio PROTECT (415) utilizó como objetivo el valor de NT proBNP menor a 1.000 pg/mL y realizó un seguimiento a 6 meses y demostró disminución en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR 0.31 IC 95% 0.14–0.89).

En conclusión, los estudios primarios que compararon el seguimiento clínico vs. los valores de NT proBNP para definir la titulación de la terapia médica no han demostrado beneficio en mortalidad, aunque algunos han logrado disminuir las hospitalizaciones por falla cardíaca, han tenido diferentes valores objetivo del péptido y diferencias en el tiempo de seguimiento.

Los siguientes estudios han evaluado la utilidad del BNP en la titulación de la terapia médica:
El estudio STARBRITE (416) evaluó una población de pacientes con fracción de eyección menor al 35% y que habían estado hospitalizados por una descompensación aguda. Al alta hospitalaria se evaluó el seguimiento por BNP con un seguimiento promedio de 3 meses al final de los cuales no se encontraron diferencias en la mortalidad (HR 0.33 IC 95% 0.03–3.18), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.96 IC 95% 0.42–2.22).

El estudio UPSTEP (417) a su vez tomó como punto de corte del BNP 300 ng/ml para el seguimiento sin encontrar diferencias en la mortalidad (HR 1.03 IC 95% 0.62–1.7), ni en las hospitalizaciones (HR 0.9 IC 95% 0.63–1.31), luego de 12 meses de seguimiento.

El estudio STARS BNP (418) y el estudio de Anguita y cols. (419) evaluaron la utilidad de la terapia guiada buscando alcanzar valores de BNP inferiores a 100 pg/ml sin demostrar beneficio en la mortalidad (HR 0.6 IC 95% 0.23–1.64 y HR 1.38 IC 95% 0.28–6.8, respectivamente); sin embargo, el estudio STARS BNP fue el único que encontró disminución significativa en las hospitalizaciones (OR 0.32 IC 95% 0.18–0.59).

Beck-da-Silva y cols. (420) También evaluaron la utilidad del BNP sin encontrar diferencias en la mortalidad (HR 0.45 IC 95% 0.04–5.39).

El metaanálisis realizado por Savarese (408) incluyó todos los estudios mencionados previamente y concluye que existe disminución significativa en la mortalidad con el uso de la terapia guiada por los péptidos (OR 0.7 IC 95% 0.5–0.9). Al analizar de forma separada los dos tipos de péptido no se encuentran diferencias significativas en la terapia guiada por BNP (OR 0.8 IC 95% 0.5–1.2); sin embargo, el uso de la terapia guiada por NT proBNP disminuyó de forma significativa la mortalidad (OR 0.7 IC 95% 0.5–0.9). A su vez las hospitalizaciones relacionadas con falla cardíaca se disminuyeron de forma significativa con el uso de la terapia guiada por péptidos (OR 0.55 IC 95% 0.39–0.76) y nuevamente el beneficio se observó solamente en el grupo de la terapia guiada por NT proBNP (OR 0.53 IC 95% 0.347–0.811), más no en el grupo de BNP (OR 0.59 IC 95% 0.30–1.18). También se analizaron las hospitalizaciones por causas generales sin encontrar diferencias significativas (OR 0.80 IC 95% 0.629–1.024) y no se encontraron diferencias en la mortalidad del grupo de pacientes mayores de 75 años (OR 0.80 IC 95% 0.42–1.51).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia por método GRADE se utilizó el metaanálisis de Savarese (408). Esta revisión sistemática se basa solo en ensayos clínicos con asignación aleatoria, de buena calidad metodológica y no se encontró sesgo de publicación. La calidad en general se consideró moderada a baja según el desenlace por heterogeneidad alta e imprecisión en los resultados. La evidencia es consistente para en NT proBNP, no así para el BNP, hay diferencias claras entre los estudios sobre las metas a lograr y las estrategias de tratamiento utilizadas. Este último aspecto es importante, puesto que la reducción en los desenlaces críticos o importantes está relacionado con las dosis objetivos de las estrategias terapéuticas utilizadas en los diferentes ensayos clínicos. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Los estudios mencionados no reportaron efectos secundarios importantes con la terapia guiada por BNP, no se presentaron cambios significativos en la función renal e incluso algunos estudios como STARBRITE (416) reportaron disminución en los valores del BUN en el grupo asignado a la terapia guiada por péptidos.

Balance entre beneficios y daños

El estudio STARBRITE (416) demostró que el grupo asignado a la terapia guiada por péptidos presentó valores menores de nitrógeno ureico (BUN) y alcanzó mayores dosis de I-ECAS y ARA II lo cual se relaciona con beneficios clínicos en los pacientes dado que el incremento del BUN es un marcador de mal pronóstico en falla cardíaca. En general el beneficio de la terapia guiada por péptidos supera los riesgos.

Costo efectividad

El estudio TIME CHF realizó un análisis de costo efectividad de la estrategia de tratamiento guiada por péptidos concluyendo que tiene alta probabilidad de ser costo efectivo, principalmente en pacientes menores de 60 años, con menos de 2 comorbilidades y con fracción de eyección reducida (421).

18. Betabloqueadores en falla cardíaca crónica: metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparado con placebo disminuye la tasa de hospitalización, la mortalidad y la tasa de rehospitalización; y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses de tratamiento?

Parte 1. Betabloqueadores vs. placebo

Recomendación priorizada	**26. Betabloqueadores vs. placebo**
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de betabloqueadores en los pacientes con falla cardíaca estadío C o D para disminuir la mortalidad, las hospitalizaciones y evitar el deterioro funcional.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Punto de buena práctica	El efecto de estos medicamentos no es de grupo, por lo que se debe utilizar alguno de los betabloqueadores recomendados.

Introducción

La activación del sistema nervioso simpático es uno de los mecanismos fisiopatológicos más deletéreos en el desarrollo y la progresión de la falla cardíaca. La estimulación adrenérgica crónica produce daño miocárdico por varios mecanismos como remodelación estructural del ventrículo izquierdo, pérdida de células miocárdicas y cambios en la expresión de genes. Además, su efecto se relaciona con la aparición de arritmias ventriculares, supraventriculares y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Por esta razón el bloqueo de los receptores β adrenérgicos ha sido una de las piedras angulares del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, estos medicamentos han sido estudiados en varios ensayos clínicos en los cuales se ha evaluado su efecto en desenlaces críticos o importantes como mortalidad, hospitalizaciones por falla cardíaca y mejoría de los síntomas (422).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 74 referencias de las cuales se excluyeron 62 porque no contestaban la pregunta, 7 porque existía mejor evidencia disponible, 2 porque existía evidencia más reciente y finalmente se analizaron 3 metaanálisis y se seleccionó el metaanálisis de Chatterjee y colaboradores publicado en el 2013, donde se evaluó el beneficio de los betabloqueadores en los pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida (423). *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Hasta la fecha se han realizado 21 RCT evaluando la eficacia de los betabloqueadores en los pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida con los siguientes medicamentos: atenolol, bisoprolol, bucindolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol.

Los siguientes estudios evaluaron la eficacia del uso de carvedilol vs. placebo: ANZ (424), CHRISTMAS (425), COPERNICUS (426), MOCHA (427), PRECISE (428), Cohn (429), Colucci (430), Packer (431). Estos estudios se realizaron en una población de pacientes con disfunción ventricular severa definida como FE <40% y síntomas de falla cardíaca (Clase funcional NYHA II–IV); los estudios con mayor tamaño muestral son COPERNICUS (426) y Packer y cols. (431), en los cuales se demostró beneficio en la disminución de la mortalidad con el uso de carvedilol al igual que en los estudios ANZ (424) y MOCHA (427). A su vez el metaanálisis de Chatterjee y cols. (423) concluye que el uso de carvedilol disminuye la mortalidad (OR 0.56 IC 95% 0.44–0.71), la muerte de causas cardiovasculares (OR 0.49 IC 95% 0.22– 0.97), con tendencia no significativa a disminuir la muerte súbita (OR 0.58 IC 95% 0.21–1.11), evita la progresión de la falla cardíaca con incremento promedio en la FE del 4.2% (2.0% a 6.4%) y es bien tolerado, pues la tasa de suspensión del medicamento no es mayor que la que se observó en el grupo placebo (OR 0.83 IC 95% 0.67–0.99).

Adicionalmente, se han realizado comparaciones de carvedilol vs. enalapril en el estudio CARMEN (432) en el cual no se observaron diferencias en la mortalidad (RR 0.99 IC 95% 0.49– 2.03) y vs. metoprolol tartrato en el estudio COMET (433), demostrando disminución significativa en la mortalidad a favor de carvedilol (HR 0.83 IC 95% 0.74–0.93).

El uso de metoprolol se evaluó en el estudio MERIT HF (434-435), RESOLVD (436) y Waagstein y cols. (437); nuevamente la población a estudiar incluyó pacientes con FE <40% y clase funcional NYHA II–IV. Los tres estudios de forma individual y el metaanálisis de sus datos (423) mostraron disminución significativa en la mortalidad total (OR 0.71 IC 95% 0.53–0.92), con mejoría en la FE promedio de 3.6% (1.9%–5.2%); sin embargo, solo el estudio MERIT HF (13) que tuvo el mayor tamaño de muestra y utilizó metoprolol succinato demostró adicionalmente un efecto benéfico en la disminución del deterioro de la falla cardíaca (RR 0.51 IC 95% 0.33–0.79) y la muerte súbita arrítmica (RR 0.51 IC 95% 0.33–0.79).

El bisoprolol se comparó vs. placebo en los estudios CIBIS I (438), CIBIS II (439) y vs. enalapril en el CIBIS III (440); los tres estudios incluyeron pacientes con FE <40% y clase funcional NYHA II–IV. El estudio CIBIS II (423) demostró disminución significativa en la mortalidad con el uso de bisoprolol 11.8 vs. 17.3% en el grupo placebo (p<0.0001) y a su vez el metaanálisis de los tres estudios confirmó este hallazgo (OR 0.65 IC 95% 0.47–0.89), sin que se demostrara beneficio en la mortalidad cardiovascular (OR 0.70 IC 95% 0.28–0.79), ni en la muerte súbita de causa arrítmica (OR 0.65 IC 95% 0.25–0.84).
La eficacia y seguridad de nebivolol se evaluó en el estudio SENIORS (441) y ENECA (442). El estudio SENIORS es el de mayor tamaño de muestra e incluyó una población de pacientes con edad mayor a 70 años, FE <35% o con una hospitalización por falla cardíaca durante el último año; luego de seguimiento de 21 meses el estudio encontró disminución significativa en el desenlace compuesto de mortalidad o admisiones por causas cardiovasculares (HR 0.85 IC 95% 0.74 - 0.99), sin embargo la mortalidad total no fue diferente en los dos grupos (HR 0.88 IC 95% 0.78–1.02), ni la mortalidad

cardiovascular (HR 0.84 IC 95% 0.66–1.07) (441). El metaanálisis de estos dos estudios no demostró diferencias significativas en la mortalidad total (OR 0.78 IC 95% 0.43 - 1.33), mortalidad cardiovascular (OR 0.85 IC 95% 0.33–2.32), ni en la muerte súbita (OR 0.61 IC 95% 0.16–2.29) (423).

El bucindolol se evaluó en los estudios BEST (443) y Bristow y cols. (444) sin mostrar beneficio en la mortalidad (OR 0.87 IC 95% 0.57–1.28) y con mayor incidencia de descontinuación de la terapia comparado con placebo (OR 1.26 IC 95% 0.50–3.40) (423).

Atenolol se evaluó en el estudio de Sturm y cols. (445) en el cual no se observó beneficio en la mortalidad total (OR 0.53 IC 95% 0.15–1.83), mortalidad cardiovascular (OR 0.64 IC 95% 0.11–3.60), ni en la muerte súbita (OR 0.41 IC 95% 0.05–2.82).

En conclusión, el metaanálisis de Chatterjee y cols. (423) resume la eficacia de los betabloqueadores vs. placebo en falla cardíaca para la disminución de la mortalidad total (OR 0.71 IC 95% 0.64–0.80), la muerte cardiovascular (OR 0.76 IC 95% 0.70–0.84), la muerte súbita cardíaca (OR 0.73 IC 95% 0.61 - 0.88), con mejoría en la fracción de eyección (4.2% IC 95% 3.1%–4.9%). La evidencia es consistente como lo han mostrado a su vez el metaanálisis de Lechat y cols. (446), que incluyó 18 RCT con un total de 3.023 pacientes, en el cual se observó incremento en la FE del 29% ($p<0.005$), disminución en la mortalidad y las hospitalizaciones del 37% ($p<0.001$), con probabilidad del 32% de experimentar mejoría en la clase funcional (1%-74%, $p=0.04$) y 30% menos de probabilidades de experimentar empeoramiento de la clase funcional (IC 95% 4%–50%, $p=0.03$). Heidenreich y cols. (447) adicionalmente encontraron beneficio en la mortalidad total (OR 0.69 IC 95% 0.54–0.88), sin diferencias respecto a la causa de la falla cardíaca (isquémicos vs. no isquémicos).

Abdulla y cols. (448) a su vez evaluaron el impacto de los betabloqueadores en la clase funcional y concluyen que ésta mejora al menos una clase (OR 1.80 IC 95% 1.33–2.43, $p<0.0001$), mejora el tiempo de ejercicio (44.19 minutos IC 95% 6.62–81.75, $p=0.021$), sin diferencias en el consumo de oxígeno.

Se debe tomar en cuenta que solo los estudios primarios con carvedilol, metoprolol succinato y bisoprolol mostraron beneficio en la mortalidad y el nebivolol en el compuesto de muerte y admisión hospitalaria.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Para valorar la calidad de la evidencia por método GRADE se utilizó el metaanálisis en red de Chattarjee (423). Se incluyeron estudios clínicos con asignación aleatoria con bajo potencial de sesgos. La evidencia se considera alta para la comparación contra placebo y moderada o baja para las comparaciones entre ellos por existir evidencia indirecta y en algunas comparaciones imprecisión. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

En general el tratamiento es bien tolerado, con suspensión del tratamiento menor que la del placebo (OR 0.88 IC 0.78–0.98) (423); los pacientes que inician el tratamiento pueden presentar tendencia al empeoramiento de los síntomas durante los primeros 120 días como lo mostró el estudio RESOLVD

(436), sin embargo este efecto es transitorio, no amerita suspender el tratamiento y puede mejorar al incrementar la dosis del diurético.

Tabla 9. Dosis inicial, titulación y dosis objetivo de betabloqueadores

NOMBRE	DOSIS INICIAL	TITULACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	OBSERVACIÓN
BETABLOQUEADORES				**Aumento de la disnea al iniciarlo**
METOPROLOL SUCCINATO	12.5-25 mg qd	50-100 mg qd	200 mg qd	
CARVEDILOL	3.125-6.25 mg qd	12.5 mg bid	25-50 bid	
BISOPROLOL	1.25 mg qd	2.5-5 mg qd	10 mg qd	
NEBIVOLOL	1.25 mg qd	2.5-5 mg qd	10 mg qd	

Balance entre beneficios y daños

Los betabloqueadores tienen efecto benéfico en la disminución de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca, con un adecuado perfil de tolerabilidad y baja tasa de efectos adversos por lo cual el beneficio de la terapia supera los riesgos.

Costo efectividad

Existen varios estudios en la literatura que soportan la costo efectividad del tratamiento con betabloqueadores por su reducción en las hospitalizaciones y en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (450-451).

Parte 2. Betabloqueadores entre ellos

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparados entre ellos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación priorizada	**27. Betabloqueadores entre ellos**
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de alguno de los siguientes betabloqueadores: carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol o nebivolol en pacientes con falla cardíaca y FE menor o igual a 40%, en dosis e intervalos recomendados.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Introducción

Los betabloqueadores son una de las piedras angulares del tratamiento de la falla cardíaca, gracias a sus efectos sobre la mortalidad general, cardiovascular y la muerte súbita cardíaca (452); su uso se recomienda a partir del estadío B en todos los pacientes con falla cardíaca con disfunción sistólica siempre y cuando no existan contraindicaciones (453). Existen cuatro betabloqueadores que han demostrado ser de utilidad en el tratamiento de la falla cardíaca: carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol y nebivolol. Las guías internacionales no recomiendan uno sobre los otros, sin embargo es necesario establecer si existe alguna ventaja en la administración de uno de ellos. Se reporta la evidencia de los resultados de la comparación de los betabloqueadores entre ellos.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 69 estudios de los cuales se excluyeron 60 referencias porque no contestaban la pregunta, 6 porque existía mejor evidencia disponible, uno porque existía evidencia más reciente y finalmente se analizaron 2 metaanálisis: se revisó el metaanálisis en red de Chatterjee S y cols. (453) y el de DiNicolantonio y cols. (454), en el cual se comparó el uso de carvedilol vs. metoprolol, bisoprolol, nebivolol y atenolol en pacientes postinfarto agudo de miocardio o con disfunción sistólica. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

Los siguientes estudios han comparado de forma directa la administración de los betabloqueadores entre ellos para evaluar el desenlace de mortalidad en pacientes con falla cardíaca y función reducida: El estudio de Dungen y cols. (455) evaluó una población de 884 pacientes ancianos con falla cardíaca y comparó la administración de carvedilol vs. bisoprolol por un período de 12 semanas. El desenlace primario de estudio fue la tolerabilidad de los dos medicamentos la cual fue similar y no encontró diferencias en la mortalidad (RR 0.43 IC 95% 0.13–1.39).

Marazzi y cols. (456) realizaron un ensayo clínico para comparar la administración de carvedilol vs. nebivolol en una población de 160 pacientes con falla cardíaca y FE<40%, con clase funcional NYHA I-III. Luego de un seguimiento de 24 meses se encontró un efecto similar en la clase funcional y la tolerancia al ejercicio, sin diferencias en la mortalidad (RR 0.75 IC 95% 0.17–3.24).

Aygul y cols. (457) compararon la administración de carvedilol vs. bisoprolol en pacientes con FE <40% y clase funcional NYHA II–III, luego de un seguimiento de 6 meses encontraron efectos similares en el QT corregido y en la frecuencia cardíaca, sin diferencias en la mortalidad (RR 0.77 IC 95% 0.18–3.22). Metra y cols. (458) compararon la administración de metoprolol tartrato vs. carvedilol en una población de 150 pacientes con FE <35%, luego de un seguimiento de 23 meses concluyeron que no hay diferencias en la mortalidad (RR 0.87 IC 95% 0.41–1.41), sin embargo los pacientes del grupo de carvedilol presentaron mayor disminución en la presión arterial pulmonar y los asignados a metoprolol tuvieron mayor mejoría en la clase funcional.

Poole Wilson y cols. realizaron el estudio COMET (459), el cual incluyó el mayor número de pacientes, con una muestra de 1.511 participantes. El estudio comparó la administración de carvedilol 25 mg cada 12 horas vs. metoprolol tartrato 50 mg cada 12 horas y encontró beneficio en la mortalidad a favor del carvedilol (RR 0.86 IC 95% 0.78–0.94), sin diferencias en los efectos adversos entre los dos

medicamentos. El estudio tampoco encontró diferencias en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR 0.98 IC 95% 0.93–1.03).

Piccirillo y cols. (460) compararon la administración de carvedilol vs. metoprolol tartrato en una población de 82 pacientes con falla cardíaca y clase funcional NYHA II-IV, luego de 1 año de seguimiento los investigadores encontraron mejoría en la variabilidad del QT a favor de carvedilol, sin diferencias en la mortalidad (RR 0.91 IC 95% 0.4–1.99).

Lombardo y cols. (461) compararon la administración de carvedilol vs. nebivolol en 70 pacientes con FE<40% Y clase funcional NYHA II-IV, luego de un seguimiento a 6 meses no encontraron diferencias en la mortalidad (RR 1 IC 95% 0.07–15), ni en los efectos adversos. El estudio tampoco encontró diferencias en las hospitalizaciones (RR 2 IC 95% 0.39–10).

Kukin y cols. (462) evaluaron la administración de carvedilol vs. metoprolol tartrato en 67 pacientes con falla cardíaca, luego de un seguimiento de 6 meses no encontraron diferencias en la mortalidad (RR 0.62 IC 95% 0.15–17.03).

El metaanálisis de estos 8 estudios realizado por DiNicolantonio y cols. (454) concluye que existe beneficio en la mortalidad con el uso de carvedilol en comparación con los β1 selectivos, con RR 0.85 (IC 95% 0.78–0.93); sin embargo, el estudio COMET (459) aportó el mayor número de pacientes, es el de mayor peso y se debe resaltar que en este estudio se comparó al carvedilol vs. metoprolol tartrato que no tiene los mismos beneficios que el metropolol succinato.

La comparación del efecto de los betabloqueadores sobre las hospitalizaciones por falla cardíaca ha sido evaluada en los estudios COMET (459) y Lombardo y cols. (461); el metaanálisis de estos dos estudios, realizado por DiNicolantonio y cols. (454), concluye que no existen diferencias respecto a la disminución de hospitalizaciones por falla cardíaca entre carvedilol y los β1 selectivos (RR 0.98 IC95% 0.93–1.03).

Sin embargo, la comparación indirecta de metoprolol succinato, carvedilol, nebivolol y bisoprolol, atenolol y bucindolol realizada en el metaanálisis en red de Chatterjee S y cols. (453), no encontró diferencias en la mortalidad entre ellos.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Para valorar la calidad de la evidencia por método GRADE se utilizó el metaanálisis en red de Chattarjee (453). Se incluyeron estudios clínicos con asignación aleatoria, con bajo potencial de sesgos. La evidencia se considera alta para la comparación contra placebo y moderada o baja para las comparaciones entre ellos, por existir evidencia indirecta y en algunas comparaciones imprecisión. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

La tolerabilidad del tratamiento con los diferentes betabloqueadores ha sido reportada como similar en los estudios mencionados, sin embargo el estudio de Dungen y cols. (455) encontró mayor bradicardia en el grupo asignado a bisoprolol y mayor disminución en el VEF1 en la espirometría en el grupo que recibió carvedilol.

Costo efectividad

Los análisis del uso de carvedilol, metoprolol y bisoprolol muestran como el tratamiento con estos medicamentos es costo efectivo debido a su impacto en la mortalidad a un costo razonable (463-464).

Balance entre beneficios y daños

La terapia con betabloqueadores tiene beneficios indudables en la mortalidad y los desenlaces cardiovasculares relevantes con baja incidencia de efectos adversos por lo cual el beneficio supera los riesgos de la intervención.

19. Inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina comparado con placebo o con bloqueadores del receptor de angiotensina o combinados con éste último disminuye la mortalidad, la tasa de reinfarto, y de rehospitalizaciones y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 y 24 meses?

Recomendación priorizada	**28. IECAS en Falla Cardíaca C y D**
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en los pacientes con falla cardíaca C y D con fracción de eyección menor al 35%. En los pacientes que no toleran el inhibidor de enzima convertidora se recomienda el uso de bloqueadores del receptor de angiotensina.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Recomendación	**29. Combinación IECAS/ARA II en intolerancia a antialdosterónicos**
Débil a favor	Se sugiere el uso simultáneo de inhibidores de enzima convertidora y bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes que continúan sintomáticos y no toleran antialdosterónicos. Esta terapia debe ser realizada por grupos especializados en el manejo de falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Punto de buena práctica	- La combinación de estos medicamentos debe considerarse solo por grupos especializados en manejo de falla cardíaca. - Monitorizar función renal y electrolitos previo al inicio y en el seguimiento.

Introducción

La excesiva activación del sistema renina-angiotensina aldosterona genera aumento en la producción de angiotensina I que a su vez se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertidora

de angiotensina (ECA); la angiotensina II es un potente vasoconstrictor que estimula la secreción de aldosterona, que a su vez causa retención de sodio y agua (465). La angiotensina II y la aldosterona tienen otros efectos deletéreos en el sistema cardiovascular como la activación simpática, la disminución en la producción de óxido nítrico y el aumento en la formación de colágeno que generan remodelación miocárdica, deterioro en la función contráctil y progresión de la falla cardíaca (466-467). Por esta razón el desarrollo de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y los bloqueadores del receptor de aldosterona (ARA II) se han convertido en uno de los blancos terapéuticos fundamentales en el tratamiento de la falla cardíaca. En la actualidad existen diversos estudios reportados en la literatura con estos dos grupos farmacológicos, comparados vs. placebo o en combinación, por esta razón es prioritario establecer a la luz de la evidencia cuales son las indicaciones para su uso en los pacientes con falla cardíaca.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 41 estudios de los cuales se excluyeron 13 referencias porque no contestaban la pregunta, 24 porque existía mejor evidencia disponible y 2 porque existía evidencia más reciente. Finalmente se analizaron 2 metaanálisis y se seleccionó el metaanálisis de Heran y colaboradores publicado en el 2012 donde se evaluó la seguridad y eficacia de los I-ECAS, ARA II vs. placebo y en combinación en los pacientes con falla cardíaca (468). *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina vs. placebo

La utilidad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha sido evaluada en varios escenarios clínicos: en pacientes con disfunción ventricular postinfarto y ante la presencia de síntomas de falla cardíaca (469).

Los estudios que han incluido un seguimiento a largo plazo para evaluar el beneficio en la mortalidad y las hospitalizaciones por falla cardíaca son: SAVE (470), AIRE (471), TRACE (472), SOLVD *treatment* (473) y SOLVD *prevention* (474).

El estudio SAVE (470) incluyó una población de 2.231 pacientes postinfarto agudo de miocardio, con FE ≤40% y comparó la administración de captopril vs. placebo, se realizó un seguimiento a 42 meses y se encontró reducción del riesgo de muerte por causas cardiovasculares del 21% (IC 5–35%, p=0.014) y reducción del 37% del desarrollo de falla cardíaca severa (IC 95% 20-50%, p<0.001).

El estudio AIRE (471) evaluó la utilidad de ramipril en pacientes postinfarto agudo de miocardio, con síntomas de falla cardíaca. Luego de seguimiento de 15 meses se encontró que la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor en el grupo de pacientes asignados a ramipril, con una reducción del riesgo del 27% (IC 95% 11%–40%, p=0.002), este beneficio ocurrió a partir de los 30 días de seguimiento y persistió en el tiempo.

El estudio TRACE (472) incluyó una población con disfunción ventricular severa, definida como FE <35% y comparó la administración de trandolapril vs. placebo, este estudio ha reportado el seguimiento a 12 años de la población en la cual se demostró disminución de la mortalidad por todas las causas

(RR 0.89 IC 95% 0.80–0.99, p=0.003), las hospitalizaciones por todas las causas (RR 0.92 IC 95% 0.88–0.96, p=0.001) y las hospitalizaciones por falla cardíaca descompensada (RR 0.85 IC 95% 0.77–0.93, p=0.001).

Los investigadores del estudio SOLVD evaluaron la población de pacientes con FE <35% que recibían la terapia medica estándar para la falla cardíaca, que en ese momento histórico correspondía a la administración de diuréticos y digitálicos. El estudio comparó la administración de enalapril vs. placebo y evaluó dos poblaciones: los pacientes con disfunción ventricular asintomática se incluyeron en el estudio SOLVD PREVENTION (473) y los pacientes con síntomas de falla cardíaca se incluyeron en el SOLVD TREATMENT (474). El seguimiento del estudio fue de 48 meses y encontró disminución significativa en la mortalidad, especialmente en la mortalidad que ocurrió por progresión de la falla cardíaca; el efecto no fue consistente en la mortalidad por arritmias ni por falla de bomba. También se observó reducción en las hospitalizaciones y estos resultados fueron consistentes en el análisis de subgrupos según la clase funcional, la causa de la falla cardíaca y el uso de medicamentos como los vasodilatadores.

El metaanálisis de Flather y cols. (475) incluyó los estudios mencionados previamente, con un total de 12.763 pacientes y evaluó la mortalidad luego de un seguimiento promedio de 35 meses; se encontró disminución significativa en la mortalidad por todas las causas (OR 0.8 IC 95% 0.74–0.87, p<0.003), en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR 0.67 IC 95% 0.61 – 0.74, p<0.0001) y el compuesto de estos dos eventos (OR 0.72 IC 95% 0.67- 0.78, p<0.0001). El beneficio de la terapia se observó en forma temprana, persistió a través del tiempo y fue independiente del sexo, la edad, el uso previo de diuréticos, betabloqueadores y aspirina. Sin embargo, los pacientes con menor fracción de eyección fueron los que presentaron mayor beneficio.

Bloqueadores del Receptor de Angiotensina II vs. placebo

El estudio ValHeFT (476) incluyó 5.010 pacientes con FE < 40%, con clase funcional NYHA II a IV, comparó la estrategia de administrar Valsartán 160 mg cada 12 horas vs. placebo, para evaluar el desenlace primario de mortalidad total y el combinado de mortalidad y morbilidad definidos como hospitalizaciones por falla cardíaca, muerte súbita abortada o la necesidad de terapia inotrópica o vasodilatadora por al menos 4 horas. El estudio no demostró diferencia estadísticamente significativa en términos de mortalidad entre Valsartán y placebo (RR 1.02 IC 95% 0.88-1.18, p=0.8); sin embargo el desenlace compuesto fue menor en el grupo asignado a valsartán (RR 0.87 IC 95% 0.77–0.97, p=0.009) y este resultado se explicó por la reducción en las hospitalizaciones por falla cardíaca en el grupo que recibió Valsartán vs. placebo (13.8% vs. 18.2%, p<0.001). El tratamiento adicionalmente mejoró la fracción de eyección, la calidad de vida y los signos y síntomas de falla cardíaca.

El estudio CHARM ALTERNATIVE (477) incluyó una población de 2.028 pacientes con FE <40%, clase funcional NYHA II-IV que eran intolerantes a los I-ECAS, comparó la administración de candesartán vs. placebo y evaluó el desenlace compuesto de mortalidad y hospitalizaciones no planeadas para manejo por empeoramiento de falla cardíaca. El estudio demostró reducción del desenlace final compuesto con el uso de candesartán (HR 0.70 IC 95% 0.60-0.81, p<0.0001), y en los individuales de mortalidad cardiovascular (HR ajustado 0.80 IC 95% 0.66–0.97, p=0.02) y en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR ajustado 0.61 IC 95% 0.51–0.73, p<0.0001).

El estudio de Crozier y cols. (478), incluyó pacientes con FE<40%, clase funcional NYHA II-IV, comparó la administración de losartán vs. placebo y no encontró diferencias en la mortalidad total (RR 2.14 IC 95% 0.12–3.73).

Mazayev y cols. (479) estudiaron una población de pacientes con clase funcional NYHA II-IV y compararon la administración de valsartán vs. placebo, sin encontrar diferencias en la mortalidad (RR 0.35 IC 95% 0.02–5.35).

EL estudio STRETCH (480) incluyó un población de pacientes con FE <45% y clase funcional NYHA II-III, comparó candesartán vs. placebo y no se logró demostrar una disminución significativa en la mortalidad (RR 3.33 IC 95% 0.43–25.89).

El estudio ARCH-J (481) evaluó pacientes con FE <45% y clase funcional NYHA II-III y comparó la administración de candesartán vs. placebo. El estudio concluye que no hay diferencias significativas en la mortalidad total (RR 0.65 IC 95% 0.11–3.83), tampoco se encontraron diferencias en las hospitalizaciones por causa cardiovascular (RR 0.46 IC 95% 0.20–1.03).

Mitrovic y cols. (482) evaluaron un grupo de pacientes con FE <45% y clase funcional NYHA II-III; comparó la administración de candesartán vs. placebo, luego de un seguimiento de 12 semanas el estudio concluye que no hay diferencias en la mortalidad total (RR 0.63 IC 95% 0.13–3.15).
SHARMA y cols. (483) evaluaron losartán vs. placebo en una población de pacientes con FE<40%, NYHA II-IV, luego de 12 semanas de seguimiento no encontraron diferencias en la mortalidad (RR 0.48 IC 95% 0.12–1.89).

El estudio SPICE (484) evaluó candesartán vs. placebo, en una población de pacientes con FE <35% NYHA II-IV y no encontró diferencias en la mortalidad (RR 1.02 IC 95% 0.26 - 3.97), tampoco se encontraron diferencias en las hospitalizaciones por causas cardiovasculares (RR 0.69 IC 95% 0.33–1.45).

El metaanálisis de Heran y cols. (468) incluyó los estudios mencionados (22 estudios), en 17.900 pacientes y concluye que existe tendencia no significativa a disminuir la mortalidad total (RR 0.87 IC 95% 0.76–1.00) a favor de los ARA II, sin diferencias en la mortalidad cardiovascular (RR 0.88 0.75–1.03); sin embargo, se demostró disminución en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR 0.71 IC 95% 0.61–0.82).

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina vs. Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II

El estudio ELITE (487) fue el primer ECA que evaluó el uso de losartán vs. captopril en una población de 746 pacientes ancianos con falla cardíaca, que no recibían tratamiento con I-ECAS, con FE <40% y clase funcional NYHA II–IV. El desenlace primario fue evaluar el efecto en la función renal y el secundario fue la mortalidad. Luego de un seguimiento de 48 semanas se encontró que no existían diferencias significativas respecto al deterioro de la función renal entre los dos medicamentos (10.5%); sin embargo, losartán fue mejor tolerado y los pacientes suspendieron con menor frecuencia la terapia (12% vs. 20.8% p=0.002). El compuesto de muerte y hospitalizaciones por falla cardíaca fue similar

en los dos grupos, con reducción del riesgo del 32% (-4% - +55%, p=0.075), aunque el grupo que recibió losartán tuvo menos hospitalizaciones por falla cardíaca. Debido a estos resultados se realizó el estudio ELITE II (488), en el cual se incluyeron 3.152 pacientes con las mismas características del estudio ELITE y nuevamente se comparó losartán vs. captopril. Luego de 18 meses de seguimiento se encontró que la mortalidad total y la muerte súbita no fueron diferentes en los dos grupos (HR 1.13 IC 95% 0.95–1.35, p=0.16), no obstante nuevamente se demostró que el ARA II fue mejor tolerado que el I-ECA.

El estudio RESOLVD (489) comparó la administración de candesartán vs. enalapril vs. la combinación de los dos medicamentos en 618 pacientes con FE <40%, clase funcional II a IV y tiempo en la prueba de caminata de 6 minutos <500 metros. Luego de un seguimiento promedio de 43 semanas, el estudio no encontró diferencias respecto a la comparación de candesartán vs. enalapril en la progresión la remodelación cardíaca, definida como cambios en la fracción de eyección y aumento en los diámetros ventriculares. Finalmente concluye que ambos tratamientos son seguros y bien tolerados en los pacientes con falla cardíaca.

El estudio HEAVEN (490) comparó el uso de valsartán vs. enalapril en 141 pacientes con FE <45%; el seguimiento promedio del estudio fue de 12 semanas y no se demostraron diferencias en la mortalidad (HR 0.20 IC 95% 0.02–1.69), sin embargo valsartán fue mejor tolerado y se observó un incremento estadísticamente significativo en la fracción de eyección en el grupo que recibió este medicamento.

El estudio REPLACE (491) comparó el uso de Telmisartan vs. enalapril por 12 semanas en una población de 387 pacientes con FE <40%, clase funcional NYHA II-IV sin que se encontraran diferencias en la tolerancia al ejercicio ni en la mortalidad (HR 0.51 IC 95% 0.10–2.74).

Dickstein y cols. (492) evaluaron una población de 166 pacientes con falla cardíaca y FE <35%, que se encontraban en clase funcional NYHA III-IV y compararon la administración de losartán vs. enalapril durante 8 semanas. Los investigadores no encontraron diferencias en la clase funcional ni en la disminución de las neurohormonas entre los dos medicamentos, tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad (HR 0.54 IC 95% 0.08–3.71).

Lang y cols. (493) compararon la administración de losartán vs. enalapril en 166 pacientes con FE <45% y que se encontraban en clase funcional NYHA II-IV sin que se demostraran diferencias en la clase funcional ni en la mortalidad (HR 6.42 IC 95% 0.37–111.03).

Finalmente, el metaanálisis de Heran y cols. (468) que incluyó los estudios mencionados concluye que no existen diferencias en la mortalidad total (HR 1.05 IC 95% 0.91–1.22), la mortalidad cardiovascular (HR 1.08 IC 95% 0.91–1.28), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 1.00 IC 95% 0.92–1.08).

Uso combinado de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina + Antagonistas del Recepto de la Angiotensina II

El estudio ValHeFT (476) evaluó una población de 5.010 pacientes con falla cardíaca, FE <40% y clase funcional NYHA II-IV que recibían terapia estándar que incluía un I-ECA y comparó la administración de valsartán vs. placebo. El seguimiento promedio fue de 27 meses y se evaluaron 2 desenlaces primarios: la mortalidad y el compuesto de mortalidad y morbilidad. El estudio no encontró diferencias

en la mortalidad (RR 1.02 IC 95% 0.88–1.18, p=0.8), pero el combinado de hospitalizaciones y mortalidad fue significativo a favor de valsartán (RR 0.87 IC 95% 0.77–0.97, p=0.009).

El estudio V-HeFT (494) incluyó 83 pacientes con falla cardíaca crónica estable y clase funcional NYHA II-IV que recibían tratamiento con I-ECAS por al menos 4 semanas y les adicionaron tratamiento con valsartán o placebo; evaluaron variables hemodinámicas y neurohormonas y encontraron que los niveles de angiotensina II persisten elevados en los pacientes que reciben solo I-ECAS.

El estudio CHARM ADDED (495) comparó la administración de candesartán en combinación con IECAS vs. IECAS más placebo en una población de pacientes con FE<40%, clase funcional NYHA II-IV, con un seguimiento de 3 años, luego del cual concluye que el desenlace compuesto de la mortalidad y las hospitalizaciones por falla cardíaca fue significativo (HR 0.85 IC 95% 0.75 - 0.96, p=0.011) a favor de la combinación, sin embargo la mortalidad como desenlace individual no fue diferente (HR 0.91 IC 95% 0.81–1.02).

El estudio RESOLVD (489) comparó la administración de candesartán vs. enalapril vs. la combinación de los dos medicamentos en 618 pacientes con fracción de eyección <40%, clase funcional II a IV y prueba de caminata de 6 minutos menor a 500 metros. Luego de un seguimiento promedio de 43 semanas, el estudio concluye que la administración de enalapril más candesartán es más efectiva que estos medicamentos en monoterapia para evitar incrementos en los volúmenes de fin de sístole (VFS) y fin de diástole (VFD) (VFD 8±4 mL; VFS 1±4 mL, p<0.01) y en la reducción de los valores del péptido natriurético cerebral (BNP) (5.8±2.7 pmol/L) (p<0.01).

A su vez Hamroff y cols. (496) compararon la adición de losartán al tratamiento con I-ECA encontrando mejoría en la capacidad funcional a 6 meses y Tonkon y cols. (497) evaluaron el tratamiento con irbesartan adicional a los I-ECAS mostrando ser bien tolerado.

El metaanálisis de Heran y cols. (468) concluye que la administración de ARA II más I-ECAS no demostró diferencias en la mortalidad total (HR 0.98 IC 95% 0.90–1.06), la mortalidad cardiovascular (HR 0.93 IC 95% 0.84–1.03) ni las hospitalizaciones totales (HR 0.99 IC 95% 0.94–1.05), no obstante se observó disminución significativa en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.81 IC 95% 0.74–0.89).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Para valorar la calidad de la evidencia por método GRADE se utilizó para los IECAS contra placebo el metaanálisis de Flather (466). La evidencia se considera de calidad moderada, dado lo antiguo de los estudios hay deficiencias en la terapia concomitante, se utilizan diferentes medicamentos y dosis y hay imprecisión por intervalos de confianza amplios.

Para los bloqueadores del receptor de angiotensina contra placebo, contra IECAS o adicionados a los I-ECAS se utilizó el metaanálisis de la Colaboración Cochrane de Heran (468), se incluyen ensayos clínicos con asignación aleatoria con bajo potencial de sesgos, la evidencia se valoró como alta. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Inhibidores de la ECA

Los I-ECA pueden ocasionar empeoramiento de la función renal, pero esta usualmente es leve y solamente se ha reportado deterioro severo que requiere suspensión del tratamiento en el 0.7% de los casos, la hipotensión se presenta en 1.7% de los pacientes, especialmente cuando se encuentran hipovolémicos por el uso de diuréticos, por esta razón se recomienda iniciar siempre la menor dosis tolerada. La hipercalemia definida como incremento en los valores de potasio por encima de 5.5 meq/l ocurre en el 3.3% de los casos aunque su incidencia puede ser mayor en pacientes con falla renal, diabetes, ancianos y cuando se usan inhibidores de la aldosterona. La tos seca es el efecto adverso más frecuentemente asociado con el uso de los I-ECAS, puede ocurrir hasta en el 20% de los pacientes y es una de las causas de intolerancia al tratamiento. El edema angioneurótico es una de las complicaciones más temidas del uso de la terapia, sin embargo es infrecuente y se presenta en el 0.3% de los casos (498-499).

ARA II

Los ARA II son mejor tolerados; la tos como efecto adverso se ha reportado en el 3.2% de los pacientes y el angioedema en el 0.1% de los casos. Sin embargo, la hipotensión (2.5%) y la hipercalemia (5.2%) son más frecuentes que con el uso de los I-ECAS (499-500).

Combinación de I-ECAS + ARA II

La combinación de estos dos grupos terapéuticos incrementa la frecuencia de eventos adversos, la literatura reporta una incidencia de hipotensión del 4.8%, falla renal en el 1.1% de los casos e hipercalemia en 5.7%.

Costo efectividad

Existen varios análisis económicos que demuestran que el tratamiento con I-ECAS o ARA II es costo efectivo por su impacto en la reducción de eventos.

Balance entre beneficios y daños

Los estudios han mostrado un beneficio importante en la mortalidad, la clase funcional y en la progresión a insuficiencia cardíaca con el uso de los I-ECAS y los ARA II, las comparaciones directas de estos dos grupos farmacológicos no han mostrado que uno sea superior al otro, a pesar de que los ARA II son mejor tolerados por tener menor incidencia de tos y angioedema. La frecuencia de eventos adversos es bajo por lo cual el beneficio supera los daños para el uso de estos dos grupos farmacológicos de forma individual. El uso combinado de ARA II más IECAS no ha mostrado ser más eficaz que el uso de estos medicamentos en monoterapia pero si incrementa la tasa de eventos adversos, especialmente la hipercalemia, por lo cual se reserva para un subgrupo especifico de pacientes manejados en centros especializados.

A continuación se describen los I-ECAS y ARA II utilizados en el tratamiento de la falla cardíaca:

Tabla 10. I-ECAS

NOMBRE	DOSIS INICIAL	TITULACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	OBSERVACIÓN
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA				**Vigilar hipotensión, función renal y electrolitos**
CAPTOPRIL	6.25-12.5 mg tid	25 mg tid	50 mg tid	
ENALAPRIL	2.5-5 mg bid	10 mg bid	10-20 mg bid	
LISINOPRIL	2.5-5 mg qd	10 mg qd	20-35 mg qd	
TRANDOLAPRIL	0.5-1 mg qd	2 mg qd	4 mg qd	
FOSINOPRIL	5-10 mg qd	20-40 mg qd	80 mg qd	
QUINAPRIL	5 mg qd	10 mg qd	20 mg qd	
RAMIPRIL	1.25-2.5 mg qd	2.5 mg bid	5 mg bid	

Tabla 11. ARA II

NOMBRE	DOSIS INICIAL	TITULACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	OBSERVACIÓN
BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENISNA II				**Menor incidencia de tos**
CANDESARTAN	4-8 mg qd	8-16 mg qd	32 mg qd	
VALSARTAN	40 mg bid	80 mg bid	160 mg bid	
LOSARTAN	12.5-25 mg qd	50 mg qd	150 mg qd	

20. Diuréticos de asa en falla cardíaca crónica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, la administración de diuréticos de asa comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 - 24 meses?

Recomendación	30. Diuréticos de asa en falla cardíaca crónica
Débil a favor	Se sugiere el uso de diuréticos de asa en pacientes con síndrome de falla cardíaca con síntomas congestivos para evitar el empeoramiento de la falla cardíaca, mejorar los síntomas congestivos y posiblemente reducir la mortalidad.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

Introducción

Los diuréticos son una alternativa terapéutica ampliamente utilizada por su efecto en la mejoría de los síntomas de congestión, sin embargo existe incertidumbre respecto a su beneficio en desenlaces clínicamente relevantes como la mortalidad y su efecto en desenlaces de seguridad como el desarrollo de insuficiencia renal aguda. Por esta razón es prioritario establecer su papel en el tratamiento de la falla cardíaca y cuál es el perfil de los pacientes que se benefician de su uso para que este se haga de forma racional (504-506).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recupero 694 publicaciones de los cuales se excluyeron 600 referencias porque no contestaban la pregunta, 90 porque existía mejor evidencia disponible, dos porque existía evidencia más reciente y finalmente se analizó el metaanálisis de Faris y cols. publicado en el 2002 (507). *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

El estudio de Burr y cols. (508) comparó la administración continua de diuréticos vs. su suspensión en una población de 89 pacientes ancianos, con un tiempo de seguimiento de 12 semanas al final de las cuales se encontró que la mortalidad era de 1.9% en el grupo que recibía diurético y 5.6% en el grupo control.

El estudio de Myers y cols. (509) incluyó 59 pacientes ancianos, nuevamente comparó la administración de diuréticos vs. su suspensión y encontró mortalidad de 5.1% en el grupo de tratamiento vs. 18.4% en el grupo control.

Mathur y cols. (510) evaluaron el uso de diuréticos vs. suspenderlo en 16 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, este estudio se suspendió de forma prematura porque el 50% de los pacientes presentó edema pulmonar.

Sherman y cols. (511) evaluaron el efecto de peritanide, un nuevo diurético con propiedades ahorradoras de potasio, en una población de 38 pacientes con falla cardíaca, con un seguimiento de solo 4 semanas encontraron mortalidad del 11% en el grupo control.

Cheitlin y cols. (512) evaluaron el efecto de la amilorida vs. placebo en 11 pacientes con insuficiencia cardíaca, con un seguimiento de 12 semanas en el cual encontraron mejoría en las variables hemodinámicas en una población que recibía digoxina.

De Jonge y cols. (513) evaluaron la suspensión temporal de diuréticos, entre ellos la furosemida; en forma aleatoria se asignaron 34 pacientes a suspensión del diurético y 29 al grupo control, con un seguimiento a 8 semanas, y encontraron edema de rebote entre los pacientes asignados a la suspensión (3.5% IC 95% 1.5-5.2%), con pico a la tercera semana.

Walma y cols. (514) evaluaron la suspensión de los diuréticos en 202 pacientes ancianos que los recibían de forma crónica, con un seguimiento a 24 meses y encontraron necesidad de reinicio de terapia por falla cardíaca sintomática con aumento de la presión arterial a valores de hipertensión en la mayoría de los casos, especialmente en las primeras 4 semanas.

El metaanálisis de Faris y cols. (507) incluyó los estudios de Burr (508), Myers (509) y Sherman (511) en los cuales se reportó el desenlace de mortalidad y encontró disminución significativa en la mortalidad (OR 0.25 IC 95% 0.07–0.84, p=0.03). Para el desenlace de empeoramiento de la falla cardíaca este metaanálisis analizó los estudios de Burr (508), Myers (509), de Jonge (513) y Walma (514) encontrando beneficio con el tratamiento diurético (OR 0.31 IC 95% 0.15–0.62, p=0.001). Respecto a la mejoría en la tasa de hospitalizaciones y la calidad de vida no se encontraron comparaciones vs. placebo que permitan sacar conclusiones sobre la eficacia de la terapia diurética.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Para valorar la calidad de la evidencia por método GRADE se utilizó el metaanálisis de la Colaboración Cochrane en 2012 (515). En este solo fueron incluidos los ECA y que fueran controlados contra placebo. En los estudios incluidos hay sesgos por no ser clara la asignación de los pacientes a los grupos, ni el enmascaramiento, el seguimiento es muy corto para poder evaluar desenlaces críticos. Hay imprecisión por tamaño de muestra reducido y evidencia indirecta, puesto que se utilizan diuréticos diferentes a la furosemida, incluso diuréticos que no son de asa. La calidad de la evidencia se consideró muy baja. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de la terapia diurética son las alteraciones hidroelectrolíticas y la depleción de volumen que puede ocasionar hipotensión y elevación en los azohados, adicionalmente pueden causar brote cutáneo y disminución de la agudeza auditiva como reacción idiosincrática o luego del uso de dosis muy altas (516).

Balance entre beneficios y daños

Los beneficios en síntomas y mortalidad superan los efectos adversos que son poco frecuentes, por lo cual el beneficio de la terapia con diuréticos en insuficiencia cardíaca supera los riesgos.

Costo efectividad

No existen estudios de costo efectividad respecto al uso de diuréticos.

21. Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección reducida la utilización de medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?

Recomendación priorizada	**31. Antialdosterónicos. Espironolactona o eplerenona**
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de medicamentos antialdosterónicos en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE <40% para disminuir la mortalidad global y la incidencia de hospitalización debida a cualquier causa, en pacientes con tasa de filtración glomerular > 30mL/min/1.73 m2 y potasio <5mEq/L. Los pacientes con falla cardíaca NYHA II deben tener historia previa de hospitalización por causa cardiovascular o niveles elevados de BNP.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Puntos de buena práctica	- Monitorizar al inicio y en el seguimiento los niveles de potasio, función renal y la dosis de los diuréticos para minimizar el riesgo de hipercalemia y falla renal. - En los pacientes con efectos colaterales por espironolactona, por ejemplo ginecomastia o mastodinia, debe considerarse el uso de eplerenona.

Introducción

La falla cardíaca con fracción de eyección reducida está asociada a una activación inadecuada de los sistemas neurohormonales simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, que producen un círculo vicioso y perpetúan el daño cardíaco. La aldosterona es una hormona mineralocorticoide que tiene muchos efectos deletéreos en el sistema cardiovascular: favorece el remodelamiento ventricular, la fibrosis miocárdica, la hipertrofia ventricular, inflamación vascular, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, genera arritmias y necrosis miocárdica. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) disminuye su producción en primera instancia pero en las terapias crónicas resulta inefectivo y favorece el aumento de los receptores de aldosterona. Los bloqueadores de receptores de aldosterona han demostrado su beneficio al competir con la aldosterona a nivel de su receptor mostrando un impacto positivo en la morbimortalidad por falla cardíaca.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 130 artículos y ocho la búsqueda manual. La evaluación de títulos y resúmenes excluyó 119 artículos, al considerarse que no tenían relación con la pregunta clínica. Los 19 estudios restantes fueron evaluados en texto completo. Cuatro de estos correspondían a estudios observacionales (517-520); diez a ensayos clínicos controlados (521-530); y cinco revisiones sistemáticas de la literatura (531-535). De estos fueron excluidos 17 artículos y se consideró que la revisión sistemática realizada por Ezekowitz y cols. (533) y el ensayo clínico realizado por Zannad y cols. (521) respondían la pregunta y fueron evaluados para determinar su calidad y hacer la recomendación. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

La revisión sistemática de la literatura de Ezekowitz y cols. (533) encontró 19 ensayos clínicos controlados entre los que se encuentran dos de los estudios más representativos, el estudio RALES (523) y el estudio EPHESUS (536). Sin embargo, este metaanálisis no incluyó el estudio de Zannad y cols. conocido como el estudio EMPHASIS (521), por tanto, dado que este estudio cumple los criterios de inclusión del metaanálisis original, se decidió realizar una segunda combinación de estudios con el fin de aumentar la precisión y consistencia de los resultados.

La revisión sistemática de la literatura de Ezekowitz y cols. (533) recoge la evidencia de la eficacia de espironolactona, eplerenona y canrenona en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda. Incluyó 19 estudios con 10.807 pacientes; todos los ensayos comparaban con placebo y la terapia usual para la época, 14 de estos ensayos evaluaron espironolactona, 3 eplerenona y 3 canrenona. Los resultados principales fueron reducción de la mortalidad por todas las causas de un 20% (RR 0.80 IC 95% 0.74–0.87, I^2=0%); por falla cardíaca un 25% (RR 0.75 IC 95% 0.67–0.84, I^2=0%) y postinfarto de miocardio un 15% (RR 0.85 IC 95% 0.76–0.95, I^2=0%). Nueve ensayos reportaron reducción del riesgo en hospitalizaciones del 23% (RR 0.77 IC 95% 0.68– 0.87, I^2=38%). Los autores mencionan que no fue posible responder la pregunta si existía mejoría en la clase funcional y la calidad de vida, por inconsistencia en los resultados de los estudios evaluados.

El EMPHASIS (521), que se incluyó adicional, evaluó 2.737 pacientes >55 años con NYHA II y FE<30% (si FE 30-35%, QRS>130 mseg). Dichos pacientes tenían que haber estado hospitalizados en los últimos 6 meses por causa cardiovascular, tener un BNP elevado >250 pg/mL o N-terminal pro-BNP>500 pg/mL en hombres o >750 pg/mL en mujeres. Se comparó eplerenona (hasta 50 mg/d) contra placebo en pacientes que recibían IECA, ARA II o betabloqueadores en las dosis máximas recomendadas o toleradas. Se encontró una razón de riesgo instantáneo de 0.63 (HR) (IC 95% 0.54–0.74) en muerte cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca; muertes por cualquier causa HR 0.76 (IC 95% 0.62–0.93); muerte cardiovascular HR 0.76 (IC 95% 0.61–0.94); hospitalización por cualquier causa HR 0.67 (IC 95% 0.67–0.88); y hospitalización por falla cardíaca HR 0.58 (IC 95% 0.47 –0.70).

Se encontró hipercalemia >5.5 mEq/L en 11.8% de los pacientes con eplerenona y 7.2% de los pacientes en el grupo placebo (p<0.001); hipokalemia (<3.5mEq/L) 7.5% y 11% respectivamente.

La combinación del metaanálisis y el estudio EMPHASIS (521) incluyó un total de 6.929 pacientes en el grupo de intervención y 6.573 en el grupo de control. Se encontró reducción del 20% en la mortalidad por cualquier causa (RR 0.80 IC 95% 0.75–0.86, I^2=0%) y del 10% en el riesgo de hospitalización por cualquier causa (RR 0.90 IC 95% 0.85–0.95, I^2=6%).

De la evidencia a la recomendación

En síntesis la información disponible sugiere que el uso de medicamentos antialdosterónicos reduce de forma significativa la mortalidad, la probabilidad de ser hospitalizado por cualquier causa y por causas cardiovasculares en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida.

Calidad de la evidencia

Al aplicar el instrumento AMSTAR para la evaluación de la revisión sistemática de Ezekowitz y cols. (533) se encuentra como debilidad en parte de la búsqueda sistemática la limitación de no haber explorado los estudios de forma independiente de su estado de publicación y su idioma, lo que pudo generar una sobreestimación del tamaño del efecto; sin embargo, la revisión de Ezekowitz y cols. (533) incluyó más estudios que las otras revisiones sistemáticas disponibles (531-532, 534-535), lo que permite suponer que este riesgo es bajo. Los otros determinantes de calidad fueron cumplidos de forma satisfactoria, por lo que consideramos de esta una revisión de bajo riesgo de sesgos. Por otra parte, al aplicar los criterios de calidad metodológica de la colaboración Cochrane para la evaluación de los ensayos clínicos controlados al estudio EMPHASIS, se encuentra bajo riesgo de sesgos en los seis componentes de la evaluación. *Ver Anexo 6. Tablas de evidencia.*

En forma general, podemos concluir que los estudios incluidos para el análisis de la pregunta clínica tienen un bajo riesgo de sesgos. Al aplicar los criterios del grupo de trabajo GRADE para evaluar el cuerpo total de la evidencia se encuentra calidad de evidencia alta para los desenlaces de mortalidad, hospitalización y el efecto adverso de hipercalemia y una calidad de evidencia muy baja para los efectos adversos de insuficiencia renal y ginecomastia, en los cuales se encontró especialmente muy alto riesgo de inconsistencia e imprecisión. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

El mayor riesgo de estos fármacos es la hipercalemia debido a la inhibición de la excreción de potasio. Estudios poblacionales iniciales después del estudio RALES (519) evidenciaron entre un 24 y 36% debido a inadecuada selección de los pacientes con el consecuente impacto en la mortalidad (potasio ≥5 mEq/L puede aumentar la mortalidad entre 2 y 10 veces). Los estudios controlados posteriores han mostrado porcentajes que oscilan entre el 2 y 5%, aunque el EMPHASIS (521) mostró frecuencias superiores.

Estos medicamentos deben ser utilizados en pacientes con adecuada función renal y nivel de potasio normal, con posterior monitorización rigurosa de niveles de electrolitos y función renal para obtener el beneficio esperado, todo el tiempo que se utilicen dichos fármacos. Los estudios tomaron pacientes con creatinina <2.5 mg/dL en hombres y <2 mg/dL en mujeres o depuración de creatinina >30 ml/min/1.73 m^2; sin embargo, debe considerarse que el riesgo aumenta progresivamente con creatinina >1.6 mg/dL. Las complicaciones son similares tanto con la espironolactona como con la eplerenona pero los efectos secundarios son menores en la última debido a su clara mayor afinidad por los receptores. Ginecomastia y mastodinia se presentaron en 10% en el estudio RALES (523) pero en los estudios EPHESUS (536) Y EMPHASIS (521) el compromiso fue <1%. En caso de presentar este tipo de efecto está indicado el cambio de la espironolactona por eplerenona.

En la combinación realizada para la pregunta se encontró incremento del 96% en el riesgo de hipercalemia (RR 1.96 IC 95% 1.47–2.61) y tendencia a mayor deterioro en la función renal (RR 2.12 IC 95% 0.79–5.67, I^2=77%) y ginecomastia (RR 2.24 IC 95% 0.83–6.03, I^2=72%), aunque estos últimos no fueron estadísticamente significativos.

Balance entre beneficios y daños

La reducción en el riesgo de mortalidad y hospitalización es significativa y superior al riesgo de las complicaciones nombradas, por tanto se recomienda su uso a pesar de los potenciales efectos

adversos. Se debe seleccionar bien la población a intervenir para evitar complicaciones, prestando especial atención a pacientes con deterioro significativo de su función renal y aquellos polimedicados. Los efectos adversos son más frecuentes con la espironolactona que con la eplerenona, lo que hace que este último medicamento sea de elección en pacientes en quienes se haya demostrado o se prevea una intolerancia al uso de espironolactona o la aparición de efectos adversos graves. Se considera una terapia fácil de implementar y que es bien aceptada por las partes interesadas.

Costo efectividad

La espironolactona, es el antialdosterónico más utilizado a nivel mundial, es económico y está disponible en el plan obligatorio de salud en Colombia. Sin embargo, la eplerenona, antialdosterónico de una generación más reciente con menos efectos colaterales y que ha demostrado su utilidad en pacientes con falla cardíaca con clase funcional NYHA II y pacientes postinfarto de miocardio en dos de los más importantes ensayos clínicos controlados (EPHESUS (536) y EMPHASIS (521)), tiene un costo significativamente más elevado y no está disponible en el plan obligatorio de salud en Colombia. El incremento en el valor del tratamiento no ha sido estudiado en nuestro medio, pero un análisis de costo efectividad realizado por Lee y cols. (537), con base en los resultados del estudio EMPHASIS, demuestran que en el 100% de los análisis de sensibilidad para el Reino Unido y España el tratamiento con eplerenona es dominante y muy probablemente costo efectivo, lo que a pesar de las limitaciones de aplicabilidad de estudios económicos a otros países, podría sugerir que en nuestro medio pueda serlo.

Tabla 12. Dosis de medicamentos antialdosterónicos

NOMBRE	DOSIS INICIAL	TITULACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	OBSERVACIÓN
ANTIALDOSTERÓNICOS				**Vigilar función renal y electrolitos; ajustar dosis por depuración**
ESPIRONOLACTONA	12.5-25 mg qd		25-50 mg qd	
EPLERENONE	25 mg qd		50 mg qd	

Tabla 13. Dosis de medicamentos antialdosterónicos de acuerdo a la función renal

	EPLERENONA		ESPIRONOLACTONA	
TFGe (mL/min/1.73 m2)	≥ 50	30 a 49	≥ 50	30 a 49
Dosis inicial (Solo si K ≤5 mEq/L)	25 mg una vez al día	25 mg una vez día por medio	12.5 a 25 mg una vez al día	12.5 mg al día o día por medio
Dosis mantenimiento (después de 4 semanas para K ≤5mE-q/L)*	50 mg una vez al día	25 mg una vez al día	25mg una o dos veces al día	12.5 a 25 mg una vez al día

- Después de la dosis inicial si hay deterioro de la falla renal o elevación de K a ≤6 mEq/L suspender hasta alcanzar K < 5 mEq/L. Considerar recomenzar una dosis baja después de confirmar la resolución de la hiperc alemia o falla renal por al menos 72 horas.
- TFGe es tasa de filtración glomerular estimada; K potasio
- Tomado de: Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. Elsevier Ltd; 2013 Oct 15;62(16):e147–239.

22. Betametildigoxina o digoxina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca la utilización de betametildigoxina o digoxina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses, sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad?

Recomendación	32. Betametildigoxina o digoxina
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de digitálicos en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE<40%, quienes han presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea para disminuir la tasa de hospitalización debida a cualquier causa. No mejora la tasa de mortalidad.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Puntos de buena práctica	- Monitorizar al inicio los niveles de digoxina, 8 horas después si se utilizó por vía intravenosa o 5-7 días por vía oral. - Mantener niveles entre 0.5-0.8 ng/mL - Vigilar concentraciones séricas si hay deterioro clínico, alteración de la función renal, alteraciones del ritmo cardíaco, signos de intoxicación o combinación con drogas que alteren los niveles. - Utilizar nomograma validado para modificar la dosis de sostenimiento.

Introducción

De la farmacopea actual en el tratamiento de la falla cardíaca la digoxina tiene una particularidad única: va a cumplir 230 años de uso en esta patología. Desde entonces se conoció en forma empírica su capacidad inotrópica positiva y fue esa característica de mejorar la contractilidad lo que mantuvo su papel estelar en el tratamiento. En épocas más recientes ha aparecido además evidencia de su papel neuromodulador inhibiendo el sistema simpático, modulando en forma indirecta el eje renina angiotensina aldosterona y efectuando un efecto agonista vagal.

Durante muchos años su utilidad fue asumida como evidente iniciando revisiones detalladas solo en los últimos 45 años. Los ensayos clínicos no han demostrado beneficio en mortalidad, aunque si favorecen la disminución en el número de hospitalizaciones. Análisis post-hoc sugieren que con el medicamento se pueden obtener mejores resultados manteniendo concentraciones séricas más bajas, sin embargo no se han realizado más ensayos aleatorizados desde finales del siglo XX.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda recuperó 400 artículos: 378 con la búsqueda sistemática y 22 por búsqueda manual, al evaluar los duplicados se encontró que los 378 identificados de forma electrónica incluían aquellos identificados en la búsqueda manual, por tanto se revisaron los resúmenes en búsqueda de la mejor evidencia disponible. A continuación se identificaron tres revisiones sistemáticas amplias, fueron evaluadas en texto completo (539-541). La revisión realizada por Hood y cols. (540) contenía información más reciente y tenía mejor evidencia para responder la pregunta, por tanto las otras dos revisiones fueron excluidas. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

El estudio tomado para la evaluación del cuerpo de la evidencia fue la revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de Hood y cols. (540). En este se tomaron ensayos clínicos controlados con doble enmascaramiento en los que participasen al menos 20 adultos, seguidos por 7 semanas o más. Se consideró solo pacientes que tuvieran insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal. Se identificaron 13 estudios que cumplían los criterios de inclusión con un total de 7.896 pacientes. Ocho estudios se tomaron para obtener la información sobre mortalidad y cuatro para hospitalización, la mayor parte de los pacientes pertenecen al ensayo del DIG. El metaanálisis de estos estudios encontró que la digoxina no tuvo efecto sobre la mortalidad (OR 0.98 IC 95% 0.89–1.09, I^2=0%). El estudio DIG, que contenía el 98% de los pacientes, encontró tendencia a una tasa de mortalidad menor por empeoramiento de la falla cardíaca (p=0.06) y aumento significativo de muerte por otras causas (p=0.04). Estos dos cambios en sentido opuesto se compensarían y podrían explicar porque el efecto neutro en la mortalidad. Por otra parte, se encontró en aquellos pacientes que tomaban digitálicos una probabilidad de un 32% inferior de hospitalización en comparación de los grupos de control (OR 0.68 IC 95% 0.61–0.75, I^2=29%) y para menor grado de deterioro en el estado clínico (RR 0.31 IC 95% 0.21–0.43). Respecto al efecto sobre el estado clínico el estudio de Hood y cols. no pudo tener en cuenta el ensayo DIG puesto que no fue un desenlace reportado, tomando los estudios restantes se completó una muestra de 1.234 pacientes (614 usando digitálicos y 620 en grupo de control), al resumir el estimativo en el metaanálisis se encontró una probabilidad de un 69% más de experimentar mejoría clínica en aquellos pacientes con digitálicos en comparación de aquellos en tratamiento de control.

De los estudios incluidos en el estudio de Hood y cols. (540), destacan el estudio PROVED (542), prospectivo, asignación aleatoria, placebo controlado, multicéntrico, en 88 pacientes con falla cardíaca estable leve a moderada con disfunción sistólica ventricular izquierda en ritmo sinusal y que recibían tratamiento a largo plazo con diuréticos y digoxina. Buscaba determinar si la digoxina era efectiva en el tratamiento de la falla cardíaca, evaluando un grupo al que se le suspendía la digoxina (46 sujetos) y otro que seguía tomando la medicación (42 sujetos). El grupo que suspendió la digoxina empeoró la capacidad máxima de ejercicio (tiempo medio de cambio en ejercicio -96 seg vs. +4.5 seg p=0.003); aumento de la incidencia de tratamiento de falla cardíaca (39% vs. 19% p=0.037)

El estudio RADIANCE (543), prospectivo, asignación aleatoria, doble enmascaramiento en 178 pacientes con clase funcional NYHA II o III FE <35% o menos, en ritmo sinusal, clínicamente estables que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Comparó dos grupos: uno en que continuó la digoxina (85 sujetos) y otro que la suspendió (93 sujetos) por 12 semanas. El riesgo relativo de empeoramiento de la falla cardíaca en el grupo placebo comparado con el grupo digoxina fue de 5.9 (IC 95% 2.1–17.2). Igualmente todas las medidas de capacidad funcional se deterioraron en el grupo placebo comparado con el grupo digoxina: tolerancia máxima al ejercicio (p=0.033), duración del ejercicio submáximo (p=0.032); mejoría clase NYHA (p=0.019) y al retirar la digoxina disminuyó la frecuencia cardíaca (p=0.003).

El ensayo DIG (544), prospectivo, asignación aleatoria, doble enmascaramiento, incluyó 6.400 pacientes con FE 45% o menos (edad promedio 64 años, 26% mujeres; 17% no blancos), en ritmo sinusal, quienes fueron asignados a digoxina o placebo, además de la intervención estándar con diuréticos o IECA. El objetivo fue evaluar el efecto de la digoxina en mortalidad por cualquier causa como evento final primario y hospitalización por falla cardíaca como evento final secundario en un período de 3 a 5

años (seguimiento medio 37 meses). La mortalidad no se afectó (RR 0.99 IC 95% 0.97–1.07); hubo tendencia a la disminución del riesgo de muerte por empeoramiento de falla cardíaca (RR 0.88 IC 95% 0.77–1.01); disminución del 6% de hospitalizaciones en general y menos pacientes hospitalizados por empeoramiento de la falla cardíaca (26.8 vs. 34.7%, RR 0.72 IC 95% 0.66–0.79).

Un subanálisis del ensayo DIG (545) (no incluido en el trabajo de Hood y cols.) se enfocó en pacientes de alto riesgo predeterminados en el estudio inicial: clase funcional NYHA III-IV (n=2223), FEVI <25% (n=2256) e índice cardiotorácico (ICT) >55% (n=2345). En los tres grupos los pacientes con digoxina presentaron reducción significativa del riesgo en el evento final compuesto de mortalidad por falla cardíaca y hospitalización por falla cardíaca a los dos años (NYHA III-IV HR 0.65 IC 95% 0.57–0.75; FEVI <25% HR 0.61 IC 95% 0.53–0.71 e ICT >55% HR 0.65 IC 95% 0.57–0.75). También se encontró reducción del evento final compuesto a 2 años de muerte por cualquier causa y hospitalización por cualquier causa para esos subgrupos (NYHA III-IV HR 0.88 IC 95% 0.80–0.97; FEVI <25% HR 0.84 IC 95% 0.76–0.93 e ICT >55% HR 0.85 IC 95% 0.77–0.94).

De la evidencia a la recomendación

En síntesis la información disponible sugiere que el uso de la digoxina no altera la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; por otra parte, se ha encontrado un efecto significativo para disminuir el riesgo de hospitalización y la mejoría en el estado clínico del paciente.

Calidad de la evidencia

Al aplicar el instrumento AMSTAR para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas se encuentra que el estudio de Hood y cols. (540) presenta debilidad al no evaluar por métodos estadísticos o gráficos el riesgo de sesgos de publicación, no obstante, un análisis de la metodología de la revisión muestra una búsqueda amplia y exhaustiva lo cual es un prerrequisito para superar este sesgo. Por otra parte, no se documentó si la selección y extracción de los resultados de las investigaciones fue realizada por evaluadores independientes. El resto de componentes de la evaluación (diseño previo, estado de la publicación, lista de estudios, características de estudios incluidos, evaluación de la calidad de los estudios incluidos, métodos para la combinación de los resultados, y conflicto de interés) fueron realizadas de forma satisfactoria por lo que en nuestro concepto el estudio presenta, de forma global, un bajo riesgo de sesgo e incertidumbre respecto a sus resultados. *Ver Anexo 6. Tablas de evidencia.* Al evaluar el cuerpo de la evidencia según las recomendaciones del grupo de trabajo de GRADE se encuentra que los desenlaces de mortalidad y hospitalización presenta una calidad alta de la evidencia. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Los principales efectos adversos ocurren especialmente cuando la digoxina se administra en dosis altas con niveles séricos elevados (generalmente >2 ng/mL), especialmente en ancianos. Los eventos adversos más frecuente son: arritmias cardíacas (ej. Ectopias, ritmos de reentrada y bloqueo atrioventricular), síntomas gastrointestinales (ej. Anorexia, náuseas y vómito) y efectos neurológicos (alteraciones visuales, desorientación y confusión). Sin embargo, también se puede encontrar toxicidad con niveles séricos bajos, especialmente en presencia de hipcalemia, hipomagnesemia o hipotiroidismo.. La ingesta de algunos antibióticos, antimicóticos y antiarrítmicos pueden incrementar

los niveles séricos y obliga a considerar bajar las dosis. De la misma forma, en pacientes con baja masa corporal y disfunción renal deben tomarse iguales precauciones.

Balance entre beneficios y daños

Los estudios controlados han demostrado disminución en el número de hospitalizaciones y mejoría en el estado clínico del paciente pero no en reducción de mortalidad. La calidad de la evidencia es alta. Sin embargo, en subgrupos de alto riesgo (Clase funcional NYHA III-IV, índice cardiotorácico >0.55, y FEVI <25%) se han encontrado beneficios en disminución de mortalidad y el análisis post Hoc ha señalado que los efectos neutros sobre la mortalidad cambian al diferenciar la población por concentraciones séricas: las concentraciones bajas (0.5–0.8 ng/mlL) muestran disminución en la mortalidad y las concentraciones mayores no la modifican. Aun considerando que el efecto sobre mortalidad no tiene soporte estadístico claro, el beneficio de los digitálicos es importante sobre calidad de vida y el número de hospitalizaciones que impacta la carga económica de la enfermedad. A pesar del estrecho margen terapéutico, si el medicamento se administra con buen juicio clínico, vigilando la dosis y los factores que alteran su metabolismo, la digoxina es bien tolerada por la mayoría de los pacientes en falla cardíaca. Los digitálicos están incluidos en el Plan Obligatorio de Salud y se consideran una terapia fácil de implementar y que es bien aceptada por las partes interesadas.

Costo efectividad

No encontramos estudios de costo efectividad en nuestro medio para la intervención. Sin embargo, la digoxina y la beta metil digoxina están incluidos dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS), por lo que es posible que su implementación no represente mayores costos para la atención de pacientes con falla cardíaca.

23. Trimetazidina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca la utilización de trimetazidina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?

Recomendación	33. Trimetazidina
Débil a favor	Se sugiere la utilización de trimetazidina en pacientes con falla cardíaca con FE <40% de etiología isquémica para disminuir la tasa de hospitalización debida a causa cardiovascular, mejorar el estado funcional y la calidad de vida.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

Introducción

La Trimetazidina (TMZ), un derivado de la piperazina, es un inhibidor de la tiolasa 3-cetoacyl coenzima A, que tradicionalmente se ha usado como un medicamento anti-isquémico, pero en años recientes también ha surgido como una nueva opción para el tratamiento de la falla cardíaca avanzada. La TMZ inhibe la fosforilación oxidativa, disminuye la oxidación de los ácidos grasos libres y aumenta la utilización de la glucosa y la producción de ATP. Además, ha sido relacionada con otros efectos benéficos tales como la preservación del contenido de ATP y fosfocreatina miocárdica, reducción de

la acidosis celular y sobrecarga de calcio, y atenuación del daño causado por especies reactivas de oxígeno.

El rol terapéutico de la TMZ ha sido evaluado en pequeños estudios de pacientes con falla cardíaca (la mayoría con trasfondo isquémico) con resultados prometedores, incluyendo mejoría en los síntomas, en la fracción de eyección y la tasa de hospitalizaciones.

Fundamentación de la evidencia

La estrategia de búsqueda recuperó 98 estudios: 74 estudios primarios, 20 observacionales y 4 revisiones sistemáticas relacionados con la pregunta. Se excluyeron 96 tomando solo la revisión sistemática de Zhou (546) y el estudio primario de Winter (547) para calificar la evidencia con metodología GRADE y hacer la recomendación. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

La revisión sistemática de la literatura de Zhou y Chen publicado en 2014, evalúa la evidencia del uso de trimetazidina (TMZ) en pacientes con falla cardíaca crónica. Incluye 19 ensayos clínicos que suman 994 pacientes en falla cardíaca que tomaron trimetazidina y fueron comparados contra placebo. Para la realización del metaanálisis se calcularon los riesgos relativos (RR), diferencias de medias (DM) y las diferencias de medias estandarizadas (DME), por medio de modelos de efectos aleatorios o fijos, según el nivel de heterogeneidad encontrado (mayor a 10% efectos aleatorios). La terapia con TMZ se asoció a una mejoría en la FEVI (DM 7.29% IC 95% 6.49–0.75, chi^2 8.09, I^2=30.9%) y la clasificación de NYHA (WMD -0.55; IC 95% -0.81– -0.28, I^2=87.1%). Además, el tratamiento con TMZ también mostró una disminución significativa en el volumen final sistólico del ventrículo izquierdo (DM -17.09 ml IC 95% -20.15 – -14.04, I^2=0.0%), volumen final diastólico del ventrículo izquierdo (WMD -11.24 ml IC 95% -14.6–8.42, p<0.01), hospitalización por todas las causas (RR 0.43 IC 95% 0.21–0.91, I^2=0.0%), niveles de péptido natriurético cerebral (BNP DM -157.08 pg/m IC 95% -16.55 – -136.62, I^2=54.3%) y proteína C reactiva (PCR DM -1.86 mg/l IC 95% -2.81 – -0.90, I^2=66.0%). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la duración del ejercicio (DM 18.58 seg IC 95% -6.88- 44.05, I^2=14.3%), ni en la mortalidad por todas las causas (RR 0.47 IC 95% 0.12–1.78, I^2=64.4%) entre pacientes tratados con TMZ y placebo (546).

El estudio de Winter y cols. (547) fue un estudio doble enmascarado, asignación aleatoria, realizado en 60 pacientes con falla cardíaca no isquémica bajo terapia médica óptima. Los pacientes fueron asignados a tomar 35 mg de TMZ dos veces al día o placebo por 6 meses. Se valoraron en forma basal y después del tratamiento: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, prueba de caminata de los 6 minutos, consumo máximo de oxígeno por prueba de esfuerzo cardiopulmonar, calidad de vida y diferentes marcadores de estrés oxidativo, metabolismo y función endotelial. La etiología fue idiopática en el 85% e hipertensiva en el 15%. Después de 6 meses de tratamiento con TMZ no se observaron cambios en la FE (31%±10% vs. 34%±8%, p=0.8), prueba de caminata de los 6 minutos (443 ± 25 m vs. 506±79 m, p=0.03), consumo de oxígeno máximo (19.1±5.0 mL/kg/min vs. 23.0±7.2 mL/kg/min, p=0.11), clase funcional (porcentajes de pacientes en clase funcional I-II-III-IV 10%/37%/53%/0% vs. 7%/40%/50%/3%, p=0.14) o calidad de vida (32±26 puntos vs. 24±18 puntos; p=0.25) en comparación con placebo (547).

Dado que al momento de la realización de la búsqueda sistemática de Zhou y cols. (546) el estudio de Winters y cols. (547) no había sido publicado, consideramos la posibilidad de realizar un nuevo metaanálisis preservando el modelo de análisis de la revisión sistemática original pero incluyendo aquellos desenlaces clínicos significativos que pudieran ser extraídos de este ensayo clínico. No se encontró al incluir los resultados del estudio de Winter y cols. (547) diferencias en el riesgo relativo de mortalidad (RR 0.59 IC 95% 0.16–2.14, I^2=60%), hospitalización por causa cardiovascular (RR 0.55 IC 95% 0.28–1.09, I^2=0%) o duración del ejercicio en segundos (diferencias de medias 13.66 IC 95% -33.12–60.44). Se encontró diferencia significativa a favor de la trimetazidina en el cambio de la clase funcional (diferencias de medias -0.49 IC 95% -0.75 – -0.24), aunque esta diferencia es de difícil interpretación y consideramos que podría no ser clínicamente significativa.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Al realizar la evaluación de la calidad de la evidencia se encuentra que el ensayo clínico de Winter et al (546) tiene un riesgo moderado a alto de sesgos, al no asegurar un adecuado ocultamiento de la secuencia de asignación ni un enmascaramiento de la evaluación de los desenlaces. Por su lado, el estudio de Zhou y cols. (547) tiene un riesgo de sesgos moderado sin evidencia de una búsqueda exhaustiva de la literatura ni evaluación del sesgo de publicación, lo cual podría sugerir que esta puede ser alta, además de gran heterogeneidad encontrada tanto clínica como estadística dentro de los estudios que afecta la exactitud de los estimadores globales. *Ver Anexo 6. Tablas de evidencia.*

Al calificar los desenlaces con la metodología GRADE para los desenlaces críticos o importantes se encuentra que la calidad de la evidencia es muy baja principalmente por el alto riesgo de sesgo de publicación, inconsistencia, imprecisión y un seguimiento inferior al planteado por la pregunta clínica. Dado esto la incertidumbre respecto a la evidencia disponible alta. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

La trimetazidina es un medicamento con muy pocos efectos colaterales descritos, a saber, cefalea, náusea, epigastralgia y mareo. En al año 2012 la EMEA (Agencia Europea para Medicinas) hace un anuncio de prensa donde recomienda no utilizar más el medicamento en pacientes con Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas u otros desórdenes de movimiento o pacientes con severa disfunción renal, por la posible relación con alteraciones del movimiento que se recuperan dentro de los 4 meses después de su suspensión. Usar con precaución en pacientes ancianos y compromiso moderado de la función renal (548).

Balance entre beneficios y daños

La evaluación de la calidad de la evidencia de la revisión sistemática de la literatura y el ensayo clínico de Winters identificaron alto riesgo de sesgos, además la calificación de desenlaces críticos e importantes fueron determinados como de calidad muy baja. Por otra parte, la evidencia no muestra un beneficio clínicamente importante en los desenlaces críticos de la pregunta, sin embargo sugiere efecto benéfico sobre desenlaces intermedios, especialmente en pacientes con falla cardíaca de etiología isquémica, aunque es difícil separar las poblaciones en los reportes mencionados. Se han descrito muy pocos efectos colaterales, y aunque no se han reportado eventos adversos serios en la evidencia disponible, debe restringirse su uso en pacientes con alteraciones del movimiento, y vigilarse estrechamente en ancianos y en presencia de disfunción renal.

Dado este balance entre beneficios y daños hemos considerado sugerir utilizar esta intervención en la población de pacientes con falla cardíaca de etiología isquémica, que persisten sintomáticos a pesar de manejo médico óptimo.

Costo efectividad

No se conoce la costo efectividad del tratamiento en nuestro medio, ni la facilidad de implementación o aceptación por las partes interesadas.

24. Ivabradina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores o con frecuencia cardíaca mayor de 70 latidos por minuto, luego de manejo médico óptimo, la utilización de ivabradina comparado con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la admisión hospitalaria por infarto de miocardio a 12-24 meses?

Recomendación	34. Ivabradina
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de ivabradina en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE <40% con intolerancia a los betabloqueadores o con frecuencia cardíaca en reposo mayor de 70 latidos por minuto a pesar de su utilización, con el objetivo de disminuir la hospitalización por causa cardiovascular o todas las causas.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Puntos de buena práctica	- Establecer claramente la razón de la intolerancia al betabloqueador antes de considerar el inicio de la terapia. - Intentar la titulación de betabloqueador y lograr dosis recomendadas, antes de considerar la terapia combinada

Introducción

Considerando un amplio rango de mamíferos, la frecuencia cardíaca baja está asociada con mayor longevidad. El peso de la evidencia que relaciona una frecuencia cardíaca elevada con mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, aún en individuos aparentemente sanos, hace que sea un factor importante en la valoración del riesgo cardiovascular. La frecuencia cardíaca es uno de los principales determinantes del consumo de oxígeno miocárdico y la elevación de la frecuencia cardíaca es un estado donde la demanda de los requerimientos de energía y el consumo miocárdico de oxígeno están aumentados.

La ivabradina es un medicamento que inhibe los canales I_f que tienen una alta concentración por el nodo sinusal, reduciendo la actividad cardíaca de marcapasos y por ende disminuyendo la frecuencia cardíaca en una forma dosis dependiente. Estudios clínicos han mostrado su utilidad en pacientes con falla cardíaca que toman betabloqueadores quiénes no toleran bien dichos medicamentos o que no han alcanzado adecuado control de la frecuencia cardíaca.

Fundamentación de la evidencia

La estrategia de búsqueda recuperó 267 estudios: 238 estudios primarios y 29 revisiones sistemáticas relacionados con la pregunta. Se excluyeron 266 artículos; 250 de estos porque no tenían relación con la pregunta clínica; se revisaron 17 en texto completo, de los cuales se excluyeron dos que no contestaban la pregunta y 14 que no eran ensayos clínicos controlados, tomando solo el estudio primario de Swedberg (549) para calificar la evidencia con metodología GRADE y hacer la recomendación. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

El estudio de SHIFT (549) publicado en 2010 fue un estudio controlado, doble enmascarado con pacientes con los siguientes criterios de inclusión: falla cardíaca sintomática, FE <35%, ritmo sinusal con frecuencia cardíaca mayor o igual a 70 latidos por minutos, hospitalizados durante el último año por falla cardíaca y tratamiento de base estable, incluyendo betabloqueadores. Se asignaron de forma aleatoria 6.558 sujetos de los cuales 3.268 recibieron tratamiento con ivabradina de hasta 7.5 mgrs dos veces al día y tratamiento farmacológico óptimo y 3.290 recibieron tratamiento con placebo y tratamiento farmacológico óptimo. El desenlace final primario fue compuesto por muerte cardiovascular y admisión hospitalaria por empeoramiento de la falla cardíaca. Se realizó un seguimiento promedio de 22.9 meses. En el grupo de Ivabradina 793 pacientes (24%) y 937 pacientes (29%) en el grupo placebo tuvieron un evento de desenlace primario (HR 0.82 IC 95% 0.75–0.90, p<0.0001). Al evaluar los componentes del desenlace primario se encontró un mayor riesgo de hospitalización por empeoramiento de la falla cardíaca (672 [21%] placebo vs. 514 [15%] Ivabradina; HR 0.74 0.66–0.83, p<0.0001) y muertes debidas a falla cardíaca (151 [5%] vs. 113 [3%]; HR 0.74 0.58–0.94, p=0.014) en los pacientes que recibían placebo, sin embargo, no se encontró disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa (503 [15.5%] vs. 552 [16.9%]; HR 0.90 IC 95% 0.80–1.02) (549).

Al evaluar el riesgo de rehospitalización por falla cardíaca se encontró un reporte secundario del mismo estudio que evidencia disminución significativa en el riesgo de una segunda hospitalización en los pacientes con ivabradina en comparación de los pacientes que recibían placebo (189 [6%] vs. 283 [9%]; HR 0.66 IC 95% 0.55–0.79) (550).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Al realizar la evaluación de la calidad de la evidencia se encuentra que el ensayo clínico SHIFT (549) tiene bajo riesgo de sesgos según la recomendación de la colaboración Cochrane para la calificación de la calidad en ensayos clínicos. Por otra parte, se extrajeron cuatro desenlaces que responden la pregunta que fueron calificados por la metodología GRADE obteniendo calificación de la evidencia como alta. *Ver Anexo 6. Tablas de evidencia y anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

El estudio SHIFT (549) no encontró mayor incidencia de eventos adversos serios en quienes tomaban ivabradina en comparación de placebo. Sin embargo, se encontró con mayor frecuencia bradicardia en el grupo de ivabradina: sintomática 5% y asintomática 6%. Otro evento adverso descrito son los fosfenos que se presentaron en el 3% de los pacientes.

Balance entre beneficios y daños

La evidencia disponible es de alta calidad y muestra probable beneficio clínico dada la disminución del riesgo de hospitalización por cualquier causa o empeoramiento de falla cardíaca, así como disminución en el riesgo de muerte debida a falla cardíaca. No se ha encontrado mayor incidencia de eventos adversos serios.

Consideramos que dado que es una intervención farmacológica, la aceptación por parte de médicos y pacientes es probablemente favorable, aunque se debe evitar el uso en pacientes sin indicación (quienes ya presentan frecuencias cardíacas menores a 70). Dado este balance de beneficios y daños, hemos considerado recomendar a favor el uso de ivabradina.

Costo efectividad

La costo efectividad en nuestro medio es desconocida aunque estudios foráneos sugieren que es una intervención costoefectiva en otros sistemas de salud (551).

25. Dinitrato de isosorbide-hidralazina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, la administración de dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 6-12 meses?

Recomendación	**35. Dinitrato de isosorbide-hidralazina**
Débil a favor	Se sugiere la utilización de la combinación dinitrato de isosorbide-hidralazina en pacientes con falla cardíaca NYHA III-IV con FE <40%, que hayan presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea, para disminuir la mortalidad por cualquier causa y la tasa de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Recomendación	**36. Dinitrato de isosorbide-hidralazina en afrodescendientes**
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de la combinación dinitrato de isosorbide-hidralazina en pacientes afrodescendientes con falla cardíaca NYHA III–IV con FE <40%, que hayan presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea, con el fin de disminuir la mortalidad por cualquier causa y la tasa de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

Introducción

Hasta la década de 1970, las opciones terapéuticas para falla cardíaca se limitaban a medicamentos diuréticos y a los digitálicos, útiles especialmente en el alivio sintomático, pero con evidencia controvertida sobre su beneficio en mortalidad u otros desenlaces relevantes. La búsqueda de alternativas terapéuticas más eficaces llevó a los investigadores a la modulación hemodinámica. Varios estudios demostraron mejoría del funcionamiento cardíaco con la disminución de la resistencia vascular periférica y se ensayaron varios medicamentos vasodilatadores orales demostrando que la

combinación de dinitrato de isosorbide (DNIS) con hidralazina reproducía ventajas hemodinámicas similares a las encontradas con los medicamentos parenterales (552). Estos hallazgos fueron examinados en una serie de ensayos clínicos controlados que sugirieron un posible beneficio para la mortalidad y una efectividad similar a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (553-554); posteriormente en un ensayo clínico controlado se encontró efectividad de esta intervención en población afrodescendiente de los Estados Unidos de Norteamérica (555).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y la búsqueda manual en las 12 guías revisadas con el instrumento AGREE-II, recuperaron 298 estudios: 297 a través de la búsqueda sistemática y 1 en la búsqueda manual, que correspondían a 32 revisiones sistemáticas y 266 ensayos clínicos. Se realizó evaluación de títulos y resúmenes por tres evaluadores independientes excluyendo un total de 296 artículos al considerarse que no tenían relación con la pregunta clínica (la mayor parte de ellos por no hacer uso específico de la combinación de esta intervención, refiriéndose solo a uno de los dos medicamentos). Los dos estudios restantes correspondían a dos ensayos clínicos (553, 555) que respondían de forma adecuada la pregunta clínica y fueron evaluados para determinar su calidad y hacer la recomendación. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad

En el V-HeFT-I (553), 642 hombres fueron aleatorizados a recibir placebo, prazosina o dinitrato de isosorbide/hidralazina (DNIS-H) adicionados a diuréticos y digoxina. Los pacientes debían tener evidencia de dilatación cardíaca (índice cardiotorácico en radiografía de tórax >0.55 o diámetro diastólico >2.7 cm/m^2 por ecocardiografía) o disfunción ventricular izquierda (FE medida por medicina nuclear <45%) asociado a reducción en la tolerancia al ejercicio medida por prueba de esfuerzo cardiopulmonar con un consumo pico de oxígeno <25 ml/kg/min. Se buscaba evaluar el efecto de la terapia vasodilatadora en pacientes con falla cardíaca crónica congestiva. Ningún paciente estaba tratado con betabloqueadores o IECA (el uso de antialdosterónicos no fue documentado). La tasa de mortalidad no fue diferente entre los grupos de prazosina y placebo. Con el DNIS-H hubo tendencia a la disminución en la mortalidad por todas las causas durante el período de seguimiento en promedio de 2.3 años (RRR de muerte del 22%; reducción absoluta del riesgo (RAR) de muerte de 5.3 por cada 100 casos y un número necesario a tratar (NNT) de 19) (p=0.053). El DNIS-H aumentó la capacidad de ejercicio y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo contra placebo.

En el estudio A-HeFT (555), 1.050 hombres y mujeres afroamericanos en clase funcional NYHA III o IV y ventrículos dilatados fueron asignados en forma aleatoria a recibir placebo o DNIS-H, agregado a un diurético (90%), digoxina (60%), un IECA (70%), un bloqueador de receptores de angiotensina (17%), un betabloqueador (74%) y espironolactona (39%). El evento final primario fue un puntaje compuesto por valores acordados de muerte por cualquier causa, una primera hospitalización por falla cardíaca y cambio en la calidad de vida. La dosis inicial de tratamiento fue 20 mg DNIS/37,5 mg H, tres veces al día, aumentando a una dosis máxima de 40 mg/75 mg tres veces diarias. El estudio se detuvo prematuramente después de un seguimiento medio de 10 meses debido a una significativa reducción en la mortalidad del grupo placebo versus el grupo con DNIS/H (10.2% vs. 6.2%, p=0.02). El puntaje compuesto primario medio fue significativamente mejor en el grupo DNIS-H que en el grupo placebo (-0.1±1.9 vs. -0.5±2.0, p=0.01; rango posible de valores, -6–2); Se encontró mejoría del 43% en la

supervivencia (HR 0.57, p=0.01, comparación de curvas por método de *Log-rank*); 33% de RRR en la primera hospitalización por falla cardíaca (16.4% Vs. 22.4%, p=0.001); y mejoría en la calidad de vida (cambio en el puntaje -5.6±20.6 vs. -2.7±21.2, con menores puntajes indicando mejor calidad de vida, p=0.02; rango posible de 0–105).

De la evidencia a la recomendación

En síntesis la información disponible sugiere que el uso de la combinación DNIS-H podría reducir la mortalidad por cualquier causa en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida, más aún, la combinación reduce este riesgo de forma significativa en la población autodenominada afrodescendiente, por otra parte, tiene un efecto significativo en la disminución del riesgo de hospitalización y la mejoría en la calidad de vida de este subgrupo poblacional.

Calidad de la evidencia

Al aplicar los criterios de calidad metodológica de la colaboración Cochrane para la evaluación de los ensayos clínicos controlados se encuentra que el estudio V-HeFT (553) presenta un riesgo de sesgos indeterminado, en cuanto al ocultamiento de la secuencia de aleatorización, dado que no se describen los procesos para garantizar esto, y en el informe selectivo de desenlaces, puesto que no se tiene información de los desenlaces preestablecidos en el protocolo de la investigación. El estudio A-HeFT (555) presenta un riesgo bajo de sesgos en los seis puntos sugeridos a evaluar, se tiene duda respecto a la suspensión temprana del ensayo clínico, aunque lo consideramos como de riesgo bajo dado que se tenía establecido el mecanismo para la evaluación y suspensión temprana del ensayo y esta se presentó a solo 50 pacientes de la recolección total de la muestra. Por tanto consideramos que de forma global la evidencia incluida presenta un riesgo bajo de sesgos.

Al evaluar el cuerpo de la evidencia con la estrategia GRADE, se encuentra que para el desenlace de mortalidad la calidad de la evidencia es muy baja, dado esto por limitaciones del estudio V-HeFT (553) y se encuentra una calidad de evidencia moderada para hospitalización y baja para calidad de vida con base a los resultados del A-HeFT (555). Al realizar el análisis en consideración únicamente de la población afrodescendiente se encuentra que la calidad de la evidencia para mortalidad y hospitalización es alta y calidad de vida moderada, con base en los resultados del estudio A-HeFT. *Ver Anexo 6. Tablas de evidencia y anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes reportados en los ensayos clínicos fueron la cefalea, el mareo, la hipotensión y nauseas, pudiendo llegar a estar presentes hasta en casi la mitad de los pacientes, incrementándose con el uso de dosis superiores del medicamento. Se reportó también incremento en artralgias que llevaban a la suspensión del tratamiento y elevación sostenida de anticuerpos antinucleares en el 2 al 3 % de los pacientes (553, 555). Estos efectos hacen que la tolerancia al tratamiento se baja limitando la capacidad de alcanzar las dosis óptimas del medicamento puesto que solo un 68% logran este objetivo (555).

Balance entre beneficios y daños

Se encuentra reducción significativa en el riesgo de mortalidad y hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca clase NYHA III o IV que han tenido respuesta insuficiente al tratamiento estándar, siendo superior a los posibles efectos adversos, que aunque frecuentes y limitadores de la

tolerancia, no se relacionan con desenlaces graves como incremento en mortalidad o disminución de la supervivencia. Este efecto es más claro y de mejor calidad de evidencia en la población de pacientes autodenominados afrodescendientes, quienes son considerados población vulnerable en el territorio nacional.

Se presentan limitaciones relacionadas con su uso en nuestro medio: 1. No está disponible en el sistema nacional de salud; 2. No se tiene experiencia de su utilización por médicos o pacientes; 3. Se desconocen los costos de la intervención en nuestro medio. A pesar de esto hemos considerado con base en la evidencia externa que los costos de la intervención serían bajos y probablemente sería fácil de implementar y aceptado por las partes interesadas, dado que el uso de estrategias farmacológicas es el común de las alternativas para el tratamiento de esta condición médica lo que confiere experiencia indirecta y aceptabilidad indirecta. Sin embargo, se deberá monitorizar estos ítems de implementarse la intervención.

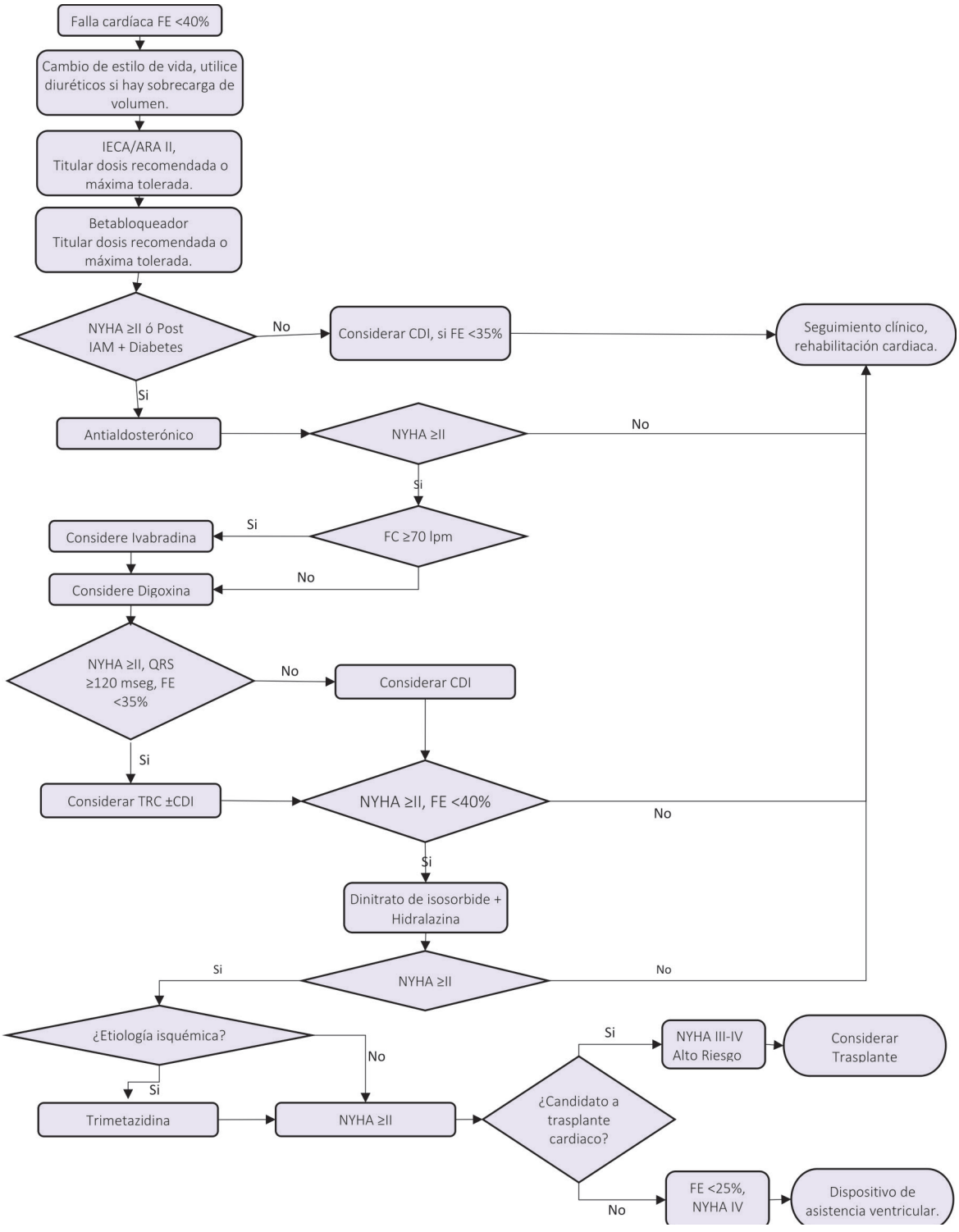
Costo efectividad

Esta intervención no se encuentra disponible en nuestro medio en forma de combinación, por lo que no es posible realizar una evaluación de costos propia, ni se tiene disponible resultados de estudios de costo efectividad en nuestro medio. Se tiene información de un estudio de costo efectividad con base en los resultados del A-HeFT (555) que sugiere que para el sistema de salud de los Estados Unidos de Norteamérica, la intervención es dominante y muy probablemente costoefectiva. Esto podría sugerir que su inclusión en nuestro sistema de salud podría ser costoefectiva, aunque se requerirá de la respectiva evaluación económica para confirmar estos resultados.

Tabla 14. Otros medicamentos para manejo de la falla cardíaca

NOMBRE	DOSIS INICIAL	TITULACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	OBSERVACIÓN
OTROS				
HIDRALAZINA	37.5mg qid	75 mg qid	75 mg qid	Produce fatiga y mareo
DNT ISOSORBIDE	20 mg qid	40 mg qid	40 mg qid	Produce cefalea
HID-ISO DOSIS FIJA	37.5 mg Hid/20 mg DNT tid	75 mg Hid/40 mg DNT tid	75 mg Hid/40 mg DNT tid	Produce cefalea y mareo
DIGOXINA	0.0625-0.250 mg qd	Usar nomograma	Usar nomograma	Concentración sérica recomendada: 0.5-0.8 ng/mL; verapamilo, espironolactona y amiodarona aumentan la concentración sérica
IVABRADINA	5 mg bid	5 mg bid	7.5 mg bid	Vigilar frecuencia cardíaca y aparición de fosfenos
FUROSEMIDA	20-40 mg qd	40-80 mg qd	40-240 mg qd	Dosis necesaria para obtener peso seco; vigilar diuresis, peso, electrolitos y función renal

Figura 3. Manejo Falla Cardiaca Crónica con Fracción de Eyección Reducida



Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada

Introducción

La falla cardíaca con fracción de eyección preservada se define como la presencia de signos y síntomas de esta enfermedad en presencia de una FE ≥40% y alteración estructural o funcional miocárdica. Esta entidad ha tomado gran importancia durante los últimos años por el incremento en la expectativa de vida y en la prevalencia de comorbilidades (556). Se ha establecido que alrededor del 50% de los pacientes que se presentan con síntomas sugestivos de síndrome de falla cardíaca tienen la fracción de eyección preservada y los factores de riesgo difieren, puesto que se relaciona con aumento de la presión arterial sistólica, presencia de fibrilación auricular y sexo femenino. Aunque en un principio se asoció con menor mortalidad, el seguimiento en algunas cohortes ha demostrado que puede incluso tener similar o mayor mortalidad a la fracción de eyección reducida (557).

26. Betabloqueadores, IECAS/ARA II, espironolactona y digoxina en fracción de eyección preservada

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección preservada la administración de betabloqueadores IECAS/ARA II, espironolactona o digoxina comparado con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, a 12-24 meses?

Recomendación	**37. Betabloqueadores**
Débil a favor	Se sugiere el uso de betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca y FE >40% para disminuir la hospitalización por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Recomendación	**38. IECAS**
Débil a favor	Se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con falla cardíaca y FE >40% para disminuir la mortalidad.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕◯◯◯
Recomendación	**39. Digoxina**
Débil en contra	No se sugiere la utilización digoxina en pacientes con falla cardíaca y FE >40%.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Recomendación	**40. Espironolactona**
Débil en contra	No se sugiere la utilización de espironolactona en pacientes con falla cardíaca y FE >40%.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

Introducción

En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento de la falla cardíaca con función reducida, logrando disminuir la mortalidad y la morbilidad gracias al tratamiento farmacológico y al desarrollo de dispositivos como el resincronizador y el desfibrilador implantable, sin embargo el

pronóstico de los pacientes con falla cardíaca con función conservada continúa siendo ominoso, pues hasta la fecha los ensayos clínicos de diferentes terapias farmacológicas no han mostrado un impacto en los desenlaces clínicos de esta población (557). A continuación se revisa la mejor evidencia disponible respecto al uso de los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los inhibidores del receptor de angiotensina, la espironolactona y la digoxina para el tratamiento de la falla cardíaca con función preservada (*Ver gráfica 1*).

Fundamentación de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia utilizando los términos restringida a ensayos clínicos y metaanálisis encontrando 117 estudios de los cuales se excluyeron 100 referencias porque no contestaban la pregunta, 6 porque existía mejor evidencia disponible, 6 porque existía evidencia más reciente y finalmente se analizaron 5 estudios que respondieron la pregunta.

Descripción de la evidencia

Estudios de Efectividad
Betabloqueadores
El estudio SENIORS (556) evaluó el uso de nebivolol en una población de pacientes ancianos con falla cardíaca, la mayoría tenían fracción reducida, no obstante, también se incluyeron 643 pacientes con FE ≥40% y se comparó la administración del medicamento vs. placebo durante un seguimiento promedio de 1.7 años, para evaluar el desenlace primario de mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones de causa cardiovascular. El estudio no encontró diferencias en el desenlace primario compuesto (HR 0.82 IC 95% 0.62-1.08), en la mortalidad de cualquier causa (HR 0.92 IC 95% 0.61–1.36), ni en el compuesto de mortalidad u hospitalización por falla cardíaca (HR 0.88 IC 95% 0.63–1.23) (3).

El estudio J-DHF (559) evaluó 245 pacientes mayores de 20 años, con diagnóstico de falla cardíaca con función preservada y comparó la administración de carvedilol vs. placebo con seguimiento de 3.2 años para evaluar el desenlace de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca. Al finalizar el estudio no se encontraron diferencias en la mortalidad (RR 0.99 IC 95% 0.54–1.49), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR 0.81 IC 95% 0.49–1.35).

El metaanálisis de Liu y cols. (560) incluyó estos dos estudios y concluye que no hay diferencias en la mortalidad con el uso de los betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca con función preservada (RR 0.95 IC 95% 0.69–1.3), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR 0.83 IC 95% 0.58–1.21).

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
El estudio de Zi y cols. (561) evaluó la utilización de quinapril vs. placebo en una población de 74 pacientes con FE ≥ 40% y síntomas de falla cardíaca, luego de un seguimiento promedio de 6 meses el estudio encontró que no existían diferencias en la mortalidad (OR 0.67 IC 95% 0.17–2.59).

El estudio de Cleland y cols. (562) evaluó el uso de perindopril vs. placebo en una población de 850 pacientes con diagnóstico de falla cardíaca con función preservada, con un seguimiento promedio de 26 meses, al final de los cuales no se encontraron diferencias en la mortalidad (OR 0.89 IC 95% 0.46–1.75), sin embargo se observó disminución en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR 0.61 IC 95% 0.39–0.97).

El metaanálisis de Fu y cols. (563) incluyó estos dos ensayos clínicos y varios estudios prospectivos donde se comparó el uso de I-ECAS vs. otros medicamentos y concluye que no existen diferencias en la mortalidad cardiovascular (OR 0.88 IC 95% 0.66–1.17), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR 0.81 IC 95% 0.63–1.05).

Antagonistas del Receptor de Angiotensina II

El estudio CHARM PRESERVED (564) evaluó la población de pacientes con falla cardíaca con función preservada, definida como FE>40% y clase funcional NYHA II–IV; la intervención fue la administración de candesartán vs. placebo para evaluar el desenlace compuesto de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca. Luego de 3 años de seguimiento el estudio no encontró diferencias significativas en el compuesto de muerte y hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.82 IC 95% 0.74–1, p=0.05).

El estudio I-PRESERVED (565) evaluó la administración de irbesartan vs. placebo en pacientes con FE ≥ 45%, clase funcional NYHA II-IV. Luego de un seguimiento de 4 años el estudio concluye que no existen diferencias en la mortalidad y las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.95 IC 95% 0.86–1.05).

A su vez el metaanálisis de Heran y cols. (566) que incluyó estos dos estudios, concluye que no existen diferencias significativas en la mortalidad total (RR 1.02 IC 95% 0.93–1.12), en la mortalidad por causas cardiovasculares (RR 1.02, IC 95% 0.9–0.14), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR 0.90 IC 95% 0.81–1.00).

Espironolactona

El estudio TOPCAT (567) evaluó una población de pacientes mayores de 18 años, con FE ≥45% y que tenían cifras tensionales controladas (presión arterial sistólica <140 mmHg o menor de 160 mmHg si recibían 3 antihipertensivos), con antecedente de una hospitalización por falla cardíaca durante el último año o elevación de BNP o NT pro BNP (100 pg/ml o 360 pg/ml respectivamente). Los pacientes se asignaron a la administración de espironolactona vs. placebo y se realizó un seguimiento promedio de 3.3 años al final de los cuales se encontró que no existían diferencias significativas para el desenlace primario compuesto de muerte de causas cardiovasculares, muerte súbita y hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.89 IC 95% 0.77–1.04). Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad de causas cardiovasculares (HR 0.9 IC 95% 0.73–1.12), aunque se observaron menos hospitalizaciones por falla cardíaca en el grupo asignado a la espironolactona (HR 0.83 IC 95% 0.69-0.99). Adicionalmente, se realizó un análisis en el grupo de pacientes que tenían los péptidos natriuréticos elevados encontrando que en este grupo específico el desenlace primario fue significativamente menor (HR 0.65 IC 95% 0.49–0.87).

En el estudio Aldo-HF (568) en 422 pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada fueron aleatorizados a recibir 25 mg diarios de espironolactona o placebo. La definición de falla con fracción de eyección preservada ha sido cuestionada para este estudio, y sus desenlaces principales son sustitutos: cambios ecocardiográficos y mejoría del consumo de oxigeno (VO2) en la prueba de esfuerzo, aunque las hospitalizaciones se midieron como secundario. La función diastólica mejoró por ecocardiografía con la intervención pero no la capacidad de ejercicio y las hospitalizaciones no se afectaron (OR 1.70 IC 95% 0.94 – 3-07).

Para el desenlace de hospitalizaciones hicimos un metaanálisis con los resultados de los dos estudios, encontrado un OR combinado de 0.88 (IC 95% 0.73 – 1.07).

Digoxina

El estudio DIG (569) evaluó una población de 7.788 pacientes con falla cardíaca y los asignó a recibir digoxina vs. placebo; este estudio incluyó un grupo de 988 pacientes con fracción de eyección ≥45%. El desenlace primario fue el compuesto de muerte más hospitalizaciones por falla cardíaca y se realizaron análisis en los menores y mayores de 65 años, sin que se encontraron diferencias estadísticamente significativas (HR 0.92 IC 95% 0.42–2.03 y 2.27 IC 95% 1.17–4.38, respectivamente); tampoco se encontraron diferencias en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR 0.63 IC 95% 0.23–1.78 y 2.82 IC 95% 1.18–6.69).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Para valorar la calidad de la evidencia por método GRADE para los betabloqueadores se utilizó el metaanálisis de Liu (560); hay imprecisión importante por tamaño de muestra reducido y evidencia indirecta por considerarse solo pacientes de más de 73 años, la dosis del medicamento en el estudio japonés incluido es insuficiente y el otro es un análisis post hoc del estudio SENIORS. La evidencia fue calificada como baja.

En los IECAS se utilizó el metaanálisis de Fu (563); hay sesgo de selección en 3 de los estudios incluidos, algunos de los estudios no son contra placebo sino comparando con otra terapia y los intervalos de confianza son amplios por tamaño muestral reducido. La evidencia se calificó como muy baja.

Para los bloqueadores del receptor de angiotensina se utilizó el metaanálisis de la Colaboración Cochrane de Heran (566), se considera alta por tratarse de estudios clínicos aleatorizados con bajo potencial de sesgos.

El estudio de Hastrim (568) se usó para valorar la evidencia sobre digoxina, se considera evidencia indirecta por ser un subestudio del DIG, solo en el subgrupo de pacientes ancianos y con imprecisión, por lo que se consideró con calidad de la evidencia baja.

Para antialdosterónicos se utilizó el estudio TOPCAT (567), estudio aleatorizado controlado con bajo potencial de sesgos. Para el desenlace de hospitalización por falla cardíaca el GDG hizo un metaanálisis uniendo los datos del-estudio ALDO-DHF (569). La calidad de la evidencia se consideró alta. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Los pacientes que inician el tratamiento con betabloqueadores pueden presentar una tendencia al empeoramiento de los síntomas durante los primeros 120 días, sin embargo este efecto es transitorio, no amerita suspender el tratamiento y puede mejorar al incrementar la dosis del diurético (560).

Los efectos adversos de la terapia con inhibidores de la ECA son la hipercalemia que ocurre en el 3.3% de los casos, la tos que puede ocurrir hasta en el 20% de los pacientes y el edema angioneurótico que

se presenta en el 0.3% de los casos (563). Los ARA II son mejor tolerados, la tos como efecto adverso se ha reportado en el 3.2% de los pacientes y el angioedema en el 0.1% de los casos. Sin embargo la hipotensión (2.5%) y la hipercalemia (5.2%) son más frecuentes que con el uso de los I-ECAS (566). El estudio DIG (569) encontró un aumento del 4% en las hospitalizaciones por angina inestable a 30 días en el grupo asignado a digoxina. El estudio TOPCAT (567) encontró una incidencia de hipercalemia del 18% vs. 9% y 10.2% de los pacientes duplicó los valores iniciales de creatinina vs. 7% en el grupo placebo.

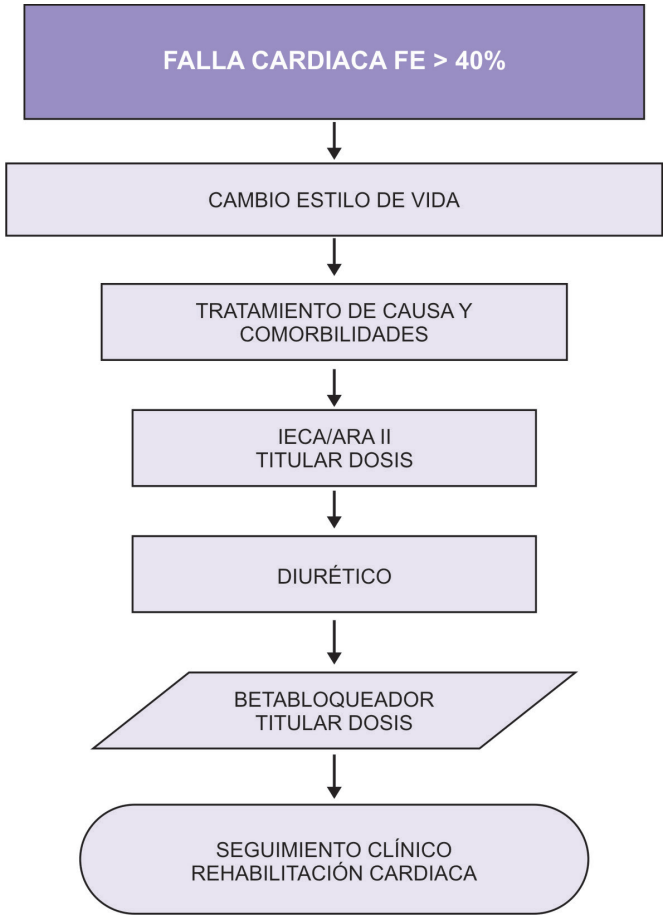
Costo efectividad

No existen estudios de costo efectividad evaluando la utilidad de los tratamientos mencionados para la falla cardíaca con función preservada.

Balance entre beneficios y daños

Los estudios mencionados no han demostrado beneficio de la administración de un grupo farmacológico específico en el tratamiento de la falla cardíaca con función preservada y no están exentos de efectos adversos por lo cual el tratamiento de esta enfermedad debe estar dirigido al control de las comorbilidades.

Figura 4. Manejo Falla cardíaca crónica con fracción de eyección preservada



Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica

27. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NYHA I-II con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35%, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación priorizada	**41. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II**
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, antialdosterónico y diurético, con duración de QRS >120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His y FE <35%.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Introducción

La activación eléctrica del corazón inicia con la despolarización del nodo sinusal, su transmisión permite la actividad mecánica auricular, posterior al evento eléctrico, y en forma secuencial la de los ventrículos, lo que asegura adecuado llenado de las cavidades y por lo tanto la generación de un gasto cardíaco óptimo (570). El retraso de la conducción del impulso ya sea aurículo-ventricular o interventricular, altera el patrón de contracción perdiendo la sincronía, con el subsecuente riesgo de deterioro de la función sistólica.

En pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH), la activación del ventrículo izquierdo se produce en forma tardía a través del ventrículo derecho; la activación del septum anterior precede a la inferoseptal, con activación tardía de la región inferior y lateral del ventrículo izquierdo. Adicionalmente, el BRIHH está asociado con apertura aortica tardía, cierre de la válvula aortica y apertura de la valvular mitral. Todas esas alteraciones están relacionadas con el desarrollo de disincronía, deterioro de la función sistodiastólica y desarrollo de síndrome de falla cardíaca (571).

De los pacientes con síndrome de falla cardíaca, el 15% tiene retraso de la conducción intra o interventricular y en estados funcionales avanzados puede llegar hasta el 30%, sea por BRIHH o menos frecuentemente por bloqueo de rama derecha (BRDHH) o alteración no específica de la conducción. Estas alteraciones no solo han sido asociadas con deterioro de la función sistólica, sino con mayor mortalidad, como lo demuestran algunos estudios al respecto, sin embargo luego de ajustar por otras variables tales como sexo, clase funcional NYHA, presión arterial sistólica, duración de la falla cardíaca, fracción de eyección, presencia de dispositivo y el uso de betabloqueadores, el riesgo solo persiste significativo en pacientes con BRIHH de reciente inicio (572).

En 1994 se describieron los primeros casos de implantación de dispositivos con un electrodo en la aurícula derecha, en el ventrículo derecho y en el ventrículo izquierdo, a través del seno coronario, con capacidad para estimulación aurículo-biventricular con resultados alentadores que permitieron el desarrollo tecnológico necesario para convertir a esta estrategia terapéutica en una posibilidad real para los pacientes con falla cardíaca, con mínimas complicaciones durante la implantación y escasos eventos adversos (570).

Se hace imperativo en la época de la terapia de resincronización cardíaca definir en forma adecuada la presencia del trastorno de conducción. Los criterios para el diagnóstico de BRIHH completo son: 1. Duración del QRS >120 mseg, 2. muesca en la onda R en derivaciones I, aVL, V5 y V6, 3. Ausencia de ondas q en derivación DI, V5 y V6, ocasionalmente puede estar presente en aVL, 4. Tiempo pico de onda R mayor de 60 mseg en derivaciones V5 y V6 y normales en V1, V2 y V3, 5. Cambios de segmento ST y onda T en dirección opuesta al QRS, 6. Onda T positiva en derivaciones con QRS positivo puede ser normal (concordancia positiva), 7. Segmento ST deprimido y/o onda T negativa en derivaciones con QRS negativo es anormal (concordancia negativa), 8. La apariencia del eje del QRS en el plano frontal puede cambiar a la derecha, a la izquierda o superior, en algunos casos dependiente de frecuencia (573).

A pesar de la demostración del beneficio de la utilización de la terapia de resincronización un porcentaje no despreciable de pacientes, que puede alcanzar el 30% en algunos estudios, no obtienen mejoría con la implantación del dispositivo, por lo que se han explorado algunos factores determinantes de la falta de respuesta. Los pacientes que mejor responden usualmente son mujeres, la etiología de la falla cardíaca no es isquémica, tienen QRS más anchos y evidencia de disincronía mecánica; por el contrario, quienes menos responden usualmente están en clase funcional IV y tienen historia de taquicardia ventricular (574). Aunque tanto los pacientes con cardiomiopatía isquémica como los no isquémicos responden a la terapia, está claro que esta es mayor en los pacientes que no tienen enfermedad coronaria asociada (575).

La evidencia sugiere que la terapia de resincronización tiene efectos importantes en la disminución de la morbilidad y mortalidad en un grupo importante de pacientes con síndrome de falla cardíaca, particularmente en esta última, en la que se ha demostrado reducción del 29% en la mortalidad total (OR 0.71 IC 95% 0.57–0.88) y la relacionada con progresión de la falla cardíaca del 38% (OR 0.62 IC 95% 0.45–0.84), sin afectar la causada por muerte súbita (OR 1.04 IC 95% 0.73–1.22) (576).

La implantación de un marcapasos para estimulación eléctrica cardíaca con tres electrodos, conocido comúnmente como resincronizador, se ha convertido en una terapia útil en algunos pacientes con síndrome de falla cardíaca. Los electrodos son implantados en la aurícula derecha, el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo, a través del seno coronario o vía epicardica por minitoracotomía (577), con el objetivo de revertir la disincronía mecánica relacionada con los trastornos de conducción, especialmente con BRIHH. La mayoría de estudios iniciales evaluaron la efectividad de la terapia en fases avanzadas de la enfermedad y en forma más reciente en las fases iniciales.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y la búsqueda manual en las guías seleccionadas (*2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management* (578), 2013 *ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac*

resynchronization therapy (579)*, ACCF/HRS/AHA 2013 Appropriate Use Criteria for Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy (580), Canadian Cardiovascular Society Guidelines on the Use of Cardiac Resynchronization Therapy: Evidence and Patient Selection* (581), *2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure An update* (582) e, *Indications for Cardiac Resynchronization Therapy: 2011 Update From the Heart Failure Society of America Guideline Committee* (583)) recuperó 188 artículos de los cuales se evaluaron como resumen 177 y se analizaron 11 estudios completos, de los cuales se incluyó uno en el análisis por ser revisión sistemática con las características de la pregunta; de la búsqueda manual libre se encontraron 9 estudios relacionados de los cuales fueron revisados en forma completa 4 que se incluyeron en la evidencia, y de las guías de práctica clínica se encontraron los mismos artículos, se tomaron en conjunto para análisis de la evidencia y soporte bibliográfico. Se excluyeron revisiones sistemáticas generales, es decir, incluían pacientes con todos los estados funcionales o comparaciones con terapia de resincronización versus cardiodesfibrilador implantable. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

De los estudios primarios se consideraron para su análisis los siguientes: MIRACLE ICD (584), REVERSE (585), RAFT (586) y MADIT CRT (587) y una revisión sistemática que los incluye a todos (588).

MIRACLE ICD II

Estudio publicado en *Circulation* en 2004 (584) incluyo 222 pacientes con síndrome de falla cardíaca, estado funcional II, FE <35%, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm, QRS mayor de 130 milisegundos, manejo médico óptimo, el cual incluía diurético, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueador de los receptores de angiotensina II (ARA II), digital y betabloqueadores estables al menos por un mes, excepto el betabloqueador que no debía modificarse en los últimos 3 meses, y que tuvieran indicación para la implantación de un cardiodesfibrilador. Se asignó en forma aleatoria a un grupo de intervención con cardiodesfibrilador implantable (CDI) y terapia de resincronización activa (TRC) y un grupo control con solo CDI. El tratamiento fue enmascarado para el paciente y para el médico tratante y en cada sitio un electrofisiólogo programaba el dispositivo y realizaba las pruebas necesarias para determinar el modo de programación asignada. Para el grupo con TRC, el dispositivo fue programado en un modo que permitiera estimular ambos ventrículos después de sensar la actividad auricular a frecuencias menores o iguales a 130 latidos por minuto; se permitió estimulación auricular con frecuencias menores o iguales a 35 latidos por minuto. Para el grupo con CDI se programó para permitir estimulación auricular o ventricular solo si la frecuencia era menor o igual a 35 latidos por minuto.

Se realizaron revisiones periódicas al mes, 3 y seis meses. El desenlace primario fue el cambio de consumo de oxigeno pico del basal a los seis meses; los desenlaces secundarios fueron el cambio en la relación de VE/VCO2 en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, la clase funcional NYHA, calidad de vida, prueba de caminata de 6 minutos, el volumen del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección y la respuesta clínica, asignada a tres grupos: empeoramiento, mejoría o sin cambio.

Se realizaron 191 implantes con éxito, 1 paciente falleció y 4 tuvieron desalojo del electrodo. Se incluyeron 98 pacientes en el grupo control y 82 en el grupo de TRC. A los seis meses de seguimiento se observó mejoría en el grupo de TRC en el tiempo de ejercicio, prueba de caminata de 6 minutos

y consumo de oxigeno pico, sin embargo no tuvo significancia estadística (p=0.56, 0.59 y 0.87, respectivamente). Hubo mejoría de la relación VE/VCO2 en forma significativa (p=0.01), al igual que en los volúmenes sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo (p=0.04, 0.01, respectivamente) y la clase funcional NYHA (p=0.05). Se demostró mejoría en la respuesta clínica en el 58% de los pacientes en el grupo de TRC comparado con solo 36% en el grupo control (p=0.01). Durante el seguimiento a 6 meses se detectaron taquicardia o fibrilación ventricular en el 26% de los casos en el grupo control y 22% en el de TRC. Dos pacientes murieron en el grupo control y dos en el TRC.

REVERSE

Estudio publicado en el *Journal of The American College of Cardiology* en 2008 (585) ingresó 684 pacientes, a los cuales se les implantó el dispositivo a 621 y se asignaron en forma aleatoria 610 pacientes, 419 en el grupo activo y 191 en el control. Los pacientes tenían síndrome de falla cardíaca en etapa C, estado funcional NYHA I o II en los 3 meses previos, ritmo sinusal, QRS >120 milisegundos, FE ≤40%, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y manejo medico optimo, con IECAs o ARA II y betabloqueador al menos por 3 meses. Se excluyeron pacientes con estado funcional NYHA III o IV en los tres meses previos, hospitalizados por descompensación de falla cardíaca, que tuvieran necesidad de estimulación con marcapasos o fuera portador de marcapasos o que tuvieran arritmias auriculares permanentes.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a dos grupos, a razón 2:1, como TRC *on* y TRC *off*, seguidos por doce meses, tiempo en el cual podía cruzarse, excepto en Europa que no se permitió hasta los 24 meses. Podían tener un CDI de acuerdo a indicaciones específicas. Los pacientes asignados a TRC *on* se programaron en un modo que permitía estimular ambos ventrículos e inhibir la estimulación auricular a menos que la frecuencia fuese menor de 35 latidos por minuto y en el grupo TRC *off* se programó parta evitar estimulación auricular o ventricular a menos que la frecuencia fuese menor de 35 latidos por minuto. Se revisaron al mes, 3, 6 y 12 meses. Se aseguró el enmascaramiento para el paciente y el personal médico que evaluaba los desenlaces, mas no para los electrofisiólogos. El desenlace primario fue la respuesta clínica, la cual clasificaba los pacientes en uno de tres grupos: empeoramiento, mejoría y sin cambio. Los pacientes se clasificaron como empeoramiento si morían, eran hospitalizados por descompensación de falla cardíaca, cambiaban de grupo, interrumpían el tratamiento enmascarado, empeoraba el estado funcional NYHA o su sintomatología. Se clasificaban como mejoría si no empeoraban y demostraban mejoría del estado funcional y/o reportaban mejoría de su sintomatología. Los pacientes que no cumplían criterios de mejoría o empeoramiento fueron clasificados como sin cambio. Debido a que se incluyeron pacientes en clase NYHA I se utilizó la clasificación de empeoramiento para comparar los grupos. El desenlace secundario fue el índice de volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo.

El análisis se realizó por intención a tratar, con prueba a dos colas, poder del 80% para detectar diferencia del 12.1% en el desenlace clínico, lo que arrojó un tamaño de muestra de 512 sujetos y diferencia de 8.11 ml/m^2 en el cambio del índice de volumen para lo que se necesitaban 483 sujetos, por lo que se determinó un tamaño final de 683 pacientes, calculando tasa de deserción entre la asignación aleatoria y la implantación del 25%. Se analizó supervivencia con Kaplan Meier para hospitalización y muerte.

Se ingresaron 684 pacientes, de los cuales se les implantó el dispositivo a 621, 429 en *On* y 191 en *Off*. Las características basales fueron similares en los dos grupos. El 97% de los pacientes

recibían un IECA o ARA II, el 35% dosis máximas de betabloqueador y el 60% al menos el 50% de la dosis recomendada por guías, en promedio la FE fue de 26.7±7%, el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo de 66.9±8.9 mm, el QRS de 153±22 ms; el 83% se les implantó CDI + TRC y 17% solo TRC, sin diferencia del CDI entre los grupos (86% *Off* versus 82% *On*).

De los 419 pacientes asignados al grupo TRC 16% empeoraron en comparación al 21% de los 191 pacientes controles (p=0.1). El índice del volumen ventricular izquierdo cambió -18.4±29.5 ml/m^2 en el grupo activo versus -1.3±23.4 ml/m^2 en el control (p<0.0001); la reducción fue tres veces mayor en el grupo de pacientes con etiología no isquémica.

Se hospitalizaron 222 pacientes durante los 12 meses, de los cuales hubo 17 relacionadas a falla cardíaca en el grupo activo versus 15 en el control; el tiempo a la primera hospitalización fue significativamente más tarde en el grupo activo (HR 0.47, p= 0.03). Hubo 12 muertes en total, el 2.2% en el grupo activo versus 1.6% en el control (p= 0.63). La prueba de caminata de 6 minutos fue en promedio de 12.7±102.4 versus 18.7±105.2 (p=0.52) y el cambio en la calidad de vida por el puntaje de Minnesota fue de -8.4 ±17.1 versus -6.7±15.9 (p=0.26).

RAFT

Estudio publicado en *New England Journal of Medicine* en 2010 (586) incluyó 1.798 pacientes seguidos en promedio por 40 meses. Los pacientes tenían síndrome de falla cardíaca estado funcional NYHA II y III, FE <30%, QRS mayor o igual a 120 milisegundos o mayor de 200 milisegundos si era por marcapasos, en ritmo sinusal o fibrilación o *flutter* auricular con respuesta en reposo menor o igual a 60 latidos por minuto y menor de 90 en la prueba de caminata de 6 minutos o con ablación del tejido de unión, con manejo médico óptimo e indicación de CDI para prevención primaria o secundaria. Luego de que se demostrara beneficio de la terapia en pacientes con estado funcional NYHA III, solo se siguieron incluyendo pacientes en NYHA II.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria, 1:1, al grupo de CDI versus CDI+TRC con programación para minimizar la estimulación por el CDI y estimular en TRC. Se revisaron al mes, 6 meses y 18 meses. El desenlace primario fue muerte de cualquier causa u hospitalización por falla cardíaca y el secundario el compuesto de muerte de cualquier causa, muerte cardiovascular y hospitalización por falla. El análisis fue por intención a tratar, con poder del 85% para detectar reducción del riesgo relativo del 25% en el desenlace primario, prueba a dos colas con alfa de 0.05; se hizo análisis de supervivencia con Kaplan Meier y comparación con *long Rank test*; se utilizó también un modelo de regresión de Cox y análisis interino de O'Brien-Fleming.

Se incluyeron 904 pacientes al grupo de CDI y 894 al grupo de CDI+RCT. Las características basales eran similares entre los dos grupos; recibían betabloqueador el 89% del grupo control versus 90.4% del activo, estado funcional NYHA II 80.8% versus 79.2%, tenían morfología de BRIHH 71.1% vs. 72.9% y estimulación por marcapasos 7.4% versus 7.6%. El desenlace primario, muerte u hospitalización por falla, ocurrió en el 40.3% del grupo control versus 33.2% en el activo (HR 0.75 IC 95% 0.64 –0.87, p<0.001), la muerte de cualquier causa en el 26.1% versus 20.8% (HR 0.75 IC 95% 0.62 –0.91 p= 0.003), muerte de causa cardiovascular 17.9% versus 14.5% (HR 0.76 IC 95% 0.60 –0.96 p=0.02) y la hospitalización por falla 26.1% versus 19.5% (HR 0.68 IC 95% 0.56 –0.83, p<0.001). En un análisis pre-especificado se comparó el efecto de acuerdo a la clase funcional NYHA II (80%) versus III (20%), sin encontrar diferencias en ninguno de los desenlaces evaluados. (p=0.91).

MADIT CRT

Estudio publicado en *New England Journal of Medicine* en el 2009 (588), incluyó 1.820 pacientes seguidos por 4.5 años y a largo plazo como registro por 7 años (589). Se incluyeron pacientes con síndrome de falla cardíaca, mayores de 21 años, con estado funcional NYHA I o II si tenía etiología isquémica o solo NYHA II si era no isquémico, en ritmo sinusal, con FE menor del 30%, QRS mayor de 130 milisegundos e indicación de CDI. Se excluyeron pacientes con indicación para TRC, con marcapasos o CDI o TRC, en estado funcional NYHA III o IV, historia de cirugía de puentes coronarios o intervención percutánea, infarto de miocardio en los últimos 3 meses o fibrilación auricular en el mes previo.

El desenlace primario fue muerte o eventos no fatales relacionados con falla cardíaca; el análisis fue por intención a tratar, con poder del 95% para detectar un HR de 0.75, prueba a dos colas con alfa de 0.05; se incluyó análisis de supervivencia con Kaplan Meier y *log Rank test* estratificado por centro y etiología isquémica. También se realizó análisis de regresión de Cox.

Las características basales fueron similares, el 45.1% fueron de etiología no isquémica y dentro de la isquémica el 15.5% versus 14% estuvieron en NYHA I y 39.4% versus 41% en NYHA II. El 10% de los sujetos incluidos tuvieron historia de estado funcional NYHA III más de tres meses previos a la inclusión. La mayoría de pacientes recibían IECAS o ARA II, betabloqueadores y diurético.

El desenlace primario ocurrió en el 17.2% del grupo TRC+CDI versus en el 25.3% del grupo CDI (HR 0.66 IC 95% 0.52–0.84); de esos se presentaron 36 muertes y 151 relacionados a falla cardíaca en el grupo TRC+CDI y 18 muertes y 167 eventos relacionados a falla cardíaca en el control (para muerte HR 1 IC 95% 0.69–1.44, p=0.99; para eventos de falla HR 0.59 IC 95% 0.47–0.74, p<0.001). En la extensión del seguimiento como registro se encontró que en pacientes con BRIHH la mortalidad fue del 18% en el grupo TRC+CDI versus 29% en CDI (HR 0.59 IC 95% 0.43–0.80 p<0.001).

La revisión sistemática de Stangeli y cols. (588) del 2011, concluye que entre los pacientes con NYHA II, la terapia de resincronización cardíaca reduce la mortalidad y el riesgo de eventos de insuficiencia cardíaca, reversa el remodelado del ventrículo izquierdo y retrasa la progresión de los síntomas de insuficiencia cardíaca.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Los 4 estudios incluidos en el metaanálisis son de buena calidad metodológica, todos fueron ensayos clínicos con asignación aleatoria, con doble enmascaramiento, análisis por intención a tratar, los más recientes con registro en *Clinical Trials* (excepto el MADIT CRT), aunque patrocinados por la industria no parece haber injerencia en el análisis de los datos y no se reportaron conflicto de intereses importantes; se definieron claramente criterios de inclusión y exclusión, los desenlaces primarios fueron relevantes y puede asimilarse como protocolos controlados simulados puesto que el dispositivo era implantado en todos los pacientes y la diferencia radica en que se activa en unos y en otros no (SPIRIT *checklist*). *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Eventos adversos

El dispositivo para terapia de resincronización cardíaca se implanta con una técnica similar a la de los marcapasos convencionales, en un bolsillo subcutáneo, prepectoral, por disección o punción se avanzan tres electrodos a través de la subclavia, usualmente izquierda en la primera ocasión. Uno de los electrodos se ubica en la auriculilla derecha, otro en el ventrículo derecho y el último para estimulación del ventrículo izquierdo a través del seno coronario, en la vena posterolateral o lateral. Dada la técnica se pueden presentar diversas complicaciones, sin embargo su tasa es relativamente baja, con tendencia a la disminución en el tiempo dado el avance en la tecnología y la depuración de la técnica, especialmente de canulación del seno coronario. Una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados muestra mortalidad intrahospitalaria de 0.7%, neumotórax 0.9%, complicaciones relacionadas al seno coronario del 2%, hematoma del sitio operatorio o sangrado del 2.4% y desalojo del electrodo alrededor del 5.7% (590).

Balance entre beneficios y riesgos

La calidad de la evidencia se consideró moderada dado que el grupo de pacientes con estado funcional NYHA I es relativamente bajo y casi toda la información se circunscribe al estado funcional NYHA II, los resultados son importantes en la disminución de desenlaces, aunque no es de bajo costo si es costo efectivo y seria aceptado por las partes interesadas por su efecto sobre los eventos relacionados a falla cardíaca que impactan calidad de vida (591).

Costo efectividad

La TRC+TE no es una alternativa costo efectiva para el caso colombiano en pacientes con FC como resultado de una DSVI, en ritmo sinusal, estadio funcional NYHA I-II con QRS mayor a 120ms, FE menor al 35%, disincronía cardíaca a pesar del manejo con TFO, y que enfrentan riesgo de muerte súbita. Debido a la gran incertidumbre existente en algunas variables, la toma de decisiones basada en los resultados de costo efectividad debe ser examinada a la luz de los análisis de sensibilidad realizados.

28. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III-IV ambulatorio con QRS >120 milisegundos y FE <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación priorizada	**42. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV**
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con duración de QRS >120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y fracción de eyección <35%.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 43 artículos: 27 en pubmed, 10 en EMBASE y 6 en Cochrane, de los cuales 43 se evaluaron por resumen y 11 se analizaron completos. La búsqueda manual, en guías de práctica clínica que abordan el tema, de estudios primarios y secundarios (*2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management* (592), *2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy* (593), *ACCF/HRS/AHA 2013 Appropriate Use Criteria for Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy* (594), *Canadian Cardiovascular Society Guidelines on the Use of Cardiac Resynchronization Therapy: Evidence and Patient Selection* (595), *2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure An update* (596), *Indications for Cardiac Resynchronization Therapy: 2011 Update From the Heart Failure Society of America Guideline Committee* (597)) identifico los mismos artículos. Se tomaron en conjunto para análisis de la evidencia y soporte bibliográfico. Se excluyeron las revisiones sistemáticas generales que incluían pacientes con todos los estados funcionales o comparaciones con terapia de resincronización versus cardiodesfibrilador implantable. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

De los estudios primarios se consideraron para su análisis los siguientes: MUSTIC (598), MIRACLE (599), MIRACLE ICD (600), COMPANION (601), CARE HF (602) CONTAK CD (603) y una revisión sistemática que los incluye a todos (604).

MUSTIC

Estudio publicado en *New England Journal of Medicine* en 2001 (598) incluyo 67 pacientes con síndrome de falla cardíaca, de los cuales se asignaron en forma aleatoria 58, estado funcional NYHA III, FE <35%, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 60 mm, ritmo sinusal con QRS >150 milisegundos

y manejo médico óptimo, el cual incluía al menos IECA y un diurético. Se excluyeron pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, sospecha de miocarditis aguda, enfermedad valvular susceptible de reparo quirúrgico, síndrome coronario agudo o revascularización en los últimos 3 meses, hipertensión arterial resistente, EPOC severo, imposibilidad para caminar, expectativa de vida menor a un año e indicación para la implantación de un cardiodesfibrilador.

Los pacientes que se asignaron al grupo de TRC se les permitió, luego de un mes de observación posimplantación para verificar estabilidad de la falla cardíaca, estimulación aurículo biventricular (activo); fueron comparados con un grupo en el que solo se permitió estimulación ventricular a una frecuencia menor de 40 latidos por minuto (inactivo), los cuales se cruzaron luego de 12 semanas. El desenlace primario fue la prueba de caminata de 6 minutos; los desenlaces secundarios fueron calidad de vida, el consumo de oxigeno pico, hospitalización por falla cardíaca, preferencia del paciente con respecto a la estimulación y mortalidad.

Las características basales fueron similares, aunque son parcos en su reporte. Se incluyeron 29 pacientes en cada grupo, todos en NYHA III, el 87% con BRIHH, la FE fue de 23±7 % y el diámetro de fin de diástole de 73±10 mm. Hubo diferencia significativas en las hospitalizaciones por falla cardíaca (3 vs. 9 $p<0.03$), caminata de 6 minutos (399.2±100.5 vs. 325.7±134.4, $p<0.001$), consumo pico de oxigeno (16.2±4.7 vs. 15±4.9, $p=0.029$), calidad de vida (29.6±21.3 vs. 43.2±22.8, $p<0.001$). Solo hubo 3 muertes.

MIRACLE

Estudio publicado en *New England Journal of Medicine* en 2002 (599) incluyó 453 pacientes con síndrome de falla cardíaca, de los cuales se asignaron en forma aleatoria 225 al grupo control y 228 al grupo de TRC. Los pacientes fueron elegibles si estaban en clase funcional NYHA III o IV, FE <35%, diámetro de fin de diástole de 55 mm o más, QRS de 130 milisegundos o más y prueba de caminata de 6 minutos de 450 metros o menos, con manejo médico óptimo, que incluía diurético, IECA o ARA II, y usualmente digital y betabloqueadores. Las dosis de medicamentos debían estar estables por al menos un mes, excepto los betabloqueadores que se requería al menos tres meses.

Los criterios de exclusión fueron estimulación con marcapasos, CDI o contraindicación para estimulación eléctrica, isquemia cardíaca o cerebral en los tres meses previos, arritmia auricular, presión arterial sistólica mayor de 170 mmHg o menor de 80 mmHg, frecuencia cardíaca mayor de 140 latidos por minuto, creatinina mayor de 3 mg/dL y aminotransferasa más de tres veces el límite superior de lo normal.

A los pacientes que cumplieron criterios se les implantó el dispositivo en forma convencional incluyendo un electrodo en una vena cardíaca distal a través del seno coronario y se asignaba a uno de los dos grupos por seis meses. Los desenlaces primarios fueron la clase funcional NYHA, calidad de vida y prueba de caminata de 6 minutos; los desenlaces secundarios fueron consumo de oxigeno pico, tiempo en la banda sin fin, fracción de eyección y dimensión ventricular diastólica, severidad de la regurgitación mitral, duración del QRS y respuesta clínica. Adicionalmente, se analizó muerte o empeoramiento de la falla cardíaca y el número de días de hospitalización.

El análisis fue por intención a tratar, con poder del 80% para detectar diferencias en la clase funcional NYHA de 0.75, en calidad de vida de 13 puntos y 50 metros en la caminata de 6 minutos, con prueba

a dos colas, y p<0.05 para los tres desenlaces, <0.025 para dos de ellos y de 0.0167 para uno. Para los desenlaces secundarios se utilizó valor de p <0.05.

Se ingresaron 453 pacientes al estudio, 225 asignados al grupo control y 228 a TRC. Los grupos fueron similares en las características basales. De los 225 pacientes del grupo control, 24 no completaron los seis meses de seguimiento, 16 murieron, 2 fueron trasplantados, 1 tuvo complicaciones relacionadas al dispositivo y 5 se consideraron pérdidas; de los 228 del grupo control 13 no completaron el seguimiento: 12 murieron y 1 tuvo complicaciones relacionadas al dispositivo.

Los pacientes en el grupo de TRC tuvieron mejoría en la caminata de seis minutos, calidad de vida y clase funcional NYHA (p=0.005, p=0.001 y p<0.001, respectivamente). La respuesta clínica fue favorable en el grupo de intervención, dado que mejoraron el 67% vs. 39% en el control y empeoraron 16% vs. 27%, respectivamente (p<0.001). En el análisis de intención a tratar hubo 16 muertes en el grupo control vs. 12 en TRC; 50 hospitalizaciones por falla cardíaca en 34 pacientes en el grupo control y solo 25 hospitalizaciones en 18 pacientes en el grupo intervenido. En análisis de tiempo al primer evento el 20% de los pacientes del grupo control murieron o fueron hospitalizados por falla cardíaca versus 12% del grupo activo (p=0.03). De los 571 pacientes 4 no tuvieron asignación aleatoria por eventos adversos durante la implantación, 4% tuvieron disección del seno coronario y 2% ruptura de este.

MIRACLE ICD

Estudio publicado en JAMA en el 2003 (600) ingresó 369 pacientes, asignación aleatoria, doble enmascaramiento, paralelo, controlado. Los criterios de inclusión fueron: >18 años, clase funcional NYHA III o IV, FE <35%, QRS >130 milisegundos, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo >55 mm y manejo médico estable por al menos un mes y que tuvieran indicación para CDI. El manejo médico incluía un IECA o ARA II con dosis estable por al menos un mes y si tomaba betabloqueador debía haberse iniciado por lo menos tres meses antes; no se permitió el inicio de betabloqueador durante el estudio.

A los pacientes que cumplían criterios de ingreso se asignaban en forma aleatoria y se programaba en el grupo de TRC con sensado auricular y estimulación biventricular a frecuencias menores de 130 latidos por minuto, estimulación auricular a frecuencias menores de 35 latidos por minuto; en el grupo control se programó en un modo que permitía estimulación solo con frecuencias menores de 35 latidos por minuto. Los pacientes fueron evaluados al mes, 3 y 6 meses. Los desenlaces primarios y secundarios fueron los mismos del estudio MIRACLE (599), al igual que el análisis estadístico.

Se ingresaron 182 pacientes al grupo control y 187 al de TRC, casi el 90% en estado funcional III y la mayoría con cardiopatía isquémica (75.8% control vs. 64% TRC). La indicación de CDI fue taquicardia ventricular o fibrilación ventricular inducida, taquicardia ventricular sostenida y para cardíaco. Casi el 90% recibían IECA o ARA II, betabloqueador alrededor del 60% y diurético más del 90% de los pacientes.

El 8% del grupo control pasaron a TRC y 5% del grupo de TRC al control. En los desenlaces primarios hubo cambios significativos en calidad de vida y clase funcional NYHA (p=0.02, p=0.007, respectivamente), pero no en la caminata de 6 minutos (p=0.36). Hubo tendencia a mejoría en el grupo de TRC con menor tasa de empeoramiento, sin embargo no alcanzó significancia estadística (p=0.07).

El 28% de los pacientes tuvieron alguna complicación durante la hospitalización, de los cuales el 23% estuvo relacionado con la implantación del electrodo izquierdo.

COMPANION

Estudio publicado en *New England Journal of Medicine* en el 2004 (601) incluyo 1.520 pacientes con falla cardíaca avanzada. Los pacientes fueron elegibles si tenían falla cardíaca, estado funcional III o IV, FE <35%, QRS >120 milisegundos y un intervalo PR >150 milisegundos, ritmo sinusal, sin indicación para marcapasos o CDI y una hospitalización para tratamiento de la falla cardíaca en los 12 meses previos. Se asignaron en forma aleatoria a razón de 1:2:2 al grupo de manejo médico, TRC sola o TRC+CDI. El manejo médico incluía IECAs o ARA II, betabloqueador y espironolactona; otros medicamentos quedaban a discreción de los investigadores.

Los dispositivos fueron implantados en forma convencional y programados en modo VDD. El desenlace primario fue compuesto: muerte u hospitalización. Administración de inotrópico o drogas vasoactivas por más de 4 horas fue considerado sustituto de hospitalización. Muerte de cualquier causa fue desenlace secundario, al igual que muerte cardiovascular u hospitalización por causa cardiovascular. Durante el estudio hubo una sustancial migración de pacientes del grupo de solo terapia médica al de dispositivos por arritmia o falla cardíaca, los cuales fueron seguidos para completar la información. Los desenlaces primarios fueron adjudicados por un comité y el análisis fue de intención a tratar. Se hizo análisis de supervivencia por Kaplan Meier y comparación por Long Rank test.

El estudio se diseñó para detectar reducción del 25% en el desenlace primario con alfa de 0.02 en el grupo de TRC y 0.03 en el grupo TRC+CDI, con lo que se calculó que se requerían 1.000 eventos con poder del 90% para los desenlaces primarios y 80% para los secundarios. Análisis interino basado en criterios de O'Brien-Fleming.

Se incluyeron 1.520 pacientes, asignados en forma aleatoria a manejo médico 308, TRC 617 y TRC+CDI 595. Se adjudicaron 0.8% de muertes en el grupo TRC y 0.5% en el grupo TRC+CDI como complicaciones del procedimiento. La tasa de migración del grupo de terapia médica fue del 26%, comparada con 6% en TRC y 7% en TRC+CDI. Las características basales fueron similares: clase funcional NYHA III: 82 vs. 87 vs. 86%, etiología isquémica 59 vs. 54 vs. 55% y BRIHH 70 vs. 69 vs. 73%.

Se analizaron un total de 1.020 desenlaces primarios, encontrando a los 12 meses 68% en el grupo de terapia médica en comparación a 56% en el grupo de TRC (HR 0.81 IC 95% 0.69–0.96, p=0.014) y del 56% en el grupo TRC+CDI (HR 0.80 IC 95% 0.68–0.95, p=0.010). Cualquier tipo de terapia reduce el riesgo del desenlace primario en 20%. La terapia con TRC+CDI fue asociada con reducción de 36% de la mortalidad (HR 0.64 IC 95% 0.48–0.86, p=0.004), mientras que en la terapia con TRC fue del 24%, sin alcanzar significancia estadística (HR 0.76 IC 95% 0.58–1.01, p=0.06).

CARE HF

Estudio publicado en *New England Journal of Medicine* en 2005 (602), incluyó 813 pacientes seguidos en promedio por 29.4 meses. Los sujetos fueron elegibles si tenían síndrome de falla cardíaca, >18 años, clase funcional NYHA III o IV a pesar de manejo médico óptimo, con FE <35%, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo indexado de menos 30 mm y QRS >120 milisegundos. Los pacientes con QRS de 120-149 milisegundos requerían dos de tres criterios adicionales para disincronía: retraso del

tiempo preeyectivo aórtico de más de 140 milisegundos, retraso mecánico interventricular de más de 40 milisegundos o retraso de la activación de la pared posterolateral del ventrículo izquierdo.

Se excluyeron pacientes con eventos cardiovasculares mayores en las seis semanas previas, los que tuvieran indicación de marcapasos o CDI, requerimiento de terapia intravenosa continua y con arritmias auriculares.

Los pacientes se asignaron en forma aleatoria a TRC con dispositivo, el electrodo izquierdo fue implantado a través del seno coronario en la vena postero lateral o lateral. Estimulación auricular fue programada a 60 latidos por minuto, el retraso interventricular fue programado en cero y el retraso aurículo-ventricular fue optimizado ecocardiográficamente. Los pacientes fueron evaluados al mes, 3, 6, 9, 12 y 18 meses. El desenlace primario fue compuesto de muerte de cualquier causa u hospitalización no planeada por evento cardiovascular. Trasplante cardíaco electivo fue censurado a los siete días, y el trasplante urgente fue considerado como muerte. Las hospitalizaciones fueron adjudicadas por un comité en forma enmascarada. El desenlace secundario principal fue muerte de cualquier causa de acuerdo al modo y la causa. Otros desenlaces incluyen un compuesto de muerte de cualquier causa, hospitalización por falla cardíaca y a los 90 días la clase funcional NYHA y calidad de vida.

Todo el análisis se realizó por intención a tratar con poder de 80% para identificar una reducción relativa del 14% o de 5.7% en la tasa de eventos, dado una prueba a una sola cola de 0.025 y un número predicho de 300 eventos. Se hizo análisis de sobrevida de Kaplan Meier y modelo de regresión de Cox.

Un total de 404 pacientes fue asignado al grupo de terapia médica y 409 TRC, la duración del seguimiento fue en promedio de 29.4 meses, 383 pacientes alcanzaron el desenlace primario y 202 murieron. Las características basales fueron similares. En clase funcional IV estuvieron el 7% vs. 6%, etiología isquémica 36% vs. 40%, IECAs o ARA II 95% vs. 95%, betabloqueador 74% vs. 70%, espironolactona 59 vs. 54%, diurético 44% vs. 43% y digoxina 45 % vs. 40%.

Se demostró reducción del riesgo de 37% en el desenlace primario con la TRC (HR 0.63 IC 95% 0.51–0.77, p<0.001). En el grupo de TRC se presentaron 82 muertes comparado con 120 en el grupo de terapia médica (HR 0.64 IC 95% 0.48–0.85, p<0.002). La principal causa de muerte fue cardiovascular, atribuible a empeoramiento de la falla cardíaca y en proporción a muerte súbita.

CONTAK CD

Estudio publicado en el *Journal of The American College of Cardiology* en 2003 (603) en pacientes con clase funcional NYHA II-IV, FE <35%, QRS >120 milisegundos e indicación para CDI. El estudio fue planeado inicialmente como fase I, sin embargo fue cambiado en el transcurso a fase II, además de permitir optimización de manejo médico luego de la implantación, lo que al inicio de la asignación aleatoria cambió en forma importante el perfil de los pacientes; de 328 pacientes que estaban en clase funcional NYHA III o IV, el 40% mejoraron a clase funcional I o II antes de la iniciar la terapia de estudio y 19% de pacientes en NYHA II empeoraron a clase III o IV. Por estas limitaciones metodológicas se excluye del análisis y los metaanálisis que lo incluyen se analizan pero no para incluirse en GRADE.
El metaanálisis de McAlister F y colaboradores del 2007 (604), concluye que entre los pacientes con estado funcional NYHA III y IV ambulatorio, la terapia de resincronización cardíaca reduce la mortalidad (RR 0.78 IC 95% 0.67-0.91) y las re-hospitalizaciones (RR 0.63 IC 95% 0.43-0.93), reversa

el remodelado del ventrículo izquierdo y mejora el estado funcional (mejoría ≥1 clase funcional NYHA en el 59% pacientes asignados a resincronización) y la calidad de vida.

Duración del QRS

La mayoría de los estudios incluyen pacientes con amplitud del QRS mayor de 120 milisegundos, sin embargo algunas guías de práctica clínica le han dado mayor fuerza a la implementación en el escenario de alteraciones de conducción más severa (QRS > 150 milisegundos). Un metaanálisis que incluye estudios con asignación aleatoria y observacionales muestra en el análisis por subgrupos que el efecto es mayor en pacientes con amplitud de QRS mayor, sin estadístico de resumen en los ensayos clínicos, básicamente por la alta heterogeneidad en las poblaciones y en la definición de QRS ancho, además de la dificultad de la precisión en la medida (604). Otro metaanálisis que incluyó solo ensayos clínicos que reportaran análisis por subgrupos de acuerdo a la duración del QRS, llega a conclusiones similares (605). El análisis por metaregresión en otro estudio demuestra una tendencia a alcanzar diferencias estadísticamente significativas al incluir estudios y subgrupos de pacientes con mayor amplitud del QRS (606).

La evidencia de estos análisis es indirecta pues no fueron diseñados ni estratificados para demostrar diferencias de acuerdo a la amplitud del QRS, la demostración de mayor beneficio en pacientes con QRS ancho está de acuerdo con lo esperado en cuanto a la presencia de disincronía eléctrica, la mezcla de estudios aunque en algunos metaanálisis no demuestra heterogeneidad estadística, si es evidente desde el punto de vista clínico en las poblaciones analizadas y la definición de los subgrupos; por último al dividir la población por subgrupos se pierde poder para demostrar diferencias, por lo cual puede excluirse pacientes que claramente se benefician de la intervención al limitarla por la duración del QRS.

TRC vs. TRC-CDI

Aunque la discusión de la terapia con cardiodesfibrilador implantable (CDI) se desarrolla en las preguntas definidas para esta, es importante resaltar el efecto de la terapia combinada sobre la reducción en la mortalidad a mediano plazo (al año OR 0.56 IC 95% 0.41-0.77, p=0.0004), pero no a corto plazo (OR 0.76 IC 95% 0.54-1.06, p=0.11) (607).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Los estudios incluidos en el metaanálisis son de buena calidad metodológica, la mayoría son ensayos clínicos con asignación aleatoria, con doble enmascaramiento, análisis por intención a tratar, los más recientes con registro en *Clinical Trials*, aunque patrocinados por la industria no parece haber injerencia en el análisis de los datos y no se reportaron conflicto de intereses importantes; se definieron claramente criterios de inclusión y exclusión, los desenlaces primarios fueron relevantes y puede asimilarse como protocolos controlados simulados puesto que el dispositivo era implantado en todos los pacientes y la diferencia radica en que se activa en unos y en otros no (SPIRIT *checklist*). El estudio CONTAK CD posee las limitaciones ya descritas; de los estudios incluidos en el metaanálisis cuya evidencia no se describe a profundidad el estudio PATH CFH I (608) analiza estimulación solo del ventrículo izquierdo en un gran porcentaje, el PATH CHF II (609) define desenlaces primarios subrogados o intermedios, el RD-CHF (610) analiza pacientes previamente estimulados con marcapasos, el HOBIPACE (611) pacientes con indicación de estimulación ventricular y el VECTOR un porcentaje bajo de pacientes con estado funcional NYHA II y los criterios de inclusión definían un QRS >140 milisegundos (sólo formato

resumen sometido a la FDA), por lo cual se considera evidencia indirecta (612). *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Eventos adversos

Descritos en la pregunta 27, dispositivo de resincronización en NYHA I-II.

Balance entre beneficios y riesgos

La calidad de la evidencia se consideró moderada por inconsistencia, dado que los estimativos puntuales varían entre los estudios y aunque los IC podrían considerarse amplios, no atraviesan el 1 y la sobreposición es adecuada. Los efectos benéficos son importantes, específicamente en mortalidad y tasa de rehospitalización, además de otros desenlaces subrogados, con eventos adversos relacionados básicamente con la implantación del dispositivo, por lo que se requiere de centros especializados para su implementación.

Costo efectividad

Para el caso colombiano, en pacientes con FC, en ritmo sinusal, estadio funcional NYHA III-IV con QRS mayor a 120ms, FE menor al 35% y disincronía cardíaca a pesar del manejo con TFO, la TRC-D no es una alternativa costo efectiva, mientras que la TRC si lo es.

29. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con ritmo de fibrilación auricular con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación	43. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular
Débil a favor	Se sugiere la implantación de dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en estado funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con ritmo de fibrilación auricular con QRS>120 milisegundos y fracción de eyección <35% para disminuir el deterioro del estado funcional y la hospitalización por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Punto de buena práctica	Se sugiere considerar ablación del nodo AV como terapia concomitante.

Introducción

El síndrome de falla cardíaca y la fibrilación auricular (FA) frecuentemente coexisten con prevalencias reportadas que fluctúan entre el 13 al 27% (613). En la cohorte de Framingham (614) 1.470 personas

desarrollaron falla cardíaca, FA o ambos durante el seguimiento; de los 382 pacientes con ambas condiciones, el 38% tuvieron primero FA, el 41% primero falla cardíaca y el 21% se hizo el diagnóstico de las dos enfermedades el mismo día, con incidencia calculada de falla en pacientes con FA de 33 por 1000 personas/año y de FA en pacientes con falla de 54 por 1000 personas/año. La prevalencia de la enfermedad aumenta con el deterioro de la clase funcional NYHA, alcanzando el 5% en NYHA I, 10-25% en NYHA II-III y alrededor del 50% en NYHA IV (615).

La terapia de resincronización cardíaca es una alternativa terapéutica útil en pacientes con síndrome de falla cardíaca, FE <35%, estado funcional NYHA II-IV a pesar de manejo médico óptimo y disincronía ventricular eléctrica, definida por amplitud del QRS>120 milisegundos (616). La respuesta a la terapia está en directa relación al porcentaje de estimulación biventricular, siendo ideal que se encuentre por encima del 98% (617).

La mayoría de ensayos clínicos ha incluido un pequeño porcentaje de pacientes con ritmo de fibrilación auricular, por lo que su beneficio se ha extrapolado del obtenido en pacientes con ritmo sinusal y de estudios observacionales. Las taquiarritmias auriculares, y en especial la fibrilación auricular, plantean un reto a la terapia de resincronización cardíaca, puesto que son la causa más frecuente de pérdida de captura biventricular (618), lo que reduce el porcentaje a menos de 92% en muchos casos, incluyendo la dificultad para el control de la respuesta ventricular y la adición de medicamentos con este objetivo (619). Otro aspecto importante a considerar del control de la respuesta ventricular en pacientes con fibrilación auricular es la pérdida de la sincronía atrio-ventricular que dificulta la medición de la captura biventricular, lo que se ha demostrado en pacientes con captura de más del 90% al interrogar el dispositivo, sin embargo el análisis detallado encuentra que hasta el 53% de estos episodios no son efectivos, puesto que son dados por latidos de fusión y seudofusión (620).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y la búsqueda manual recuperó 120 artículos, 20 se evaluaron como resumen y 10 se analizaron completos, se incluyeron 3 en el análisis. En las guías de práctica clínica se encontraron los mismos artículos, se tomaron en conjunto para análisis de la evidencia y soporte bibliográfico. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis (621). Metaanálisis que incluyó estudios que cumplieran los siguientes criterios: 1. Pacientes con síntomas de falla cardíaca con FE <35%, duración del QRS>120 milisegundos y permitiera comparación entre pacientes con y sin FA; 2. Datos originales reportados, 3. Al menos 25 sujetos y 4. Mínimo 6 meses de seguimiento. Se identificaron 161 registros, de los cuales cumplieron criterios 23 estudios, todos observacionales, que incluyeron 7.495 pacientes a los cuales se les implantó resincronizador cardíaco, con seguimiento promedio de 32 meses. El 25.5% de la población tenia FA y esta fue asociada con aumento de la falta de respuesta (34.5% vs. 26.7%, RR 1.32 IC 95% 1.12 –1.55, p=0.001) y con mortalidad de cualquier causa (10.8% vs. 7.1% RR 1.5 IC 95% 1.08–2.09, p=0.015). En 5 estudios se comparó el efecto de la ablación del nodo auriculoventricular en pacientes que recibían terapia de resincronización en 524 pacientes, encontrando en 3 de ellos disminución de la frecuencia de falta de respuesta (RR 0.40 IC 95% 0.28–0.58, p<0.001), y en dos de los estudios se asoció con mejoría de la sobrevida.

Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial (622). El estudio APAF (*Ablate and Pace in Atrial Fibrillation*) fue prospectivo, con asignación aleatoria, control activo y multicéntrico para evaluar si la terapia de resincronización era superior a la estimulación ventricular derecha en pacientes con FA permanente; los criterios de inclusión fueron: 1. Pacientes con FA permanente, en quienes se tomara la decisión clínica de realizar ablación del nodo por falta de control de la respuesta ventricular y que ésta fuera responsable de los síntomas; 2. FA permanente, falla cardíaca refractaria a manejo médico, función ventricular deprimida y QRS amplio, en quienes se requería por decisión clínica ablación del nodo y terapia de resincronización. Se asignaron en forma aleatoria 186 pacientes, 97 a TRC y 89 al grupo control, con mediana de seguimiento de 20 meses. El promedio de edad fue de 72±9 años, la mayoría hombres, el 45% en el grupo de intervención vs. 53% en el grupo control estaban en clase funcional NYHA ≥ III, con diámetros ventriculares elevados (62±17 vs. 60±10 mm, respectivamente), FE reducida (38±14 vs. 37±14%, respectivamente), y FE <35% en un número considerable de sujetos (47% vs. 45 %, respectivamente). Durante el seguimiento se presentó el desenlace primario compuesto (muerte por falla cardíaca, hospitalización por falla cardíaca o empeoramiento de la falla cardíaca) en el 11% de los pacientes intervenidos vs. 26% del grupo control (HR 0.37 IC 95% 0.18–0.73, p=0.005). No hubo diferencias en mortalidad de cualquier causa. En el análisis multivariado el único factor predictor de ausencia de falla en la respuesta clínica durante el seguimiento fue la terapia de resincronización (HR 0.23 IC 95% 0.08–0.66, p=0.007). Al subdividir los grupos por la indicación de resincronización en falla cardíaca de acuerdo a las recomendaciones de las guías americanas y europeas demuestran beneficio tanto en los que cumplen los criterios como en los que no; los pacientes con FE<35%, QRS >120 milisegundos y clase funcional ≥ III a quienes se les implantó un resincronizador tienen menos eventos de falla en la respuesta clínica (HR 0.32 IC 95% 0.11–0.94, p=0.04).

El estudio RAFT evaluó el beneficio de la terapia de resincronización en pacientes con falla cardíaca leve a moderada, con FE < 30%, amplitud del QRS ≥ 120 milisegundos, con asignación aleatoria estratificada por centro, presencia de arritmia auricular y la implantación de un cardiodesfibrilador uni o bicameral. De los 1.978 pacientes que fueron seguidos por alrededor de 40 meses, el 12.7% tuvieron FA al inicio y fueron asignados en forma aleatoria a resincronización (*115*) o al grupo control (*114*) (ambos grupos con cardiodesfibrilador).

No hubo diferencias en el desenlace primario de muerte u hospitalización por falla cardíaca entre los dos grupos (HR 0.96 IC 95% 0.65–1.41, p=0.82). El desenlace primario permanece no significativo después de ajustar por otras variables de riesgo (HR 0.86 IC 95% 0.60–1.30, p=0.48), al igual que la muerte de origen cardiovascular. No hubo diferencias en hospitalización por falla cardíaca (HR 0.58 IC 95% 0.38–1.01, p=0.052). A los seis meses de seguimiento solo el 34.3% de los pacientes tratados con resincronización tenían estimulación biventricular >95% y el 47.1% >90%. Tampoco demostraron cambios en la prueba de caminata de 6 minutos ni en el cambio de la calidad de vida por el *Minessota Living with Heart Failure* (623).

Aunque es el único ensayo clínico que evalúa la terapia de resincronización en pacientes con FA posee dos limitaciones importantes: al estratificar por la presencia de la arritmia, el tamaño de la muestra se reduce en forma importante, disminuyendo su poder y segundo tiene una baja tasa de estimulación biventricular, probablemente por la falta de ablación del nodo AV.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se consideró muy baja puesto que la población analizada en el metaanálisis es heterogénea, al igual que la incluida en el ensayo clínico APAF, el cual no fue precisamente diseñado para establecer la efectividad de este tipo de terapias en pacientes con FA e incluía de antemano ablación del nodo AV, por lo cual se consideró como evidencia indirecta; sin embargo, hay que resaltar que la mayoría de los pacientes incluidos tenían falla cardíaca y se hizo un análisis de los pacientes que cumplían criterios para la implantación del dispositivo. Adicionalmente, hay imprecisión en los intervalos de confianza y puede existir sesgo de reporte. El ensayo clínico RAFT estratificó la población por algunas variables, incluyendo la presencia de fibrilación auricular, no obstante el tamaño de muestra fue pequeño y el porcentaje de estimulación estuvo por debajo de lo recomendado. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Eventos adversos

No reportados específicamente en este escenario. Se describen en forma general en la pregunta 27, dispositivo de resincronización en NYHA I-II.

Balance entre beneficios y riesgos

La terapia de resincronización cardíaca es una alternativa terapéutica útil en pacientes con síndrome de falla cardíaca, FE <35%, estado funcional NYHA III-IV a pesar de manejo médico óptimo y disincronía ventricular eléctrica, definida por amplitud del QRS > 120 milisegundos. Los pacientes con FA se benefician de la terapia, sin embargo la arritmia per se plantea un reto, puesto que un porcentaje significativo de pacientes no alcanza una adecuada estimulación biventricular, dada la pérdida de captura y la dificultad de controlar la respuesta ventricular con medicamentos; además, del porcentaje observado al interrogar el dispositivo, un 53% no son efectivos, por la presencia de latidos de seudofusión y fusión, por lo que sería recomendable contemplar la posibilidad de combinarlo con ablación del nodo AV. Los pacientes con FA y ablación del nodo AV demuestran mejor respuesta a la terapia de resincronización. Los eventos adversos no están reportados específicamente en este escenario, sin embargo se asume que es similar a los relacionados con la implantación del dispositivo.

Costo efectividad

No hay estudios de costo efectividad en este grupo de pacientes y en este escenario.

30 y 31. Marcapasos vs. Dispositivo de resincronización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección <50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con el marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

¿En pacientes mayores de 18 años portadores de marcapasos definitivo y con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < del 35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con la continuación de la estimulación del marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación	44. Marcapasos vs. Dispositivo de resincronización
Débil a favor	Se sugiere la implantación de dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con FE <50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo o portadores de marcapasos definitivo que requieran cambio del dispositivo, con estimulación esperada o registrada mayor del 40%, para disminuir la tasa de hospitalización y las consultas urgentes por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○

Introducción

En los pacientes con alteraciones en la generación o en la conducción del estímulo eléctrico normal se produce disminución de la frecuencia cardíaca, que lleva a la aparición de síntomas y deterioro de la clase funcional, por lo cual se requiere de la implantación de dispositivo de estimulación eléctrica; clásicamente se ha considerado que el sitio estándar para el posicionamiento del electrodo es el ápex del ventrículo derecho (624). Sin embargo, la estimulación eléctrica apical induce disincronía, menor torsión, alteración de la rotación apical y cambios en la relajación, llevando a deterioro de la función ventricular a largo plazo (625). Estos cambios no solo se relacionan con el aumento de la incidencia de fibrilación auricular y síndrome de falla cardíaca (626), sino con el aumento en la tasa de mortalidad (627), la cual puede estar influenciada por la patología de base, la estrategia de estimulación y la experiencia quirúrgica, dado el aumento de las complicaciones en la implantación de dispositivos bicamerales (628-629). El efecto deletéreo ha sido descrito tanto en pacientes con disfunción ventricular basal como con fracción de eyección normal al momento de la implantación (630). Algunos estudios observacionales y ensayos clínicos pequeños han demostrado resultados benéficos de la estimulación biventricular en comparación a la ventricular derecha (631-633).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y la búsqueda manual y en las guías de práctica clínica que abordan el tema, recuperó 51 artículos, 30 se evaluaron por resumen y 9 se analizaron completos, uno se incluyó en el análisis. En las dos guías de práctica clínica se encontraron los mismos artículos. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison (634). Estudio en pacientes referidos para implantación de marcapasos por bloqueo aurículo-ventricular completo permanente o paroxístico, durante el periodo de 2003 a 2005, con asignación aleatoria a dos grupos: estimulación bicameral secuencial con electrodo en el tracto de salida del ventrículo derecho (VD) o estimulación biventricular (Biv). El desenlace primario fue la fracción de eyección medida por ecocardiografía tridimensional. Los desenlaces secundarios fueron la extensión de la disincronía, los niveles de NT proBNP, la prueba de caminata de los 6 minutos y la clase funcional NYHA.

Se asignaron 25 pacientes a cada grupo, con éxito en el implante del 100% y estimulación del 99-100% en ambos grupos. 10 pacientes murieron durante el seguimiento a 3 años (5 en cada grupo). Las características basales fueron similares en ambos grupos, sin embargo la amplitud del QRS fue mayor en los pacientes asignados a estimulación Biv. La fracción de eyección en el grupo de estimulación VD

disminuyó de 59±5% en el basal a 53±11% (p=0.01), mientras que no hubo cambios significativos en el grupo de estimulación Biv (57±7% basal a 58±10%, p=0.40). No hubo diferencias en los niveles de NT proBNP, la prueba de caminata de 6 minutos y la clasificación NYHA entre ambos grupos.

Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction (635). Estudio multicéntrico, prospectivo, con asignación aleatoria, doble enmascaramiento, que incluyó pacientes con indicación para estimulación ventricular por bloqueo aurículo ventricular, FE <50% y estado funcional NYHA I-III. Un grupo de pacientes requirió la implantación de un cardiodesfibrilador (CDI) por indicación de las guías de falla cardíaca. Se esperaba que todos los pacientes requirieran un alto porcentaje de estimulación ya sea por la presencia de bloqueo AV completo, la demostración de un bloqueo AV de segundo grado o un intervalo PR mayor de 300 milisegundos con estimulación a 100 latidos por minuto en el test de conducción atrioventricular. El desenlace primario fue el tiempo al primer evento de muerte de cualquier causa, consulta urgente por falla cardíaca que requiriera terapia intravenosa o un aumento del índice del volumen sistólico ventricular izquierdo del 15% o más. El desenlace secundario incluye el compuesto de muerte de cualquier causa, consulta urgente por falla cardíaca u hospitalización por falla, y los desenlaces individuales de muerte por cualquier causa y hospitalización por falla cardíaca. El análisis estadístico utilizado se basó en un modelo de riesgo proporcional Bayesiano con función de riesgo exponencial por 10 periodos de tiempo. Se calculó el HR para marcapasos, para cardiodesfibrilador y uno combinado. La superioridad de la estimulación biventricular sobre la VD fue establecida si la probabilidad posterior del HR combinado menor de 1 fue mayor de 0.9775. Para los desenlaces secundarios el límite fue de 0.95.

Se incluyeron 918 pacientes en 58 centros en Estados Unidos y 2 en Canadá, de diciembre de 2003 a noviembre de 2011, seguidos por un promedio de 37 meses. Se intentó la implantación de un marcapasos o un cardiodesfibrilador en 809 pacientes, siendo exitoso en 758. Se asignaron en forma aleatoria 691 pacientes, 349 a estimulación biventricular y 342 a estimulación ventricular derecha. El desenlace primario ocurrió en 186 pacientes (53.3%) en el grupo de intervención y en 220 (64.3%) en el grupo control. Algunos pacientes fueron censurados por la falta de la medición del índice de volumen sistólico, por lo que se realizó el análisis sin ellos, demostrando diferencias (45.8% vs. 55.6%). El HR para el desenlace combinado fue de 0.74 (IC 95% 0.60–0.90) con probabilidad posterior de HR<1 de 0.9978, cumpliendo el limite preestablecido para detectar diferencias. Los desenlaces secundarios también demostraron diferencias entre los dos grupos, el combinado de muerte o consulta urgente HR 0.73 (IC 95% 0.57–0.92, p=HR <1 0.9970), muerte u hospitalización por falla HR 0.78 (IC 95% 0.61–0.99, p=HR <1 0.9802) y hospitalización por falla HR 0.70 (IC 95% 0.52–0.93, p=HR <1 0.9922), excepto el aislado de muerte con HR 0.83 (IC 95% 0.61–1.14 p=HR <1 0.8588).

La mediana de estimulación fue del 98.6% en bloqueo AV completo, 97.8% en bloqueo AV de segundo grado y 97% en bloqueo AV de primer grado.

El estudio tiene limitaciones dadas por la inclusión de un desenlace combinado de variables clínicas y paraclínicas, que podrían incluso considerarse intermedias, la presencia de censura informativa, la inclusión de CDI por indicación *per se* dadas por las características de la población estudiada, la posibilidad de que un porcentaje de pacientes de hecho tuvieran indicación de resincronización y el cruce de estimulación VD a biventricular, aunque los autores aclaran que se realizó análisis de intención a tratar y estas se dieron la mayoría después de ocurrido el primer evento.

Cambio de marcapasos a resincronizador

Algunos estudios observacionales han demostrado beneficio del cambio de estimulación ventricular con marcapasos a biventricular con resincronizador cardíaco, en pacientes dependientes de marcapasos con falla cardíaca sintomática y disfunción ventricular izquierda (636-637). Los beneficios incluyen mejoría en la clase funcional, disminución de los cambios secundarios a remodelación cardíaca, disminución de la frecuencia de arritmias tanto auriculares como ventriculares y mejoría de los desenlaces clínicos. Al compararlos con los pacientes con indicación de terapia de resincronización a quienes se les implanta de novo, no se encuentran diferencias en los desenlaces, demostrando beneficio en ambos grupos (638).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se consideró baja por constituirse en evidencia indirecta en los pacientes crónicamente estimulados, no así en los pacientes con indicación de novo; sin embargo, la evidencia para el primer escenario está respaldado por otros estudios, la mayoría observacionales. Adicionalmente, existe imprecisión en los estimativos y su intervalo de confianza y riesgo de sesgos en el ensayo clínico por la utilización de un desenlace compuesto con una variable paraclínica sin relación fisiopatológica, considerada intermedia, con censura informativa y no medida en el total de la población. Un porcentaje de pacientes tenían indicación de entrada de implantación de resincronizador y se presentó cruce de pacientes, aunque se realizó análisis por intención a tratar. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Eventos adversos

En el estudio BLOCK HF, dentro de los 30 días de la implantación se presentaron complicaciones serias en el 14% de los pacientes. Complicaciones relacionadas con el electrodo ventricular izquierdo se presentaron en el 6.4%. Las demás complicaciones como desalojo del electrodo, daño del electrodo, falla de captura, infección del sitio y estimulación inadecuada de los tejidos se presentaron la mayoría en el primer mes y se distribuyeron en forma similar en los dos grupos.

Balance entre beneficios y riesgos

La estimulación ventricular derecha está relacionada con cambios fisiopatológicos de remodelación ventricular que generan arritmias y síndrome de falla cardíaca. La estimulación biventricular en pacientes con indicación de marcapasos, FE <50% y falla cardíaca leve a moderada produce disminución de las consultas urgentes por falla y hospitalización, sin efecto sobre la mortalidad. Los eventos adversos relacionados con la implantación del electrodo del ventrículo izquierdo alcanzan el 6.4%, considerando la mayoría de ellos de bajo riesgo, aunque no se reportan discriminados, sería importante analizar otros como la ruptura del seno coronario. Los estudios analizados son la mayoría observacionales, algunos ensayos clínicos pequeños, excepto el estudio BLOCK HF, el cual posee algunas limitaciones. En pacientes crónicamente estimulados con marcapasos y síndrome de falla cardíaca, también se han demostrado beneficios en desenlaces clínicos relevantes, por lo que se asume un efecto similar a los pacientes con indicación de novo. Es importante resaltar que ya sea que se implante por primera vez o se reimplante un dispositivo, la estimulación ventricular derecha aumenta las hospitalizaciones por falla cardíaca y la mortalidad si más del 40% de los complejos son generados por el dispositivo (639-640). Por la similitud de los dos escenarios se discuten en forma conjunta y se sintetiza la recomendación para ambas preguntas.

Costo efectividad

En el estudio BLOCK HF se encontró que los pacientes con estimulación biventricular ganan 4.73 años de vida ajustada por calidad (*Qualys*) en comparación a 4.33 con solo estimulación VD; el costo por paciente seria de 52.804.64 vs. 40.267.64, respectivamente, con costo incremental de 30.860 (ICER).

32. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de his y fracción de eyección menor del 35% la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a 12-24 meses?

Recomendación	45. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama
Débil a favor	Se sugiere la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con duración de QRS >160 milisegundos por alteración de la conducción diferente al bloqueo de rama izquierda del haz de His, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y fracción de eyección <35% para disminuir la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a 12 a 24 meses.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

Introducción

La terapia de resincronización (TRC) ha sido establecida como una terapia útil para pacientes con falla cardíaca con FEVI baja y disincronía eléctrica. Aunque la mayoría de los pacientes a los cuales se les implanta un resincronizador tiene un QRS con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRIHH), un número creciente de pacientes con QRS prolongado tiene morfología de bloqueo de rama derecha (BRDHH) o anormalidades de conducción intraventricular indeterminada, los cuales han sido igualmente tratados. Los estudios recientes muestran que la proporción de pacientes con BRDHH es ≤ 18%. Aunque inicialmente el único criterio para TRC era la FE disminuida y un QRS mayor de 120 milisegundos, hay varios reportes que demuestran menor beneficio en pacientes con QRS prolongado sin BRIHH. Por lo anterior, la indicación de TRC en pacientes con QRS prolongado sin BRIHH ha variado en el tiempo en las diferentes guías de práctica clínica; la sociedad europea de cardiología indica su uso en pacientes con QRS >150 ms como clase IIa Nivel de evidencia B, mientras que las guías americanas lo recomiendan en pacientes con QRS ≥ 150 ms como clase IIa nivel de evidencia A y con QRS entre 120-149 ms como clase IIb nivel de evidencia B (641). Hay claridad que en pacientes con FE < 35%, QRS>120 ms con morfología de bloqueo de rama izquierda, la TRC ha mostrado mejorar la función ventricular, reduce la regurgitación mitral, aumenta el gasto cardíaco, disminuye los síntomas de falla cardíaca, mejora la supervivencia y disminuye la tasa de hospitalizaciones (641-642).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 170 referencias, 5 guías de práctica clínica, y la búsqueda manual 10 (15 duplicados). Se excluyeron 120 por no responder la pregunta, se evaluaron 50 resúmenes y se excluyeron 28 referencias, resultado 10 estudios para el análisis. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

No hay ensayos clínicos sobre el papel de TRC en pacientes con BRDHH; sin embargo, dado que se les ha incluido en estos estudios, se han realizado dos metaanálisis en este subgrupo específico de pacientes. El primero es una revisión sistemática del Dr. Nery y col. (643) de Canadá, en el cual incluyeron 5 estudios que reportaron los pacientes con BRDHH: MIRACLE, CONTAK CD, CARE HF, MADIT CRT y RAFT. Hubo 259 pacientes en el grupo de TRC y 226 en el control. No se encontraron diferencias significativas ni en variables intermedias como consumo de oxigeno o prueba de caminata de 6 min ni en mortalidad o tasa de hospitalización (643). Reportan que la presencia de BRDHH es un predictor de mal pronóstico (HR 2.04 IC 95% 1.32–3.15).

En el segundo metaanálisis (644) incluyeron cuatro ensayos clínicos con un total de 5.356 pacientes. Los pacientes con BRIHH tuvieron reducción significativa en el compuesto de eventos adversos con la TRC (RR 0.64 IC 95% 0.52– 0.77, p=0.00001); sin embargo, no se demostró beneficio en los pacientes sin BRIHH (RR 0.97 IC 95% 0.82–1.15). Separando este grupo, ni el subgrupo de BRDHH (RR 0.91 IC 95% 0.69 –1.2, p=0.49), ni el de retraso de la conducción intraventricular mostró diferencias (RR 1.19 IC 95% 0.87–1.63).

El estudio RAFT—*The Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (645-646) mostró que la TRC está asociada con una disminución significativa en el desenlace primario compuesto de muerte u hospitalización por falla cardíaca. En un análisis subsiguiente, donde excluyeron los pacientes en FA y marcapasos previo, quedan 1.483 pacientes, de los cuales 1.175 tenían BRIHH y 308 sin BRIHH. En los pacientes sin BRIHH con QRS >160 ms se demostró reducción del desenlace primario del 48% (HR 0.52 IC 95% 0.29–0.96, p=0.033), en contraposición a los pacientes con QRS <160 ms en los que no se demostró beneficio (HR 1.38 IC 95% 0.88–1.55).

El estudio MADIT-CRT (655) evaluó el efecto de la TRC en pacientes con falla cardíaca estado funcional NYHA I-II, con FE < 30% y QRS > 130 ms, luego de la terminación del estudio se continuó el seguimiento como cohorte por otros 7 años. El análisis posterior no pre-especificado no demuestra ningún beneficio clínico en pacientes con falla cardíaca sin BRIHH (HR 1.57 IC 95% 1.03–2.39, p=0.04). Tampoco hubo diferencias cuando se analizó por subgrupos por duración del QRS (menor o mayor de 150 ms).

En un metaanálisis y metaregresión (647) de la Universidad de Seúl en Corea, incluyeron 10.103 pacientes de 23 ensayos clínicos. El análisis general muestra reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas y hospitalización por falla cardíaca (OR 0.82 IC 95% 0.68–0.98, p=0.027, $I^2$25%). La metaregresión demostró relación lineal de la duración del QRS con el pronóstico. Cuando se consideró solo los pacientes con una prolongación del QRS >145 ms hubo beneficio significativo con un OR 0.86 (IC 95% 0.74–0.99), en contraposición al QRS <130 ms (OR 1.0 IC 95% 0.8–1.25).

En otro estudio (648) de una cohorte de 561 casos consecutivos de pacientes con TRC, de los cuales 89 tenían BRDHH y 472 con BRIHH se estudiaron los predictores de respuesta a la resincronización. El criterio de disincronía medida con ecocardiografía como una conducción retardada entre la cara septal y lateral mayor de 60 ms y la regurgitación mitral fueron los que se asociaron a la tasa de respuesta. Los pacientes con estos dos criterios tuvieron una tasa de respuesta favorable (OR 4.5 IC 95% 1.7–12, p<0.002).

Otro metaanálisis (649) con 5 ECA, incluyó 3.782 pacientes, en un análisis multivariado no se encontró asociación entre la morfología del bloqueo de rama, duración, edad, clase funcional y sexo y el resultado compuesto de muerte u hospitalización. La única variable asociada fue la duración del QRS a partir de los 140 ms. Otros trabajos han tenido hallazgos similares y muestran que un subgrupo de pacientes con BRDHH se beneficia cuando hay disincronía ventricular izquierda medida con "*speckle-tracking radial strain*" (650-652).

En una cohorte de 132 pacientes con clase NYHA III y IV con criterios de TRC, la disincronía (*radial strain*) tuvo una sensibilidad de 86% y especificidad del 67% para detectar mejoría en la FE (aumento >15% y absoluto >5%) y el resultado adverso (muerte, trasplante o implantación de dispositivo de asistencia ventricular) 52% vs. 12% (p<0.01) (651). Dado que la TRC mejora la supervivencia y la tasa de hospitalizaciones, pero que un tercio de los pacientes no responde a esta terapia, la disincronía se ha encontrado como predictor de respuesta (650).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se consideró muy baja por ser indirecta, resultado del análisis de pacientes incluidos en los ensayos clínicos evaluados, especialmente el RAFT; adicionalmente, el grupo de pacientes sin morfología de BRIHH incluye dos subgrupos, que podrían tener comportamiento diferente: BRDHH y retraso de la conducción intraventricular no específico. No existen ensayos clínicos confiables que diluciden propiamente la pregunta. Los estimativos son diferentes y los intervalos de confianza amplios, con resultados a favor en algunos y sin beneficio en otros. Sin embargo es consistente el resultado de mayor beneficio al incrementar la duración del QRS en la mayoría de los estudios. *Ver Anexo. 7 Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No reportados en este escenario específico, se asumen los de la implantación del dispositivo descritos en la pregunta 27, tales como neumotórax 1%, mortalidad a 30 días del 2%, disección de vena coronaria 1.3% (653).

Balance entre beneficios y daños

Existe clara relación entre la duración del QRS y el efecto benéfico de la TRC en pacientes con falla cardíaca, independiente de la morfología del QRS, sin embargo la efectividad es mayor en pacientes con morfología de BRIHH. El estudio RAFT (656) sugiere efecto benéfico en pacientes con QRS > 160 ms en los pacientes con BRDHH, con reducción de hasta el 48% del riesgo de desenlace primario. Aunque no está claro, el beneficio podría ser mayor en pacientes con disincronía mecánica por ecocardiografía y regurgitación mitral. Los efectos adversos están relacionados con la implantación del dispositivo, los cuales han disminuido en frecuencia, a la par de la mejoría en la técnica de implantación

y la experticia del operador. La terapia es ampliamente aceptada por las partes y debe realizarse en centros especializados

Costo efectividad

No hay estudios de costo efectividad en este escenario específico.

33. Estimulación apical vs. no apical del dispositivo de resincronización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA I-IV con QRS>120 ms y fracción de eyección menor a 35% la estimulación del dispositivo de resincronización en una región epicardica no apical comparado con la apical disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Recomendación	**46. Estimulación apical vs. no apical del dispositivo de resincronización**
Débil a favor	Se sugiere la estimulación del dispositivo de resincronización en el ventrículo izquierdo en una región epicárdica no apical en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA II-IV con QRS>120 ms y FE <35% para disminuir la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12 a 24 meses.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Punto de buena práctica	En caso de anatomía desfavorable implantar electrodo epicárdico ventricular izquierdo

Introducción

La TRC ha mostrado ser efectiva en mejorar la supervivencia, disminuir tasa de hospitalización y mejorar la clase funcional, sin embargo hay alrededor de una tercera parte de los pacientes que no responden en forma adecuada a esta terapia, a pesar de la selección óptima de los candidatos a dicha intervención. Por lo tanto, se ha buscado mejorar la posición de los electrodos para que logren una adecuada estimulación, que logre el efecto de sincronizar la contracción de ambos ventrículos, para obtener los beneficios clínicos mencionados (666).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 135 referencias y 5 guías de práctica clínica, la búsqueda manual 33 (16 duplicados). Se excluyeron 100 por no responder la pregunta y 5 revisiones, se evaluaron 33 resúmenes y se excluyeron 29, quedando 9 estudios para el análisis. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

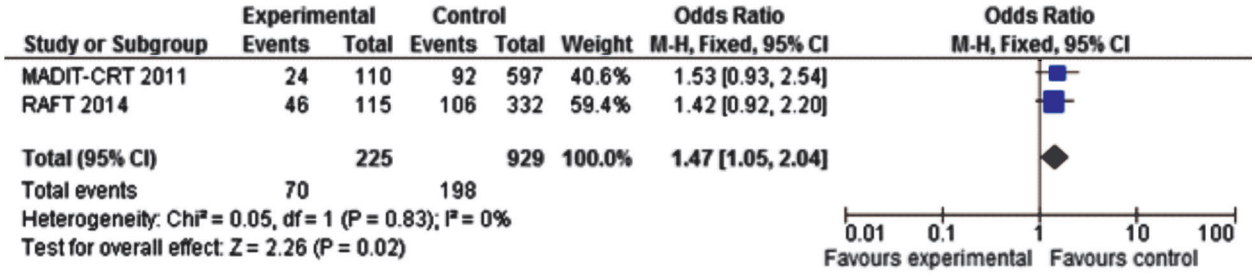
El estudio *The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) study* (668) demostró que la TRC combinada con un CDI en 1.820 pacientes levemente sintomáticos con FE<35% y un QRS>130 ms, asignados en forma aleatoria a razón de 3:2, se asoció a disminución del riesgo 34% de muerte u hospitalización comparado con el CDI solo. Además, en

el subgrupo especificado con QRS>150 ms, la reducción fue del 41%. Aunque parece estar clara la localización del electrodo VD, hay dudas con respecto a la mejor localización del electrodo del VI. La localización del electrodo en este ventrículo es un determinante importante de la sincronización y por ende del resultado clínico, sin embargo, esto no se ha estudiado sistemáticamente ni ha sido adecuadamente examinado en un estudio prospectivo.

Aunque se recomendó la implantación del electrodo en la región lateral o postero-lateral la posición final estuvo a discreción del operador. Por venografía coronaria y las imágenes posimplantación se determinó la posición del electrodo en 799 pacientes. La localización no apical (basal o media) fue asociada con 92 eventos (85 descompensados y hospitalizados, 3 muertes súbitas, 2 no cardíacas y 2 indeterminadas) para un 13.2%. En el análisis multivariado, la posición apical del electrodo fue asociada a una mayor probabilidad del desenlace compuesto (21.8% para el apical, 14% para el medio y 10% en el basal, p<0.0015). La posición apical fue asociada con aumento del riesgo de muerte (HR 2.91 IC 95% 1.42-5.97, p=0.004).

En el estudio RAFT (669), también se evaluó la relación de la posición del electrodo VI y el resultado, en 447 de 894 pacientes del estudio original. A los 447 pacientes se les tomó Rx en el laboratorio vascular. La posición apical del electrodo se asoció a riesgo mayor de hospitalización (HR 1.99 IC 95% 1.24-3.18, p<0.004).

Buscando un estimativo puntual más exacto se realizó un metaanálisis de este subgrupo de pacientes de los estudios anteriores de acuerdo a la localización del electrodo, encontramos aumento de la frecuencia de eventos compuestos con la posición apical (OR 1.47 IC 95% 1.05-2.04, p=0.02, I^2=0%).



De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se consideró baja por extraerse de ensayos clínicos con análisis de subgrupos no preespecificados, con reporte de datos parciales, con estimativos cercanos al no efecto e intervalos de confianza amplios, que mejoran al resumirlos en el metaanálisis. *Ver Anexo. 7 Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No descritos específicamente en este escenario, se asumen los relacionados a la implantación del dispositivo descritos en la pregunta 27, Dispositivo de resincronización en NYHA I-II.

Balance entre beneficios y daños

La evidencia sugiere que la posición no apical del electrodo ventricular izquierdo permite adecuada estimulación del miocardio para lograr su contracción sincrónica, lo que probablemente se traduce en disminución de desenlaces clínicos relevantes, sin aumentar la frecuencia de eventos adversos, puesto que la técnica de implantación no cambia. Estos datos permiten suponer que la imposibilidad de lograr una posición adecuada del electrodo implantado por vía percutánea, exigiría al operador considerar la vía quirúrgica y por ende reducir la frecuencia de pacientes que no responden a la terapia. Se debe explorar si otras técnicas alternativas como la ecocardiografía pueden mejorar la respuesta a la terapia al ubicar un sitio de estimulación adecuado (670-671). La terapia es aceptada por las partes interesadas y debe realizarse en centros especializados.

Costo efectividad

No hay estudios de costo efectividad en este escenario.

34. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, cardiomiopatía no isquémica con fracción de eyección menor del 35%, con al menos tres meses de manejo médico óptimo, la implantación de un CDI comparado con no hacerlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación	47. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NIYA II-III
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de un CDI en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, con cardiomiopatía no isquémica y fracción de eyección menor del 35%, con al menos tres meses de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con tres o menos comorbilidades, para disminuir la mortalidad a 24 meses. Se consideran comorbilidades: falla cardíaca clase funcional NYHA mayor de II, diabetes mellitus, fibrilación auricular, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad cerebrovascular previa, EPOC, falla renal y sincope de causa no cardiogénica.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

Introducción

La falla cardíaca es una de las patologías cardiovasculares más frecuentes y conlleva una alta morbimortalidad. La mitad de la mortalidad asociada es por arritmias. Estudios observacionales sugieren que hasta un 30% de las muertes en pacientes con cardiomiopatía dilatada es por muerte cardíaca súbita (672-675). El cardiodesfibrilador implantable (CDI) ha surgido como respuesta innovadora a esta problemática en pacientes seleccionados con alto riesgo de muerte cardíaca súbita. Los ensayos clínicos con asignación aleatoria han demostrado consistentemente que el CDI reduce la mortalidad en pacientes con falla cardíaca con disminución de la fracción de eyección, también en pacientes que han sido resucitados exitosamente de una muerte súbita. Hay recomendaciones del uso del CDI por importantes organizaciones como, el *American College of Cardiology* (ACC), la *American Heart Association* (AHA), *Heart Rhythm Society* (HRS) y la *European Society of Cardiology* (ESC) (676-678).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 177 referencias, 120 se excluyeron en la evaluación por resumen, y 68 se analizaron completos, de los cuales 40 se seleccionaron para el análisis. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

El estudio CAT (679) (*Cardiomyopathy Trial*) incluyó pacientes con diagnóstico reciente de cardiomiopatía dilatada (CMD) e hizo asignación aleatoria a manejo médico o manejo médico y CDI. El estudio fue terminado antes de tiempo, alrededor del año, debido a una incidencia más baja de lo esperado del resultado primario. No había probabilidad estadística de encontrar una diferencia en la supervivencia con ninguna de las dos estrategias. Con 50 pacientes en el brazo de CDI y 54 en el grupo control. A 5 años de seguimiento, hubo 13 muertes en el grupo de CDI y 17 en el control.

Otro estudio no concluyente fue el AMIOVIRT (680) (*Amiodarone Versus Implantable Defibrillator in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia*). El estudio hizo asignación aleatoria de 103 pacientes con CMD, FE <36% y taquicardia ventricular (TV) no sostenida, clase funcional NYHA I-III, a amiodarona o CDI. El estudio se detuvo prematuramente al año, debido a futilidad estadística para alcanzar el punto primario de mortalidad.

El siguiente trabajo fue el estudio DEFINITE (681) (*Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*) que asignó aleatoriamente a 458 pacientes con cardiomiopatía no isquémica, clase funcional NYHA I a III, FE <35%, y más de 10 complejos ventriculares prematuros por hora o TV no sostenida a pesar del tratamiento médico óptimo a CDI vs. no CDI. El desenlace final primario fue todas las causas de mortalidad, el cual no alcanzó significancia estadística, pero hubo una fuerte tendencia a reducir la mortalidad con el CDI (p=0.08). Posteriormente, el estudio SCD-HeFT incluyó 2.521 pacientes en clase NYHA II o III con FE <35%, y los asignó aleatoriamente a tres grupos: manejo convencional más placebo (n=847), amiodarona (n=845) o CDI (n=839) (682). El resultado primario fue mortalidad por cualquier causa. El periodo de seguimiento fue 45.5 meses. Hubo 244 muertes (29%) en el grupo placebo, 240 (28%) en el grupo amiodarona y 182 (22%) en el grupo CDI. El grupo de CDI tuvo una disminución de la mortalidad relativa del 23% (IC 95 4%–38%, p=0.007).

El estudio COMPANION (683) incluyó 1.520 pacientes con falla cardíaca con clase funcional NYHA III y IV, QRS de al menos 120 mseg. Se asignaron de manera aleatoria en relación 1:2:2, a tratamiento médico, terapia con resincronizador (CRI) y resincronizador más CDI. La causa de la falla cardíaca fue isquémica en el 56%. El desenlace final primario fue un compuesto de tiempo a la muerte u hospitalización por cualquier causa. La terapia con resincronizador disminuyó el desenlace primario en aproximadamente un 20% (médico vs. CRI HR 0.81 IC 95% 0.69-0.96, p=0.014; médico vs. CRI+CDI HR 0.8 IC 95% 0.68–0.95, p<0.001). El desenlace secundario fue mortalidad por cualquier causa; en el grupo de CRI la reducción del riesgo de muerte de cualquier causa fue del 24%, mientras en el CRI-CDI tuvo una reducción del riesgo del 36% (p=0.003).

En un metaanálisis que recogió la población de prevención primaria de CDI vs. control en pacientes con cardiopatía dilatada no isquémica, agrupó 8 ensayos clínicos controlados (679-686), de los cuales 3 eran de prevención secundaria y 5 estudios de prevención primaria, con 1.854 pacientes; el análisis global sugiere reducción en la mortalidad total en el grupo de CDI vs. la terapia médica estándar de

31% (RR 0.69 IC 95% 0.56–0.86, p=0.002) (687). Al analizar los 5 estudios de prevención primaria se demostró igual reducción del riesgo de muerte (RR 0.69 IC 95% 0.55-0.87, p=0.002) (*ver tabla 16*). Los resultados fueron similares cuando se excluyó el estudio COMPANION (683), que contemplaba la terapia combinada con resincronizador (*ver tabla 16*).

Estudios poblacionales

Un registro de 4.685 pacientes con falla cardíaca, con edad mayor de 65 años y FE menor del 35%, quienes egresaron vivos de la hospitalización, seguidos por más de tres años, con manejo de acuerdo a guías, recibieron CDI tan sólo el 8% antes del alta. La edad promedio fue 75.2 años, 60% mujeres, con FE promedio de 25%. La mortalidad fue del 19.8% en el grupo CDI y 27.6% en el grupo sin CDI al año, 30.9% vs. 41.9% a los 2 años y 38.1% vs. 52.3% a los tres años (HR 0.71 IC 95% 0.56–0.91) (688).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La evidencia se calificó como alta, sustentada en 5 ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y bajo riesgo de sesgos. Al excluir el estudio COMPANION (683), por utilizar terapia combinada con dispositivo de cardioresincronización y cardiodesfibrilador implantable, los datos no se modifican sustancialmente. *Ver Anexo. 7 Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Se han descrito varios efectos adversos entre los que se incluyen complicaciones mecánicas asociadas al procedimiento inmediatas, a mediano y largo plazo como riesgo de infección y el malestar asociado a las descargas eléctricas efectuadas por el dispositivo, descritos en la pregunta 34.

Tabla 15. Estudios de prevención primaria en cardiomiopatía no isquémica

Características de ECC	CAT	AMIOVIRT	DEFINITE	SCD-HeFT	COMPANION
# aleatorizados	104	103	458	1676 (CDI/Placebo)	903
# CMP-N	104	103	458	792 (47.3%)	397 (44%)
Seguimiento (meses). Media(DS)	66(26.4)	24(14.4)	26(4)	45.5	Rango 14.8-16.5
Edad	52(10.5)	59(11)	58	60	67
Genero	80	70	71	77	68
Clase NYHA II/III, %	34.6	20	21	30	100
FE %	24	23	21	25	22
Medicación basalb-bloqueador, %IECAS/ ARAII, %	3.8 96	51.5 85	84.9 96.7	69 96	67 89
Diseño	CDI vs. médico	CDI vs. Amioda-rona	DI vs. médico	CDI vs. Amiodarona vs. Placebo	CRI vs. CRI-CDI vs. médico
Resultado primario	Mortalidad general	Mortalidad general	Mortalidad general	Mortalidad general	Mortalidad general/ Hospitalizaciones
% de seguimiento completo	100	100	100	ND	>95
Cruzamiento entre grupos, % (a DCI/a médico)	ND	15.4/21.6	10/ND	ND	26/ND
Análisis por intención de tratar	Si	Si	Si	Si	Si
Comité de eventos	ND	Cegado	Cegado	ND	Cegado

Modificado de: Desai A, Fang J, Maisel WH, Baughman KL. Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA. 2004;292(23):2874–9. (687).

Balance entre beneficios y daños

El beneficio potencial supera los efectos adversos, los cuales son poco frecuentes. Efectos adversos importantes se pueden presentar asociados a los dispositivos tipo CDI, entre ellos se incluyen neumotórax 1%, mortalidad a 30 días del 2%, disección de seno coronario 1.3% (689). Además, se ha descrito descargas eléctricas inapropiadas de los CDI que se relatan cómo molestas y pueden disminuir la calidad de vida (690), aunque ocasionalmente son descritos por los pacientes como ser golpeado por un camión o pateado por un caballo. La incidencia a cinco años de estas descargas inapropiadas es alrededor de 17%, mientras de las descargas apropiadas es del 23%. El avance en la tecnología y en los algoritmos utilizados por los dispositivos ha permitido minimizar estos eventos, la sensación de molestia y el deterioro de la calidad de vida.

Costo efectividad

El uso de un CDI para prevenir la muerte súbita en pacientes con FC es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano, en especial para el subgrupo de pacientes isquémicos y para los pacientes con resultado positivo de un estudio electrofisiológico. En el análisis para los pacientes no isquémicos la costo efectividad depende del escenario escogido, superando algunas veces el umbral y

otras no. Debido a la gran incertidumbre existente en algunas variables, la toma de decisiones basada en los resultados de costo efectividad debe ser examinada a la luz de los análisis de sensibilidad realizados.

35. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación	48. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de CDI en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica para disminuir la mortalidad a 12 a 24 meses de tratamiento.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 189 (20 duplicados, 9 varias publicaciones), referencias, 120 se excluyeron en la evaluación por resumen, de los cuales 40 se seleccionaron para el análisis completo y se incluyeron 4 en GRADE. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

El tratamiento con betabloqueadores, marcapaso permanente o la simpatectomía cervico torácica izquierda puede ser útil en pacientes con QT prolongado y taquiarritmias ventriculares (691). La terapia con CDI está recomendada para paciente seleccionados con sincope recurrente a pesar de la terapia farmacológica, arritmias ventriculares sostenidas o supervivientes de paro cardíaco por muerte súbita (692-693). Además, el uso de CDI para prevención primaria de muerte súbita puede ser considerado cuando hay historia familiar fuerte de muerte súbita o cuando hay complicaciones o intolerancia a la terapia farmacológica.

La terapia con CDI está indicada en pacientes que sobreviven a paro cardíaco debido a FV o TV sostenida con inestabilidad hemodinámica después de una evaluación para definir la causa del evento y excluir causas reversibles (694-699).

Además, la terapia con CDI está indicada en pacientes con sincope de origen indeterminado con relevancia clínica y TV sostenida con repercusión hemodinámica o FV inducida en el estudio electrofisiológico (700). La terapia con CDI es razonable para pacientes con sincope inexplicable, disfunción ventricular significativa y CMP-N.

En el metaanálisis de los 5 estudios para profilaxis secundaria se demuestra reducción del 25% del riesgo de muerte (RR 0.75 IC 95% 0.65-0.87), aunque se observa heterogeneidad clínica, no la hay desde el punto de vista estadístico (*Forrest plot* y Tabla 16).

Mortalidad en prevención secundaria

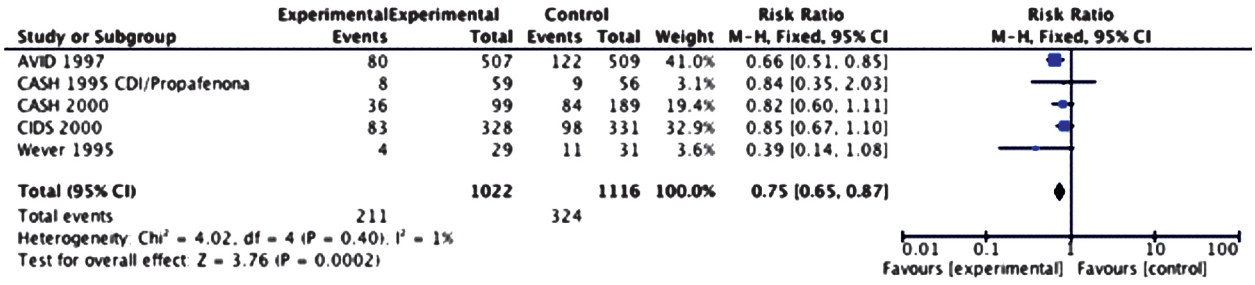


Tabla 16. Características de los ensayos clínicos en prevención secundaria

Características de ECC	AVID	CASH Combinados	CIDS	Wever
# aleatorizados	1016	403	659	60
Seguimiento (meses). Media(DS)	1-51	4-48	2-96	24
Edad	65	58	63	
Genero	79	80	85	
Clase NYHA =>III, % Falla cardíaca NYHA II o más	9 55	19 77%	11 50%	
Elegibilidad	Muerte súbita, VT, FV	Muerte súbita, VT, FV	Muerte súbita, VT, FV, Sincope	Muerte súbita, VT, FV
Cualquier enfermedad coronaria	82	75	83	
Sin cardiomiopatía estructural	3	10	3	
FE Promedio	< 40%	44%	33% < 20% fue 13%	

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La evidencia se calificó como alta, sustentada en 5 ensayos clínicos controlados con bajo riesgo de sesgos y con falla cardíaca en más del 50% de la muestra. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Se han descrito varios efectos adversos entre los que se incluyen complicaciones mecánicas asociadas al procedimiento inmediatas, a mediano y largo plazo como riesgo de infección y el malestar asociado a las descargas eléctricas efectuadas por el dispositivo, descritos en la pregunta 34, Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III.

Balance entre beneficios y daños

Está claro el beneficio de la utilización de cardiodesfibrilador implantable en prevención secundaria,

sustentados en ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y bajo riesgo de sesgos. El metaanálisis de los datos demuestra reducción del 25% del riesgo relativo de muerte en este escenario. Los eventos adversos han disminuido sustancialmente con el avance de la tecnología y el perfeccionamiento de los algoritmos de los dispositivos, con mínimo impacto sobre la calidad de vida. La terapia es aceptada por las partes interesadas y se debe realizar en centros especializados.

Costo efectividad

Hay varias evaluaciones económicas realizadas en el mundo al respecto. En una revisión sistemática de CDI para profilaxis secundaria se encontraron 7 estudios económicos. El resultado global es que el CDI es costo efectivo (701).

36. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III secundario a infarto agudo de miocardio con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Recomendación priorizada	**49. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III**
Fuerte a favor	Se recomienda la terapia con cardiodesfibrilador implantable en pacientes con infarto agudo de miocardio, que quedan en falla cardíaca, clase funcional NHYA II-III y FE ≤40%, medida al menos 30 días después del infarto o después de los 90 días de la revascularización miocárdica para disminuir la mortalidad a largo plazo.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕

Introducción

Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen un riesgo elevado de arritmias y muerte cardíaca súbita. Se han identificado algunos factores de riesgo y hay estudios que muestran reducción de este evento cuando se hacen intervenciones médicas adecuadas (702).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 189 (20 duplicados, 9 varias publicaciones), 120 se excluyeron en la evaluación por resumen, de los cuales 40 se seleccionaron para el análisis completo y se incluyeron 7 en GRADE. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Una variedad de factores de riesgo ha sido usada para identificar a la población de alto riesgo en estos estudios. El MADIT I (703) y el MUSTT (704) requirieron de historia de IAM, TV no sostenida

espontánea, taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico y FE ≤35 o ≤40%, respectivamente. El estudio MADIT I (703) mostró una reducción del riesgo relativo del 54% con el CDI. El estudio MUSTT comparó no terapia versus terapia guiada electrofisiológicamente con antiarrítmicos y si no tenían control de la TV o eran intolerantes se implantó un CDI, lo cual ocurrió en 202 pacientes. Este último grupo fue el que tuvo el beneficio. El promedio de seguimiento fue 39 meses. La mortalidad por paro cardíaco debido a arritmias a 5 años fue de 9% en el grupo de CDI y 37% en el grupo de no CDI (p<0.001).

El estudio MADIT II (705) incluyó 1.232 pacientes con CMP isquémica y FE menor del 30%; la aleatorización fue 3:2 a CDI vs. terapia médica. No se tuvo en cuenta como criterio de inclusión arritmias espontaneas o inducidas. El seguimiento fue 20 meses. La mortalidad por cualquier causa fue del 19.8% en el grupo control y 14.2% en el grupo de CDI (HR 0.69 IC 95% 0.51–0.93, p=0.016). El estudio SCD-HeFT (706) incluyó 2.521 pacientes, de los cuales el 52% tenían cardiomiopatía isquémica (n=1.311) y fueron asignados aleatoriamente a placebo o CDI, demostrando reducción del 23% del riesgo de muerte con el dispositivo (HR 0.77 IC 95% 0.62–0.96, p=0.007).

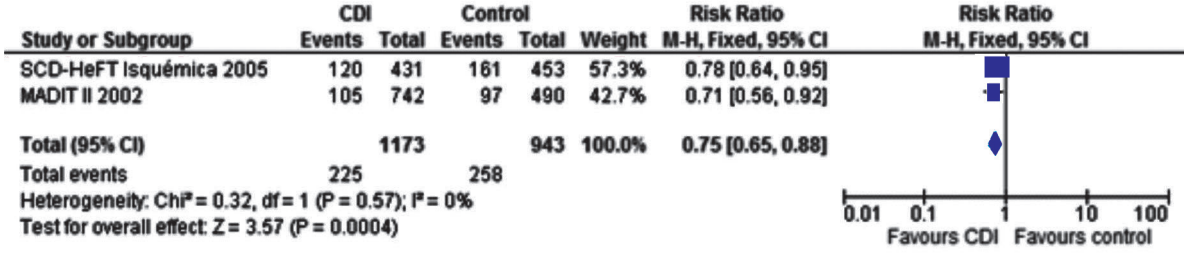
Dos metaanálisis de estos ensayos clínicos han soportado la conclusión que la terapia con CDI en pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria, resulta en reducción de la mortalidad entre un 20%-30%. El primero incluyó 8 estudios (4.909 pacientes, 1.154 muertes). Comparado con el cuidado usual (la mayoría con amiodarona), el CDI redujo significativamente la muerte súbita (RR 0.43 IC 95% 0.35–0.53) y la mortalidad por cualquier causa (RR 0.74 IC 95% 0.67–0.82). Los ensayos incluidos fueron divididos en dos categorías: prevención secundaria con 1.963 (pacientes reanimados después de paro cardíaco o TV inestable o FV) y de prevención primaria fueron 2.946 (incluyeron pacientes con riesgo incrementado de muerte súbita pero sin paro cardíaco, TV o FV). Independiente del riesgo basal, el CDI fue igualmente efectivo en prevenir la muerte súbita cardíaca en ambas categorías (RR 0.5 IC 95% 0.38–0.66 para prevención secundaria vs. RR 0.37 IC 95% 0.27–0.5 para prevención primaria). Sin embargo, la magnitud del beneficio en la mortalidad total cambió dentro de la categoría de prevención primaria de acuerdo al riesgo basal (707).

El segundo metaanálisis incluyó 10 ensayos clínicos, y el CDI para prevención primaria redujo la mortalidad absoluta en 7.9% (p=0.003) en pacientes con falla cardíaca sistólica (708). El metaanálisis de Theuns (709) incluye solo tres estudios de pacientes con CMI; en este no hay claridad de la razón para excluir los estudios.

Los dos ensayos clínicos que no han encontrado mejoría en la supervivencia con el CDI son en dos subgrupos de pacientes, el primero en pacientes con revascularización quirúrgica y CDI simultáneo; el segundo grupo en los pacientes dentro de los 40 días de haber sufrido el infarto. En el ensayo clínico de revascularización quirúrgica asignaron aleatoriamente 900 pacientes (446 a CDI) y (454 a control); el desenlace final fue la mortalidad por cualquier causa. Durante un periodo de seguimiento de 32 meses, hubo 101 muertes en el grupo de CDI y 95 en el grupo control (HR 1.07 IC 95% 0.81–1.42, p=0.64) (710). El otro ensayo fue en el periodo periinfarto, estudio DINAMIT (711) (*Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial*), en él se asignaron aleatoriamente 674 pacientes con infarto agudo de miocardio entre los 6-40 días, con FE ≤35% y una función autonómica cardíaca alterada, a CDI o control; el seguimiento fue 30 meses. Hubo 120 muertes, 62 en el grupo de CDI y 58 en el control (HR 1.08 IC 95% 0.76–1.55, p=0.66); además hubo 12 muertes por arritmias en el grupo de CDI vs. 29 en el control (HR 0.42 IC 95% 0.22–0.83, p=0.009).

En el 2009 se publicó otro ensayo clínico que buscó resolver la misma pregunta. Un ensayo clínico controlado, prospectivo, abierto, multicéntrico que recogió 898 pacientes con infarto agudo de miocardio entre los días 5 y 31 postevento, si tenían una FE <40%, FC >90 lpm o taquicardia ventricular no sostenida o ambos durante un monitoreo Holter. Fueron asignados 445 pacientes a CDI y 453 al grupo control. Durante un seguimiento de 37 meses, 233 pacientes murieron: 116 en el grupo de CDI y 117 en el control (HR 1.04 IC 95% 0.81–1.35, p=0.78). Hubo menos muertes cardíacas súbitas en el grupo de CDI 27 vs. 60 (HR 0.55 IC 95% 0.31–1, p= 0.049) (712).

Finalmente, incluyendo solo los estudios en pacientes postinfarto después del día 40 o cuando son revascularizados quirúrgicamente después de los 90 días, y no seleccionados por arritmias o con estudio electrofisiológico, quedaría solo la población del MADIT II (705) y el SCD-HeFT (706) subgrupo isquémico, en los cuales se demuestra reducción del riesgo de muerte del 25% (RR 0.75 IC 95% 0.65–0.88, I^2=0%).



Efectividad de supervivencia con otras alternativas de tratamiento

Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados, con más de 100 pacientes, que compara terapia médica vs. CDI recogió 36.172 pacientes, en 14 ensayos clínicos controlados. La terapia médica disminuyó la probabilidad de muerte (RR 0.89 IC 95% 0.82–0.98, p=0.02), cuando se comparó con placebo; los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) solos fueron los más efectivos (RR 0.79 IC 95% 0.68–0.91, p=0.001). El CDI redujo la probabilidad de muerte en una forma mayor (RR 0.39 IC 95% 0.3–0.51, p<0.00001) comparado con placebo. Se observó interacción significativa entre la terapia médica y CDI (p<0.002), al igual que entre el CDI y ARM (p<0.002) (713).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La evidencia se calificó como alta, sustentada en 7 ensayos clínicos controlados con bajo riesgo de sesgos y 2 ensayos clínicos que responden la pregunta directamente en esta población (MADIT II y el subgrupo de SCD-HF isquémico). *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Se han descrito varios efectos adversos entre los que se incluyen complicaciones mecánicas asociadas al procedimiento inmediatas, a mediano y largo plazo como riesgo de infección y el malestar asociado a las descargas eléctricas efectuadas por el dispositivo, descritos en la pregunta 34, Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III.

Calidad de vida

Los pacientes con choques repetidos perciben la descarga como una sensación molesta. Varios estudios han fallado en demostrar diferencias en calidad de vida entre los pacientes con falla cardíaca tratados con y sin cardiodesfibrilador implantable (714-715).

Balance entre beneficios y daños

La implantación de cardiodesfibrilador en pacientes con cardiopatía isquémica reduce en forma significativa la mortalidad. La terapia está indicada después de 40 días del evento o tres meses después de revascularización miocárdica. Los eventos adversos están relacionados con la implantación del dispositivo y las descargas realizadas para control de las arritmias letales, sin embargo estas han disminuido sustancialmente con el avance en la tecnología. Es aceptada por las partes interesadas y debe realizarse en centros especializados.

Costo efectividad

El uso de un CDI para prevenir la muerte súbita en pacientes con FC es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano, en especial para el subgrupo de pacientes isquémicos y para los pacientes con resultado positivo de un estudio electrofisiológico. En el análisis para los pacientes no isquémicos la costo efectividad depende del escenario escogido, superando algunas veces el umbral y otras no. Debido a la gran incertidumbre existente en algunas variables, la toma de decisiones basada en los resultados de costo efectividad debe ser examinada a la luz de los análisis de sensibilidad realizados. (*ver capítulo Evaluación Económica*).

Falla Cardíaca Avanzada

La falla cardíaca avanzada es un enfermedad grave con síntomas persistentes y limitación funcional que se caracteriza por 1) síntomas graves: clase funcional NYHA III-IV; 2) episodios de sobrecarga hídrica y/o hipoperfusión periférica; 3) evidencia objetiva de disfunción cardíaca severa, que incluye alguno de los siguientes: fracción de eyección <30%, flujo mitral restrictivo o pseudonormal; presiones de llenado ventricular izquierda y/o derecha altas; péptido natriurético tipo B elevado; 4) deterioro severo de la capacidad funcional demostrada ya sea por imposibilidad para realizar ejercicio, prueba de caminata de 6 min menor de 300 metros o consumo de oxigeno menor a 12-14 ml/kg/min; 5) historia de al menos una hospitalización por falla cardíaca en los pasados 6 meses y 6) presencia de estas características a pesar de terapia óptima (716). Esta definición es importante, puesto que identifica un grupo de pacientes con pobre calidad de vida, alto riesgo de eventos clínicos y muerte, por lo que son vitales el uso de otras alternativas terapéuticas.

37. Trasplante cardíaco

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada y alto riesgo por *Heart Failure Survival Score* (HFSS) o *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) con consumo de oxigeno menor de 14 ml/Kg/minuto la realización de trasplante cardíaco comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a un año de seguimiento?

Recomendación	50. Trasplante cardíaco
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de escalas de medición del riesgo de mortalidad en el paciente ambulatorio con síndrome de falla cardíaca en estadio funcional NYHA III-IV y FE <30% que permanecen sintomáticos a pesar del manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, para definir el pronóstico y la remisión a un programa de trasplante con la SHFM o el HFSS y las pruebas cardiopulmonares como el VO2 pico o VE/VCO2 para definir los candidatos para trasplante cardíaco.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Introducción

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección para muchos pacientes con falla cardíaca avanzada que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia médica óptima y con una esperanza de vida menor a 1 año. Para los pacientes cuidadosamente seleccionados, el trasplante cardíaco ofrece mejoría marcada de la supervivencia y la calidad de vida. La medición y la estratificación del riesgo de un grupo numeroso de pacientes con falla cardíaca avanzada es esencial para identificar los pacientes que más se benefician, particularmente donde los recursos económicos son escasos y el número de donantes limitado (717-718).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 110 referencias, de las cuales se excluyeron 71 por la evaluación del resumen, 39 se evaluaron en forma completa y se incluyeron 16 en el análisis.

Selección de los candidatos a trasplante cardíaco

Para los pacientes con falla cardíaca avanzada que persisten sintomáticos, a pesar de manejo médico óptimo, se han utilizado diversos criterios de selección como posibles candidatos a trasplante cardíaco y remitirlos a centros especializados para considerar su ingreso a lista de espera. Dentro de estas variables que incluye la evaluación clínica, la presencia de comorbilidades, alteraciones ecocardiográficas, activación neurohormonal y la prueba cardiopulmonar, entre otros, cobra importancia la utilización de modelos de predicción clínica para la medición del pronóstico a mediano plazo sin trasplante (719).

Modelos pronósticos

Se han estudiado varios instrumentos para evaluar el pronóstico del paciente con falla cardíaca. Los más utilizados son las escalas y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PCP). La puntuación *Heart Failure Survival Score* (HFSS) es una de las más estudiadas y utilizadas en la práctica clínica, al igual que la *Seattle Heart Failure Model*.

Heart Failure Survival Score (HFSS)

Es un modelo de supervivencia de riesgo proporcional multivariado a un año, que fue desarrollado de pacientes ambulatorios con 80 variables en 268 pacientes con falla cardíaca avanzada (muestra de derivación) de pacientes referidos para consideración de trasplante cardíaco desde 1986 a 1991 y luego fue validado en 199 pacientes similares (muestra de validación) entre 1993 a 1995 (5). El HFSS utiliza siete parámetros entre los que incluye la frecuencia cardíaca en reposo, la presión arterial media, la fracción de eyección, el nivel de sodio sérico, la presencia de defecto de conducción intraventricular, la etiología isquémica de la falla cardíaca y el consumo de oxigeno pico (VO2).

Según el resultado del HFSS estratifica en 3 niveles: riesgo bajo (>8.1), riesgo medio (7.2 a 8.09) y riesgo alto (≤7.19). La supervivencia al año fue para los de riesgo bajo, medio y alto de 93±2%, 72±5%, y 43±7%, respectivamente; con capacidad de discriminación por AUC 0.81 (720).

Seattle Heart Failure Model (SHFM)

El Seattle Heart Failure Model fue derivado de una cohorte de 1.125 pacientes con falla cardíaca por medio de un análisis multivariado de regresión de Cox. El modelo fue prospectivamente validado en 5 cohortes adicionales para un total de 9.942 pacientes con falla cardíaca y 17.307 personas-año de seguimiento.

La escala SHFM consta de 20 predictores, con versión electrónica para calcular la supervivencia a 1, 2 y 5 años (http://depts.washington.edu/shfm, probada en marzo 24 de 2015). La escala clasifica 0,1, 2, 3 y 4. La AUC fue de 0.729 (IC 95% 0.714-0.744); este modelo también permite la estimación del beneficio potencial de adicionar medicaciones y dispositivos a un régimen terapéutico del paciente (721).

En un estudio que comparó el HFSS y el SHFM en 715 pacientes referidos para trasplante cardíaco, seguimiento de 962 días, 354 pacientes murieron o recibieron un trasplante cardíaco urgente o un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. La supervivencia al año libre de eventos fue de 89%, 72% y 60%, respectivamente, para los pacientes de riesgo bajo, medio y alto del HFSS y para el SHFM reagrupado así 0= riesgo bajo, 1 riesgo medio y mayor o igual a 2 riesgo alto, fue de 93%, 76%, y 58%,

respectivamente. La correlación entre ambos modelos fue baja (R 0.48 p<0.001). La comparación de la discriminación fue levemente mejor para SHFM (AUC a 1 año 0.72 vs. 0.73; 2-años: 0.70 vs. 0.74, respectivamente) y hubo una mejoría pequeña de la discriminación cuando se combinaron el HFSS-SHFM con AUC a 1 y 2 años de 0.77 y 0.76, respectivamente (722).

En una revisión sistemática de modelos de predicción de mortalidad en pacientes con falla cardíaca al 2012, se encontraron 34 estudios con 20 modelos. De los cuales solo 5 modelos fueron validados en cohortes independientes. Estos fueron el HFSS, SHFM, PACE (incorpora enfermedad arterial vascular periférica, edad, creatinina y fracción de eyección), el modelo de Frankenstein y SHOCKED. El HFSS fue validado en 8 cohortes (2.240 pacientes) y mostró discriminación pobre a moderada (AUC, 0.56–0.79), siendo menor en las cohortes recientes. El SHFM fue validado en 14 cohortes (16.057 pacientes), describiendo moderada a aceptable discriminación (0.63–0.81). Los otros 3 modelos se validaron en una cohorte y la discriminación fue regular (0.66–0.74) (723-726).

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PCP)

La PCP es la mejor forma de medir la capacidad funcional y la más reproducible, puesto que incluye variables como el consumo de oxigeno pico (VO2) y la eficiencia ventilatoria definida como la relación de volumen minuto ventilatorio y la producción de CO2 (VE/VCO2) (719, 722, 727).

El consumo de oxígeno (VO2) pico fue el primer parámetro validado para seleccionar los pacientes con clase funcional NYHA III y IV para trasplante cardíaco y ha sido por mucho tiempo el estándar de oro. En su trabajo magistral el Dr. Mancini mostró como los pacientes con un VO2 pico mayor de 14 ml/kg/min tenían una supervivencia de 94 y 84% a 1 y 2 años, el cual era igual o mejor a la supervivencia del paciente trasplantado. Por el contrario, los pacientes con VO2 pico menor de 14 ml/kg/min tenían una supervivencia de solo 48% al año (728). Las guías existentes aceptan un valor de VO2 máximo menor 10 ml/ kg/min (AHA/ACC) (2) en pacientes que reciben betabloqueadores como criterio para indicar el trasplante cardíaco, mientras que la guía europea deja un valor de 12-14 ml/ kg/min (729).

En una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de las pruebas cardiopulmonares en pacientes con falla cardíaca, buscaron el rendimiento del VO2 pico, el VE/VCO2, la ventilación oscilatoria con el ejercicio (VOE) y la forma eficiente de toma de oxigeno (*oxygen uptake efficiency slope*, OUES); se incluyeron 30 estudios. La población total para el VO2 pico fue de 7.319 pacientes, el VE/VCO2 tuvo 5.044 pacientes, el VOE con 1.617 pacientes y la OUES con 584 pacientes. El valor pronóstico fue adecuado para el VO2, VE/VCO2, la ventilación oscilatoria con el ejercicio (VOE), con OR diagnóstico mayor o igual a 4.1. Solo hubo 2 estudios con OUES y parece promisorio con OR diagnóstico de 8.08 (729).

Otro metaanálisis de las PCP incluyó los mismos cuatro criterios más la presión de CO2 exhalado; se incluyeron 19 artículos con 3.032 pacientes con falla cardíaca. El análisis soporta el uso de estos tres parámetros: el VO2 pico, la relación VE/VCO2 y la VOE, con OR cercanos a 5 (730).

Una comparación de las PCP más utilizadas fue realizada en otro metaanálisis; encontraron 12 estudios, con 2.628 pacientes. El punto de corte para VE/VCO2 fue 35 (32-45). En los 12 estudios la sensibilidad fue 0.68 (0.64-0.72) y la especificidad de 0.71 (0.69-0.73), OR Diagnóstico 5.02 (4.06-6.21), inconsistencia 0% y AUC 0.75 (0.72-0.78). La comparación de VE/VCO2 con VO2 pico fue realizada en 6 estudios (2.171 pacientes). El valor promedio de VO2 pico fue de 14 (13-16); la sensibilidad 0.67

(0.62-0.72), especificidad 0.65 (0.63-0.68), OR 4.01 (2.76-6.01), AUC 0.72 (0.66-78). Sugiriendo igual capacidad discriminativa de ambos (731).

Prueba de caminata de 6 minutos

Los niveles disminuidos de la capacidad funcional definida como una prueba de caminata de 6 minutos menor de 300 metros ha sido un marcador pronóstico en pacientes con falla cardíaca avanzada. Con aumento de 4 veces la probabilidad de muerte o necesidad de trasplante a 6 meses (40% vs. 12%, p=0.04). (732-733).

Modelo de predicción en el paciente hospitalizado

Los pacientes hospitalizados por descompensación de falla cardíaca, tienen mortalidad 12-15% a 12 semanas y del 30% al año (724). El modelo ADHF/NT-proBNP *risk score* ha mostrado utilidad para predecir mortalidad a 90 días. En un estudio con 701 pacientes hospitalizados por descompensación de falla cardíaca aguda, se actualizó el modelo ADHF/NT-proBNP *risk score* (725) para predecir mortalidad a 90 días y se comparó su rendimiento con el *Euro Heart Failure Survey* (EHFS) *risk score*, además del (ADHERE) *logistic regression model*, el OPTIMIZE-HF, el *American Heart Association Get with the Guidelines Program* (GWTG-HF) y el *Rohde risk scores*, los cuales están citados en la guía de falla cardíaca aguda americana (717). Brevemente, esta escala incorpora la edad, la presencia de EPOC, hospitalización en los 6 meses previos a la hospitalización índice, la presión arterial sistólica, la tasa de filtración glomerular, sodio sérico, hemoglobina, el nivel de NT-proBNP, la fracción de eyección y la presencia de regurgitación tricuspídea de moderada a grave; la calculadora para la escala de riesgo está disponible para iPad e iPhone (ADHF/NT-proBNP *risk score calculator*). De todas, esta escala fue la que tuvo mejor discriminación, AUC 0.81 y una calibración adecuada.

Modelo de predicción de supervivencia en el paciente trasplantado cardíaco

Otro de los modelos que reportan utilidad es el derivado del estudio IMPACT para predecir la supervivencia del trasplantado cardíaco a 30 días, 1 año y 5 años. Este modelo se derivó de una cohorte de pacientes trasplantados entre 2001-2010 y se validó en una muestra independiente de 2009-2010. Hay una validación en 29.242 pacientes llevados a trasplante cardíaco. Con este modelo la supervivencia a un año fue de 92.3% para los puntajes <5, de 88.5% para puntajes entre 5 y 10; y de 75.1% para pacientes con puntajes mayores de 10 (726).

¿Cómo cambia la supervivencia el trasplante cardíaco?

El tiempo medio de supervivencia en casi 100.000 trasplantados cardíacos es de 10 años. Los que sobreviven el primer año tienen una probabilidad de estar vivos a los 10 años del 63% y una posibilidad de supervivencia a los 20 años es del 27% (734).

¿Cómo cambia la clase funcional y la calidad de vida el trasplante cardíaco?

Con el trasplante cardíaco hay mejoría en la clase funcional medida con la prueba de caminata de 6 minutos y el consumo de oxigeno pico, también en la calidad de vida medida con SF-36, con una correlación entre el componente físico del SF-36 y la prueba de caminata de 6 min. A los 5 años la prueba de caminata de 6 min fue de 539±108m (89.9% de lo predicho); el consumo pico de oxigeno 19.3±4.7 mL/kg/min. El componente físico estandarizado era 51 y el componente mental estandarizado de 52 (735). Aproximadamente el 90% de los pacientes en los primeros 5 años reportaron no haber

tenido limitaciones importantes en las principales actividades. En pacientes trasplantados entre los 25-55 años de edad, el 50% se han incorporado a la vida laboral (734).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se consideró moderada, teniendo en cuenta bajo riesgo de sesgos dada la utilización de desenlaces objetivos en morbilidad y obviamente mortalidad, identificables desde el inicio de seguimiento de las cohortes evaluadas, tanto en el desarrollo de los modelos como en su validación, reproducible en otras poblaciones, aunque con AUC modestas, con intervalos de confianza relativamente estrechos y control de variables confusoras que podrían disminuir la capacidad pronóstica (736). *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No se esperan efectos adversos de la aplicación de modelos pronósticos, excepto cuando su pobre capacidad limita la utilización de una estrategia indicada en un escenario específico.

Balance entre beneficios y daños

La utilización de modelos de predicción clínica como el *Heart Failure Survival Score* (HFSS) o el *Seattle Heart Failure Model* (SHFM), permiten establecer el pronóstico a mediano y largo plazo en pacientes con falla cardíaca avanzada, sin eventos adversos relacionados dada su capacidad discriminativa, y se convierte en una herramienta sumamente útil para la remisión a centros especializados con el objetivo de considerar la opción del trasplante cardíaco dentro de la terapéutica, en el subgrupo de pacientes que obtiene beneficios en mortalidad y calidad de vida.

Costo efectividad

No hay estudios en este contexto de modelos de predicción clínica. Se ha explorado la utilidad con respecto al puntaje del SHFM por modelo de regresión lineal generalizado, que sería la base para la realización de estudios de costo efectividad, sin embargo no se encontró en la literatura un análisis de tal tipo (737).

38. Seguimiento en programa de clínica

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada, el seguimiento en un programa de clínica de falla cardíaca comparado con no hacerlo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la estancia hospitalaria a un año?

Recomendación priorizada	**51. Seguimiento en programa de clínica de falla cardíaca**
Fuerte a favor	Se recomienda la implementación de una estrategia de manejo y seguimiento ambulatorio tipo clínica de falla cardíaca en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en estado funcional NYHA III o IV para disminuir el desenlace de mortalidad y hospitalización por falla a 12 meses. En pacientes con dificultades de ingreso a un programa institucional se recomienda un programa con monitoreo en casa.
	Calidad de la evidencia alta ⊕⊕⊕⊕
Puntos de buena práctica	- El programa debe tener un profesional de la salud como líder, preferiblemente especialista en cardiología o medicina interna con entrenamiento en falla cardíaca. - Los programas liderados por enfermera especialista en falla cardíaca deben tener relación directa con medicina interna o cardiología o con otra institución de salud que cuente con el recurso. - Debe incluir como componentes básicos: monitoreo con consulta de control programadas y preferenciales, educación, estimulación del autocuidado y considerar visitas domiciliarias.

Introducción

La falla cardíaca es una enfermedad crónica, lentamente progresiva, caracterizada por gran limitación funcional, hospitalizaciones frecuentes y alta mortalidad (738). Diversas estrategias de tratamiento utilizadas en ensayos clínicos con asignación aleatoria han demostrado impactar la mortalidad y otros desenlaces clínicamente relevantes en este grupo de pacientes, con mayor reducción del riesgo cuando se combinan, con tasas de eventos adversos bajas (739), sin embargo la presencia de comorbilidades importantes representa un reto en el manejo integral, especialmente en fases avanzadas de la enfermedad (740). A pesar de la evidencia, la mayoría de los pacientes son manejados por médicos sin experticia en el tratamiento de falla cardíaca, solo el 22% son tratados por cardiólogos, con sustanciales diferencias en la utilización de métodos diagnósticos y alternativas terapéuticas en el escenario hospitalario, reproducible en el ámbito ambulatorio (740-741). Las razones no están claramente establecidas, sin embargo se aducen razones biomédicas para la prescripción de IECAS/ARA II como falla renal, hipotensión e hipercalemia y para betabloqueadores bradicardia, hipotensión, enfermedad o síntomas respiratorios (742), por mencionar solo dos alternativas; otras razones denominadas contextuales (743) son manejo en conjunto con otros clínicos, preferencias del paciente o no adherencia y hasta en el 20% por creencia del clínico que la medicación no está indicada (744).

Estudios recientes sugieren que el manejo de los pacientes con falla cardíaca crónica en centros especializados puede cambiar el panorama, con la introducción de estrategias que permitan conectar el plan de tratamiento hospitalario con el seguimiento ambulatorio, mejorar la adherencia, educación y

promoción en salud del paciente y su familia, atención ambulatoria precoz en caso de signos de alarma y otras actividades, sin embargo, existe en la literatura un sinnúmero de alternativas, pobremente estandarizadas, conocidas como Clínica de Falla Cardíaca, por lo que su evaluación e impacto es difícil de establecer.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 272 referencias, 232 se retiraron por título, 40 fueron evaluados por resumen, quedando 26 artículos evaluados en forma completa y uno de ellos se utilizó para el GRADE. Se excluyeron artículos de revisión, series de casos o ensayos con tamaño de muestra insuficiente o pequeña y estudios con descripción de otras estrategias diferentes al manejo integral o con desenlaces sustitutos. Se incluye un metaanálisis en GRADE. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Se ha intentado clasificar la estrategia de clínica de falla cardíaca de la siguiente forma: programas de visita domiciliaria, soporte telefónico estructurado, telemonitoreo, cuidado ambulatorio multidisciplinario (clínica de falla cardíaca), educacional y otros. Estos métodos pueden combinarse para generar tres diferentes modelos como manejo de casos, clínico o multidisciplinario; el modelo de manejo de casos consiste en el monitoreo intensivo de los pacientes luego del alta hospitalaria, que usualmente lo realiza una enfermera especializada e incluye visitas domiciliarias y/o llamadas telefónicas; el modelo clínico establece manejo ambulatorio de pacientes en clínica de falla cardíaca, usualmente a cargo de un cardiólogo con experticia en el manejo de falla cardíaca o enfermera con protocolos establecidos y el modelo multidisciplinario que ofrece manejo integral que incluye no sólo intervención médica, sino también sicosocial, comportamental y financiera con el concurso de diversos profesionales.

Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure. A systematic review and meta-analysis (745). El metaanálisis detectó 2.419 citaciones que pudiesen ser relevantes, de las cuales se incluyeron 47 ensayos clínicos; la mayoría comparan alguna de las estrategias mencionadas con cuidado usual y solo dos de ellos comparan más de una intervención. Las características basales de la población son similares a lo reportado para pacientes con falla cardíaca. No describen detalles específicos de lo que consideran cuidado usual, en los estudios incluidos; 14 de ellos comparan visitas domiciliarias con cuidado usual, y uno de ellos contra telemonitoreo; 13 comparan soporte telefónico estructurado con cuidado usual; ocho evalúan telemonitoreo y 3 con equipo especializado para seguimiento por video e interacción con los pacientes; 7 estudios evalúan intervención basado en el seguimiento ambulatorio, 4 de ellos en clínica especializada con evaluación multidisciplinaria, 2 dirigidas por enfermera especialista en falla cardíaca y uno en cuidado primario.

Los programas con visita y monitoreo en casa reducen la readmisión de cualquier causa y el desenlace compuesto de readmisión y muerte. En el seguimiento a 3 a 6 meses los programas hacen visita y monitoreo en casa y los multidisciplinarios reducen la readmisión hospitalaria; los programas con soporte telefónico estructurado reducen la readmisión por falla cardíaca, pero no de cualquier causa. Los programas con seguimiento domiciliario, las clínicas con apoyo multidisciplinario y el soporte telefónico estructurado reducen la mortalidad.

Clinical Service organisation for heart failure (review). The Cochrane Collaboration 2012 (746).

El metaanálisis incluye ensayos clínicos con asignación aleatoria de pacientes con al menos una hospitalización por falla cardíaca, que compararan tres tipos de intervención: modelo de manejo de casos, modelo clínico y modelo multidisciplinario. Excluyó estudios con solo componente educacional, programas de ejercicio, de rehabilitación cardíaca, intervenciones genéricas, telemedicina o aquellos que solamente consideraran administración de medicamentos. Esta revisión es una actualización de una previamente publicada por la revisión Cochrane, por lo que a los 28.046 registros de la inicial se agregaron 2.049, para finalmente incluir 25 ensayos clínicos en la síntesis cuantitativa. De las intervenciones en los estudios 20/25 tuvieron seguimiento telefónico, 16/25 educación, 14/25 monitoreo de peso, 16/25 restricción de sodio y recomendaciones de dieta, 10/25 recomendaciones de ejercicio, 12/25 revisión de medicación y 2/25 soporte social y sicológico.

La población incluida tiene tamaño de muestras entre 100-350 sujetos en 21/25, el estudio COACH con 1.049 y con menos de 100 pacientes solo 2 estudios. La edad promedio fue de 67 años y mediana de 80 años; en estado funcional NYHA III y IV el 75% de los estudios, con comorbilidades usuales (37-52% diabetes y 17-39.5% EPOC). El encargado de la intervención era enfermera especialista en 12 de ellos, enfermera comunitaria en 4, encargado de farmacia 3 y solo 5 coordinados por profesional médico. En cuanto al modelo: 17 fueron manejo de casos, 6 modelo clínico y 2 multidisciplinario. Los estudios incluidos se consideraron como bajo riesgo de sesgos. Las intervenciones consideradas como modelo manejo de casos demostró reducción de mortalidad de cualquier causa a los 12 meses (OR 0.66 IC 95% 0.47–0.91), pero no a 6 meses y la hospitalización por falla cardíaca a 6 meses (OR 0.64 IC 95% 0.46–0.88) y a 12 meses (OR 0.47 IC 95% 0.30–0.76); el modelo clínico no demostró disminución de mortalidad a 6 y 12 meses, ni rehospitalizaciones de cualquier causa o por falla cardíaca; el modelo multidisciplinario no reduce la mortalidad, pero si la rehospitalización por cualquier causa (OR 0.46 IC 95% 0.46-0.69) y por falla cardíaca (OR 0.45 IC 95% 0.28–0.72).

De la evidencia a recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se consideró alta por los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis, los cuales son de buena calidad metodológica, con bajo riesgo de sesgos, en población motivo de esta guía, con estimativos puntuales que demuestran las bondades del uso de esta alternativa terapéutica, sin efectos adversos serios. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Calidad de vida y estado funcional

El manejo integral de la falla cardíaca demuestra mejoría del estado funcional, del consumo de oxigeno pico y de la calidad de vida, aunque estos no han sido incluidos en forma consistente como desenlaces primarios (749-750).

Eventos adversos

No reportados directamente relacionados con la intervención.

Preferencia de los pacientes

Un estudio analiza la preferencia de los pacientes encontrando diferencias de acuerdo a ciertas características basales; los pacientes socialmente activos, con estados menos avanzados prefieren un programa basado en seguimiento clínico institucional, en contraposición a los pacientes de mayor

edad, que viven solos y de bajos ingresos que prefieren un programa con seguimiento domiciliario (751). Esta estrategia tiene aceptación similar en nuestra población (*ver Anexo 10. Preferencias de los Pacientes*)

Balance entre beneficios y riesgos

A pesar de la heterogeneidad clínica de la estrategia, en cuanto a alternativas de monitoreo utilizados, profesionales encargados de dirigirlas y opciones de manejo diferentes, la calidad de la evidencia se considera alta, con efecto benéficos importantes en desenlaces considerados críticos y sin eventos adversos relacionados con la intervención. Aunque no hay datos propios, se considera una estrategia que alcanza costobeneficio. Se deben implementar programas estructurados que puedan estar conectados con centros especializados para el adecuado manejo y remisión de pacientes de difícil manejo.

Costo efectividad

Un estudio demuestra menores costos en el manejo de este grupo de pacientes (10). Otro análisis de costobeneficio demuestra resultados similares a favor de la estrategia considerada como clínica de falla cardíaca (748).

39. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35%

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección menor del 35% la revascularización miocárdica con o sin cirugía de reconstrucción ventricular comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y de infarto de miocardio a un año de seguimiento?

Recomendación	52. Revascularización miocárdica con FE <35%
Débil en contra	No se sugiere revascularización miocárdica en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35%, para disminuir mortalidad, tasa de hospitalización e infarto de miocardio
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Recomendación	**53. Revascularización miocárdica con FE <35%**
Débil a favor	Se sugiere revascularización miocárdica en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35%, para mejorar la clase funcional por disminuir los episodios de angina con base en el criterio clínico, la anatomía coronaria, presencia de comorbilidades, preferencias del paciente y la consulta conjunta del cirujano cardiovascular y el cardiólogo intervencionista.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Introducción

La causa más frecuente de falla cardíaca es la enfermedad arterial coronaria, seguida por la cardiopatía hipertensiva, la enfermedad valvular y la cardiomiopatía dilatada idiopática, siendo más frecuente posterior a un evento coronario agudo (752). Los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio tienen mayor probabilidad de desarrollar falla cardíaca en las semanas a meses posteriores al evento (753), con incidencia variable de acuerdo al estudio analizado, alrededor del 37% en los

estudios poblacionales y del 18% en los ensayos clínicos con asignación aleatoria (754), con gran impacto sobre la mortalidad en el seguimiento a un año, la cual fluctúa entre el 16-39%. Se han detectado algunos factores como predictores de falla cardíaca postinfarto tales como edad avanzada, sexo femenino, diabetes, taquicardia en la admisión, tamaño del infarto y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, la cual puede recuperarse al mes de seguimiento (755).

Los estudios iniciales demostraron beneficio en la revascularización quirúrgica en comparación al manejo médico, especialmente en pacientes considerados de alto riesgo, sin embargo excluyeron pacientes con disfunción ventricular izquierda severa (756).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 1140 referencias, 1120 se excluyeron por título, 20 se evaluaron por resumen y 10 en forma completa, dos se incluyeron en el análisis y uno en GRADE. 20 se evaluaron por resumen, 10 se analizaron completos, dos se incluyeron en el análisis. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Revascularización quirúrgica

La evidencia inicial está basada en los estudios *Veterans Administration Cooperative Study* (VACS), *European Cooperative Coronary Study* (ECSS), y el *Coronary Artery Surgery Study* (CASS).

VACS (758). Estudio multicéntrico, con asignación aleatoria que comparó tratamiento médico con cirugía de puentes coronarios en pacientes con angina estable y enfermedad coronaria confirmada angiográficamente. Ingresaron 686 pacientes, seguidos por 11.2 años, en los cuales se demostró sobrevida del 70% para el grupo de terapia médica y 77% para el grupo quirúrgico a los 7 años de seguimiento (p=0.043); a los 11 años la sobrevida fue de 57% y 58%, terapia médica vs. quirúrgica, respectivamente. Se demostró beneficio en pacientes considerados de alto riesgo, entre los cuales se incluyeron los que tenían disfunción ventricular izquierda, en los que se demostró diferencia significativa a los 7 años, 63% vs. 74% terapia médica vs. quirúrgica (p=0.049), respectivamente, pero no a los 11 años (49% vs. 53%); en pacientes con disfunción ventricular izquierda y enfermedad de tres vasos la sobrevida fue de 52% vs. 76% (p=0.002), diferencia que disminuye a los 11 años (757). En el seguimiento a 18 años la sobrevida fue del 33% en el grupo de terapia médica vs. 30% en el grupo quirúrgico (p=0.60).

ECSS (759). Estudio multicéntrico, con asignación aleatoria que comparó tratamiento médico con cirugía de puentes coronarios en pacientes menores de 65 años con angina estable de al menos tres meses de duración con enfermedad coronaria >50% en al menos dos vasos y FE mayor del 50%. Ingresaron 768 pacientes, 373 a terapia médica y 394 a tratamiento quirúrgico, demostrando 53% de reducción de la mortalidad a los 5 años de seguimiento.

CASS (761). El estudio incluye un ensayo multicéntrico, con asignación aleatoria que comparó tratamiento médico con cirugía de puentes coronarios en pacientes con enfermedad coronaria anatómicamente demostrada y un registro consecutivo de pacientes en 15 centros de Estados Unidos y Canadá (760). Al final del periodo se incluyeron 24.959 pacientes en el registro y 780 pacientes en el ensayo clínico. De los pacientes incluidos en el ensayo clínico 160 tuvieron FE entre 34-50%, de los cuales 82 fueron asignados a terapia médica y 78 a cirugía, con sobrevida de 70% vs. 84% (p=0.01), respectivamente.

El análisis conjunto de estos estudios dio por sentado que el tratamiento quirúrgico ofrecía beneficios en sobrevida en pacientes con enfermedad coronaria establecida, especialmente aquellos considerados de alto riesgo por variables clínicas o anatómicas, como compromiso del tronco de la arteria coronaria izquierda o de tres vasos, o disfunción ventricular izquierda, aunque excluyeron pacientes con FE <30% (*ver tabla 17*). Las diferentes guías de práctica clínica la incluyeron dentro de sus recomendaciones.

Estudios observacionales más recientes reafirman los hallazgos de los ensayos clínicos iniciales, con mejores tasas de sobrevida en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica (762).

Tabla 17. Revascularización quirúrgica en pacientes con disfunción ventricular

Criterio	VACS	ECSS	CASS
Tamaño muestra	686	768	780
Edad	< 65 años	< 65 años	< 65 años
Fracción de eyección (FE)	> 35%	>50%	>30%
Estenosis	>50%	>50%	>70%
3 vasos	50	53	51
Mortalidad operatoria (%)	5.8	3.3	1.4

Revascularización percutánea

La utilización de técnicas de revascularización percutánea y el vertiginoso avance en la tecnología, desplazó a la terapia quirúrgica en pacientes considerados de riesgo intermedio o bajo, con compromiso anatómico menos severo, sin embargo fue ganando terreno en pacientes pobres candidatos a cirugía, incluyendo enfermedad de múltiples vasos, compromiso del tronco de la arteria coronaria izquierda y disfunción ventricular izquierda. El reciente estudio COURAGE, aunque criticado por el diseño, comparó la estrategia de terapia médica actual vs. revascularización percutánea en pacientes con evidencia objetiva de isquemia miocárdica y enfermedad coronaria significativa en 2.287 pacientes, sin demostrar diferencias en mortalidad, infarto de miocardio, hospitalización por síndrome coronario agudo o enfermedad cerebrovascular entre las dos alternativas; sin embargo los pacientes asignados a revascularización percutánea tuvieron mejoría significativa de la angina y menor necesidad de revascularización posterior, ya sea percutánea o quirúrgica (763). Un metaanálisis reciente de 19 estudios con 4.766 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda (FE <40%) sugiere que la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo es similar entre las dos alternativas de revascularización: percutánea vs. quirúrgica (RR 0.98 IC 95% 0.8–1.2) (764).

Estudio HEART

Estudio multicéntrico (752), no enmascarado, con asignación aleatoria, en 13 centros en el Reino Unido para comparar el efecto de la revascularización miocárdica, quirúrgica o percutánea, en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica, con FE menor del 35% y al menos 5 segmentos viables del esquema de 17, por cualquiera de los métodos imagenológicos. Se asignaron a dos grupos: terapia médica sin angiografía y angiografía con posibilidad de revascularización; a su vez este último grupo se dividía en solo terapia médica, intervención percutánea e intervención quirúrgica. Se ingresaron 69 pacientes a cada grupo, con mortalidad de 36% vs. 38%, terapia médica vs. revascularización,

respectivamente. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en el desenlace primario de mortalidad (log Rank test p=0.63), en la mediana de seguimiento de 59 meses. El estudio fue suspendido por la baja tasa de reclutamiento, dada la competencia con el estudio STICH en el ingreso de pacientes.

Estudio STICH

Estudio multicéntrico (766), no enmascarado, con asignación aleatoria para evaluar el efecto de la cirugía cardíaca en el tratamiento de la enfermedad coronaria en presencia de disfunción ventricular izquierda. Se ingresaron 1.212 pacientes, asignados en forma aleatoria a terapia médica (*602*) vs. quirúrgica (*610*); de los pacientes asignados a terapia médica el 17% fueron revascularizados en forma quirúrgica en el seguimiento y el 91% de los asignados al grupo de tratamiento quirúrgico. La mayoría era de sexo masculino, con historia de infarto de miocardio y estado funcional NYHA II; la mediana de edad fue de 69 años. El desenlace primario de muerte de cualquier causa se observó en 41% en el grupo de terapia médica vs. 36% en el quirúrgico (HR 0.86 IC 95% 0.72–1.04, p=0.12); muerte de causa cardiovascular 33% vs. 28% (HR 0.81 IC 95% 0.66–1, p=0.05); muerte de cualquier causa u hospitalización de causa cardiovascular 68% vs. 58% a favor de la cirugía (HR 0.74 IC 95% 0.64–0.85). El análisis por tratamiento durante el primer año comparó 592 pacientes de terapia médica con 620 quirúrgicos, demostrando diferencias a favor de la cirugía (HR 0.70 IC 95% 0.58–0.84). También se realizó análisis por protocolo para comparar 537 pacientes asignados a terapia médica con 555 pacientes a quienes se les realizó cirugía de puentes coronarios, encontrando diferencias a favor de la cirugía (HR 0.76 IC 95% 0.62–0.92) (765). En cuanto a la forma de morir se encontró reducción de muerte súbita (HR 0.73 IC 95% 0.54–0.99, p=0.041) y muerte por fallo de bomba (RR 0.64 IC 95% 0.41–1, p=0.05) (766).

Este ensayo clínico posee varias limitaciones que deben tenerse en cuenta en el análisis de sus datos, tales como el entrecruzamiento del 17% de pacientes en terapia médica que fueron revascularizados y el 9% del grupo quirúrgico que no fue operado; el análisis por intención a tratar no muestra diferencias significativas y el único desenlace secundario que alcanza p=0.05, desaparece la significancia al ajustar por múltiples comparaciones. La imposibilidad de enmascaramiento hace que los desenlaces no fatales como hospitalización puedan ser influenciados por el clínico. Se plantea la falta de poder y las diferencias de riesgo en cuanto al país, sin embargo el 76% de los pacientes ingresados en países con bajo riesgo concuerdan con aquellos que enrolan pacientes con alto riesgo, de acuerdo a un índice construido para tal fin (767).

Un reciente análisis post hoc, no pre-especificado, encuentra diferencias significativas, al agrupar los pacientes de acuerdo a 3 variables de riesgo: presencia de enfermedad de 3 vasos, la FE por debajo de la mediana (<27%) y el índice del volumen sistólico por encima de la mediana (>79 mL/m^2). La comparación del grupo con uno o menos factores vs. 2 o 3 factores demuestra aumento del 49% del riesgo de muerte de cualquier causa en pacientes con sólo terapia médica (HR 1.49 IC 95% 1.24–1.80) y del 64% en muerte de causa cardiovascular (HR 1.64 IC 95% 1.33–2.02) (768).

Calidad de vida

El análisis de calidad de vida del estudio HEART (752) no demostró diferencias en la evaluación con el instrumento EQ-5D (-0.023 IC 95% -0.144–0–097) o en el *Minessota Living With Heart Failure* (-3.9 IC 95% -11.4–3.5). En el estudio STICH (766) se encontraron diferencias significativas con la evaluación del estado de salud con el cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, a los 4

meses (1.8–7), 12 meses (3.1–8.6), 24 meses (1.2–7.1) y 36 meses (0.2–6.3), al igual que en el estado funcional por NYHA, por la clasificación Canadiense y por el *Seattle Angina Questionnaire* (769).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se calificó como moderada dadas las limitaciones mencionadas del estudio STICH (766), el cual es la base para emitir la recomendación. La terapia no tiene beneficio demostrado en pacientes con falla cardíaca de etiología isquémica con fracción de eyección menor del 35%, a diferencia de los pacientes con disfunción ventricular leve a moderada, por lo cual debe ser individualizada teniendo en cuenta algunas variables descritas en el análisis pos hoc del mismo estudio. Los eventos adversos están directamente relacionados con la realización de cirugía de puentes coronarios, por lo que se asume la frecuencia reportada en los registros al respecto, sin embargo hubiese sido importante la comparación de estos en el ensayo clínico. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Eventos adversos

El estudio STICH (766) no reporta eventos adversos directamente relacionados con la cirugía de puentes coronarios.

Balance entre beneficios y riesgos

La revascularización quirúrgica en pacientes con enfermedad coronaria con FE <35% no demuestra disminución de desenlaces finales críticos como mortalidad de cualquier causa o de causa cardiovascular, con beneficios en desenlaces secundarios no críticos. La evidencia demuestra que el número de muertes es mayor durante los dos primeros años, aunque no claramente reportados deben estar relacionados con la intervención, sin embargo es claro también que algunos pacientes con factores de riesgo podrían beneficiarse de la intervención específicamente para control de angina en pacientes con pobres estados funcionales, por lo que la decisión debe incluir el análisis juicioso de las características clínicas, anatómicas, las comorbilidades especialmente disfunción renal y diabetes, las preferencias del paciente y la opinión conjunta del cardiólogo intervencionista y el cirujano cardiovascular.

Costo efectividad

No hay estudios de costo efectividad en este grupo de pacientes y en este escenario.

40. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% con base en viabilidad miocárdica

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35% la revascularización miocárdica con base en la evaluación de viabilidad miocárdica por cualquier método (ecocardiografía, SPECT, PET o RMN) comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?

Recomendación	54. Evaluación de viabilidad miocárdica con FE <35%
Fuerte en contra	No se recomienda la realización de métodos con imágenes de viabilidad miocárdica para definir la necesidad de revascularización en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35%.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Introducción

La isquemia miocárdica produce deterioro de la función contráctil, la cual puede persistir por varias horas a semanas, a pesar de restaurar el flujo sanguíneo coronario, fenómeno conocido como aturdimiento miocárdico (770). Episodios repetidos y persistentes de isquemia pueden llevar a disfunción ventricular crónica, secundario a cambios en la actividad celular y la contractilidad para minimizar las demandas metabólicas de los cardiomiocitos y protegerlos del daño por necrosis, fenómeno conocido como hibernación (771). Estos dos fenómenos descritos hacen parte del mismo espectro de enfermedad como un continuo y pueden coexistir.

El fenómeno cobra importancia dada la demostración de la recuperación funcional luego de restaurar el flujo sanguíneo, observado desde el punto de vista clínico luego de infarto agudo de miocardio y reperfusión farmacológica o posterior a la intervención con revascularización percutánea o quirúrgica (772-774). A pesar de esta evidencia en muchos casos no se produce recuperación funcional, lo cual es de origen multifactorial y en el que convergen factores como la duración prolongada del fenómeno de hibernación, la remodelación ventricular, la presencia de cicatriz subendocárdica, necrosis relacionada al procedimiento de revascularización, revascularización incompleta y reoclusión de los puentes coronarios o reestenosis de los stent (775).

Por esta razón, se han desarrollado numerosas técnicas para detectar miocardio hibernante, entre las cuales están la ecocardiografía con dobutamina a dosis bajas o altas, ecocardiografía miocárdica con contraste, perfusión miocárdica con radioisótopos como talio o tecnecio, tomografía por emisión de positrones (PET) y últimamente la resonancia magnética cardíaca (RM) con protocolo de realce tardío. Por muchos años el PET fue el estándar de oro para su detección, sin embargo en el último quinquenio la RM ha ganado considerable terreno (776). Numerosos estudios observacionales y metaanálisis han demostrado que la presencia de viabilidad miocárdica en pruebas no invasivas se relaciona con recuperación funcional después de revascularización y con disminución de la mortalidad (777), sin embargo los recientes ensayos clínicos, incluyendo el STICH, han sembrado un manto de duda sobre la necesidad de su evaluación (778-779).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 201 artículos (2 duplicados), 189 se excluyeron por título, 10 se evaluaron por resumen y 3 se evaluaron completos, de los cuales uno se incluyó en GRADE. La búsqueda manual libre encontró un estudio relacionado y de la guía de práctica clínica se encontraron los mismos artículos, los cuales se tomaron en conjunto para análisis de la evidencia y soporte bibliográfico. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Estudio PARR-2

Estudio multicéntrico (780) con asignación aleatoria para comparar la terapia guiada por FDG PET con el manejo estándar en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa. Los pacientes considerados elegibles eran considerados para revascularización, trasplante, manejo de falla cardíaca y en quienes se consideraba que el PET podría ser útil.

Los pacientes asignados al grupo de FDG PET fueron clasificados de acuerdo a un modelo de predicción, que incluyó además variables clínicas, en probabilidad baja, intermedia o alta de recuperación de la función ventricular y de acuerdo a este se recomendó revascularización, percutánea o quirúrgica, dentro de las 6 semanas si el paciente tenia angiografía o su realización si no la tenía (780). Cuando el PET no identificaba miocardio viable, no se recomendó revascularización. Si se detecta anatomía no susceptible de revascularización, no se incluyen en el estudio, sin embargo en caso de detectarse en la angiografía sugerida por el PET, son seguidos en ese grupo sobre la base de análisis de intención a tratar. El grupo control se manejó sin PET, aunque se podía realizar una prueba alternativa para definir viabilidad de acuerdo a criterio médico.

Se incluyeron 430 pacientes, 218 en el grupo guiado por PET y 212 en el grupo de cuidado usual. El desenlace compuesto, de muerte de causa cardíaca, infarto o hospitalización de causa cardíaca, se presentó en el 30% en el grupo PET y 36% en el control (RR 0.78 IC 95% 0.58–1.1, p=0.15). Para muerte de causa cardíaca el HR fue de 0.72 (IC 95% 0.40 –1.3, p=0.25). En el grupo guiado por PET el 75.4% de los pacientes se adhirieron a la recomendación del modelo de predicción; las causas de no seguir estas recomendaciones fueron: la presencia de comorbilidades, falla renal y estabilización de los síntomas, entre otras (781).

Un análisis pos hoc sugiere que la presencia de discordancia en el PET identifica un subgrupo de pacientes que puede obtener beneficios con la revascularización (782).

Estudio HEART

El diseño fue descrito para revascularización en falla con disfunción ventricular severa, sin embargo se debe resaltar que como criterio de inclusión se requería tener al menos 5 segmentos viables en el esquema de 17, y aunque se permitía cualquier método para su evaluación, la mayoría se hicieron con ecocardiografía. Los resultados no demostraron ninguna diferencia entre los grupos (779).

Estudio STICH

El diseño fue descrito para revascularización en falla con disfunción ventricular severa. La viabilidad miocárdica fue evaluada inicialmente por SPECT y ante la dificultad de su realización en muchos centros se permitió por ecocardiografía. De los 1.212 pacientes ingresados, se les realizó viabilidad

miocárdica a 601, de los cuales 487 tenían miocardio viable y 114 sin viabilidad; del grupo con viabilidad, 244 fueron asignados a terapia médica + CABG y 243 a solo terapia médica y del grupo sin viabilidad 54 fueron asignados a terapia médica + CABG y 60 a solo terapia médica.

Durante una media de seguimiento de 5.1 años se presentaron 236 muertes (39%), 58 de 114 sin viabilidad (51%) y 178 de 487 con viabilidad (37%), con diferencia a favor de este último grupo (HR 0.64 IC 95% 0.48–0.86, p=0.003), sin embargo la significancia se pierde al ajustar por variables pronósticas como la fracción de eyección, los volúmenes ventriculares sistólico y diastólico y el puntaje de riesgo basal (p=0.21). No hubo interacción significativa entre viabilidad miocárdica y la asignación al grupo de estudio en cuanto a mortalidad (p=0.53), muerte de origen cardiovascular (p=0.70) o el desenlace compuesto de muerte o hospitalización por causa cardiovascular (p=0.39) (783).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se consideró moderada dado el diseño de los dos estudios mencionados (STICH y PARR-2), con estimativos puntuales consistentes e intervalos de confianza amplios. El estudio PARR-2 puede considerarse como un estudio diagnóstico fase 4, puesto que los pacientes fueron manejados de acuerdo al resultado, sin poder demostrar diferencias importantes entre los grupos. Se requiere tecnología de punta para su realización, el costo es elevado y solo se realiza en centros especializados. Es importante resaltar que los estudios no incluyen la resonancia magnética cardíaca y no se encontraron ensayos clínicos con diseño metodológico similar con esta estrategia. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No se describen efectos adversos de los métodos utilizados.

Balance entre beneficios y riesgos

La realización de pruebas para detectar viabilidad miocárdica no ha demostrado diferenciar claramente un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica con disfunción ventricular severa que se benefician de terapia de revascularización quirúrgica o percutánea, por lo que la decisión no puede estar basada en la detección de la presencia de miocardio hibernante. La opción es utilizada frecuentemente en la evaluación clínica y en la toma de decisiones, por lo que es importante la discusión y difusión de los resultados de los estudios mencionados.

Costo efectividad

No hay estudios de costo efectividad en este escenario.

41. Cirugía valvular

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 30%, la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?

Recomendación	55. Cirugía valvular
Fuerte en contra	No se recomienda la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) adicional a la terapia médica estándar, en los pacientes con falla cardíaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 25%.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

Introducción

Los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda con frecuencia desarrollan insuficiencia o regurgitación mitral (RM) funcional como consecuencia de la remodelación y dilatación ventricular izquierda, siendo el mecanismo responsable en el 75% de los casos, con menor frecuencia es secundaria a enfermedad degenerativa (21%) (784). La RM se clasifica como primaria u orgánica cuando se produce por alteración estructural o degenerativa de la válvula mitral, ya sea de las valvas, las cuerdas tendinosas, los músculos papilares o del anillo (785); la secundaria, también conocida como funcional, ocurre en ausencia de una anormalidad primaria del aparato valvular mitral, y se produce ya sea por dilatación del anillo (tipo Carpentier I) o por restricción del velo posterior (Carpentier tipo IIIB) (785). En el 38-50% de los pacientes con miocardiopatía dilatada se encuentra RM de grado moderado a severo y su presencia se convierte en factor pronóstico (786). En un estudio prospectivo realizado en 2.057 pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida sintomática, encontraron que el 56% tenía algún grado de RM, el cual era un predictor independiente de mortalidad y rehospitalizaciones (787). El tratamiento de la RM primaria es esencialmente quirúrgico para evitar la dilatación y disfunción ventricular izquierda, sin embargo en el escenario de la insuficiencia mitral funcional es controvertido este tipo de aproximación. El manejo con vasodilatadores, β-bloqueantes, revascularización percutánea o quirúrgica y terapia de resincronización cardíaca parece conducir a disminución progresiva de la gravedad de la RM en el tiempo, con resultados clínicos favorables.

El tratamiento médico óptimo además de proporcionar beneficios en supervivencia, puede reducir la severidad de la RM funcional, sin embargo, en muchos pacientes la RM funcional severa persiste o reaparece a pesar de las medidas anteriores, por lo que la reparación podría parecer una opción atractiva en estos pacientes.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 476 referencias (16 duplicados), 443 excluidos por título, 17 evaluados como resumen, de los cuales 12 como artículo completo y 8 se utilizaron para GRADE. 7 estudios fueron seleccionados. Adicionalmente se identificó un protocolo de ensayo clínico con asignación aleatoria. Se revisaron también tres de las guías de práctica clínica. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

El estudio EVEREST II (788), ensayo clínico con asignación aleatoria fue también revisado a pesar de no contestar la pregunta porque evaluó la eficacia y seguridad de la reparación de la válvula mitral

por vía percutánea, en comparación con la reparación quirúrgica convencional o reemplazo en una población con fracción de eyección mayor del 25%; no hubo comparación con terapia medica estándar; se deben esperar los resultados de estudios en proceso como el COAPT, RESHAPE HF y MITRA-FR.

Descripción de la evidencia

Bach y Bolling. 1996 (789). Reportan 20 pacientes en la etapa final de la miocardiopatía dilatada y síntomas refractarios de falla cardíaca que se sometieron a anuloplastia mitral para la RM secundaria severa. Todos los pacientes tenían disfunción sistólica ventricular izquierda severa definida como una fracción de eyección <25%, la fracción de eyección media preoperatoria fue 17.5%±5.1% (rango 10% a 25%). Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento médico. No se presentaron muertes intraoperatorias. Seis de 20 pacientes (30%) murieron entre el momento de la cirugía y el seguimiento, entre las 3 semanas y 8 meses después de la cirugía. La supervivencia a 1 año fue de 70% (IC 95% del 50-90% a los 8 meses).

Bolling 1998 (790). Reporte con 48 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática y refractaria con regurgitación mitral severa tratada con anillos de anuloplastia flexibles. Rango de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 8% a 25% (16%±3%). Todos los pacientes estaban recibiendo terapia farmacológica máxima y estaban en clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA) con regurgitación mitral severa refractaria. Una muerte operatoria se produjo como consecuencia de la insuficiencia ventricular derecha. Hubo 10 muertes tardías, de 2 a 47 meses después de la reconstrucción mitral; la supervivencia a 1 y 2 años fue del 82% y 71%. En el seguimiento medio de 22 meses, el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca disminuyó y 1 paciente tuvo un trasplante de corazón. La clase funcional NYHA mejoró significativamente de 3.9±0.3 antes de la operación a 2.0±0.6 después de la operación. Veinticuatro meses después de la operación, el volumen del ventrículo izquierdo y la esfericidad disminuyeron, mientras que la fracción de eyección y el gasto cardíaco se incrementaron.

Bishay 2000 (791). Reporta 44 pacientes con insuficiencia mitral y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo <35% (media ± SD, 28±6%) sometidos a reparación mitral aislada (n=35) o reemplazo (n=9) en la Clínica Cleveland, con mortalidad operatoria del 2.3% y reversión del remodelado ventricular. La etiología de la insuficiencia fue valvular en el 40% de los pacientes, isquémica en el 30% y miocardiopatía dilatada idiopática en el 30%. Todos los pacientes habían sido hospitalizados una a seis veces por síntomas de insuficiencia cardíaca (2.3±1.5). Todos los pacientes estaban recibiendo terapia farmacológica máxima, 15 pacientes (34%) estaban en clase NYHA III y 12 (27%) en clase IV. Siete (16%) pacientes fueron remitidos inicialmente a consideración para trasplante. La duración de seguimiento fue de 40±21 meses. Un 2.3% paciente falleció a los 9 días del postoperatorio por bronconeumonía aguda. La duración de estancia en la UCI y hospitalaria fue de 41±34 h y 9±3 días, respectivamente. Las tasas de supervivencia de 1, 2 y 5 años fueron del 89, 86 y 67%, respectivamente. Las muertes tardías fueron por insuficiencia cardíaca y muerte súbita en el 62% de los casos. La clase NYHA mejoró para los sobrevivientes de 2.8 ± 0.8 preoperatoriamente a 1 y 2±0.5 en el seguimiento ($p<0.0001$). La supervivencia libre de reingresos por insuficiencia cardíaca fue del 88, 82 y 72% a 1, 2 y 5 años, respectivamente. Ningún paciente fue ingresado a lista de espera para el trasplante.

Bolling 2002 (792). Describe 140 pacientes con miocardiopatía en fase terminal y RM refractaria que fueron sometidos a reparación de la válvula mitral con un anillo de anuloplastia. Todos estaban en NYHA clase III/IV a pesar de recibir tratamiento médico máximo y tenía disfunción sistólica del VI severa

(fracción de eyección (FE) <25%). La mortalidad global operatoria fue de 5%. Hubo cinco muertos a 30 días (un fallecimiento intraoperatorio por insuficiencia ventricular derecha, una insuficiencia cardíaca, un evento cerebrovascular y dos falla orgánica multisitémica). Cinco pacientes requirieron soporte con balón intraaórtico, pero ninguno de los pacientes requirió dispositivo de asistencia ventricular. El seguimiento medio fue de 38 meses (rango: 1-68 meses); la supervivencia a uno y dos años fue del 80% y 70%, respectivamente. Hubo 26 muertes tardías. A dos años de seguimiento, todos los pacientes estaban en clase funcional I-II, con FE media del 26%. La clase funcional NYHA mejoró en todos los pacientes. Hubo mejoría en la fracción de eyección, el gasto cardíaco y el volumen telediastólico, con reducción del índice de esfericidad y la fracción de regurgitación.

Wu AH y col. 2005 (793). Analizaron retrospectivamente reportes de pacientes con RM significativa y disfunción sistólica del VI: identificaron 682 pacientes, 419 fueron considerados candidatos para cirugía; pero solo 126 se sometieron a valvuloplástia mitral. El riesgo del desenlace combinado de muerte y asistencia ventricular se asoció con los siguientes factores: presencia de enfermedad arterial coronaria (HR 1.80, IC 95% 1.30-2.49), nitrógeno ureico en sangre (por 1 mg/dL de aumento HR 1.01; IC 95% 1.005 a 1.02), historia de cáncer (HR 2.77 IC 95% 1.45 a 5.30) y uso de digoxina (HR 1.66, IC 95% 1.15 a 2.39). El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (HR 0.65, IC 95% 0.44 a 0.95), betabloqueadores (HR 0.59, IC 95% 0.42 a 0.83), la presión arterial media (por 1 mmHg de aumento, HR 0.98; IC 95% 0.97 hasta 0.99) y el sodio sérico (por 1 mmol/L de aumento, HR 0.93, IC 95% 0.90 a 0.96) se asociaron con reducción del riesgo. No hubo ningún beneficio en mortalidad.

Shah AS. 2005 (794). Análisis retrospectivo de un total de 101 pacientes identificados con una media de seguimiento de 1.124 días. Fracción de eyección media de 0.34±0.09. La mortalidad a treinta días fue del 2.9%. La supervivencia a uno y 5 años fue del 94%±2% y 70%±6%, respectivamente. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de pacientes con insuficiencia funcional frente a la enfermedad mitral primaria, o para la fracción de eyección < 35% en comparación con > 35%. Seis pacientes requirieron trasplante. Después de cinco años estuvieron libres de reintervención, trasplante y muerte en un 61%±11% con enfermedad primaria y 54%±8% con enfermedad secundaria de la válvula mitral (p=0.279). La reparación valvular mitral mínimamente invasiva se realizó en 57 pacientes con una fracción de eyección media de 0.369±0.07 y una mortalidad a los 30 días del 1.7%.

Barisani y col 2005 (795). Fueron incluidos 16 pacientes, con RM funcional severa secundaria a miocardiopatía dilatada. Todos ellos tenían clínica de falla cardíaca en clase funcional III-IV NYHA y habían requerido entre 2 y 4 hospitalizaciones por descompensación de su falla cardíaca, a pesar del tratamiento médico completo y optimizado con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora, betabloqueantes y espironolactona. Todos presentaban disfunción sistólica del VI severa, objetivada por una fracción de eyección menor del 30%. No hubo mortalidad ni complicaciones significativas en el período hospitalario. En el período de seguimiento de 27±17 meses fallecieron 6 pacientes (sobrevida 62.5%). Las hospitalizaciones por falla cardíaca se redujeron de 2.6±1.3 a 0.3±0.5 por año (p<0.0001). A los 6 meses postoperatorios el consumo de oxígeno máximo se elevó de 10.5±3 a 17.3±4 ml/kg/min (p=0.001) y la fracción de eyección pasó de 20.8±4 a 24±6% (p=0.05) (Tabla 18).

Tabla 18. Resumen de las series de casos identificados

Reporte	Población	Seguimiento	Muertes Perioperatorias	Supervivencia	Hospitalizaciones por falla cardíaca	Otros beneficios
Bach y Bolling. 1996	20	1 año	Ninguna	1 año: 70%, IC 95% del 50-90%.	No reportados	No reportados
Bolling 1998	48	Seguimiento medio de 22 meses	Muertes intraoperatorias: 1	1 año: 82% 2 años: 71%	Numero de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca disminuyó.	Clase NYHA mejoró de 3,9 +/- 0,3 a 2,0 +/- 0,6. Volumen ventrículo izquierdo y esfericidad disminuyeron. FE y GC se incrementaron
Bishay 2000	Total 44: Reparación mitral (n = 35) o Sustitución (n = 9).	Media 40 meses, DS +/- 21 meses.		1 año: 89% 2 años:86 % 5 años: 67%.	Libre de reingresos por insuficiencia cardíaca: 88, 82 y 72% a 1, 2 y 5 años.	La clase NYHA mejoró de 2,8+/-0,8 a 1. 2 +/- 0.5 (p<0,0001).
Bolling 2002	140	Media: 38 meses (rango: 1-68 meses)	Hubo cinco muertos a 30 días (un fallecimiento intraoperatorio)	1 año: 80% 2 años:70%	No reportados	Clase NYHA mejoró en todos los pacientes: NYHA clase III / IV antes y después I / II. Todos los pacientes reportaron una mejoría subjetiva en el estado funcional. FE <25% antes de la cirugía, FE media del 26% posteriormente. Las mejoras en el GC y volumen telediastólico. Reducción de índice de esfericidad y fracción de regurgitación
Wu AH y col. 2005	682: 126 con cirugía	No reportados	No reportados	No hubo ningún beneficio en la mortalidad	No reportados	No reportados
Shah AS. 2005	101	Media de seguimiento de 1.124 días	La mortalidad de treinta días fue del 2,9%. L	Supervivencia: 1 año: 94% +/- 2% 5 años: 70% +/- 6%,	5 años: libres de reintervención, trasplante el 54% +/- 8%	No reportados
Barisani y col 2005	16	Seguimiento de 27±17 meses	No reportados	Sobrevida 62.5%	Las hospitalizaciones por ICC se redujeron de 2.6±1.3 a 0.3±0.5 por año (p<0.0001).	A los 6 meses postoperatorios el consumo de oxígeno máximo se elevó de 10.5±3 a 17.3±4 ml/kg/min (p=0.001). FEVI aumento de 20.8±4 a 24±6% (p=0.05).

SMMART-HF (796). En el 2008 se publicó el protocolo de un ensayo clínico que respondería esta pregunta. Este estudio quería comparar la seguridad y la efectividad de la valvuloplástia mitral quirúrgica con colocación de anillo anular añadida al tratamiento médico óptimo (TMO) versus TMO solo en el tratamiento de personas con RM significativa causada por dilatación del corazón, sin embargo no fue terminado, por la baja tasa de reclutamiento de pacientes.

Regurgitación mitral en cardiopatía isquémica

El manejo de la RM concomitante durante la realización de cirugía de puentes coronarios es aún motivo de controversia. Diversos estudios retrospectivos no aleatorizados no han demostrado consistentemente beneficio en el reparo valvular mitral en pacientes que van a cirugía y tienen RM secundaria severa (797-798), sin embargo el análisis del subgrupo del estudio STICH sugiere reducción de la mortalidad ajustada a los 5 años (HR 0.41 IC 95% 0.22-0.77, p=0.006) al compararlo solo con manejo médico (799). Otro estudio de Grossi y colaboradores, extraído del ensayo RESTORE-MV, en 75 pacientes sugiere que la cirugía combinada mejora los índices de función ventricular y la clase funcional con reducción de las recurrencias (800). El estudio RIME asignó en forma aleatoria a 73 pacientes con RM moderada a cirugía de puentes coronarios sola versus combinada con anuloplastia, demostrando tiempo mayor de circulación extracorpórea, intubación, estancia hospitalaria y transfusiones, con baja mortalidad intraoperatoria en ambos grupos, sin diferencias entre ellos y mejoría en el consumo de oxigeno pico, remodelación ventricular y reducción de la severidad de la RM; sin embargo, fue detenido prematuramente por encontrar diferencias significativas en el desenlace primario, que fue el consumo pico de oxigeno (801). Khalil Fattouch y cols. reportan en el 2009 un ensayo clínico con asignación aleatoria (802); un total de 102 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, más reparación de la válvula mitral (CABG más RVM grupo; 48 pacientes, 47%) o cirugía de revascularización coronaria sola (grupo CABG; 54 pacientes, 53%). El estudio fue enmascarado para los médicos y enfermeras que participan en el cuidado postoperatorio y seguimiento clínico. El seguimiento medio fue de 32±18 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad. Se encontró una diferencia significativa entre los 2 grupos con respecto a la clase NYHA funcional media, diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo, fin de sístole del ventrículo izquierdo, la presión arterial pulmonar, y el tamaño de la aurícula izquierda. Por último, Smith y colaboradores reportan el resultado del manejo quirúrgico de la RM moderada en 301 pacientes asignados en forma aleatoria a revascularización quirúrgica más reparo valvular versus solo revascularización, sin demostrar cambios significativos en el remodelamiento reverso ventricular, con tiempos de cirugía más largos, mayor estancia hospitalaria y más eventos neurológicos (804).

Evidencia de las guías de práctica clínica

En la guía AHA/ACC 2014 para el manejo de pacientes con enfermedad cardíaca valvular (805), concluyen que la reparación o sustitución de la válvula mitral puede ser considerada para pacientes severamente sintomáticos (NYHA clase III a IV) con RM secundaria crónica grave (estadio D) que tienen persistencia de síntomas a pesar de manejo óptimo. (Nivel de la evidencia B)

Guía NICE 2014 (805), recomienda considerar la reparación quirúrgica o sustitución de la válvula mitral para las personas con insuficiencia cardíaca debido a severa regurgitación mitral evaluados como aptos para la cirugía. No recomiendan la intervención percutánea por ausencia de evidencia suficiente, concluyendo que la tecnología de los tratamientos percutáneos aún está en evolución y que el dispositivo (*MitraClip*) que se utilizó en el ensayo clínico revisado (EVEREST II) fue retirado del mercado y sólo volvió a introducir modificaciones siguientes.

La guía ACCF/AHA 2013 (806) para el tratamiento de la falla cardíaca concluye que la reparación de la válvula transcatéter mitral o por cirugía de la válvula mitral para la insuficiencia mitral funcional tienen un beneficio incierto y sólo deben considerarse después de la selección cuidadosa de los candidatos.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad total de los estudios incluidos es muy baja, todos fueron series de casos, la mayoría sin grupos de comparación, con alto riesgo de sesgos. Solo el reporte de Wu AH y col. (793) hace una comparación entre dos grupos con y sin valvuloplástia, tratando de ajustar por variables clínicamente importantes, sin demostrar efecto sobre mortalidad. La RM recurrente es frecuente después de anuloplastia de la válvula mitral, a pesar de su desaparición en casi todos los pacientes en la posoperatorio inmediato, a los 6-12 meses el 15-25% presentan insuficiencia moderada o mayor y alrededor del 70% a los 5 años de seguimiento. El único ensayo clínico que se identificó para esta pregunta, no fue terminado por no completar el tamaño de muestra requerido. El estudio EVEREST II (788), no hace comparación con la terapia médica estándar y se realizó en población con fracción de eyección mayor del 25%, siendo evidencia indirecta, con calidad baja. En pacientes con indicación de cirugía de puentes coronarios la evidencia de cirugía combinada para RM severa está basada en estudios observacionales y en el análisis de subgrupo del estudio STICH; en regurgitación mitral moderada no hay un claro beneficio, aunque el estudio RIME sugiere mejoría, fue detenido prematuramente por beneficio en un desenlace subrogado, en contraposición al estudio de Smith y cols. (803) que no encuentra ningún beneficio.

Efectos adversos

En las series reportadas, se reporta una mortalidad entre 6% y el 30 % a un 1 año. En el estudio EVEREST II (788), con la cirugía se reportan los siguientes eventos adversos: transfusiones de sangre mayor de 2 unidades, necesidad de ventilación mecánica más de 48 horas y eventos cerebrovasculares. En el estudio RIME y en el de Smith y colaboradores en pacientes con cirugía combinada se reporta tiempo de circulación extracorpórea mayor, al igual que mayor estancia hospitalaria, transfusiones y eventos neurológicos.

Balance entre beneficios y daños

Se ha considerado que los pacientes con RM funcional y baja FEVI son malos candidatos para cirugía valvular debido a la alta mortalidad quirúrgica y los pobres resultados, por lo que se ha preferido el tratamiento médico, revascularización coronaria, terapia de resincronización y finalmente el trasplante cardíaco. Los beneficios de cirugía valvular son inciertos en ausencia de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria. La cirugía podría ser considerada en el paciente muy sintomático y no candidato a trasplante cardíaco, con la valoración por un grupo multidisciplinario con experiencia en el manejo de enfermedad valvular. La decisión debe ser tomada en conjunto con el paciente y su familia, haciendo un balance de los riesgos inherentes a este tipo de intervenciones, con los posibles beneficios como mejoría temporal en la funcionalidad.

Costo efectividad

No hay estudios de costo efectividad en este escenario.

42. Inotrópicos intravenosos

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estadio D, la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica comparada con la terapia estándar, disminuye la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Recomendación	56. Inotrópicos intravenosos
Débil en contra	No se sugiere la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica en los pacientes con falla cardíaca avanzada para disminuir la mortalidad, capacidad funcional ni calidad de vida.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Introducción

Los agentes inotrópicos positivos son utilizados con frecuencia en el tratamiento del paciente con falla cardíaca críticamente enfermo con bajo gasto cardíaco, para mejorar los parámetros hemodinámicos, estabilizar el proceso y finalmente poder introducir en los medicamentos y estrategias que impactan la mortalidad a largo plazo. Los primeros estudios demostraron aumento de la mortalidad, especialmente con su uso prolongado o administración a largo plazo ya sea por vía intravenosa u oral, sin embargo este concepto puede estar cambiando en los últimos años (808). Con relativa frecuencia se presentan pacientes con descompensación de la falla cardíaca refractarios al tratamiento convencional, que se presentan con múltiples hospitalizaciones, deterioro del estado funcional (809) y mala calidad de vida, que adicionalmente son pobres candidatos a otro tipo de terapias por la presencia de comorbilidades, tal como trasplante cardíaco o implantación de dispositivo de asistencia ventricular como terapia de destino. En este grupo de pacientes se ha evaluado el efecto de otras terapias como terapia de resincronización, cirugías alternativas, ultrafiltración o terapia dialítica e infusiones prolongadas o intermitentes de inotrópicos, entre otros. Los estudios iniciales con dobutamina demostraron mejoría en algunos desenlaces, aunque con aumento en la mortalidad y mayor tasa de arritmias (810-811), por lo que algunos ensayos clínicos utilizaron la combinación con amiodarona como antiarrítmico (812-815); la experiencia con milrinone ha sido escasa con impacto en desenlaces subrogados (816).

En la última década ha surgido interés por el efecto del levosimendán en pacientes con falla cardíaca descompensada y en el escenario de su utilización en forma intermitente. Algunos estudios han sugerido efectos favorables del levosimendán cuando se administra de forma repetitiva, en parámetros hemodinámicos, marcadores neurohormonales e inflamatorias, y en desenlaces clínicos (817). Los datos existentes, sin embargo, requieren una mayor exploración para permitir conclusiones definitivas sobre la seguridad y eficacia clínica con el uso repetitivo de levosimendán y demás inotrópicos. Un panel de 30 expertos de 15 países sugieren que en pacientes seleccionados, fuera del hospital, el uso intermitente de levosimendán, en forma repetitiva puede ser utilizado en la insuficiencia cardíaca avanzada para mantener la estabilidad del paciente (818). No obstante, evidencia nueva sugiere que el uso excesivo de fármacos inotrópicos puede tener efectos perjudiciales en los cardiomiocitos, lo que resulta en un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Es por esto que otros autores, por el contrario, consideran que el tratamiento inotrópico debe restringirse a los pacientes con insuficiencia cardíaca y signos clínicos de hipoperfusión de órganos diana (817).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 368 publicaciones. De este total, finalmente fueron seleccionados 6 estudios: 4 metaanálisis (uno de inhibidores de la fosfodiesterasa, otro de dobutamina y dos de levosimendán) y un ensayo clínico reciente con levosimendán no incluido en anteriores metaanálisis y un observacional de milrinone. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Nony, 1994 (819). Metaanálisis de 13 ensayos aleatorizados, controlados con placebo con inhibidores de la fosfodiesterasa con un total de 2.808 pacientes. Se encontró mayor riesgo de mortalidad con el uso de estos medicamentos (OR 1.41 IC 95% 1.11– 1.79).

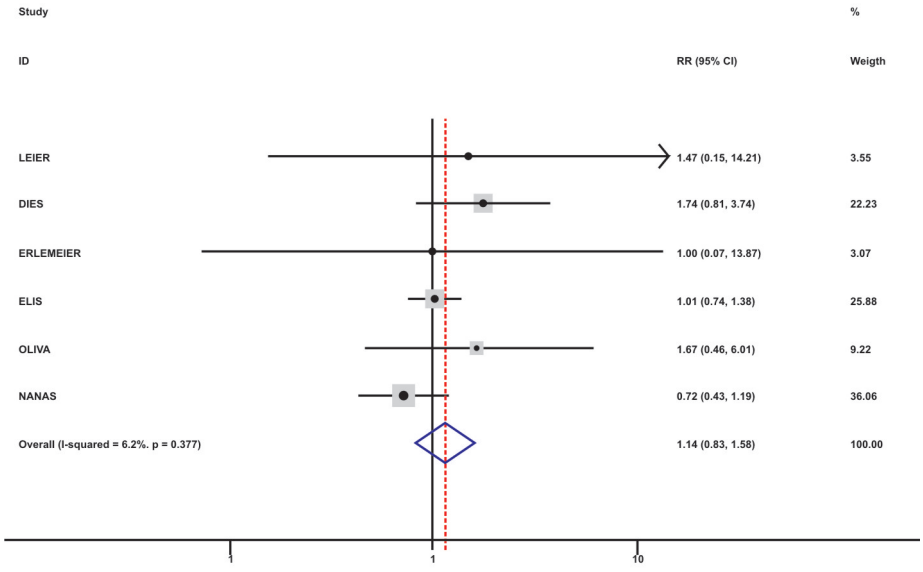
Dobutamina

Tacon 2012 (820). Revisión sistemática y metaanálisis con 13 ensayos clínicos con asignación aleatoria, en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave tratados con dobutamina en comparación con la atención estándar o el placebo, concluyen que no hay diferencias en mortalidad (OR 1.47 IC 95% 0.98–2.21, p=0.06). Cuando se analizan únicamente los 8 estudios de pacientes ambulatorios, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de mortalidad (OR 1.48 IC 95% 0.98–2.21). El GDG al replicar los resultados del metaanálisis por efectos aleatorios y con riesgo relativo, incluyendo 6 estudios en pacientes que recibieron el medicamento en el escenario ambulatorio (*tabla 19 tomado de referencia 13*) en forma intermitente y que reportaron mortalidad, encontramos estimativo puntual de 1.14 (IC 95% 0.83–1.58), (*Ver forrest plot Dobutamina vs. placebo administración intermitente*), con *funnel plot* que sugiere sesgo de publicación (Ver *Funnel plot Dobutamina vs. placebo administración intermitente*).

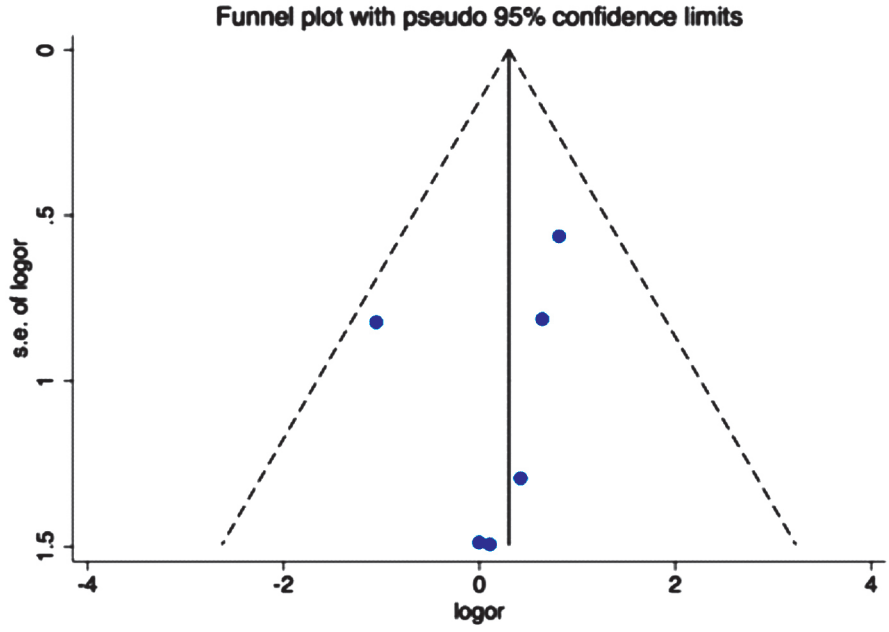
Tabla 19. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis (Tacon 2012)

Autor	Año	NYHA	Edad (años)	Hombres (%)	Dosis mcg/Kg/min	Duración	Comparación	Seguimiento
LEIER	1982	III/IV	51.7	65.4	2.5-10	4h/sem por 24 sem	Usual	24 semanas
DIES	1986	III/IV	NR	NR	8.1	48H/sem por 24 sem	Placebo	8 semanas
ERLE-MEIER	1992	IV	57.1	90	2.5-10	24h/3 días por 4 sem	Placebo	4 semanas
ELIS	1998	III/IV	67.7	78.9	1-7.5	24h/2sem por 6 sem	Placebo	32 meses
OLIVA	1999	III/IV	66.5	81.6	2.5-5	72H/sem	Usual	6 meses
NANAS	2004	IV	62.6	86.7	10	8h/día 2 por sem	Placebo	2 años

Forrest plot Dobutamina vs. placebo administración intermitente



Funnel plot Dobutamina vs. placebo administración intermitente



Levosimendán

Silvetti 2014 (821). Metaanálisis de 301 pacientes de 5 ensayos clínicos con asignación aleatoria evaluando la administración intravenosa intermitente de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en seguimiento promedio de 9±3.7 meses reportaron mortalidad. Este estudio tuvo

alta heterogeneidad clínica por diferencias en dosis, frecuencia y seguimiento. El intervalo de la administración era semanal para un estudio, cada 3 semanas para otro, cada mes en tres estudios y 2 meses para un estudio. Dosis entre 3 y 12 mcg/kg como bolo intravenoso y entre 0.1 y 0-4 mcg/kg/min como una infusión continua. 4 estudios con calidad moderada para riesgo de sesgos. El levosimendán se asoció con reducción significativa de la mortalidad (RR 0.55 IC 95% 0.37–0.84). No se encontraron diferencias en los valores del péptido natriurético cerebral, la fracción de eyección y en la clase funcional NYHA.

Altenberger 2014 (822). Ensayo clínico con asignación aleatoria, doble enmascarado, controlado con placebo, multicéntrico, ensayo de grupos paralelos de infusiones pulsados de levosimendán en 120 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca avanzada (FE ≤35%, NYHA clase III o IV). El estudio se realizó en 11 centros de Austria, Grecia y Alemania. El levosimendán (0.2 mg/kg/min) o placebo se administró durante 6 horas a intervalos de 2 semanas durante 6 semanas, además de la terapia estándar. El desenlace primario fue la proporción de pacientes con una mejoría ≥20% en la prueba de caminata de 6 minutos y un aumento del puntaje ≥15% en el Cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City al final del período de estudio de 24 semanas; los resultados secundarios incluyeron la supervivencia libre de eventos después de 24 semanas. El desenlace principal fue alcanzado en el 19% de los pacientes que recibieron levosimendán y el 15.8% de los pacientes que recibieron placebo (OR 1.25 IC 95% 0.44–3.59, p=0.810). La incidencia de efectos secundarios fue comparable entre los grupos. Concluyen que el tratamiento ambulatorio intermitente con levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no mejoró la capacidad funcional o calidad de vida significativamente en comparación con el placebo.

Yi Gui-yan 2015 (823). Metaanálisis de ensayos clínicos que incluyeran dos grupos para comparación, de pacientes con falla cardíaca crónica, que reportaran desenlaces importantes como mortalidad y con duración de seguimiento mínimo de un mes. Incluye 8 estudios, 5 de los cuales habían sido incluidos en el metaanálisis de Silvetti S y colaboradores y además incluyen el anterior ensayo clínico descrito (822). Demuestran disminución de la mortalidad (RR: 0.28 IC 95% 0.15-0.54, P=0.0001, I^2=0%), lo que implica reducción del 72% (46-85%) al compararse con placebo, sin embargo no hay diferencias contra dobutamina ni furosemida. Aunque no hay heterogeneidad estadística, es evidente desde el punto de vista clínico en población, comparador, dosis y seguimientos.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad total de los metaanálisis incluidos es baja por sesgos en los estudios primarios, y heterogeneidad clínica. Al tomar en cuenta únicamente el ensayo clínico con mayor tamaño de muestra y con mejor diseño clínico y metodológico, se bajó la calidad de la evidencia por incluir un desenlace compuesto intermedio sin relación fisiopatológica (caminata a los 6 minutos y calidad de vida). También se bajó la evidencia en este estudio en mortalidad por no ser este el desenlace primario, cuyo tamaño de muestra no fue calculado para este desenlace. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Los inotrópicos causan taquicardia y pueden inducir isquemia miocárdica y arritmias. El metaanálisis de Tacon (820) de 2012, reporta aumento en la frecuencia en el grupo con dobutamina de palpitaciones, hipertensión, taquicardia ventricular, arritmias, efectos que comparten el levosimendán y el milrinone

en estudios discutidos en el uso de inotrópicos en el escenario intrahospitalario. La caída de la presión arterial sistólica fue más pronunciada en el grupo de levosimendán que con placebo (p=0.01). Aunque no hubo diferencia en las medidas activas para hipotensión sintomática (por ejemplo, administración de líquidos o aplicación vasopresor). Fue reportado en un 8.9% en ambos grupos. La frecuencia de efectos secundarios fue también similar en ambos grupos con respecto a taquicardia, FA de novo, y taquicardia ventricular no sostenida.

Balance entre beneficios y daños

El uso intermitente de inotrópicos en pacientes ambulatorios con falla cardíaca avanzada no ha mostrado beneficio consistente en el escenario intrahospitalario ni en el extrahospitalario. Los betamiméticos y los inhibidores de la fosfodiesterasa pueden aumentar la mortalidad y el levosimendán no mejora la mortalidad, calidad de vida ni la capacidad funcional. Los riesgos con este último medicamento podrían ser evidentes a largo plazo, ya que no existen reportes con seguimiento después de 1 año de tratamiento. Los metaanálisis analizados demuestran gran heterogeneidad desde el punto de vista clínico, aunque no estadístico, pero la reducción de la mortalidad reportada está lejos de toda plausibilidad biológica, por lo que la confianza en sus resultados es baja.

Costo efectividad

Sin evidencia disponible. Sin embargo, Silvetti y cols. (821) en el metaanálisis revisado, menciona que el levosimendán es el fármaco inotrópico más costoso del mercado; por lo que debido a las implicaciones económicas, todavía no hay consenso sobre los intervalos de la administración. El GDG realizó una evaluación económica en el escenario de la utilización de inotrópicos en falla cardíaca aguda, que aunque no es extrapolable a este escenario ambulatorio y de administración intermitente, da información importante que se debe tener en cuenta; de acuerdo a ésta, el uso de levosimendán como terapia de soporte inotrópico no es una estrategia costo efectiva a 6 meses para pacientes con falla cardiaca aguda, lo que implica que la dobutamina es la alternativa que ofrece una mejor relación entre costos y beneficios. Debe aclararse que para horizontes temporales mayores, de uno, cinco y diez años, el levosimendán sería costo efectivo.

43. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y fracción de eyección <25%

¿En pacientes mayores de 18 años, con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica óptima no candidatos a trasplante cardíaco, con fracción de eyección menor del 25% y consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, la utilización de dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino comparado con terapia estándar reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Recomendación	57. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y FE<25%
Débil a favor	Se sugiere la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular como terapia de destino en pacientes mayores de 18 años, con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica óptima no candidatos a trasplante cardíaco, dependientes de soporte inotrópico intravenoso o consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, con fracción de eyección <25%, cuya expectativa de vida no este afectada por otra patología, definida por un grupo multidisciplinario con experticia en soporte mecánico ventricular definido por el Ministerio de Salud para tal fin.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Punto de buena práctica	Manejo en clínica de falla cardíaca previo a la consideración de la implantación de dispositivo como terapia de destino.

Introducción

Muchos de los pacientes con falla cardíaca avanzada son candidatos para trasplante de corazón, sin embargo la disponibilidad y acceso de órganos para el procedimiento es bastante limitada, a pesar de esfuerzos gubernamentales para aumentar la cultura de la donación, especialmente en países desarrollados, por lo que se introdujeron diversas técnicas para disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes que se ingresan a lista de espera (824). De acuerdo al registro internacional de la sociedad para el trasplante de corazón y pulmón (ISHLT) en su reporte del 2013, el cual ingresa la información del 66% de los trasplantes cardíacos en el mundo, se realizaron alrededor de 3.500 trasplantes en adultos en el 2011, lo que no alcanza a cubrir las necesidades mundiales estimadas para el procedimiento, puesto que en solo Estados Unidos hay en lista de espera un promedio de 4.000 pacientes (825).

Una de estas alternativas terapéuticas es el soporte ventricular mecánico, desarrollado con el objetivo de proporcionar asistencia a un ventrículo con función sistólica severamente comprometida, mediante la utilización de bombas de flujo continuo o pulsátil, que permiten derivar parte del volumen que ingresa al ventrículo y expulsarlo hacia la aorta, logrando no solo cambios hemodinámicos como aumento del gasto cardíaco, disminución de la presión arterial pulmonar y aumento del flujo y la perfusión de órganos vitales como riñón, hígado y pulmón, sino disminución de la respuesta neurohormonal (826). La implantación de estos dispositivos fue concebida inicialmente como terapia transitoria hasta la recuperación o la realización del trasplante, sin embargo dado los resultados iniciales se utilizaron como medida definitiva en algunos pacientes, lo que se conoce como terapia de destino. La terapia ha ganado espacio en el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca avanzada. El registro INTERMACS del Instituto Nacional de Salud (INH) americano reportó en el 2010, que un 10% los pacientes que

recibían esta terapia no eran candidatos a trasplante (827), en contraposición a su reporte del 2013 en el que se observa que a enero de 2012, el 44% de los dispositivos fueron implantados como terapia de destino, en una cohorte de 6.000 sujetos seguidos (828).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual en las guías de práctica clínica, en el registro INTERMACS y otros que abordan el tema, recuperó 50 artículos, 43 excluidos por resumen, 7 evaluados en forma completa y uno se incluyó en GRADE. Se excluyeron artículos de revisión, series de casos y estudios con descripción de los mecanismos de los dispositivos o con desenlaces sustitutos. Se incluye un ensayo clínico aleatorizado en GRADE. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

De los estudios considerados para análisis: REMATCH (829), *Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device* (REMATCH II) (830), INTrEPID (831) y ADVANCE (832).

Estudio REMATCH

Estudio (829) con asignación aleatoria 1:1, realizado en pacientes adultos con falla cardíaca avanzada y contraindicación para trasplante. Los criterios de ingreso incluían la presencia de síntomas con estado funcional NYHA IV, al menos por 60 días, a pesar de manejo medico con inhibidores de la ECA, diuréticos y digoxina. Adicionalmente FE <25%, y un consumo de oxigeno pico < 14 ml/Kg/min o necesidad de soporte inotrópico intravenoso continúo, disminución de la función renal o empeoramiento de la congestión pulmonar. El desenlace primario fue muerte por cualquier causa comparado por log Rank test. Se diseñó para incluir 140 pacientes y seguimiento hasta completar 92 muertes. Se asignaron en forma aleatoria 68 pacientes al grupo de intervención con *Heartmate* y 61 pacientes al de manejo medico óptimo, encontrando reducción del 48% del riesgo de muerte (RR 0.52 IC 95% 0.34–0.78, p=0.001). La sobrevida fue de 52% en el grupo intervenido vs. 25% en el control al año de seguimiento (p=0.002) y de 23% vs. 8% (p=0.09), respectivamente, a los dos años.

REMATCH II

Estudio (830) con asignación aleatoria 2:1, realizado en pacientes adultos con falla cardíaca avanzada, e inelegibles para trasplante, refractarios a tratamiento médico para comparar el efecto de un dispositivo de flujo pulsátil (*Heartmate* XVE) vs. de flujo continuo (*Heartmate* II). Adicionalmente FE <25%, y un consumo de oxigeno pico <14 ml/Kg/min o <50% del esperado, estado funcional NYHA III o IV por la menos 45-60 días o dependencia de balón de contrapulsación por 7 días o inotrópicos por periodo de al menos 14 días antes de ser incluidos. El desenlace primario fue compuesto por sobrevida a 2 años, enfermedad cerebrovascular con puntaje de Rankin ≥3 o reoperación para reemplazar el dispositivo. Se asignaron en forma aleatoria 134 pacientes a *Heartmate* II y 66 al *Heartmate* XVE con tiempo promedio de asistencia de 0.6 años para el primero y de 1.7 años para el segundo, encontrando que el desenlace compuesto se presentó en el 46% del grupo con flujo continuo vs. 11% en el grupo con flujo pulsátil (p< 0.001), sin embargo la curva de sobrevida de Kaplan Meier mostró diferencias a favor del dispositivo con flujo continuo (RR 0.54 IC 95% 0.34–0.86, p=0.008). La sobrevida al año fue 68% vs. 58% y a los dos años de 55% vs. 24%, continuo vs. pulsátil, respectivamente. Los eventos adversos fueron relacionados con el dispositivo, especialmente infecciones, falla ventricular derecha, falla respiratoria, falla renal y arritmias.

Estudio INTrEPID

Estudio (831) sin asignación aleatoria en pacientes con falla cardíaca etapa D, dependiente de inotrópicos con FE <25%, estado funcional NYHA IV al menos por 3 meses con manejo médico óptimo, que incluía IECAS, betabloqueadores, digoxina, diuréticos, y/o vasodilatadores. Antes de incluirlos se debía realizar al menos dos intentos de desmonte del inotrópico en 7 días, el cual se consideraba fallido si se presentaba alguno de los siguientes: hipotensión sistémica, exacerbación de los síntomas, empeoramiento de la función de algún órgano, índice cardíaco ≤2.2 L/min/m^2 o presión en cuña >20mmHg. Se incluyeron 55 pacientes, 37 al grupo de intervención y 18 al grupo control, encontrando mejoría de la sobrevida a los 6 meses 22% vs. 46% control vs. intervención (HR 0.47 IC 95% 0.23–0.93, p=0.03) y a 12 meses 11% vs. 27% control vs. intervención (HR 0.48 IC 95% 0.25–0.91, p=0.02). La causa de muerte más frecuente fue disfunción cardíaca en el grupo control y enfermedad cerebrovascular en el grupo intervenido.

Estudio ADVANCE

Estudio prospectivo (832), no aleatorizado, abierto, en pacientes con falla cardíaca avanzada, elegibles para trasplante, en el cual se comparó un grupo intervenido al cual se le implantó el dispositivo *HeartWare* VAS versus un grupo control incluido en el registro INTERMACS. Aunque fue diseñado como puente a trasplante, el seguimiento a largo plazo permite establecer similitudes con la terapia de destino. El desenlace primario fue evaluado como no inferioridad de la proporción de pacientes vivos, trasplantados o explantados por recuperación a los 180 días en el grupo intervenido versus el grupo control de la cohorte del INTERMACS. La evaluación del desenlace dependía de la comparabilidad de los grupos con base en un puntaje de propensión (*propensity score analysis*). Se incluyeron 140 pacientes en el grupo intervenido y 499 en el grupo control, sin demostrar diferencias entre el grupo intervenido versus el control a los 180 días (90.7 % vs. 90.1%, intervención vs. control), cumpliendo el límite de no inferioridad, sin demostrar superioridad. Con esta evidencia la FDA aprobó el dispositivo, pero solicitó un nuevo estudio con la estrategia de terapia de destino.

Calidad de Vida y Estado Funcional

En un análisis de Rogers y colaboradores, publicado en el *Journal of the American College of Cardiology* en 2010, de los pacientes a los cuales se les implantó un dispositivo de nueva generación (*Heart Mate* II) como terapia de destino demostró mejoría del estado funcional de su basal (IV) en el 80% de los casos a estado NYHA I o II a los 6 meses y del 79% a los 24 meses. La prueba de caminata de 6 minutos cambió de 204 metros en pacientes ambulatorios a 350 metros a los 6 meses y 360 metros a los 24 meses. La calidad de vida medida por el MLWHF mejoro 52% a los 6 meses y 55% a los 24 meses (834). De igual forma, el estudio REMATCH (829) demostró cambios en el estado funcional NYHA, en los cuales la mediana del grupo de terapia estándar era IV en contraposición al grupo intervenido que fue II (p<0.001); la calidad de vida medida por SF-36 fue mejor en el grupo intervenido, especialmente en el dominio de función física.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se consideró baja teniendo en cuenta las limitaciones del estudio REMATCH (829), por riesgo de sesgos, un solo ensayo clínico e imprecisión del estimativo. Sin embargo, los otros estudios analizados sustentan el efecto benéfico de este tipo de terapia en pacientes con falla cardíaca no candidatos a trasplante. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Eventos adversos

Aunque la tecnología ha avanzado en forma importante los eventos adversos son relativamente frecuentes, lo que adiciona carga de enfermedad especialmente a pacientes en estados funcionales menos deteriorados, de acuerdo a la clasificación del registro INTERMACS 4-7. El 30% de los pacientes está libre de un evento adverso mayor al año de seguimiento. Los eventos adversos mayores son: infección, sangrado, malfunción del dispositivo, enfermedad cerebrovascular y muerte (828), aunque se debe tener en cuenta que los pacientes candidatos al procedimiento son de alto riesgo y tienen pobre calidad de vida, dadas sus condiciones basales.

Balance entre beneficios y riesgos

La calidad de la evidencia se consideró baja, con beneficio importante en pacientes con estados avanzados de la enfermedad, especialmente aquellos en estado funcional NYHA IV y dependientes de soporte inotrópico intravenoso, que no son elegibles para trasplante, pero cuya expectativa de vida no está afectada por otra patología diferente a un año, puesto que la mejoría de la sobrevida es importante, similar a la obtenida por el trasplante cardíaco con los dispositivos de nueva generación, aunque no es de bajo costo y su costo efectividad no está probada en Colombia, no obstante alcanza los niveles de aceptación en otros países como el Reino Unido, siempre y cuando se utilice como terapia de destino y no como puente a trasplante, en el horizonte de tiempo de vida.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, es importante que la terapia sea considerada con la aprobación de un grupo multidisciplinario, en instituciones definidas para tal fin por el ente regulador (Ministerio de Salud y Protección Social), que tengan experticia en todo el proceso, que incluya manejo en Clínicas de Falla Cardíaca adecuadamente estructuradas, con disponibilidad de asistencia ventricular temporal, no solo con balón de contrapulsación sino con otros dispositivos y en soporte mecánico como terapia de destino.

Costo efectividad

Un análisis del *National Institute for Health Research* sobre la costo efectividad de los dispositivos de asistencia ventricular de tercera generación con la estrategia de puente a trasplante la razón de costo efectividad incremental (RICE) para la estrategia de puente a trasplante a 3 años, 10 años y horizonte de tiempo de vida son más altas que lo que está determinado como límite aceptable a pagar en el Reino Unido, sin embargo como alternativa al trasplante tiene un costo reducido aunque disminuye QALYS con relación a la estrategia mencionada (833) y está alrededor del límite definido por el pagador.

Rehabilitación

44 y 44a. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs. prueba de caminata de 6 minutos

¿Cuál es la precisión diagnóstica (verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos) de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar comparada con la prueba de caminata de 6 minutos para la evaluación funcional de los pacientes con falla cardíaca?

¿En pacientes con falla cardíaca la prueba de caminata de 6 minutos comparado con el consumo pico de O2 y el seguimiento a largo plazo predice las hospitalizaciones por todas las causas y la mortalidad por todas las causas 1 y 5 años después?

Recomendación	58. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs. prueba de caminata de 6 minutos
Fuerte a favor	Se recomienda en pacientes con falla cardíaca sistólica con fracción de eyección <40% clase funcional NYHA II-IV realizar la prueba de caminata de 6 minutos o prueba de esfuerzo cardiopulmonar para evaluar la capacidad física y predecir hospitalizaciones y muerte por todas las causas de acuerdo a las condiciones particulares de cada paciente.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯

Introducción

La capacidad funcional es definida como la habilidad individual para realizar un trabajo aeróbico con un consumo de oxígeno determinado y que permite realizar las diferentes actividades de la vida diaria. La medición de la capacidad funcional en los pacientes con falla cardíaca se realiza para determinar el pronóstico (835-836), definir tratamientos específicos como trasplante cardíaco o asistencia ventricular, medir resultados clínicos de la terapia instaurada (837-838), prescribir el ejercicio terapéutico y determinar los tiempos de reintegro funcional en los programas de rehabilitación cardíaca.

La prueba de oro en la medición de la capacidad funcional en pacientes con falla cardíaca es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. La prueba cardiopulmonar es un examen que predice en forma independiente las recaídas, la hospitalización y la muerte en los pacientes con falla cardíaca de todas las edades con función ventricular comprometida o preservada. Dentro de las mediciones realizadas en esta prueba, la determinación del consumo de oxigeno (VO_2 pico) ha demostrado ser el predictor más importante de pronóstico aunque también se han considerado otras mediciones: la determinación de la eficiencia ventilatoria (VE/VCO_2), la oscilación ventilatoria con el ejercicio (EOV) y la medición de la pendiente de eficiencia en la absorción de oxígeno (OUES). Sin embargo la prueba de esfuerzo cardiopulmonar es difícil de realizar y de implementar por su mayor costo y poca disponibilidad.

Por lo anterior, se han creado pruebas funcionales de caminata que realizan medición de tiempos o distancia de la actividad de una manera más sencilla y económica, siendo la más utilizada en los pacientes con falla cardíaca, la prueba de la caminata de los 6 minutos. Pese a su extensa utilización, todavía existe controversia sobre si los resultados obtenidos en la prueba de caminata de seis minutos presentan una adecuada correlación con la prueba cardiopulmonar en pacientes con falla cardíaca.

Por lo tanto, el objetivo de las siguientes preguntas fue evaluar la reproducibilidad de la prueba de caminata de seis minutos y comparar los resultados de los índices de evaluación de la capacidad funcional obtenidos en la prueba con los de la prueba cardiopulmonar y determinar su efectividad para predecir la mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con falla cardíaca.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática para la prueba de esfuerzo comparada con caminata de 6 minutos recuperó 336 estudios seleccionados por resumen, 6 de los cuales se revisaron de manera completa. Ninguno respondía la pregunta. La búsqueda manual recupero 15 estudios, ya incluidos en la búsqueda sistemática. La búsqueda para la prueba de caminata de 6 minutos comparado con VO2 pico recuperó 557 estudios (107 revisiones sistemáticas y 470 estudios primarios). En la búsqueda manual se recuperó tres estudios, uno duplicado. Los 559 estudios se evaluaron por resumen y se excluyeron 547 porque no respondían la pregunta. 12 estudios se analizaron en texto completo y se seleccionaron 4 estudios primarios para responder la pregunta. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Prueba de esfuerzo vs. prueba de caminata de 6 minutos

El primero de ellos es una revisión sistemática realizada en el año 2010 denominado "*Examination of the Six Minute Walk Test to Determine Functional Capacity in People with Chronic Heart Failure: A Systematic Review*" (839); realizado por el grupo de la Doctora Brittany Polleinter, en el cual se captaron 14 estudios primarios que compararon la precisión diagnóstica de la prueba de caminata de seis minutos con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con falla cardíaca. La revisión sistemática siguió el protocolo PRISMA con una búsqueda de la literatura entre Enero 1 de 1980 hasta Octubre 31 de 2009. Los criterios de inclusión fueron estudios que tuvieran pacientes caucásicos hombres o mujeres con falla cardíaca en cualquier estadio, en idioma inglés, que tuvieran la validez y la confiabilidad de la prueba de la caminata de 6 minutos para medir la capacidad funcional. Se excluyeron estudios que incluyeran pacientes con cirugía cardiovascular incluido trasplante cardíaco, pacientes que no tuvieran diagnóstico primario de falla cardíaca, estudios que no tuvieran como foco la prueba de los 6 minutos o que tuvieran como foco tratamiento farmacológico o intervenciones basadas en el ejercicio. Los autores identificaron 161 estudios y después de analizarlos por parte de dos investigadores independientes quedaron 14 estudios incluidos. La calidad de los estudios fue evaluada con el *Quality Assesment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS) *Scale*. Los estudios fueron elegibles si cumplían con más del 50% de los criterios, fueron evaluados por parte de dos evaluadores y la confiabilidad intervaluador fue de 0.889.

Los 14 estudios incluyeron un total de 933 pacientes con falla cardíaca, 11 estudios compararon la prueba de 6 minutos con la prueba cardiopulmonar (7 en banda y 4 ergometrícas), 2 estudios con una prueba de esfuerzo convencional (2 ergométricas) y un estudio la comparó con un cuestionario de calidad de vida. La totalidad de estudios incluyeron pacientes adultos, 2 de ellos en población geriátrica, 7 estudios con pacientes clase funcional entre NYHA II-III y 7 estudios con clase funcional entre NYHA III-IV; las fracciones de eyección promedio estuvieron entre el 20 al 35%; dos estudios se realizaron en pacientes pretrasplante cardíaco (840-841) y un estudio en pacientes con falla cardíaca y enfermedad pulmonar asociada (842). Dos estudios compararon la prueba de seis minutos y la cardiopulmonar con la prueba de la caminata incremental de la lanzadera (841, 843). En los diferentes

estudios no hubo uniformidad en la aplicación de prueba de la caminata, en la mayoría hubo estímulo por parte del examinador (11 estudios) y un estudio comparó un grupo con y sin estímulo y en la mayoría de estudios (11 estudios) no describen la independencia de los evaluadores.

Cahalin (840) con 45 pacientes (40 hombres, 5 mujeres) con edad promedio de 49±8 años, con falla cardíaca avanzada en programa pretrasplante cardíaco, clase funcional promedio de 3.3±0.6 y con FE promedio de 20%. Se les realizaron: ventriculografía por medicina nuclear, prueba cardiopulmonar en ergómetro, prueba de caminata de los seis minutos según los criterios de Guyatt y en 20 pacientes se repitió la prueba de la caminata en el mismo día. Los pacientes fueron seguidos al primer mes y a los 6 meses para determinar sobrevida y complicaciones severas derivadas de la falla cardíaca (hospitalización con soporte inotrópico o mecánico). En los resultados se obtuvo una distancia promedio en la prueba de la caminata de los seis minutos de 310±100 metros, con un consumo pico de oxigeno de 12.2 mL/kg/min. El coeficiente de correlación interobservador de la prueba de la caminata de los seis minutos fue de 0,96. Se determinó adecuada correlación entre la distancia caminada y el pico del consumo máximo de oxigeno (r 0.64 $p<0.001$), y en el análisis multivariado la distancia de caminata fue el predictor más fuerte del pico de consumo máximo de oxigeno ($p<0.001$).

Green (841) incluyó 7 pacientes con edad promedio de 52.4±3.2 años que hacían parte de una unidad de trasplante cardíaco, con FE menor del 35% y con clase funcional NYHA II-IV. Se realizaron dos experimentos, en el primero se realizaron dos pruebas de la lanzadera para evaluar su reproducibilidad, y en el segundo se correlacionaron los resultados de la prueba de la caminata de la lanzadera, la caminata de 6 minutos y la prueba cardiopulmonar en banda. Como resultados la prueba de lanzadera demostró una buena reproducibilidad con respecto a la distancia caminada (0.98), frecuencia cardíaca máxima (0.96) y percepción de intensidad del ejercicio (0.89); con respecto a la validez la prueba de la lanzadera demostró una adecuada correlación con el pico máximo de oxígeno (r 0.83 $p<0.05$), pero no así la prueba de la caminata de los seis minutos.

Guyatt publicó dos estudios en 1985, el primero de ellos (842) realizado en 18 pacientes con falla cardíaca clase funcional NYHA II-IV y 25 pacientes con enfermedad pulmonar crónica, con promedio de edad de 64.7±8.3 años. Se repitió la prueba de la caminata 6 veces durante un periodo de 12 semanas comparándola con prueba de esfuerzo convencional en ergómetro, encontrando buena reproducibilidad de la prueba de 6 minutos pero sin correlación con la prueba ergometríca (r 0.42 $p<0.001$). El segundo estudio de Guyatt (844) incluyó 43 pacientes con falla cardíaca y enfermedad pulmonar clase funcional NYHA II-IV con promedio de edad 64.7±8.3 años, se realizó la prueba de la caminata de 6 minutos (repetida 6 veces cada dos semanas) comparándola con prueba convencional ergometríca; encontrando buena reproducibilidad (r 0.921) de la prueba, pero con moderada correlación con la prueba cardiopulmonar (r 0.579, $p=0.001$).

Lipkin (845) en 1986 incluyó 26 pacientes con falla cardíaca estable clase funcional NYHA II-III y 10 personas normales, comparando la caminata de 6 minutos con prueba convencional en banda, encontrando buena validez con una relación curvilíneal entre el VO_2 máximo y la distancia caminada en la prueba de 6 minutos.

En 1999 Lucas (846) evaluó 307 pacientes con falla cardíaca avanzada con FE menor del 35% y con promedio de edad de 52±13 años, comparando la caminata de 6 minutos con la prueba cardiopulmonar ergométrica. Se encontró pobre correlación entre la caminata de los 6 minutos cuando el VO_2 máximo

estuvo entre 10-20mL/kg por minuto y moderada correlación con VO_2 máximo mayor de 20mL/kg o menor 10mL/kg por minuto (r 0.57).

Morales (847) estudio 46 pacientes con falla cardíaca, clase funcional II-IV, estables con FE menor del 40% encontrando una FE promedio del 23±8%, y promedio de edad de 53±10 años. Se compararon la prueba de la caminata de 6 minutos con la prueba de la caminata de la lanzadera y prueba cardiopulmonar ergométrica.

La prueba de la caminata y de la lanzadera se repitió entre dos a tres veces en el intervalo de dos semanas. En los resultado la caminata de 6 minutos demostró buena reproducibilidad (r 0.98, p=0.33) y en la validez; la caminata de los 6 minutos tiene moderada correlación con el pico de VO_2 (r 0.69, p<0.001). La prueba de la caminata de los 6 minutos se encontró como un predictor significativo del pico de VO_2 cuando es menor <14 mL/kg/min (Análisis de la curva ROC 0.83, p=0.02), pero en el análisis multivariado no se encontró como un predictor independiente. La mejor distancia para predecir el pico de VO_2 (<14 mL/kg/min) fue de 450 metros (sensibilidad 80%, especificidad 83%). La correlación entre la prueba de la lanzadera y el pico de VO_2 fue mejor (r 0.83, p<.001) y en el análisis multivariado demostró ser el factor predictor independiente más fuerte del pico de VO_2 (p<.001).

En el 2006 Myers (848) estudio 41 pacientes masculinos con falla cardíaca estable, FE >40%, comparando la aplicación de cuestionarios de calidad de vida con la caminata de 6 minutos y con prueba cardiopulmonar en banda. La validez encontró que la caminata de los 6 minutos se correlaciona modestamente con el pico de VO_2 (r 0.49, p<0.01) y con respecto al valor predictivo, la prueba de la caminata de los 6 minutos, no se encontró como un predictor significante (bajo el análisis multivariado) del pico de VO_2.

O'Keefe (849) estudio 60 pacientes clase funcional NYHA I-IV de población geriátrica con promedio de edad de 82 años (72-94 años) para determinar la reproducibilidad y la sensibilidad al cambio comparando un cuestionario de calidad de vida, *The Chronic Heart Failure Questionnaire* (CHQ), con la prueba de caminata de 6 minutos, encontrando buena reproducibilidad de esta prueba (ICC 0.91).

En 1996 Peters (843) estudio 37 pacientes con clase funcional NYHA II y III, en población geriátrica con promedio de edad de 81.3 más o menos 5.6 años, comparando la caminata de 6 minutos con prueba cardiopulmonar en banda con un protocolo incremental en velocidad sin aumentar la inclinación. El estudio encontró que la distancia caminada en los 6 minutos se correlaciona con la distancia caminada en la prueba en banda (r .688, p<.001), con picos de VO_2 significativamente menores en los pacientes con clase funcional III que en los de clase funcional II.

En el 2008 Pulz (850) estudió 63 (44 hombres) pacientes, clase funcional NYHA III-IV con FE<35% comparando la prueba de la caminata de 6 minutos con la prueba de la caminata de la lanzadera y la prueba cardiopulmonar en banda. Con respecto a la validez se encontró que la caminata de 6 minutos se correlaciona bien con el pico de VO_2 (r 0.76, p<0.001), aunque hubo una variabilidad mayor cuando el consumo era mayor de 14 ml/kg/min y con en el valor predictivo la caminata de los 6 minutos es un predictor significativo (Análisis curva ROC 0.91) del pico de VO_2. La mejor distancia de corte para predecir el pico de VO_2 es de 490 metros (sensibilidad 83%, especificidad 83%).

Riley en 1992 (851) estudio 16 pacientes (14 hombres) clase funcional NYHA II-IV y FE promedio de 26% con promedio de edad de 65.2 años (48 a 76 años) comparando la prueba de la caminata de 6 minutos con la prueba cardiopulmonar en banda; encontrado que la caminata de 6 minutos tiene buena reproducibilidad (coeficiente de variación 6.71) y validez, con adecuada correlación con el pico de VO_2 (r 0.88, p<0.001).

En 1998 Roul (852) estudió 121 pacientes con clase funcional NYHA II y III con edad de 59±11 años y FE 29.6%±13%. Les realizó la prueba de la caminata de 6 minutos y prueba cardiopulmonar en banda con un seguimiento a 1.53±0.98 años, determinando muerte y hospitalización por falla cardíaca. La reproducibilidad de la prueba de la caminata fue buena con un ICC de 0.82. La validez encontró que la caminata de los 6 minutos se correlaciona moderadamente con el pico de VO_2, solo si la distancia caminada es menor o igual a 300 metros (r 0.65, p=0.011) y que la caminata de los 6 minutos es un predictor significativo del pico VO_2 pero solo con puntos de corte de distancia de 300 metros (curva ROC 0.933 sensibilidad 89% especificidad 60% PPV 80%).

Zugck en el año 2000 (853) realizó un estudio en 113 pacientes estables, clase funcional NYHA I-III (clase funcional promedio de 2.2±0.8) con FE <35 % (FE promedio de 19±7%) y con promedio de edad de 54±12 años. Se comparó la prueba de la caminata de 6 minutos con la prueba cardiopulmonar ergométrica. Se repitió la prueba de la caminata en 10 pacientes durante tres días consecutivos. En los resultados la reproducibilidad encontró un ICC para la caminata de los 6 minutos igual a 0.96; con una validez en la que la caminata de los 6 minutos se correlaciona moderadamente con el pico de VO_2 (r 0.689 en hombres, r 0.59 en mujeres, p=0.001) y con un valor predictivo en el que la caminata de los 6 minutos se correlaciona moderadamente con el pico de VO_2 sobre el tiempo: después de 263 días ±14: (r 0.71, p<0.001) y después 381 días ±170 (r 0.74, p<0.001).

En conclusión los autores de la revisión consideran moderada a buena correlación entre la prueba de seis minutos y el nivel pico de VO_2 para predecir la capacidad funcional, dependiendo de la distancia caminada, con una exactitud entre el 83 al 91% con distancias menores a 450 y 490 metros (*345, 349*) respectivamente; con una correlación más fuerte en pacientes con falla cardíaca avanzada con distancias caminadas menores a 300 metros o con un bajo consumo pico de oxígeno (<10 mL/kg/min) (*351*).

Como lo considera Roul (852) la distancia ≤300 metros recorrida en 6 minutos presenta una relación lineal moderada pero importante con el pico de VO_2, lo que demuestra el potencial de la prueba como primera línea de detección en pronóstico y medición de capacidad funcional para este subgrupo de pacientes. Sin embargo, el mejor parámetro pronóstico para la clasificación de riesgo en pacientes con NYHA clase II o III en insuficiencia cardíaca sigue siendo la prueba de esfuerzo máxima con el análisis de intercambio de gases.

Los autores consideran como limitación de esta revisión sistemática: la heterogeneidad de los grupos con respecto a clase funcional, y fracción de eyección, la falta de uniformidad y cegamiento en la aplicación de la caminata de 6 minutos, sobre todo con respecto a si se realizó estimulo por parte de los evaluadores, la heterogeneidad en la aplicación de las pruebas cardiopulmonares (protocolos diferentes, ergómetro, banda) y la escogencia solo de población caucásica y publicaciones en inglés, lo que hace que estos resultados no sean generalizables a toda la población con falla cardíaca.

El segundo estudio publicado por el grupo del doctor Eduardo Elias Vieira de Carvalho en el año 2011 y denominado: "Insuficiencia Cardíaca: Comparación entre el Test de Esfuerzo de Seis Minutos y el Test Cardiopulmonar" (853), con el objetivo de evaluar la reproducibilidad de la prueba de la caminata de los seis minutos en pacientes con falla cardíaca y correlacionar la magnitud de las variables alcanzadas entre esta prueba con las de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Se estudiaron 16 pacientes (12 hombres y 4 mujeres) con un diagnóstico de falla cardíaca en estado funcional NYHA I-II. Los voluntarios se sometieron a dos pruebas de 6 minutos (TC6'1 y TC6'2), con un intervalo de 30 minutos entre ellos. Posteriormente realizaron una prueba cardiopulmonar máxima.

Como resultados todas las variables obtenidas en las dos pruebas de seis minutos fueron significativas y con altas correlaciones: distancia recorrida (DR) (r 0.93, p<0.0001), frecuencia cardíaca (FC) (r 0.89, p<0.0001), consumo de oxígeno (VO_2) (r 0.93, p<0.0001) y escala de percepción de esfuerzo (r 0.85, p<0.0001). A su vez, todas las variables analizadas en la prueba de seis minutos mostraron correlaciones moderadas con las variables obtenidas en la prueba cardiopulmonar, a saber: FC pico (r 0.66, p=0.005); VO_2 (r 0.57, p=0.02) y VO_2 en la prueba cardiopulmonar y distancia recorrida en el TE6'2 (r 0.70, p=0.002). Como conclusión, la prueba de seis minutos se pudo reproducir en ese grupo de pacientes con falla cardíaca (NYHA I-II) y se correlacionó moderadamente con la prueba cardiopulmonar. Por lo tanto, se presenta como una herramienta de evaluación fidedigna y constituye una alternativa adecuada, segura y de bajo costo para la prescripción de ejercicio físico aeróbico en pacientes con falla cardíaca con clase funcional no avanzada.

Test de 6 minutos vs. Consumo continuo de oxigeno

De los 4 estudios encontrados, dos compararon la capacidad pronóstica de la prueba de la caminata con la prueba cardiopulmonar y dos la prueba de la caminata con otras variables. Todos son estudios primarios de tipo prospectivo con tiempos de seguimiento entre 2.5 años a 5 años, solo uno incluye pacientes con fracción de eyección conservada (44 pacientes) y el resto pacientes con fracción de eyección comprometida (3.992 pacientes). La mayoría de pacientes incluidos están entre clase funcional II-III. Un estudio analiza solo población mayor de 60 años y el resto adultos de cualquier edad. El desenlace fue mortalidad total en dos estudios, mortalidad de origen cardíaco en un estudio y solo un estudio incluyo mortalidad total, de origen cardíaco y hospitalizaciones.

Guazzi en el 2009 (854) publicó un estudio prospectivo realizado en 211 pacientes con falla cardíaca sistólica y 44 pacientes con falla cardíaca diastólica, edades de 61.9±10.1 años, con clase funcional de 2.2±0.78, seguimiento a 4 años comparando la prueba de la caminata de los 6 minutos con la prueba cardiopulmonar teniendo como desenlace mortalidad, encontrando 44 muertes de origen cardíaco con frecuencia de mortalidad anual del 8.7%. Durante el período de seguimiento de 4 años, hubo 43 muertes de origen cardíaco con tasa de mortalidad cardíaca anual del 8.7%. La distancia 6MWT se correlacionó con las variables derivadas de la prueba cardiopulmonar (VO_2 pico, umbral anaeróbico, y la eficiencia ventilatoria), sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la distancia recorrida entre los sobrevivientes y no sobrevivientes (353.2 metros frente a 338.5 con p no significativa). En el análisis del modelo de riesgo proporcional de Cox univariado y multivariado, la asociación de la distancia en la prueba de la caminata de los 6 minutos con la supervivencia no fue significativa, ya sea como una variable continua o dicotomizados. A la inversa en la prueba cardiopulmonar se demostró asociación fuerte con la mortalidad. Como conclusión, la prueba se confirma como de primera línea, sencilla y fiable para la cuantificación de la intolerancia al ejercicio en los pacientes con falla cardíaca; sin embargo, no hay evidencia de apoyo para su uso como un marcador pronóstico en alternativa a o junto con las variables derivadas de la prueba cardiopulmonar.

En el 2012 Forman (855) publica un estudio de 2.054 pacientes ambulatorios con falla cardíaca sistólica (FE <35%) tomados del estudio *HF-Action* (88% de la población total del estudio), con clase funcional II-III, con un seguimiento a 2.5 años y compara la utilidad pronóstica en mortalidad (origen cardíaco y total) y hospitalizaciones entre las variables clínicas demográficas, la prueba de la caminata de los 6 minutos y la prueba cardiopulmonar. El *HF-Action* fue un estudio aleatorizado para determinar la realización de ejercicio aeróbico comparado en el cuidado usual en la mortalidad de un grupo de pacientes ambulatorios de falla cardíaca. Antes de la asignación aleatoria, a los pacientes se les realizaba la prueba de la caminata y la cardiopulmonar. Como resultado encontraron que los índices de correlación de la prueba de 6 minutos fueron 0.58 y 0.65 (sin ajustar) en la predicción de mortalidad por cualquier causa / hospitalización y 0.62 y 0.72 (ajustado) en la mortalidad por cualquier causa. Los índices de correlación del VO_2 pico fueron 0.61 y 0.68 (sin ajustar) y 0.63 y 0.73 (ajustado) respectivamente. Los índices para la pendiente VE/VCO_2 fueron de 0.56 y 0.65 (sin ajustar) y 0.61 y 0.71 (ajustado); combinando VO_2 pico y pendiente VE/VCO_2 no hizo mejorar los índices de correlación. Se demostró discriminación pronóstica similar entre los índices de la prueba de los 6 minutos y la cardiopulmonar dentro de los modelos ajustados. Los investigadores resaltan la importancia de este estudio en su tamaño de muestra, inclusión de falla cardíaca de cualquier origen, la estandarización de la aplicación de las pruebas funcionales y la inclusión de pacientes con guías de tratamiento farmacológico actuales. Como limitaciones aducen el efecto de la realización del ejercicio en el grupo de intervención, sin embargo en los resultados el ejercicio no modificó la mortalidad ni las hospitalizaciones de los dos grupos tratados. Como conclusión los investigadores determinaron que en la falla cardíaca sistólica de pacientes ambulatorios, la prueba de la caminata de los 6 minutos y los índices de la prueba cardiopulmonar demostraron utilidad similar como predictores univariables para todas las causas de hospitalización/ mortalidad y la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, los índices de la prueba de los seis minutos y la cardiopulmonar añaden solo, modesta discriminación pronóstica, con respecto a modelos que incluyeron variables demográficas y clínicas importantes.

Boxer (856) en el 2010 realizó un estudio en 60 pacientes mayores de 60 años con falla cardíaca con FE ≤40% con un seguimiento entre 3 a 4 años. Las variables medidas fueron: escala de fenotipo de fragilidad, marcadores bioquímicos (25 hidroxivitamina D, proteína C reactiva e interleukina 6) y la prueba de caminata de los 6 minutos. Los participantes se repartieron en tres grupos: no frágiles/ resistencia normal (NF/NE), no frágiles/baja resistencia (NF/LE) y frágil/baja resistencia (F/LE). El tiempo de supervivencia se evaluó de acuerdo a la condición de fragilidad y resistencia. La resistencia se definió dependiendo de la distancia de caminata: baja resistencia con menos o igual a 300 metros y resistencia normal más de 300 metros. En los resultados la mortalidad ocurrió en el 18% de NF/NE, 45% de NF/LE, y 60% de F/LE personas. El NF/NE grupo tuvo mayores tasas de supervivencia que los grupos de NF/LE (p=0.032) y F/LE (p=0.014). La puntuación de fragilidad y prueba de la caminata fueron un factor predictivo independiente de mortalidad, con proporciones de riesgo de 0.82 (IC 95% 0.72-0.94) y 1.64 (IC 95% 1.19-2.26), respectivamente. El análisis de regresión de Cox reveló que la prueba de los 6 minutos y la fragilidad se asociaron con mortalidad (p=0.005) y están altamente correlacionados. Como conclusión los autores afirman que la función física es predictor importante de la mortalidad en los adultos mayores con falla cardíaca y la prueba de 6 minutos es una medida de la fragilidad.

Ingle L (857) en el 2014 publicó un estudio prospectivo a 5 años en 1.667 pacientes con falla sistólica (FE ≤45%) con edad promedio de 72 años (65-77), comparando la mortalidad por todas las causas con el resultado de la prueba de 6 minutos, los niveles NT proBNP, el índice de masa corporal, la clase

funcional del Nueva York, creatinina sérica, hemoglobina, urea plasmática y fracciona de eyección medida por ecocardiografía. A los 5 años de seguimiento, los pacientes que fallecieron (n=959) fueron de más edad al inicio del estudio y tenía un mayor registro de NT pro-BNP que los que sobrevivieron a los 5 años (n=708). La distancia en la prueba de caminata de 6 minutos fue menor en los que murieron (163 metros) comparado con los que no murieron (269 metros) (p<0.0001). La mediana de la distancia en la prueba de la caminata fue 300 metros (150-376), y los rangos intercuartil fueron <46 metros, 46-240 metros, 241-360 metros y >360 metros. Considerando las curvas de mortalidad con los rangos de caminata se encontró supervivencia del 24% para los que caminaran menos de 46 metros, del 29% para los que lo hacían entres 46 a 240 metros, del 45% los del grupo entre 241 a 360 metros y del 70% para los que caminan más de 360 metros. La distancia en la prueba de la caminata fue un predictor de todas las causas de mortalidad (HR 0.97 IC 95% 0.96–0.97, Chi^2 184.1; p<0.0001). Los predictores independientes de mortalidad por cualquier causa fueron: la poca distancia de la caminata, la edad, clase funcional NYHA más comprometida, el aumento del NTpro-BNP, la disminución de la presión arterial diastólica, bajo sodio y el aumento de la urea. Como conclusión la prueba de la caminata de los 6 minutos es un importante predictor independiente de todas causas de mortalidad en un seguimiento a largo plazo en los pacientes con falla cardíaca sistólica.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Prueba de esfuerzo vs. Test de 6 minutos

La calidad de los estudios de la revisión sistemática está todos por encima del 50%. La mayor dificultad de estos estudios es la falta de definición en los puntos de corte en la prueba de 6 minutos y su correlación con diferentes niveles de consumo de O2, estados funcionales y acondicionamiento físico. El estudio de Eduardo Elias Vieira de Carvalho, 2010 tiene un Quadas de 7/14.

Se evaluó la calidad de la evidencia de la revisión sistemática con el AMSTAR y tuvo 6/11 ítems que cumplía, 2/11 que no y 3/11 no aplicables por no haberse hecho un metaanálisis. *Ver Anexo 6. Calidad de la evidencia.*

Los estudios son observacionales de corte trasversal, no está claro el estímulo y la cantidad de este que se le daba a los pacientes que hacían la prueba. Se desconoce el nivel de entrenamiento de quienes aplicaban la prueba. En algunos estudios no se incluyeron pacientes de todas las clases funcionales. En algunos se analizaban los pacientes de cada clase funcional en otros se analizaban juntos. La prueba de comparación no está adecuadamente descrita. Los evaluadores no fueron independientes ni enmascarados a los resultados de las otras pruebas.

Los desenlaces fueron en casi todos la validez medida por la correlación de Spearman. En dos de ellos se plantearon puntos de corte y con estos se hicieron curvas ROC y se analizó la sensibilidad y la especificidad.

Consideramos que la calidad de la evidencia es baja.

Test de 6 minutos vs. Consumo continuo de oxigeno

El artículo de Forman es el que más aporta pacientes y fue realizado con los datos de un ECC, el *HF-Action*. Tiene un tamaño de muestra suficiente y una buena integridad de los datos del 88%. Tiene pacientes de clase funcional II, III, IV que está de acuerdo con la pregunta. Se definieron variables

de exposición, desenlace, resultado y confusión. Los métodos de medición fueron confiables y se describen muy bien la forma en la que se realizaron. El análisis estadístico es muy robusto y permite controlar las variables de confusión y las interacciones. El seguimiento a 2.5 años es corto por lo que se bajaría a la calidad de la evidencia. Debido a que se hizo a partir de los datos de un ECC de calidad alta y a la consistencia con otros estudios sería moderada.

Efectos adversos

No se describieron efectos adversos relacionados con la aplicación de la prueba de la caminata.

Balance entre beneficios y daños

La prueba de caminata es segura, más fácil de implementar y realizar que la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Costo efectividad

La prueba de la caminata es de bajo costo comparada con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

45. Efectividad y seguridad del ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca estable cuál es la efectividad y seguridad del ejercicio comparado con no hacerlo para mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, disminuir las re-hospitalizaciones, los episodios de descompensación agudos, la mortalidad, evitar el edema pulmonar agudo, el episodio coronario agudo o las arritmias malignas a dos y seis meses?

Recomendación priorizada	**59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización**
Fuerte a favor	Se recomienda el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estables, con fracción de eyección disminuida y clase funcional NYHA II a III para disminuir el riesgo de hospitalizaciones por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕◯
Recomendación priorizada	**60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida**
Fuerte a favor	Se recomienda el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estables, con fracción de eyección disminuida y clase funcional NYHA II a III para mejorar la calidad de vida por falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Recomendación priorizada	**61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada**
Débil a favor	Se sugiere el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estables, con fracción de eyección preservada y clase funcional NYHA II a III para mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Punto de buena práctica	- El programa de rehabilitación cardíaca debe ser liderado por especialista en cardiología y/o medicina deportiva y/o fisiatra y/o internista con entrenamiento en rehabilitación cardíaca, con disponibilidad médica durante las sesiones de entrenamiento. - Debe vincular enfermera y fisioterapeuta con entrenamiento en rehabilitación cardíaca. - Debe tener disponibilidad de cardiólogo, sicólogo, terapeuta ocupacional y nutricionista. - Los componentes básicos son: evaluación clínica del paciente, electrocardiograma en reposo, prueba de esfuerzo para evaluar capacidad funcional, prueba de caminata de 6 minutos, prueba para tamizaje de depresión, escala para evaluar calidad de vida, prescripción del ejercicio, educación y consejería.

Introducción

El ejercicio hace parte del tratamiento no farmacológico de la falla cardíaca y sus mecanismos de acción son: mejoría de la función muscular y del metabolismo oxidativo mitocondrial, mejoría del control neurohormonal y autonómico con aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la modificación de factores de riesgo cardiovascular (perfil lipídico, presión arterial, obesidad), la mejoría de la función endotelial (858) y la diminución de factores proinflamatorios (859) tales como la interleukina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa. En el paciente con falla cardíaca todos estos efectos teóricamente, producen disminución de la mortalidad, de las hospitalizaciones, mejoría de la capacidad funcional y de la calidad de vida. Sin embargo, estos efectos no han sido totalmente demostrados por lo que el objetivo de la presente pregunta es tratar de esclarecer con la evidencia científica actual, cual es la eficacia del ejercicio en lograr estos objetivos de una manera segura.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 152 revisiones sistemáticas, 33 estudios en Cochrane, 4 en la búsqueda manual y 3 extraídos de las GPC. De los 188 estudios se seleccionaron dos revisiones sistemáticas, una para falla cardíaca sistólica o con fracción de eyección reducida y la otra en fracción de eyección preservada o falla cardíaca diastólica. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Se revisaron cinco guías de práctica clínica que contestan la pregunta: *The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Rehabilitation and Exercise and Surgical Coronary Revascularization* (860), *Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica* (861), *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012* (862), *2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure* (863) y la guía Executive Summary: *HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline* (864). Estas guías fueron publicadas y actualizadas hasta la fecha de búsqueda. Sus recomendaciones y evidencia, fueron tenidas en cuenta en la descripción de la evidencia. De ellas se extrajeron 3 artículos que fueron analizados.

Descripción de la evidencia

Guías de práctica clínica

En general las GPC recomiendan la realización de ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable, NYHA I a III como una forma segura para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida con menor evidencia en la disminución de las hospitalizaciones y de la mortalidad. Para entender estas conclusiones se deben analizar los tres estudios más importantes que se tuvieron en cuenta en estas guías: *Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure* (ExTraMATCH) (865), *Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial* (866) y el estudio *Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis* (867). (*Ver tabla 21*).

El estudio ExtraMATCH (866) publicado en el año 2004 es una revisión sistemática de 9 estudios que incluyeron un total de 801 pacientes, 395 realizaron ejercicio y 406 controles en cuidado usual, encontrando impacto en el grupo de ejercicio en tres desenlaces: muerte por todas las causas (HR 0.65 IC 95% 0.46–0.92), hospitalizaciones (HR 0.72 IC 95% 0.56–0.93) y capacidad funcional (mejoría del 15 % promedio con respecto al grupo control). Sin embargo, el efecto sobre la mortalidad fue cuestionado (868) al igual que su validez, debido a que el mayor peso fue determinado por el estudio

con mayor seguimiento en una regresión de Cox, con alto riesgo de sesgos en los resultados; además, incluyeron ensayos pequeños con baja calidad, la mayoría sin información sobre el ocultamiento de la asignación aleatoria, otras críticas se refieren a la pobre descripción de los criterios de inclusión y a la limitada búsqueda de la literatura (solo en Medline).

El experimento clínico más grande realizado en pacientes con falla cardíaca y ejercicio, hasta la fecha es el HF-ACTION (866), publicado en el año 2009, multicéntrico y con asignación aleatoria. Incluyó 2.033 pacientes, NYHA entre II-IV y falla sistólica estable. Se realizó un seguimiento a 2.5 años y se comparó un grupo de ejercicio (36 sesiones de ejercicio supervisado, 3/semana luego en casa 25-30 min, 5/semana) comparándolo con el cuidado usual. Los resultados concluyen que el ejercicio solo impactó en la calidad de vida (HR 0.05 IC 95% -0.04–0.15) con poca repercusión en la mortalidad total y cardiovascular (HR 0.96 IC 95% 0.79–1.17), hospitalizaciones (HR 0.87 IC 95% 0.75–1.00) y capacidad funcional (mejoría solo del 4% promedio con respecto al grupo control). Este estudio fue criticado por la baja adherencia al ejercicio luego de completar la fase supervisada (menos del 30% continuaron las recomendaciones del ejercicio domiciliario). Un análisis preestablecido desde el protocolo del estudio HF ACTION, de manera retrospectiva quiso determinar si un mayor volumen de ejercicio fue asociado con mayor reducción en los eventos clínicos (869), seleccionaron el brazo de 959 pacientes en el grupo de ejercicio que estuvieran libres de eventos a los 3 meses de la asignación aleatoria. Los volúmenes de ejercicio moderado (3 a 7 MET-horas por semana) se asociaron con reducciones en el riesgo subsiguiente que supera el 30%. Para la mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca, el volumen de ejercicio fue predictor de riesgo. Resultados con alto riesgo de sesgo de selección y sin ajustes por todas las variables de confusión probables.

El tercer estudio de referencia de las GPC es el metaanálisis realizado por la colaboración Cochrane del año 2010 (867). Incluyó 19 ensayos clínicos con asignación aleatoria y controlados, para una población total de 3.647 pacientes con NYHA: II-III, con FE de menos del 40% y un seguimiento mínimo de 6 meses comparando el ejercicio versus el cuidado usual. No hubo diferencia significativa en la mortalidad agrupada entre los grupos en 13 ensayos con menos de 1 año de seguimiento (RR 1.02 IC 95% 0.70–1.51), ni en los cuatro ensayos con mayor de 1 año de seguimiento (RR 0.88 IC 95% 0.73–1.07). Tampoco se evidenció disminución en las hospitalizaciones por todas las causas, pero si fue estadísticamente significativa la reducción del riesgo de hospitalización por falla cardíaca (RR 0.72 IC 95% 0.52–0.99), al igual que se encontró mejoría en la calidad de vida medida con la escala Minnesota (Diferencia de medias estandarizada= -10.33 IC 95% -15.89– -4.77) y con todos los instrumentos (Diferencia de medias estandarizada= -0.63 IC 95% -0.8– -0.37). Es importante tener en cuenta que más de la mitad de la población de esta revisión (55%) fue aportada por el HF ACTION.

Falla cardíaca sistólica o con fracción de eyección reducida

Taylor y cols. en la revisión sistemática realizada por el grupo de Colaboración Cochrane actualizada en el 2014 (870), se identificaron 33 estudios con rehabilitación basada en ejercicio para un total de 4740 pacientes, predominantemente con falla cardíaca con fracción de eyección reducida y NYHA clase II y III; 4 estudios reportan la inclusión de una proporción no determinada de pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección preservada; 26 de los estudios contaban con menos de 100 participantes y uno solo de los estudios (HF ACTION) contribuyó con un 50% (2.331) de los participantes de todos los incluidos en la revisión sistemática. La edad media de los participantes de los estudios incluidos variaba de 51 a 81 años, siendo predominantemente hombres (mediana 87%). En 11 de los estudios se realizó un seguimiento por encima de los 12 meses. En 2 de los estudios tenían más de 1 tipo de intervención sobre ejercicio, siendo incluidos de manera separada en el metaanálisis.

Tabla 20. Descripción de los estudios tenidos en cuenta para la recomendación de las guías de práctica clínica actuales

Referencia	Año	Tipo de Estudio	Población	Tiempo Seguimiento Intervención	Desenlaces	Resultados	Observaciones
Extra MATCH (8)	2004	Metaanálisis	9 estudios 801pacientes 395 ejercicios vs. 406 controles	2 años Pobre descripción de los criterios de inclusión	Muerte por todas las causas Hospitalizaciones Capacidad Funcional	HR 0.65 IC 0.46 a 0.92 HR 0.72, IC 0.56 a 0.93 Mejoría del 15%	Búsqueda limitada de la literatura (Solo Medline)
Comentario al ExtraMATCH, (11) Gotzsche P. BMJ	2005	Carta al Editor			Efecto del ejercicio no estadísticamente significativo en muerte	RR: 0.88, 95% Ci 0.70 – 1.10	Reanálisis estadístico del autor
HF-ACTION Randomized controlled Trial (9)	2012	Experimento Clínico multicéntrico con asignación aleatoria	2033 pacientes NYHA: II – IV Falla sistólica estable	2.5 años 36 sesiones de ejercicio supervisado 3/semanas luego en casa 25 – 30 min 5/semanas VS. cuidado usual	Mortalidad total y CDI Hospitalizaciones Capacidad Funcional Calidad de Vida	HR 0.96 [95% Ci, 0.79 – 1.17]; P=0.70 HR 0.87 [95% IC 0.75 a 1.00]; P=0.06 Solo mejoría del 4% 0.05 [-0.04, 0.15]	Baja Adherencia al ejercicio en casa: 30%
Relación entre el volumen de ejercicio y los resultados clínicos en pacientes con falla cardíaca Análisis posterior del HF Actión (12)	2012	Estudio observacional retrospectivo	Brazo de 959 pacientes en ejercicio libres de eventos a los tres meses de la aleatorización	2.5 años Tres grupos: menos de tres Mets y más de 7 Mets	Relación en forma de J inversa entre el volumen de ejercicio y el riesgo clínico ajustado. Regresión de Cox: el volumen de ejercicio no fue un predictor lineal significativa, pero fue un predictor logarítmico (p=0.03) para todas las causas de mortalidad u hospitalización. Volúmenes de ejercicios moderado de 3 a 7 MET-horas por semana se asoció con reducciones en el riesgo subsiguiente que supera el 30%. Mínimo por tres meses. Limitaciones: estudio retrospectivo de un estudio prospectivo con riesgo de sesgo de selección y variables de confusión.		
Cochrane Exercise training for systolic heart failure (10).	2010	Metaanálisis	19 RCTs N: 3647 NYHA: II – III FE 40% Mínimo 6 meses	6 M a 5 años Ejercicio Vs. cuidado usual	Mortalidad todas las causas menos de 12 meses. Mortalidad todas las causas más de 12 meses. Hospitalización por todas las causas menos de 12 meses. Hospitalización por todas las causas más de 12 meses. Hospitalización por Falla Cardíaca. Calidad de vida con Minnesota. Calidad de vida con otros.	1.03 (0.70 – 1.53) 0.91 (0.78 – 1.06). 0.79 (0.58 – 1.07). 0.96 (0.90 – 1.02). 0.72 (0.52 – 0.99). – 10.33 (-15.89 a –4.77) -0.63 (0.8 a -0.37)	55% de los pacientes son del HF Actión (12)

Todos los estudios evaluaron intervención aeróbica y 11 incluyeron ejercicios de resistencia; 5 de los estudios evaluaron intervenciones de ejercicio realizadas en casa. La dosis del ejercicio realizado fue de 15 a 120 minutos, una a 7 sesiones por semana, intensidad del 40-80% de la frecuencia cardíaca máxima o del 50-85% del consumo de oxigeno máximo (VO2 Max) o Escala de Borg de 12 a 18, en un periodo de 15 a 120 semanas. En 12 de los estudios con intervención de ejercicio se adicionó "rehabilitación integral" que incluía intervenciones en educación y psicología. En las tablas 22 y 23 se pueden apreciar las características generales de los estudios y la dosificación del ejercicio. Los desenlaces globales evaluados fueron mortalidad, admisiones hospitalarias y calidad de vida relacionada con salud. No se encontró evidencia para reducción de la mortalidad estadísticamente significativa. Existe tendencia a reducir todas las causas de mortalidad cuando se agruparon los estudios con más de 12 meses de seguimiento (RR 0.88 IC 95% 0.75–1.02). Con respecto a las admisiones hospitalarias se encontró evidencia en 15 de los artículos reducción en el número de hospitalizaciones en el grupo de ejercicio comparado con el grupo de control hasta los 12 meses de seguimiento (RR 0.75 IC 95% 0.62–0.92, I^2=0%); específicamente por admisiones relacionadas con falla cardíaca se encontró evidencia en 12 de los estudios (RR 0.61 IC 95% 0.46–0.80, I^2=34%). En cuanto a las admisiones hospitalarias por todas las causas en seguimiento superior de los 12 meses se encontró evidencia en 5 de los estudios y no hubo diferencia estadísticamente significativa (RR 0.92 IC 95% 0.66–1.29, I^2=63%).

Para el desenlace de calidad de vida relacionada con salud, 19 de los 33 estudios incluidos reportaron una medida validada de HRQoL (*Health Related Quality of Life*). La mayoría de los estudios reportaron calidad específica de la enfermedad usando el MLWHF (*Minnesota Living With Heart Failure*), el HF Action usó el *Kansas City Cardiomyopath Questionnaire* (KCCQ). HRQoL fue también evaluada usando el EuroQol (EQ-5D), SF-36, *Psychological General Wellbeing index* (PGWB), *Patient's Global Assessment of Quality of Life* (PGAQoL) and *Spritzer's Quality of Life Index* (QLI). Once de los 19 estudios reportaron HRQoL con puntuaciones superiores en personas que se ejercitaron comparados con controles, en ninguno de los casos el resultado fue menor. Hubo evidencia de heterogeneidad en los grupos de ejercicio y control en el MLWHF; cuando se agruparon a través de los 13 estudios que informaron el MLHWF a 12 meses de seguimiento hubo mejoría con el ejercicio (Diferencia de Medias DM -5.8 IC 95% -9.2– -2.4, I^2=70%). 3 estudios reportaron MLWHF con seguimiento mayor a 12 meses, los cuales mostraron mejoría comparada con el grupo control (DM -9.5 IC 95% -17.5 – -1.5, I^2=73%). Cuando se agruparon a través de HRQoL hubo una mejoría significativa con el ejercicio (DMS -0.46 IC 95% -0.66– -0.26, I^2=80%).

Tabla 21. Características generales de la revisión sistemática de Cochrane 2014 (870)

Características	Descripción
Ensayos clínicos	33
Número total pacientes	4740
Ensayos clínicos con FE preservada	Solo 4
Mayoría de ensayos pequeños	Menos de 100 pacientes en 26
HF ACTION	Aporto el 50% de pacientes
NYHA predominante	II y III
Hombres	Mediana 87%
Edad	De 51 a 81 años
Seguimientos de más de 12 meses	11 estudios

Tabla 22. Dosificación del ejercicio en la Revisión Sistemática Cochrane 2014 (870)

Características	Descripción
Realización de ejercicio de residencia	11 estudios
Ejercicio en centro más domicilio Solo ejercicio domicilios	28 5
Duración en semanas	15 a 120 semanas
Frecuencia semanal	2 a 7
Duración de la sesión	15 a 120 minutos
Intensidad del ejercicio	40 a 80% FCM 50 al 85% VO_2 max Borg de 12 a 18
Intervención de educación y psicología	11 estudios

Falla cardíaca diastólica o con fracción de eyección preservada

Taylor y sus colaboradores en el 2012 (871) analizan independientemente los estudios para falla cardíaca con fracción de eyección preservada. El metaanálisis incluyó tres ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria, un ensayo controlado sin asignación aleatoria y un estudio de intervención antes y después, para un total de 228 individuos en la mayoría clase funcional II y III y FE mayor o igual al 45%. La duración combinada de programas de ejercicios y seguimiento osciló entre 12 a 24 semanas. Se observaron los ingresos hospitalarios o eventos adversos graves durante o inmediatamente después del ejercicio. No se reportaron muertes. Un estudio informó que un participante del grupo control había experimentado un ingreso debido a falla cardíaca durante el seguimiento, sin embargo, no hubo hospitalizaciones reportadas en pacientes sometidos al grupo de ejercicio. Comparado con el control, el cambio en la capacidad de ejercicio en el seguimiento fue mayor con ejercicio. Cuatro estudios informaron que el consumo máximo de oxígeno tuvo mayor aumento con el ejercicio (Diferencia de medias: 3.0 ml / kg / min, IC del 95% 2.4 a 3.6, I^2=31%). En un estudio no se observaron diferencias entre los grupos de ejercicio y el control en la caminata de seis minutos. En cuatro estudios, con el cuestionario de *Minnesota Living with Heart Failure*, se encontró evidencia de un aumento mayor en la calidad de vida relacionados a la salud, con la práctica de ejercicio (Diferencia de medias: -7.3 puntos IC 95% -11.4 - -3.3, I^2=34%). No se encontró diferencias entre los dos grupos con respecto a la función diastólica.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad total de la revisión sistemática del 2014 fue baja debido a riesgo de sesgos en los estudios primarios, inconsistencia y sesgo de publicación. El riesgo de sesgos en los estudios primarios incluidos fue calificado en la RS como moderado; 5 estudios sin claridad en el reporte sobre el ocultamiento de la intervención, sin análisis por intención de tratar o datos incompletos en los desenlaces. Los detalles de asignación aleatoria y ocultamiento fueron escasamente reportados. Un número de ensayos (en particular los publicados antes de 2000) no dieron detalles suficientes para evaluar su riesgo potencial de sesgo. Para el desenlace de hospitalización con seguimiento a más de 12 meses, se redujo también la calidad por inconsistencia debido a heterogeneidad mayor del 60%. En los desenlaces de calidad de

vida, también se encontró heterogeneidad importante y además posible riesgo de sesgo de publicación en análisis de los estudios identificados que incluyeron cualquier escala de calidad de vida; por lo tanto la evidencia se reduce a baja. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

La realización del ejercicio en falla cardíaca es segura y se ha asociado a algunas complicaciones menores que no generan hospitalización ni mortalidad. En el estudio HF ACTION con el 50% de la población de la RS de Cochrane, la presentación de estos eventos no fue diferente en los dos grupos como se puede ver en la tabla 23.

La realización de ejercicio en los pacientes con falla cardíaca se relacionó en este estudio con eventos adversos mayores y menores. Los mayores son: infarto agudo de miocardio, angina inestable, arritmias severas, enfermedad cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria y descompensación que requiere hospitalización. Los eventos menores que mejoran con la suspensión del ejercicio fueron: angina estable, arritmias benignas, sincope, pre-sincope o hipoglicemia.

En la revisión para falla cardíaca con fracción de eyección preservada, dos estudios informaron sobre eventos adversos. Uno no reportó ningún evento adverso con el ejercicio de entrenamiento. Mientras que el otro no informó acontecimientos adversos graves durante el estudio, 11 de 43 (25%) participantes en el grupo de entrenamiento experimentaron eventos durante o inmediatamente después del ejercicio: palpitaciones, disnea y malestar musculoesquelético leve. Sólo en un caso fue necesario suspender el ejercicio y los autores declararon que en investigaciones adicionales ninguno de estos resultados se consideró con “relevancia clínica” y no requirieron hospitalización.

Tabla 23. Eventos adversos mayores en el estudio HF ACTION

Efecto adverso mayor	Porcentaje (%) Grupo Control n=1171	Porcentaje (%) Grupo de ejercicio n=1159
Descompensación falla cardíaca	29	26.1
Infarto de miocardio	3.8	3.5
Angina inestable	7.5	7.4
Arritmia severa	14	14.4
Enfermedad cerebrovascular	2.4	2.8
Fractura de pelvis o cadera	0.6	0.3
Descarga de cardiodesfibrilador	23.4	23.2
Hospitalización después del ejercicio	1.9	3.2
Muerte después del ejercicio	0.4	0.4

Balance entre beneficios y daños

A pesar de la baja calidad de los estudios analizados, es consistente en 33 ECC analizados que el ejercicio provee importantes beneficios para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y reduce la hospitalización por falla cardíaca sistólica. No se encontró evidencia que sustente que los programas de ejercicio de entrenamiento incrementen el riesgo de muerte en menos de un año, encontrándose por el contrario tendencia a la reducción de la mortalidad con estudios de seguimiento a 12 meses.

El entrenamiento con ejercicios para pacientes con fracción de eyección preservada confiere beneficio en términos de mejora en la capacidad del ejercicio, la calidad de vida y parece ser seguro a corto plazo. Sin embargo, la evidencia proviene de solo dos estudios con asignación aleatoria controlados con bajo tamaño de muestra, sin evaluación en los desenlaces de mortalidad y rehospitalizaciones.

Los eventos adversos importantes no fueron mayores que en el grupo de cuidado usual comparados con el ejercicio. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en la mayoría de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas analizadas, el ejercicio fue realizado de manera supervisada por lo que la seguridad depende de que la actividad física sea hecha de esta manera.

La implementación de los programas de ejercicio en centros hospitalarios en nuestro medio puede ser factible debido a costos de la implementación y la accesibilidad de los pacientes candidatos a este tipo de programas.

Costo efectividad

En la revisión de Cochrane, tres estudios reportaron datos económicos. Dos estudios indicaron que la rehabilitación basada en el ejercicio es potencialmente costo-efectiva con ganancia en años de vida ajustados por calidad (QALYs) y años de vida salvados. La diferencia de costos fue debida al resultado de la reducción en los días de hospitalización en el grupo de ejercicio comparado con el grupo control (870).

46. Dosificación del ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio con intervalos comparado con el continuo, el ejercicio de intensidad leve comparada con la moderada o alta, o el ejercicio aeróbico más ejercicios de fuerza comparado con el aeróbico solo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye las re-hospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Recomendación	**62. Ejercicio aeróbico supervisado a intervalos**
Débil a favor	Se sugiere realizar ejercicio aeróbico a intervalos supervisado en pacientes con falla cardíaca que lo toleren para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Recomendación	**63. Ejercicio aeróbico supervisado a intensidad moderada a vigorosa**
Fuerte a favor	Se recomienda realizar ejercicio aeróbico supervisado a intensidad moderada y vigorosa, de acuerdo con la tolerancia en pacientes con falla cardíaca para mejorar la capacidad funcional, sin aumentar el riesgo de muerte, hospitalizaciones, ni disminución de la adherencia.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯
Recomendación	**64. Ejercicio aeróbico combinado con fuerza**
Débil a favor	Se sugiere realizar ejercicio aeróbico combinado con fuerza para mejorar la capacidad funcional.
	Calidad de la evidencia baja ⊕⊕◯◯

Introducción

El ejercicio es una estrategia terapéutica en pacientes con falla cardíaca con diferentes objetivos: mejorar la calidad de vida y capacidad funcional, disminuir los episodios de descompensación, hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad. Similar a un medicamento, el ejercicio terapéutico debe ser prescrito teniendo en cuenta la intensidad, la frecuencia de realización, la modalidad y sus contraindicaciones y debe cumplir los preceptos de sobrecarga, especificidad, individualidad y reversibilidad para evitar efectos adversos.

Las dos modalidades de ejercicio más utilizadas en el paciente con falla cardíaca son el aeróbico y el de fuerza o resistencia muscular. Actualmente, el modelo aceptado en la clínica para la prescripción del ejercicio es el entrenamiento aeróbico continuo de intensidad moderada (872).

La modalidad aeróbica es la más utilizada porque ha demostrado mejoría de la capacidad funcional y disminución de la morbimortalidad. El ejercicio aeróbico puede ser realizado en diferentes intensidades como se aprecia en la tabla 25 y de manera continua o a intervalos como se observa en la *gráfica Modalidades de entrenamiento aeróbico de tipo continuo o a intervalos*. En la modalidad aeróbica continua se realiza una fase inicial de calentamiento de 5 a 10 minutos de baja intensidad y luego se eleva la intensidad hasta una meseta (fase de acondicionamiento), que se mantiene hasta los últimos 5 a 10 minutos cuando la intensidad se vuelve a disminuir (fase de enfriamiento). La intensidad del

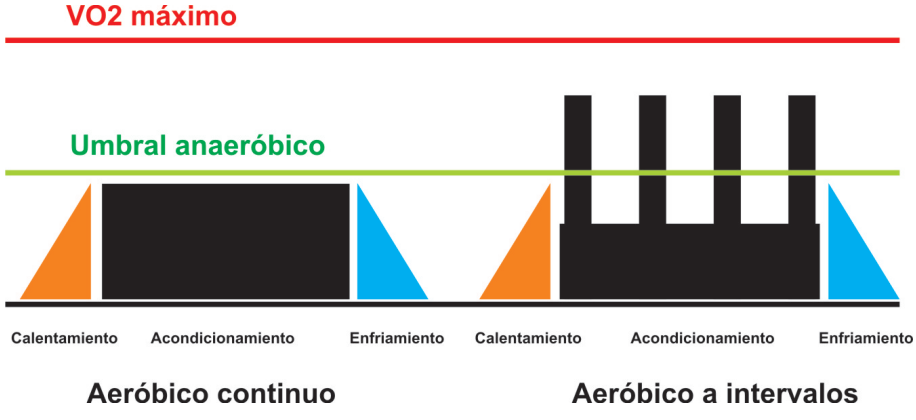
ejercicio aeróbico se puede medir de varios métodos: el de la frecuencia cardíaca máxima (FCM), el de la frecuencia cardíaca de reserva (FCR), el del pico máximo de oxigeno (%VO_2 máximo), por medición de equivalentes metabólicos (METs) o por escalas de percepción subjetiva de la intensidad del ejercicio.

Clasificación de la intensidad del ejercicio aeróbico y de resistencia según la intensidad. Tomado de *American College of Sports Medicine* (873). FRC: frecuencia cardíaca de reserva, FCM: frecuencia cardíaca máxima, VO_2max: pico máximo de oxígeno, METs: unidad de equivalente metabólico.

Tabla 24. Intensidad de ejercicio aeróbico

Intensidad	Ejercicio aeróbico				Ejercicio de fuerza
	% FCR	%FCM	% VO_2max	METs	% 1RM
Muy suave	Menos 30	Menos 57	Menos 37	Menos 2	Menos 30
Suave	30 – 39	57 – 63	37 - 45	2 – 2.9	30 – 49
Moderado	40 – 59	64 – 76	46 - 63	3 – 5.9	50 – 69
Vigoroso	60 - 89	77 – 95	64 - 90	6 – 8.7	70 -84
Alta	Mayor o igual a 90	Mayor o igual 96	Mayor o igual 91	Mayor o igual 8.8	Mayor o igual 85

Modalidades de entrenamiento aeróbico de tipo continuo o a intervalos



VO_2 máximo: pico máximo de oxígeno. Tomado de: *Benefits of exercise training in chronic heart failure. Archives of Cardiovascular Diseases, Volume 102, Issue 10, 2009, 721 – 730.*

En la modalidad aeróbica a intervalos se realizan también las fases de calentamiento y enfriamiento, pero la fase de acondicionamiento se realiza con episodios cortos alternos (10 a 30 segundos) de alta a moderada intensidad (50 al 100% del VO_2 máximo), intercalados con episodios de baja intensidad más largos (60 a 80 segundos) que no superen el umbral anaeróbico. Algunas investigaciones han encontrado que la modalidad aeróbica a intervalos es más efectiva y rápida en lograr los efectos beneficios del ejercicio en el paciente con falla cardíaca, sin embargo no es claro si aumenta los efectos adversos debido a las altas intensidades utilizadas.

El entrenamiento de fuerza es complementario al ejercicio aeróbico y es por ello que se ha desarrollado el concepto de prescripción integral de ejercicio en el que la sesión de entrenamiento del paciente con falla cardíaca involucra actividades aeróbicas y anaeróbicas.

El consenso Europeo de cardiología del 2011 (874) realizó una recomendación sobre la prescripción individualizada del ejercicio según la capacidad funcional basal, edad y hábito del ejercicio; la cual determina según estas características, si un paciente es candidato a ejercicio aeróbico continuo o de intervalos y a entrenamiento respiratorio y de fuerza. Concluyen que a mayor capacidad funcional y actividad física previa, mayor puede ser la intensidad del ejercicio.

A pesar de las anteriores recomendaciones todavía no hay claridad sobre cuál es la intensidad aeróbica más adecuada y segura para este tipo de pacientes, la efectividad del entrenamiento aeróbico continuo versus a intervalos, la utilidad de combinar el entrenamiento aeróbico con el de fuerza; con respecto a la mejoría en la capacidad funcional y calidad de vida, disminución de las rehospitalizaciones o mortalidad y la presencia de efectos adversos.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recupero 472 artículos (140 revisiones sistemáticas más 332 RTCs), retirados 5 duplicados quedando 467 estudios y una guía de práctica clínica relacionada con la pregunta, se evaluaron 30 resúmenes excluyendo 437 estudios por no responder la pregunta, de los 30 restantes se excluyeron 7 estudios y quedaron 23 estudios evaluados en texto completo, 6 artículos se seleccionaron para responder la pregunta. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4*.

Descripción de la evidencia

Para responder la pregunta fueron seleccionados 6 estudios que comparan el ejercicio a intervalos con ejercicio continuo, diferentes intensidades de ejercicio y ejercicio aeróbico solo comparado con ejercicio aeróbico asociado a ejercicios de fuerza.

Guías de Práctica Clínica

La única guía de práctica clínica que tiene en cuenta la dosificación del ejercicio es la guía *HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline* (875); en la cual se recomienda 30 minutos de ejercicio o actividad física aeróbica de moderada intensidad, 5 veces a la semana con ejercicios de enfriamiento y calentamiento.

Ejercicio aeróbico a intervalos vs. ejercicio aeróbico continuo
Capacidad Funcional

Smart y col. 2013 (876). Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos de ejercicios combinados de fuerza con ejercicio aeróbico intermitente, ejercicio aeróbico intermitente y ejercicio continuo en pacientes con falla cardíaca. El ejercicio intermitente fue definido como al menos 3 sesiones de ejercicio, de al menos 5 minutos de duración o menos, intercalado con un periodo de descanso de 5 minutos o menos. 13 estudios fueron incluidos con 446 pacientes pero los estudios que comparan ejercicio continuo vs. intervalo solo incluyen 66 pacientes. Se evaluó el desenlace de capacidad funcional en el pico de captación de oxigeno máxima al ejercicio (VO_2 pico) y tasa de aumento de la ventilación minuto por unidad de disminución de la producción de dióxido de carbono (VE/VCO_2). Los resultados encontrados fueron estadísticamente significativos a favor del ejercicio intermitente cuando se comparó con controles sedentarios (diferencia de medias VO_2 máximo 1.58 ml/kg/min IC 95% 1.13–2.04); y cuando se comparó con el ejercicio continuo (diferencia de medias VO_2 1.04 ml/kg/min IC 95% 0.42–1.66). Ambos resultados con alta heterogeneidad. En cuanto al cambio del VE/VCO_2, los resultados fueron también a favor del ejercicio intermitente cuando se comparó con el grupo de controles sedentarios (diferencia de medias −1.50 IC 95% −2.64– −0.37) y con el grupo de ejercicio continuo (diferencia de medias −1.35 IC 95% −2.15– −0.55). Tras el análisis se concluyó que el ejercicio intermitente produce mayores beneficios en el pico VO_2 y VE/VCO_2.

Haykowsky y cols. 2013 (877). El metaanálisis con 7 estudios aleatorizados compara el efecto del ejercicio aeróbico por intervalo con el ejercicio aeróbico continuo de intensidad moderada, en falla cardíaca con fracción de eyección reducida. 5 de los estudios midieron la fracción de eyección ventricular izquierda en reposo. Los resultados mostraron un incremento en VO_2 pico de 2.14 ml/kg/min (IC 95% 0.66–3.63) a favor del ejercicio aeróbico por intervalo. En cuanto al efecto del ejercicio en la fracción de eyección ventricular izquierda, los resultados no fueron estadísticamente significativos. (DM 3.29% IC 95% -0.7%– -7.28%).

Los autores concluyen que en pacientes con falla cardíaca estable con fracción de eyección reducida, el ejercicio aeróbico por intervalos es más efectivo para mejorar el VO_2 pico; sin embargo, sugieren que todos los pacientes deben contar con una prueba de esfuerzo previo al comienzo del ejercicio y todas las sesiones de entrenamiento deben ser realizadas en un ambiente supervisado.

La revisión de Smart 2013 (878) describe los resultados de 10 metaanálisis y 4 ensayos clínicos de terapia física en pacientes con falla cardíaca con el objetivo de cuantificar la magnitud de la mejoría del VO_2 pico para diferentes prescripciones de entrenamiento físico. Concluyen que todas las prescripciones de ejercicio físico fueron benéficas, aunque la mejoría del VO_2 pico variaba con la modalidad; el ejercicio por intervalo de alta intensidad produjo el mayor aumento en el VO_2 máximo, seguido de manera descendente por ejercicios aeróbicos de intensidad moderada, estimulación eléctrica funcional, entrenamiento muscular inspiratorio, entrenamiento aeróbico y de resistencia combinada y el entrenamiento de resistencia aislados. El autor también menciona que el ejercicio de intervalo no es adecuado para todos los pacientes, especialmente la variedad de alta intensidad; sin embargo, esta forma de ejercicio debe ser adoptada para optimizar las adaptaciones VO_2 pico; sin embargo sugiere que las otras formas de entrenamiento tipo estimulación eléctrica funcional podrían ser beneficiosas para pacientes que no son capaces de realizar entrenamientos con intervalos de alta intensidad, especialmente para los pacientes gravemente enfermos.

Calidad de vida

Wisløff 2007 (879), reporta en un ensayo clínico de 27 participantes postinfarto con FE 29%, la puntuación global de MacNew para la calidad de vida en enfermedad cardiovascular aumentó para ambos grupos: después del ejercicio continuo (4.4±0.4 vs. 5.2±0.2, p=0.01) y después del ejercicio de intervalos (4.41±0.32 vs. 5.73±0.19, p=0.001). Diferencia entre grupos estadísticamente significativa a favor del ejercicio de intervalos (p=0.02). Ningún cambio se produjo en el grupo de control (4.49±0.24 vs. 4.48±0.36).

El ensayo clínico con asignación aleatoria (880) evalúa la calidad de vida en 23 pacientes usando el cuestionario "*Minnesota Living with Heart Failure* (MLWHF)". Las puntuaciones de calidad de vida en el grupo de intervalos, se mantuvo sin cambios estadísticamente significativos después de la práctica de ejercicio (p=0.11). En el grupo de ejercicio continuo, la puntuación total y la dimensión emocional mostraron mejoría después de la práctica de ejercicio (p=0.02). No hubo diferencias significativas entre grupos. Con la escala de Depresión cardíaca Hare-Davis se encontró que con ejercicio de intervalos, la puntuación mejoró (estadísticamente significativo). No hubo diferencias entre grupos después de las 16 semanas de entrenamiento. También se evaluó la calidad de vida con el cuestionario SF-36. En el grupo de ejercicio continuo, sólo la vitalidad mostró significativa mejoría a las 16 semanas. En el grupo de intervalo la dimensión emocional mostró una significativa mejora a las 16 semanas. No hubo significativas diferencias entre los grupos en ninguno de las 8 dimensiones.

Ejercicio aeróbico de intensidad leve comparado con intensidad moderada, vigorosa o alta

Metaanálisis de Ismail 2013 (881). El objetivo del estudio fue determinar si la intensidad del entrenamiento del ejercicio aeróbico produce diferentes efectos para la aptitud, adherencia, tasa de eventos, tasa de mortalidad y de hospitalización en paciente con falla cardíaca. Los estudios fueron incluidos si los pacientes presentaban falla cardíaca con FE <40%. Setenta y cuatro estudios fueron incluidos con 76 grupos de intervención distribuidos así; 9 (11.8%) eran de alta intensidad, 38 (50%) de intensidad vigorosa, 24 (31.6%) de intensidad moderada, y 5 (6.6%) de baja intensidad, para un total de 3.265 pacientes en el grupo de intervención y 2.612 en el grupo control. Evalúan la capacidad funcional de acuerdo a los tipos de intensidades comparados con el grupo control sin comparación entre cada tipo de intensidad. Los resultados demuestran mejoría del 23% con respecto al control en el consumo pico de oxígeno (VO_2 diferencia de medias 3.33 ml/kg/min IC 95% 0.53–6.13 ml) con entrenamiento de alta intensidad en comparación con el grupo de control; en cuanto a intensidad vigorosa 8% de cambio con respecto al control (diferencia de media 2.27 ml/kg/min IC 95%1.70–2.84 ml). En intensidad moderada la diferencia de medias fue de 2.17 ml/kg/min (IC 95% 1.34–2.99 ml) y en lo referente de baja intensidad la diferencia de medias fue apenas de 1.04 ml ml/kg/min (IC 95% de -2.50–4.57 ml), no siendo esta última estadísticamente significativa. Los autores del artículo concluyen que a mayor intensidad del ejercicio, mejor es la capacidad cardiorespiratoria.

Muertes y hospitalizaciones

No se presentó ni una sola muerte atribuible al ejercicio durante 123.479 pacientes/horas de ejercicio. *Alta intensidad*: No hubo diferencia significativa de la muerte o eventos cardíacos en estudios de alta intensidad. No hubo ingresos hospitalarios o muertes en ningún grupo de ejercicio de alta intensidad; 2 muertes en los grupos de control sin ejercicio.

Vigorosa intensidad: La hospitalización fue significativamente más baja en intensidad vigorosa (739 en el ejercicio frente a 771 para control p<0.05). El riesgo relativo de hospitalización fue de 14% menor

en intensidad vigorosa ejercicio versus grupos de control (RR 0.86 IC 95% 0.80–0.95, p=0.001). El desenlace compuesto de muerte u hospitalización para ejercicio vigoroso produjo un riesgo relativo de 0.86 (IC 95% 0.79–0.94 p=0.001). Cuando los datos del HF-ACTON fueron eliminados de los análisis, sólo la mortalidad se mantuvo estadísticamente significativa. 16 muertes en el grupo de ejercicio vigoroso y 23 muertes de control.

Moderada intensidad: No hubo muertes en grupos de entrenamiento y 3 muertes en los grupos de control. 1 evento cardíaco en grupos de ejercicio frente a 4 en grupos de control. No hubo diferencia significativa en los ingresos hospitalarios entre moderada intensidad del entrenamiento (39 vs. 37 ejercicio control).

Baja Intensidad: sin diferencias estadísticamente significativas en muerte (3 ejercicio vs. 2 controles), eventos cardíacos (1 en cada grupo), ni en ingresos hospitalarios (0 vs. 3 en el control).

Adherencia: Hubo una relación de retiro significativamente más baja en el entrenamiento de alta intensidad en comparación con los grupos de control. No se encontraron diferencias en los demás grupos.

Ejercicio aeróbico solo comparado con el ejercicio aeróbico combinado con ejercicios de fuerza
Capacidad Funcional

El metaanálisis de Smart (876) concluye que al compararse el ejercicio intermitente solo versus un ejercicio intermitente combinado con ejercicio de fuerza, el resultado fue a favor del ejercicio combinado (diferencia en la medias pico de VO_2 −1.10 ml/kg/min IC 95% −1.83–0.37).

La revisión de Smart del 2013 (882) reporta sólo dos estudios (883-884) que han comparado directamente el ejercicio aeróbico frente a modalidades de entrenamiento de resistencia. Al combinar estos dos estudios, no se encontraron diferencias en el pico de VO_2 (-0.02 mL/kg/min IC 95% -1.35–1.30).

Chueh-Lung y cols. (885). Metaanálisis para evaluar si el ejercicio de resistencia progresivo solo o acompañado de ejercicio aeróbico mejoraba la función cardíaca, la capacidad del ejercicio y la calidad de vida en los pacientes con falla cardíaca crónica estable. Fueron analizados 214 participantes de 8 estudios, con NYHA I-III y FE de aproximadamente 40%; el ejercicio realizado fue con resistencia moderada (50-75%) durante 2-6 meses; la mayoría de los programas de ejercicio consistían en 5-6 ejercicios para extremidades y tronco con 8-12 repeticiones por cada set, 3 veces por semana. Los ejercicios de resistencia fueron evaluados por el test de marcha de 6 minutos. Cuando evaluó el ejercicio aeróbico más el ejercicio de resistencia comparado con el ejercicio aeróbico solo, no se obtuvo una mejoría significativa de la FEVI (MD -0.5% IC 95% -4. 3–3.3), consumo pico de oxígeno (MD -0.7% IC 95% -2.3–1.0), ni en el cuestionario de calidad de vida de Minnesota (MD -0.9 IC 95% -5.4–3.7).

Bartlo 2007 (886). Revisión de estudios con ejercicios aeróbicos y de resistencia en pacientes con falla cardíaca, seleccionando 6 artículos. Las intervenciones analizadas fueron ejercicio aeróbico en banda, aeróbico en bicicleta o de resistencia. Los resultados encontrados mostraron que el ejercicio aeróbico tuvo una importancia clínica medida por "*The Philadelphia Panel study rating system*" (teniendo en cuenta esta clasificación se considera importancia clínica cuando la mejoría clínica es más del 15% y

según el tipo de estudio), en los desenlaces del VO_2 máximo, disnea, capacidad del trabajo y función ventricular izquierda. Por otra parte, los ejercicios de resistencia fueron importantes clínicamente para mejorar la función ventricular izquierda, niveles de lactato, estiramiento muscular y resistencia muscular.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Los estudios analizados fueron de baja y muy baja calidad. Ensayos clínicos sin evidencia de adecuado ocultamiento de la asignación aleatoria, pequeño tamaño de muestra, con alto riesgo de sesgos. Metaanálisis con riesgo de sesgos de publicación y alta heterogeneidad. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

No se describen diferencias en los efectos adversos tales como muerte, descompensación, hospitalización o disminución de la adherencia entre la realización de ejercicio continuo versus a intervalos, entre las diferentes intensidades del ejercicio aeróbico ni entre la realización de ejercicio aeróbico solo comparado con aeróbico más fuerza. La mayoría de estudios fueron realizados en centros hospitalarios, con realización de ejercicio de manera supervisada, con prueba cardiopulmonar inicial y con pacientes con falla cardíaca estable con clase funcional NYHA II y III.

No hubo diferencias significativas en muerte o eventos cardíacos en estudios de alta intensidad. No hubo ingresos hospitalarios o muertes en ningún grupo de ejercicio de alta intensidad; hubo 2 muertes en el grupo control sin ejercicio. No hubo diferencias significativas entre vigorosa intensidad y grupos de control para el retiro (110 en ejercicio versus 109 en el grupo control), la muerte (ejercicio vs. control 205 vs. 221, respectivamente, $p>0.05$), o eventos cardíacos (7 eventos de ejercicio frente a 5 de control, $p>0.05$).

Balance entre beneficios y daños

Con respecto a la dosificación del ejercicio aeróbico en falla cardíaca los estudios son consistentes en determinar que la intensidad del entrenamiento y su realización a intervalos tienen una relación directa con la mejoría de la capacidad funcional; sin evidencia de efectos adversos y sin disminuir la adherencia, pero para lograr esta seguridad su realización debe ser supervisada y en centros hospitalarios.

La realización de ejercicio aeróbico o de intervalos es fácil de implementar en los actuales programas hospitalarios de rehabilitación cardíaca, sin suponer nuevos aparatos de entrenamientos, sino utilizarlos de manera diferente en la prescripción y realización del entrenamiento cardiovascular, teniendo en cuenta adecuada estratificación del riesgo cardiovascular con el ejercicio.

Costo efectividad

Los estudios analizados no evaluaron directamente este desenlace, pero la realización de ejercicio aeróbico de alta intensidad y a intervalos genera una mayor capacidad funcional, lo que está relacionado con la disminución de las hospitalizaciones y de los costos derivados por ellas. Además de lo anterior las sesiones de ejercicio de alta intensidad y a intervalos son de menor duración que las convencionales y podrían tener mayor adherencia al programa de entrenamiento, lo que puede mejorar el balance costo/beneficio de estos programas.

47. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRC-CDI

¿En pacientes con falla cardíaca con dispositivos TRC, CDI y TRC-CDI (terapia de resincronización cardíaca, cardiodesfibrilador implantable) el ejercicio protocolizado comparado con el manejo estándar o no hacerlo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye las rehospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas a dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Recomendación	65. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRC-CDI
Fuerte a favor	Se recomienda realizar ejercicio supervisado para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con falla cardíaca estables con cardiodesfibrilador implantable y/o terapia de resincronización cardíaca, sin que esto aumente el riesgo de descargas, mortalidad o de eventos adversos.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ para mejoría de capacidad funcional y calidad de vida
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○ para seguridad del ejercicio en pacientes con TRC y CDI

Introducción

La realización de ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable ha demostrado disminuir las hospitalizaciones, mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional en pacientes con falla cardíaca, el subgrupo de pacientes con TRC y CDI fue incluido en los estudios que soportaron esta recomendación, sin embargo se tienen dudas con respecto a la seguridad del ejercicio en este tipo de pacientes y la posibilidad de complicaciones especificas tales como la presencia de descargas Inadecuadas.

El objetivo de esta pregunta es tratar de corroborar la eficacia del ejercicio en este tipo de pacientes sin generar complicaciones adicionales.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recupero 34 revisiones sistemáticas y 186 experimentos clínicos y la búsqueda manual 5 experimentos clínicos. Dos guías de práctica clínica tenían que ver con la pregunta. En total se analizaron 220 resúmenes de los cuales se seleccionaron 11 estudios que se revisaron de manera completa, 5 estudios se seleccionaron para el análisis final con GRADE. La causa de la exclusión en 219 estudios fue porque no tenían relación con la pregunta y 6 estudios por mejor evidencia disponible. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Guías de práctica clínica

Se encontraron dos guías relacionadas con la pregunta; la guía canadiense de la sociedad de falla cardíaca del 2013 y el consenso de la asociación europea de prevención y rehabilitación cardiovascular y la asociación europea de falla cardíaca.

La guía canadiense determina que el ejercicio es seguro en pacientes con CDI y no está relacionado con un incremento del riesgo. Recomiendan que la máxima frecuencia cardíaca de entrenamiento deba estar 20 latidos por debajo de la frecuencia de descarga del CDI.

El Consenso Europeo menciona que la literatura disponible en ejercicio con CDI y TRC es limitada, pero que muchos centros ofrecen programas de rehabilitación cardíaca para estos pacientes con seguridad. Recomiendan realizar una prueba de esfuerzo previa al inicio del programa.

Estudios

Para la descripción de la evidencia se seleccionaron 6 estudios sobre Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC) – Cardiodesfibrilador Implantable (CDI) y ejercicio.

El artículo Isaksen y cols. (887) publicado en Noruega en 2012, propone que los datos sobre seguridad y eficacia del ejercicio en pacientes con CDI son escasos, mencionando que los choques provenientes del CDI producen disminución en la calidad de vida y aumentan la mortalidad, sin embargo está relación no está bien documentada. Los objetivos fueron evaluar el riesgo de arritmia durante el ejercicio (seguridad y viabilidad), determinar la capacidad aeróbica y el impacto en el bienestar psicosocial en pacientes con CDI. De los estudios incluidos en esta revisión sistemática fueron seleccionados 9 estudios entre 2001 y 2009, 7 prospectivos y 2 retrospectivos, siendo incluidos 1.889 pacientes, de los cuales 834 pacientes con CDI habían realizado ejercicio, con una duración promedio de 9.6 semanas; fueron reportados 10 eventos relacionados con CDI (relacionados con el ejercicio), 7 de los cuales fueron descargas (2 de los 7 fueron inapropiados). Se registraron 182 eventos entre las sesiones de ejercicio (no relacionados con el ejercicio), incluidos 166 descargas. En 3 de los estudios (2 con asignación aleatoria) mostraron que el grupo control (pacientes sedentarios) fueron más propensos a las descargas del CDI comparado con los pacientes con CDI que realizaban ejercicio.

Todos los estudios realizaron diferentes tipos de ejercicio aeróbico incluyendo caminata, bicicleta o caminadora; en todos los estudios los pacientes con CDI que realizaban ejercicio mejoraban la capacidad aeróbica. La calidad de vida, medida por *Minnesota Living With Heart Failure* (MLWHF) y bienestar psicosocial, encontraron 2 estudios, el primero de ellos reportó mejoría inmediata en la depresión y ansiedad tras CDI, el otro de los estudios no encontró diferencias. Los autores del estudio refieren que, debido a la heterogeneidad, los estudios no pudieron ser agrupados para realizar un metaanálisis. Se concluye que, el ejercicio en pacientes con CDI parece ser seguro y no estar asociado con incremento en el riesgo de descargas, mejorando la capacidad aeróbica en los pacientes, sin embargo, lo efectos en la ansiedad, depresión y calidad de vida siguen en debate.

El segundo de los estudios de Piccini y cols. (888) de 2013, tenía como hipótesis que el ejercicio como terapia en pacientes con falla cardíaca no estaba asociado con un incremento de las descargas del CDI (cardiodesfibrilador automático implantable). Utilizado el HF-Action (*Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing*), se asignaron en forma aleatoria 2.331 pacientes ambulatorios con falla cardíaca y FE ≤35%, a un grupo de ejercicio o a un grupo cuidado usual (control); usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la relación entre ejercicio y descargas de CDI. Fueron seleccionados 1.053 pacientes (546 ejercicio y 507 cuidado usual) que tenían CDI o marcapasos; tenían una mediana de edad 61 años, FE 24% con una mediana de 2.2 años de seguimiento. El ejercicio como intervención constaba de 36 sesiones de ejercicio supervisado (caminata, caminadora o bicicleta con ciclo ergómetro) con frecuencia cardíaca 60%-70% de la capacidad máxima 3 veces por semana, seguida de 5 sesiones de ejercicio en casa. Se realizó un seguimiento cada 3 meses por los primeros 2 años y luego anualmente por 4 años o al final del estudio. Los resultados mostraron que el 20% de los pacientes de ejercicio tenían 1 descarga versus 22% de los pacientes del grupo de control. Se encontró historia de taquicardia ventricular sostenida/

fibrilación (HR 1.93 IC 95% 1.47–2.54), fibrilación atrial/Flutter previo (HR 1.63 IC 95% 1.22–2.18), disincronía inducida por ejercicio (HR 1.67 IC 95% 1.23–2.26), reducción de la presión arterial diastólica (HR de 5-mm Hg reducida <60 1.35 IC 95% 1.12–1.61) y un aumento del riesgo de descargas en raza no blanca (HR 1.50 IC 95% 1.13–2.00). En cuanto al ejercicio no estuvo asociado con la ocurrencia de descargas (HR 0.90 IC 95% 0.69–1.18). La presencia de CDI no estuvo asociado con muerte u hospitalización (HR 0.99 IC 95% 0.86–1.14). Los autores concluyen que no hay evidencia de un incremento de las descargas en pacientes con falla cardíaca y FE reducida sometidos a ejercicio y como terapia no debe ser contraindicada en pacientes con CDI.

En otro ensayo clínico aleatorizado de Patwala y cols. (889) publicado en el 2009, se evaluaron los beneficios del ejercicio después de la terapia de resincronización cardíaca (TRC), mejorando la capacidad de ejercicio, los síntomas y la calidad de vida. Los investigadores proponen que la TRC mejora el gasto cardíaco y la capacidad de ejercicio, pero no el rendimiento del músculo esquelético, la hipótesis propuesta es que la práctica de ejercicio sumado a la TRC llevaría a mejoras adicionales en el VO2 pico y en el rendimiento muscular. Fueron incluidos 50 pacientes con falla cardíaca NYHA III-IV que recibían terapia médica óptima clínicamente estable por más de 1 mes. A todos los pacientes se les realizó una prueba de ejercicio cardiovascular, ecocardiograma transtorácico, calidad de vida evaluada con *Minnesota Living With Heart Failure* (MLWHF) y medición del torque músculo esquelético pico durante la extensión en miembros inferiores; estas evaluaciones se realizaron previo a la TRC, 3 y 6 meses después de la intervención. Los pacientes fueron aleatorizados a los 3 meses mediante uso de sobre sellado al grupo de ejercicio (25 pacientes) o grupo de control (25 pacientes). El grupo de ejercicio realizó un programa al 80%-85% y 90% de la frecuencia cardíaca máxima consistente en 3 sesiones semanales de 30 minutos (10 minutos caminadora, 10 minutos bicicleta y 10 minutos caminadora) por 3 meses; se utilizaron pruebas t pareadas para mirar la diferencia entre los grupos. Los resultados mostraron que 3 meses después de la TRC hubo mejoría en el VO_2 pico pasando de 16.12+-3.44 mls/min/kg a 18.41±3.56 mls/min/kg ($p<0.001$); en cuanto a clase funcional se cambió de III a II ($p<0.001$), hubo mejoría en las variables hemodinámicas en especial FE 23.7±8.7 a 32.4±6.2 ($p<0.05$) con mejoría significativa en el grupo del ejercicio comparado con el grupo control; en cuanto a calidad de vida hubo un cambio en el MLWHF de 61.8±17.7 a 31.8±19.5 tras 3 meses y para torque músculo esquelético pico derecho 135.0±50.3 vs. 144.8±57.6 ($p<0.009$); izquierdo 135.0+-50.4 vs. 143.6±53.1 ($p<0.004$). Los autores concluyen que el ejercicio proporciona mejoras adicionales en la capacidad de ejercicio, las medidas hemodinámicas y la calidad de vida a las dadas por parte de la TRC. El estudio clínico aleatorizado de Conraads y cols. (891) realizado en Bélgica y publicado en el 2007, diseñado para evaluar el efecto del entrenamiento de resistencia por 4 meses, sobre la capacidad de ejercicio adicionada a la TRC en pacientes con falla cardíaca (disfunción sistólica) y disincronía (bloqueo de rama izquierda). Incluyó 17 pacientes (8 hombres) derivados a TRC, edad promedio de 59 años con tratamiento farmacológico estable >1 mes; tras la TRC fueron aleatorizados a dos grupos, terapia farmacológica con entrenamiento de resistencia (8 pacientes) o terapia farmacológica sin entrenamiento (9 pacientes), siendo comparados con dos grupos control con falla cardíaca pareados (9 pacientes con entrenamiento y cuidado estándar, y 10 pacientes con cuidado estándar). Los desenlaces evaluados previos a la TRC y tras 5 meses fueron la tolerancia al ejercicio con test de ejercicio cardiopulmonar, remodelamiento ventricular izquierda por ecocardiografía, calidad de vida con Minnesota Living With Heart Failure - MLWHF y el péptido natriurético cerebral NT en sangre. El entrenamiento de ejercicio consistía en 3 sesiones de entrenamiento semanal, 1 hora de duración (5 minutos calentamiento, seguido de bicicleta o caminata y 5 minutos de enfriamiento) a 90% de la frecuencia cardíaca máxima. Los resultados mostraron que el consumo de oxígeno (VO_2 pico), sobrecarga máxima (Wattmax),

poder circulatorio, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, disincronía y calidad de vida mejoró en ambos grupos, sin embargo el aumento del VO_2 pico incrementó 5.5 ml/kg/min (+40% contra +16%, p=0.005), Wattmax (+43% contra +13% p=0.0005), y poder circulatorio (+74% contra +32% p=0.01) fueron significativamente mayor en el grupo de entrenamiento de resistencia comparado con pacientes con TRC sin entrenamiento; tras la comparación de los 4 grupos de pacientes confirmaron el efecto acumulativo de la TRC sumada al entrenamiento de resistencia. Los autores del artículo concluyen que el entrenamiento de resistencia en pacientes con falla cardíaca posterior a TRC es seguro y proporciona un beneficio acumulativo en términos de capacidad del ejercicio, por lo cual debe ser prescrito.

El estudio clínico aleatorio del grupo de Belardinelli (892) publicado en el 2006 en USA, tenía como objetivo determinar el efecto de un programa de entrenamiento moderado sobre la capacidad funcional, la calidad de vida y la necesidad de readmisión hospitalaria en un grupo de pacientes con falla cardíaca crónica NYHA II-III con CDI y TRC; y evaluar si el ejercicio es seguro y reduce las admisiones hospitalarias durante el periodo de entrenamiento y seguimiento; por otro lado querían evaluar si los pacientes con TRC tenían una respuesta diferente al ejercicio comparado con pacientes sin TRC. Incluyó 52 hombres (edad media 55±10 años, con FE 31±7%) NYHA II (29 pacientes) y NYHA III (23 pacientes) por cardiomiopatía isquémica quienes tenían CDI al menos por 3 meses con o sin TRC. Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos, el grupo T (30 pacientes, 15 CDI, 15 CDI +TRC) en un programa de ejercicio supervisado a 60% del consumo pico de oxígeno 3 veces por semana por 8 semanas y el grupo C (22 pacientes, 12 CDI, 10 CDI +TRC) sedentario. Las sesiones de ejercicio duraban 1 hora, con 15 minutos de estiramiento y 40 minutos de bicicleta con cicloergómetro y 5 minutos de recuperación. Se realizó un seguimiento de 24±6 meses y terminaba si se presentaba cualquier desenlace como muerte, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y descompensación aguda cardíaca que requiriera hospitalización. Los desenlaces evaluados fueron el VO_2 pico, función vasomotora de la arteria braquial, ecocardiografía y calidad de vida medido por *Minnesota Living With Heart Failure* (MLWHF). A las 8 semanas solo los pacientes en el grupo de ejercicio habían mejorado el consumo pico de oxígeno Grupo T 18.9±2.7 comparado con grupo C 16.1±2.2 ($p<0.01$); mejoría en cuanto a dilatación de la arteria braquial dependiente del endotelio ($p<0.001$ comparado con C); con respecto a la ecocardiografía los pacientes con CDI sumado TRC tenían reducción significativa del volumen al final de la sístole en el ventrículo izquierdo con un incremento en la fracción de eyección, comparado con CDI sin TRC; y en cuanto a la calidad de vida mejoró significativamente en pacientes con CDI sumado a TRC (54±18 a 40±20; $p<0.0001$ comparado con C y <0.02 comparado con CDI). Entre el grupo de ejercicio, aquellos con TRC tuvo mejoría en el VO_2 pico y la calidad de vida. Los subgrupos de ejercicio con CDI o CDI sumado TRC no tuvieron efectos adversos, de otro lado 8 controles sedentarios que contaban con CDI o CDI sumado TRC habían tenido taquicardia ventricular sostenida que requirieron readmisión hospitalaria; la readmisión hospitalaria fue baja en pacientes entrenados sin diferencias entre CDI y CDI sumado a TRC, sugiriendo una reducción de los costos. La mejoría en el VO_2 pico estuvo relacionada con la mejoría de la dilatación dependiente del endotelio (r 0.65). Los autores concluyen que el ejercicio moderado es seguro y mejora la capacidad funcional, vasodilatación dependiente del endotelio y la calidad de vida en pacientes con falla cardíaca NYHA II–III después de la implantación del CDI, específicamente cuando se ha realizado TRC. Estos efectos están asociados con mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

El estudio clínico aleatorio prospectivo de Fitchet y cols. (894) publicado en el 2003 en Inglaterra, diseñado en pacientes que habían sido sometidos a la implantación del CDI para investigar la influencia

de un programa de rehabilitación integral (PRI) de 12 semanas sobre la capacidad de ejercicio y el funcionamiento psicosocial; los 3 componentes del PRI era ejercicio (prescripción individualizada de ejercicio aeróbico), educación y apoyo psicológico (intervención cognitivo conductual) 2 veces a la semana de 2 horas de duración. En el diseño fueron incluidos 16 pacientes con CDI (14 hombres, edad media 58±12 años, FE 38%±11) siendo asignados en forma aleatoria para asistir a un programa de rehabilitación integral (Grupo A) o recibir atención usual (Grupo B) por 12 semanas, luego cambiaban al régimen alternativo durante otras 12 semanas (A por B). La capacidad de ejercicio fue evaluada mediante prueba de esfuerzo (protocolo de Katus) al inicio del estudio, después de la atención habitual, después del PRI y 12 semanas después de PRI para evaluar los efectos del mantenimiento. Las escalas de ansiedad y depresión fueron evaluadas en cada etapa. Los desenlaces evaluados fueron físicos (tiempo de la prueba de ejercicio), cardíacos (frecuencia de arritmias ventriculares) y psicosociales (*Hospital Anxiety and Depression Scale* - HADS). Todos los datos fueron evaluados con un análisis de varianza ANOVA. Los resultados mostraron tras la evaluación repetida por ANOVA de los 11 pacientes que completaron la prueba de ejercicio, que el tiempo (min/seg) incrementó 16% desde una línea de base media de 9.55 (2.33) a 11.11 (2:17) con una asistencia al PRI (IC 95% 0.34–1.58, p=0.001); esta mejoría fue mantenida 12 semanas después terminado el PRI 11.20 (2.17) (p=1.00). Los puntajes HAD para la ansiedad disminuyó durante el PRI de la basal de 13.4 (3.6) a 8.1 (3.6) (IC 95% 3.5–7.0, p<0.001) y fue mantenido en 6.1 (4.5) (p=0.60) 12 semanas después de terminado el PRI; en cuanto a la depresión el valor basal fue de 9.9 (3.4) esto se redujo a 6.7 (2.9) durante el PRI (IC 95% 01.09 - 04.04, p=0.002) y fue mantenido en 5.5 (3.9) (p=0.75) tras 12 semanas después del PRI. No hubo arritmias ventriculares o descargas del CDI durante el componente de ejercicio del PRI. El número total de arritmias ventriculares y descargas del CDI fue similar 12 semanas antes, durante y 12 semanas después del PRI. En las conclusiones los autores proponen que los PRI con régimen de ejercicio, educación y el apoyo psicológico, parecen ser seguros para los pacientes con CDI, mejorando la capacidad de ejercicio y reduciendo los niveles de estrés psicológico, sin embargo se recomienda un estudio multicéntrico para confirmar estos hallazgos.

Por último analizamos los 3 artículos realizados por el grupo de Berg y cols. (895-897), quiénes utilizaron la misma cohorte de pacientes.

COPE-ICD: A randomised clinical trial studying the effects and meaning of a comprehensive rehabilitation programme for ICD recipients -design, intervention and population (895) de 2011, realizado en Dinamarca entre los años 2007 y 2009. Los autores refieren que el uso de CDI se ha asociado a un aumento de la ansiedad por el miedo de descargas, por lo cual tienden a evitar situaciones o lugares que asocien a las descargas eléctricas. La hipótesis de los investigadores es que el programa COPE-ICD (*Copenhagen Outpatient ProgrammE - Implantable cardioverter defibrillator*) aumenta la calidad de vida, reduce la conducta evitativa y la disfunción sexual, aumenta la capacidad de ejercicio, reducirá el número de arritmias que demanden tratamiento, reducirá la mortalidad y la rehospitalización aguda, reduciendo la ausencia laboral, siendo costo-efectivo. Para corroborar esta hipótesis aplicó un método experimental incrustado para incluir estudios tanto cuantitativos (estudios clínicos aleatorios) como cualitativos (entrevistas). Se realizó un estudio clínico con distribución aleatoria por bloques de cuatro 1:1, con estratificación por sexo y por fracción de eyección mayor o menor de 35%; ingresaron 196 pacientes al grupo control o al grupo de intervención, consistente en un componente psicosocial de 1 año de duración realizado por 2 enfermeras (1 vez por mes los primeros 6 meses, luego cada 2 meses hasta cumplir el año) y un componente de ejercicio individualizado con énfasis en fuerza y resistencia realizado por 2 fisioterapeutas (comenzaba 3 meses tras la implantación, 2 veces por semana por 12

semanas, con intensidad de 50%-80% de la frecuencia cardíaca máxima). Los desenlaces evaluados fueron el cuestionario SF-36, consumo pico de oxígeno, test de marcha de 6 minutos (6MWT), cuestionarios (ICD-shock, ritmo antitaquicardia, calidad de vida medido por QLI-C *Qualitiy of LIfe Index-cardiac* versión), registro de interrogantes de la CIE y el efecto de los programas fueron evaluados. En cuanto a los grupos la mayoría fueron hombres 79%, con edad media de 58 años (20-85), NYHA II (44%); la mayoría de las indicaciones de los CDI fue para prevención primaria (66%). Los resultados mostraron que el SF-36 en su componente físico (PCS) fue de 42.6 y el componente mental (MCS) fue de 47.1; el puntaje de calidad de vida fue de 26.4 total. En cuanto a la capacidad de caminar media (6MWT) fue de 417 mt. Los autores concluyen que un programa de rehabilitación integral mejora la calidad de vida y la función física.

Comprehensive cardiac rehabilitation improves outcome for patients with implantable cardioverter defibrillator. Findings from the COPE-ICD randomized clinical trial (896) del grupo de Berg, compara el programa de rehabilitación integral con cuidado usual. En los resultados describen la mejoría del consumo de oxígeno 23.0 ml/min/kg (IC 95% 20.9–22.7) comparado con 20.8 ml/min/kg (IC 95% 18.9 22.7 ml/min/kg) en el grupo control (p=0.004). Igualmente hubo una mejoría en el estado de salud medido por SF-36 media 62.8 (IC 95% 58.1–67.5) comparado con 64.4 (IC 95% 59.6–69.2); a los 6 meses 66.7 (IC 95% 61.5–72.0) comparado con 61.9 (IC 95% 56.1–67.7); a los 12 meses 63.5 (IC 95% 57.7–69.3) comparado con 62.1 (IC 95% 56.2–68.0); de acuerdo con los análisis se encontró una diferencia significativa a favor del grupo de tratamiento. En cuanto al número de descargas el grupo de intervención tuvo 0.20 (IC 95% 0.02–0.38) comparado con 0.43 (IC 95% 0.03–0.84, p=0.76), sin diferencias significativas entre los grupos.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La mayoría de los estudios tuvieron calidad de la evidencia muy baja por riesgos de sesgo e imprecisión para los desenlaces de capacidad funcional y calidad de vida; con calidad de evidencia moderada con respecto a la seguridad del ejercicio en pacientes con TRC o CDI. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

La realización de ejercicio en pacientes con falla cardíaca y uso de TRC o CDI no ha demostrado descargas inadecuadas ni eventos adversos siempre y cuando se sigan las recomendaciones de seguridad: realizar prueba funcional previa para determinar la frecuencia cardíaca máxima, ajustar la frecuencia de activación del programa antitaquiarritmia 20 latidos por encima de la frecuencia cardíaca máxima y el de la descarga del CDI 30 latidos por encima de esta frecuencia.

Balance entre beneficios y daños

Como describe la recomendación de la pregunta sobre efectividad y seguridad del ejercicio en falla cardíaca, la realización del ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estable con fracción de eyección disminuida y clase funcional NYHA II a III disminuye el riesgo de hospitalizaciones por falla cardíaca con mejoría en la calidad de vida y capacidad funcional. El subgrupo de pacientes con CDI y TRC está incluido en esta recomendación y cumpliendo las normas de seguridad no se aumentan los eventos adversos ni las complicaciones.

Costo efectividad

El único estudio que realiza análisis de los costos es "*Implantable cardioverter defibrillator specific Rehabilitation improves health cost outcomes: findings from the COPE-ICD randomized controlled trial*" (897); publicado en el 2015. Utilizando como referencia la misma población estudiada en el COPE-ICD reportaron que no se encontraron diferencias significativas en mortalidad (19.2% en grupo de rehabilitación y 12.4% en el grupo control p=0.19) y sin diferencias en el tiempo de muerte (p=0.19). En cuanto a la primera admisión hospitalaria 39.8% tenía una hospitalización dentro de 1 año y 67.9% dentro de los 3 años; no hubo diferencia significativa entre los grupos en el número de pacientes con la primera admisión (70 vs. 63 pacientes con p=0.35), en el número de admisiones (grupo rehabilitación 2.6 vs. control 3.2 p=0.42) ni en la estancia hospitalaria (grupo rehabilitación 14.3 vs. control 13.2 p=0.19). En este artículo también realizan un análisis de costo y refieren que el costo de la rehabilitación era 335 USD/276 euros por paciente inscrito en el programa de rehabilitación integral. En cuanto al costo total atribuible a la rehabilitación después de los 3 años fue -6.789 USD/-5.593 euros en favor de la rehabilitación. Los autores concluyen que no hay beneficios a largo plazo para el programa de rehabilitación, sin embargo, el programa de rehabilitación resulta en una reducción en el costo atribuible directo.

48. Ejercicio supervisado vs. Ejercicio en casa

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio supervisado vs. el ejercicio en casa mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas a dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Recomendación	66. Ejercicio en casa
Débil a favor	Se sugiere realizar ejercicio en casa en pacientes con falla cardíaca, para mejorar la capacidad funcional, cuando no tengan posibilidad de asistir a un centro de ejercicio supervisado.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○
Punto de buena práctica	El programa en casa incluye estratificación inicial del riesgo con el ejercicio, prescripción personal y seguimiento periódico telefónico o personal.

Introducción

Los programas de ejercicio de rehabilitación cardíaca en los pacientes con falla cardíaca pueden realizarse de manera supervisada en centros hospitalarios o de manera ambulatoria con indicaciones dadas por educación personal o audiovisual. La mayoría de programas de ejercicio y estudios de investigación en rehabilitación cardíaca se realizan históricamente, de manera supervisada asistiendo a un hospital o centro de rehabilitación; con el supuesto de una mayor seguridad y adherencia. Sin embargo la realización de estos programas dificulta la accesibilidad y aumenta los costos por lo que se han creado programas de ejercicio en casa, en los cuales el paciente es instruido de manera personal

o por educación audiovisual (material escrito, videos,) con seguimiento telefónico o por internet para garantizar la adherencia y detectar signos de alarma con el ejercicio.

A pesar de lo anterior no existe claridad en la efectividad, adherencia y seguridad de la realización de ejercicio en casa en los pacientes con falla cardíaca y por ello se realizó esta pregunta.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recupero 333 revisiones sistemáticas y 321 experimentos clínicos. Una guía de práctica clínica tenía que ver con la pregunta. En total se analizaron 355 resúmenes de los cuales se seleccionaron 6 estudios que se revisaron de manera completa, de ellos se escogieron 3 estudios para el análisis final con GRADE. La causa de la exclusión en 352 estudios fue porque no tenían relación con la pregunta. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Guías de práctica clínica

La única guía que hace referencia a esta pregunta es la Canadiense del 2013 (899) que recomienda que todos los pacientes con falla cardíaca, NYHA I a III ingresen a un programa *supervisado* de ejercicio para mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

Estudios

Para responder la pregunta fueron seleccionados 4 estudios que comparan la realización de ejercicio en casa con el supervisado. Dos de estos estudios son realizados por el grupo de Cowie y cols. en Escocia (900-901), en el mismo grupo de pacientes pero con tiempos de seguimiento y desenlaces diferentes.

El estudio de Cowie y cols. (900) de 2012, con el objetivo demostrar como el ejercicio realizado a nivel hospitalario comparado con el ejercicio en casa mejoraba la capacidad del ejercicio y la calidad de vida. Incluyó 60 pacientes con falla cardíaca estable (por un mes), a quienes se les optimizó el tratamiento farmacológico, se les midió la capacidad del ejercicio y la calidad de vida basal; fueron aleatorizados e ingresados a programas de entrenamiento hospitalario o en casa con una duración de 8 semanas y se compararon con un grupo de control sin programa de entrenamiento. El programa de ejercicio fue similar en los dos grupos y la única diferencia era donde los realizaban. Los parámetros de realización de ejercicio fueron: frecuencia dos veces por semana por 8 semanas (total 16 sesiones), intensidad entre el 40% al 60% de la frecuencia cardíaca de reserva y con escala de percepción de ejercicio de Borg entre 12 a 13. El monitoreo de la presión arterial se realizó con un pulsometro. La sesión fue de una hora de duración (15 minutos de calentamiento seguidos por 30 minutos de actividad aeróbica y luego 15 minutos de enfriamiento). Los 30 minutos de actividad aeróbica, a manera de circuito, incluyeron caminata y ejercicios calisténicos. El grupo supervisado asistió a la sesión de ejercicio en el centro de rehabilitación dirigida por una fisioterapeuta y la instrucción del grupo casero se dio con un DVD y una cartilla con seguimiento telefónico por una fisioterapeuta cada dos semanas.

Los desenlaces fueron medidos con la prueba de caminata incremental de *Shuttle Walk Test*, el cuestionario de calidad de vida de Minnesotta (MHLFQ) componente físico y emocional; el SF-36, en

el componente físico y mental. En los resultados a pesar de la aleatorización el grupo de ejercicio en hospital tuvo en promedio 10 años más que los otros dos grupos.

Con respecto a los resultados el grupo supervisado tuvo una adherencia del 86% y la del grupo en casa del 77% con complicaciones similares entre los dos grupos (8% del total los pacientes presentaron descompensación de la falla cardíaca, 2 en el grupo hospitalario, 2 en el grupo en casa y 1 en el grupo control).

Los resultados mostraron una mejoría en la capacidad del ejercicio en ambos grupos hospitalario (+71m p=0.01) y en casa (+44m p=0.02) después de 8 semanas, siendo estadísticamente significativos comparado con el grupo control (p=0.01 hospitalario y p=0.03 casa), pero sin diferencia estadística entre los dos grupos de ejercicio al final del programa (p=0.47). No se encontraron diferencias significativas en el MHLFQ ni en el SF-36 (Componente físico); sin embargo el componente mental SF-36 fue mejor en el grupo hospitalario comparado con el grupo en casa (p=0.04). Los autores concluyen que los programas de entrenamiento hospitalario y en casa mejoran la capacidad del ejercicio y mejoría del componente mental del SF 36 en el grupo hospitalario.

El anterior estudio de Cowie de 2011 (901) realizado en el mismo grupo de pacientes aplicó un análisis podométrico a los 60 pacientes de los tres subgrupos a las 8 semanas para determinar los efectos a corto plazo y análisis podométrico en 10 pacientes del grupo hospitalario y 10 pacientes del grupo en casa a los 6 meses para observar los efectos a largo plazo. Se evaluaron los patrones de la marcha y se clasificaron en grupos “extra-largo” (>500 pasos), “largo” (100-499 pasos), “moderados” (20-99 pasos) y “Marcha corta” (<20 pasos). En el corto plazo los resultados mostraron que el entrenamiento hospitalario mejora los pasos en la categoría extralargos y largos dentro del mismo grupo; con respecto al inicio y final (p=0.004 y p=0.001, respectivamente), pero sin ninguna diferencia en todas las variables podométricas entre los dos grupos de ejercicio. En el largo plazo, a los 6 meses la única diferencia en las variables podométricas fue un mayor tiempo en horas en la posición de pie en el grupo en casa con respecto al inicio y final de dicho grupo pero sin diferencia entre los grupos en casa y hospitalarios. El estudio clínico con asignación aleatoria de Karapolat y cols. (903) de 2009 en Turquía, incluyó 74 pacientes distribuidos en grupo de entrenamiento hospitalario o en casa; evaluados antes y después de un programa de rehabilitación de 8 semanas, la capacidad funcional (consumo de oxígeno pVO_2 y test de marcha de 6 minutos) calidad de vida (SF-36) y síntomas psicológicos (*Beck Depresion Inventory y State-Trait Anxiety Inventory*) y parámetros hemodinámicos. El programa de ejercicio hospitalario duró 8 semanas con asistencia al centro de rehabilitación 3 veces a la semana con duración de la sesión entre 45 a 60 minutos incluyendo ejercicios de flexibilidad y calentamiento, aeróbico (en banda) con intensidades entre el 60% al 70% de la frecuencia cardíaca de reserva y entre 11 a 15 en la escala de Borg y al final etapa de enfriamiento y ejercicios respiratorios. El monitoreo de la frecuencia cardíaca se realizó con pulsometría.

En el programa de ejercicio en casa los pacientes recibieron instrucción personal por una fisioterapeuta con la recomendación de ejercicio 3 veces a la semana con duración entre 45 a 60 minutos similar al grupo hospitalario, la parte aeróbica se realizó con programa de caminata y con monitoreo por pulsometría y podometría, con seguimiento telefónico semanal por parte de la fisioterapeuta. A los pacientes se les entregó, además, material escrito del programa de marcha con planilla de registro de la actividad que era monitorizado durante la llamada telefónica semanal.

Los resultados mostraron que ambos programas de ejercicio mejoran el VO_2 pico, la caminata de 6 minutos, el SF-36, BDI y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sin mostrar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, sin presencia de eventos adversos en cada uno de esos grupos y con porcentajes de adherencia del 90% para el grupo hospitalario y del 87.5% en el grupo de ejercicio en casa.

Un estudio de Turquía de Daskapan y cols. (903) de 2005 incluyo 22 pacientes con falla cardíaca crónica estable, asignados de manera aleatoria a los grupos de ejercicio hospitalario o en casa (11 pacientes en cada grupo); a cada uno de los sujetos se les realizó prueba de esfuerzo para evaluar la frecuencia cardíaca máxima y se definió una carga de ejercicio equivalente al 60%. Todos los pacientes recibieron un programa de entrenamiento de 3 sesiones por semana por 3 meses y se les realizó una prueba de esfuerzo nuevamente. Ambos grupos realizaron la misma metodología en la sesión de entrenamiento con 5 minutos de calentamiento, 30 minutos de actividad aeróbica (banda para el grupo hospitalario y programa de caminata para el grupo en casa) y 5 minutos de enfriamiento. El grupo en casa recibió una sesión inicial de entrenamiento y educación en medición del pulso y realización de la actividad con Borg entre 11 a 15; con seguimiento telefónico semanal.

Los resultados mostraron que la duración del ejercicio pico incrementó significativamente en los grupos de ejercicio hospitalario y ejercicio en casa ($p<0.05$); en cuanto al grupo hospitalario hubo una notable mejoría en el pico VO_2 con ejercicio supervisado, sin embargo en el grupo de ejercicio en casa no tuvo cambio significativo en el VO_2 pico. Los autores concluyen que el ejercicio mejora la capacidad del ejercicio, siendo los programas formulados de acuerdo a la capacidad funcional de cada paciente; adicionalmente concluyen que el ejercicio en casa puede ser una alternativa para los pacientes que no deseen participar en un programa supervisado.

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se consideró muy baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión como se puede observar en las tablas. *Ver anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

Los estudios describen que los efectos adversos presentados no fueron serios, tomando como referencia el desenlace de mortalidad. Los estudios de Cowie (900-901) describen pérdidas en el seguimiento donde 5 pacientes (8%) se retiraron por empeoramiento de la falla cardíaca, 4 pacientes (6%) por empeoramiento de las comorbilidades (no se explica), 3 pacientes (5%) cambiaron de residencia y 2 pacientes (3%) se desconoce el motivo. El estudio de Karapolat (902) reporta pérdidas de 5 pacientes en el grupo de ejercicio hospitalario, 2 por dificultades con el desplazamiento al hospital, 2 rehusaron a continuar participando después de 4 semanas (no se describen motivos) y 1 requirió cambio en el tratamiento. Por otra parte en el grupo de ejercicio en casa hubo 1 pérdida debida a pérdida de interés. No se reportaron otros efectos adversos importantes.

En el último de los estudios de Daskapan (903) describe 7 pérdidas tras la aleatorización, 4 pacientes por condiciones de salud (no especifican motivo) y 3 pacientes por razones personales. En conclusión este tipo de intervención no parece presentar efectos adversos graves para la salud, por lo cual no se contraindica su uso.

Balance entre beneficios y daños

A pesar de que establecer un programa domiciliario es más sencillo que un programa supervisado, en nuestro medio, al no existir en el manual único de procedimientos las actividades de seguimiento domiciliario (telefónico, internet, etc.), su implementación no es fácil. En condiciones de dificultades de acceso, los pacientes muestran aceptación y disposición para su realización.

La experiencia de expertos sugiere que en estas condiciones el programa en casa tiene más beneficio que el cuidado usual.

Costo efectividad

No hay disponible estudios de costos que comparen la realización de ambas intervenciones, a largo plazo, como no se sabe cómo impacte en los desenlaces de mortalidad y hospitalización, es incierto definir la relación costo beneficio.

49. Programa de rehabilitación cardíaca de ejercicio vs. Programa Integral

¿En pacientes con falla cardíaca un programa de rehabilitación cardíaca basado en el ejercicio comparado con un programa integral (educación, intervención psicológica y cuidados ergonómicos) mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas a dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Recomendación	67. Programa Integral
Fuerte a favor	Se sugiere en pacientes con falla cardíaca realizar ejercicio como parte de un programa integral en lugar de solo ejercicio cuando haya la posibilidad de contar con apoyo integral (educación e intervenciones psicosociales) para mejora calidad de vida y hospitalizaciones.
	Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

Introducción

Los programas integrales de rehabilitación cardíaca involucran educación, apoyo psicológico e indicaciones de reintegro funcional y social. Estas actividades son realizadas por los integrantes del programa multidisciplinario ya sea médico, psicólogo, nutricionista, terapeuta físico, terapeuta ocupacional o enfermería. Sin embargo, no se sabe si estos programas integrales son más efectivos que la sola realización de ejercicio y por ello se planteó esta pregunta.

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática para los comparadores de la pregunta no recuperó ningún resultado que respondiera la pregunta por lo cual se actualizó buscando estudios que comparan ejercicio como parte de un programa integral versus no hacerlo. Esta búsqueda recupero 257 referencias (123 revisiones sistemáticas y 134 experimentos clínicos), revisados los resúmenes se excluyeron 246 estudios que no

tenían relación con la pregunta, se leyeron 11 en texto y se seleccionaron 8 estudios para el análisis. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Guías de práctica clínica

La única guía que hace referencia a la realización de un programa multidisciplinar o integral es la guía europea para el diagnóstico y tratamiento de la falla cardíaca aguda y crónica del 2012. Esta guía recomienda que los pacientes con falla cardíaca ingresen a un programa de cuidado multidisciplinar para reducir el riesgo de hospitalización por falla cardíaca (IA) pero los estudios que referencia esta recomendación son opiniones de expertos dadas en consensos previos.

Estudios

Tras la estrategia de búsqueda utilizada no se encontraron artículos que comparen ejercicio con un programa de rehabilitación cardíaca integral, por lo cual se tuvo que extrapolar información de manera indirecta de los artículos encontrados en el metaanálisis de Taylor y colaboradores titulado "*Exercise-based rehabilitation for heart failure (Review)*" (904), donde se describe que fueron seleccionados 12 artículos que incluían programas de rehabilitación integral que incluían un programa de ejercicio, sumado a intervenciones psicosociales y educacionales, comparándolo con cuidado usual o ejercicio en casa . En esta revisión se realizó una metaregresión para determinar si la realización de ejercicio como parte de un programa integral tenia desenlaces diferentes a los de los programas de solo ejercicio y se encontró que no había diferencia entre ellos con respecto a todas las causas de mortalidad (p=0.39) y hospitalización (p=0.26) y calidad de vida medidos con el cuestionario de Minnesota (p=0.42) y con todas las otras escalas (p=0.82).

Realizamos un análisis individual de los estudios primarios de esta revisión que comparaban la realización de ejercicio como parte de un programa integral versus no hacerlo.

Al analizar el primer estudio de Bocanili (905) no encontramos la descripción de programa integral en el grupo de intervención por lo cual no lo incluimos. El estudio (DANREHAB) por Zwisler y cols., realizado en Dinamarca y publicado en 2005 (906); a la misma cohorte de pacientes se le hizo seguimiento a 12 meses y los resultados se publicaron en 2008 (907). El estudio investigó el efecto de un programa de rehabilitación integral de 12 meses de duración, comparado con cuidado usual, en pacientes con falla cardíaca. Es un estudio clínico con asignación aleatoria, en un solo centro, evaluando mediante el registro nacional de salud, los desenlaces primarios de mortalidad total, infarto al miocardio, primera readmisión aguda debida a enfermedad de origen cardíaco; otros desenlaces fueron hospitalización, perfil de riesgo y calidad de vida. El estudio incluyó 770 participantes (20-94 años) con falla cardíaca congestiva (12%) isquémica (58%) y con alto riesgo de isquemia (30%); fueron aleatorizados 1:1 por bloques permutados en dos grupos rehabilitación integral (380 pacientes) y cuidado usual (390 pacientes); en total se ingresaron 91 pacientes con falla cardíaca (45 ejercicio y 46 controles). El programa de rehabilitación integral de 6 semanas de intervención intensiva, incluía: educación al paciente, consejería alimentaria, suspensión del tabaquismo, apoyo psicosocial, manejo de factores de riesgo y evaluación clínica; además de un programa de ejercicio de 12 semanas de duración, con 3 sesiones semanales de 90 minutos de duración, con una intensidad del 50% de la frecuencia cardíaca máxima. Se programaron visitas de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses, tuvo 49 pérdidas en el grupo de intervención comparado con 79 pérdidas en el grupo control. Los resultados reportaron 235 eventos ocurridos (29 muertes, 21 infarto al miocardio y 219 readmisiones hospitalarias de causa cardíaca)

con RR 0.96 (IC 95% 0.78–1.26) comparado con el grupo control; adicionalmente el programa de rehabilitación integral reduce significativamente la duración de la estancia hospitalaria en un 15% (IC 95% 1.1–27.1 p=0.04), el número medio de factores de riesgo cardíaco por encima de promedio (4.5 vs. 4.1 p=0.01), inactividad física (p=0.01) y hábitos alimentarios no saludables (p=0.0003). Por otra parte, la calidad de vida evaluada por el SF-36 y el HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) no tuvo cambios estadísticamente significativos. La conclusión de los autores es que a los 12 meses el grupo de rehabilitación integral y el de cuidado usual no difirieron en el desenlace primario evaluado, sin embargo la rehabilitación cardíaca integral redujo significativamente la duración de la estancia hospitalaria y mejora los factores de riesgo cardíaco.

Davidson y cols. (908) de Australia, publicado en 2010. Con el objetivo de evaluar el impacto de un programa de rehabilitación cardíaca multidisciplinario, coordinado por una enfermera, para reducir hospitalizaciones, incrementar la capacidad funcional y conocer las necesidades de los pacientes con falla cardíaca. Es un estudio clínico aleatorio con 105 pacientes (53 ejercicio y 52 controles), con falla cardíaca de cualquier etiología NYHA I-IV. La intervención fue un programa de rehabilitación cardíaca de 12 semanas de duración, 1 sesión semanal, 30-50 minutos de duración, sumado a un componente individualizado de ejercicio adaptado a la capacidad funcional y las circunstancias sociales de cada paciente; en el programa se incluyó personal de enfermería, farmacia, fisioterapia, terapia ocupacional, y nutricionistas en sesiones grupales proporcionando información y permitir compartir experiencias a los participantes. En cuanto al grupo control recibía una sesión informativa proporcionada por el coordinador de rehabilitación cardíaca con un seguimiento por su cardiólogo. El estudio fue suspendido prematuramente después de la publicación de las guías, siendo incluidos 53 pacientes en el grupo de intervención y 52 pacientes en el grupo de cuidado usual. Los resultados durante el periodo del estudio mostraron que el grupo de intervención tuvo menos admisiones hospitalarias por cualquier causa 44 vs. 69% (OR 0.20 IC 95% 0.07–0.58, p=0.01), y por eventos coronarios mayores agudos 24 vs. 55% (OR 0.12 IC 95% 0.04–0.37, p=0.001); los participantes en el grupo de intervención tenían más probabilidades de estar vivo a los 12 meses 93 vs. 79% (OR 3.85 IC 95% 1.03–14.42, p=0.03). Los puntajes de calidad de vida mejoraron a los 3 meses comparados con la línea de base, intervención (t –4.37 p<0.0001 control t –3.52 p<0.01). También hubo mejoría en la prueba de caminata de 6 minutos a los 3 meses comparado con las características basales en el grupo de intervención (t 3.40; p=0.01). Los autores del artículo concluyen que el programa de rehabilitación cardíaca multidisciplinario, incluyendo un componente individualizado de ejercicio puede reducir las tasas de readmisiones hospitalarias por todas las causas, mejorando el estado funcional a los 3 meses y la tolerancia al ejercicio.

Estudio de Gary (909) realizado en Atlanta y publicado en 2010, con el objetivo comparar la efectividad de un programa de ejercicio en casa sumado a terapia cognitivo conductual (EJ/TCC. N 18), con terapia cognitivo conductual sola (TCC. N 19), ejercicio solo (EJ. N 20) y con cuidado usual (CU. N 17) en pacientes con falla cardíaca NYHA II-III diagnosticados con depresión. Los desenlaces evaluados fueron la severidad de la depresión (*Hamilton Rating Scale for Depression* -HAM-D), prueba de caminata de 6 minutos y la calidad de vida (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*); estas escalas se evaluaron antes de comenzar el estudio, después de 12 semanas de la intervención y tras un seguimiento telefónico de 3 meses. La mayor reducción en la puntuación del HAM-D ocurrió en el grupo EJ/TCC (−10.4) seguida por TCC (−9.6), EJ (−7.3) y CU (−6.2), pero ninguno fue estadísticamente significativo. El grupo combinado mostró un incremento significativo en la prueba de caminata de 6 minutos a las 24 semanas (F 13.5, p<.001). Entre todos los grupos con depresión moderada – severa,

solo aquellos que recibían EJ /TCC tenían menor puntaje HAM-D a las 12 y 24 semanas; la prueba de caminata de 6 minutos fue significativamente mayor a las 12 semanas (p=0.018) y a las 24 semanas (p=0.013), y también presentó mejoría en calidad de vida con una caída de 10.1 puntos. Los autores concluyen que las intervenciones diseñadas para mejorar los síntomas físicos y psicológicos puede ser el mejor método para optimizar la funcionalidad y la mejoría en la calidad de vida en pacientes con falla cardíaca.

El estudio de Jolly y cols. (910) realizado en Reino Unido, tipo ECA de grupo paralelo, compara la realización de un programa de ejercicio supervisado con uno ambulatorio con seguimiento telefónico por una enfermera. El Objetivo de este estudio no era determinar la realización de un programa integral sino la efectividad de un programa casero por lo que lo excluimos de nuestra revisión.

El estudio de Jónsdóttir y cols. (911) en el 2006, es un ECA de grupo paralelo realizado en Islandia, donde se incluyeron 43 pacientes (21 ejercicio y 22 controles) con falla cardíaca NYHA II-II con fracción de eyección preservada y clínicamente estables por 3 meses. El grupo de ejercicio recibió 5 meses de ejercicio, realizando 2 sesiones semanales de 45 minutos de duración en bicicleta sumado a bandas elásticas; el grupo control recibió cuidado médico usual. Los desenlaces evaluados fueron rehospitalización y mortalidad. Los resultados encontraron que hubo mejoría significativa en la prueba de caminata de 6 minutos (+37.1 m vs. +5.3 m, p=0.01), trabajo en la prueba de ejercicio en bicicleta (+6.1 W vs. +2.1 W, p=0.03), tiempo en la prueba de ejercicio en bicicleta (+41 s vs. +0 s, p=0.02) y estiramiento del músculo cuádriceps (+2.8 kg vs. +0.2 kg, p=0.003). En cuanto a calidad de vida hubo mejoría en la tolerancia al ejercicio y el dominio de salud general en el grupo de ejercicio. No se presentaron efectos adversos. Los autores del artículo concluyen que el ejercicio supervisado parece ser seguro para pacientes con falla cardíaca, la mejoría de la capacidad funcional observada en el grupo de entrenamiento está relacionada con factores periféricos.

El estudio de Mueller y cols. (912) de 2007, es un estudio clínico aleatorio con 50 pacientes (25 ejercicio y 25 controles) con falla cardíaca con FE <40% con etiología de predominio isquémica (NYHA no reportado). El grupo de ejercicio recibió un programa de un mes de duración, 5 sesiones por semana de 30 minutos de duración, sumado a 90 minutos de caminata/día; el programa también incluía educación y comida baja en grasa, realizada por el cocinero del centro; comparado con el cuidado médico usual. Desenlaces evaluados: morbilidad y mortalidad, con un seguimiento por 6 años. Debido al seguimiento tan largo, que no tiene que ver con los tiempos de seguimiento de la pregunta excluimos este estudio.
El estudio de Dubach (916) de 2000, es un ensayo clínico con distribución aleatoria en grupos paralelos, con 25 pacientes (12 ejercicio y 13 controles) con falla cardíaca isquémica (100%), NYHA no reportado y FE <40%. El grupo de ejercicio recibió un programa de 2 meses de duración, compuesto de caminata 1 hora (2 sesiones/día) y bicicleta 45 minutos (4 sesiones/semana, intensidad 60-70% del consumo pico de oxígeno) sumado a sesiones educativas y dieta baja en grasas (3 veces/día); con seguimiento de 2 y 12 meses, desenlaces evaluados: hospitalización y mortalidad, con resonancia para evaluar parámetros estructurales. Los resultados mostraron que el consumo máximo de oxigeno aumento en el grupo de ejercicio de 19.7±3 mL/kg/min a 25.1±5 y 24.2±5 mL/kg/min después de 2 meses y 1 año respectivamente (p<0.05) para ambos, mientras que el grupo de control no tuvo cambios significativos. En cuanto a la fracción de eyección, el volumen sistólico y el volumen diastólico final no tuvo ningún cambio; tampoco se encontraron cambios en cuanto a los espesores de la pared cardíaca. Los autores concluyen que el programa de ejercicio en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección

reducida presentan mejoría en la capacidad de ejercicio después de 2 meses, siendo conservado a 1 año de seguimiento; sin embargo, no se presentaron efectos sobre el volumen ventricular, función o espesor de la pared.

El estudio de Nilsson (913) de 2008 realizado en Noruega, es estudio clínico con asignación aleatoria con 80 pacientes (40 ejercicio y 40 controles) con falla cardíaca estable de predominio isquémico, NYHA II-III. El grupo de ejercicio recibió un programa de 4 meses de ejercicio de marcha 2 sesiones semanales con una duración de 50 minutos con intensidad 15-18 en escala de Borg, sumado a 4 consultas con una enfermera especialista en falla cardíaca. El grupo control no recibió una prescripción de ejercicio, se motivó a continuar con la actividad física usual. Desenlaces evaluados: calidad de vida (MLWHFQ) y mortalidad, evaluados al comienzo, 4 y 12 meses. Los resultados mostraron que después de 4 meses, la capacidad funcional la prueba de caminata de 6 minutos (+58 vs. -15 m, p<0.001) y la calidad de vida (+10 vs. -1 punto, p<0.005), mejoró significativamente en el grupo de ejercicio comparado con el grupo de control. Después de 12 meses la mejoría siguió siendo significativa en el grupo de ejercicio comparado con el grupo control para todos los parámetros, la prueba de caminata 6 minutos (+41 vs. - 20 m, p<0.001); sobrecarga (+10 vs. -1 W, p=0.001); tiempo de ejercicio (+53 vs. -6 segundos, p=0.003); calidad de vida (+10 vs. -6 puntos, p=0.003). Los autores concluyen que la implementación de un programa de entrenamiento aeróbico a intervalos mejora a largo plazo los efectos sobre la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con falla cardíaca.

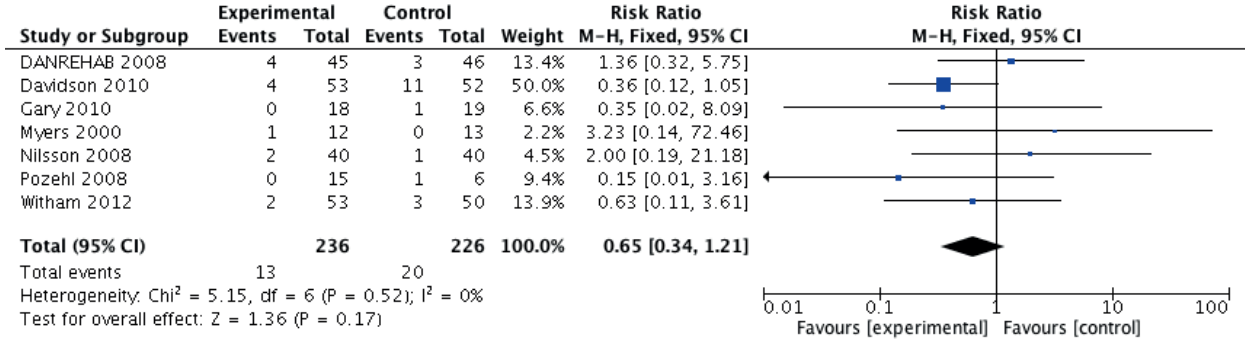
El estudio de Pozehl (914) de 2008 realizado en USA, incluyó 21 pacientes (15 ejercicio y 6 control) con falla cardíaca de etiología isquémica (71%) NYHA II-III. La intervención fue la realización de ejercicio durante 4 meses, 3 sesiones por semana, 50 minutos de duración con una intensidad del 60-85% del consumo pico de oxígeno sumado a la educación en teorías de aprendizaje social para mejoría de la adherencia; comparado con cuidado usual con seguimiento de 6 meses. Desenlace evaluado: mortalidad y los resultados mostraron RR 0.15 (IC 95% 0.01–3.16), no estadísticamente significativo, similar entre grupo de intervención y el control. El estudio también evaluó la *Piper Fatigue Scale* mostrando una reducción significativa en el grupo de ejercicio ($\chi 2$ 6.49, p=0.04) mientras que en el grupo de control no cambió ($\chi 2$ 0.93, p=0.63), al igual que una reducción en la sensación de disnea. Los autores concluyen que el ejercicio físico mejora los síntomas de fatiga y disnea en pacientes con falla cardíaca, sin diferencias en la mortalidad.

El de Witham y cols. (915) en Reino Unido, publicado en 2012, incluyó 107 pacientes (53 ejercicio y 54 control) con falla cardíaca de predominio isquémica (62.6%) NYHA II-III. El grupo de ejercicio recibió un programa de ejercicio de 24 semanas con caminata, con una frecuencia 2 sesiones/semana, duración de ≤60 minutos con intensidad no reportada, sumado a técnica cognitivo conductual en las primeras 8 semanas de rehabilitación hospitalaria. Se comparó con cuidado médico usual y se realizó un seguimiento por 24 semanas. Los desenlaces evaluados fueron calidad de vida relacionado con la salud (MLWHFQ), el EuroQoL-5D, mortalidad, admisión hospitalaria y costo. Los resultados mostraron que la prueba de caminata de 6 minutos no mejoró comparado con el grupo de control a las 8 semanas (-16.9m IC 95% -41.8–7.9m, p=0.18), o a las 24 semanas (-5.3m IC 95% -32.6–22.0m, p=0.70). En cuanto a los desenlaces secundarios solo el tiempo de permanencia de pie mejoró significativamente a las 24 semanas (-6.4s IC 95% -12.2–0.6s, p=0.03); no se presentaron cambios significativos en el *Minnesota Living With Heart Failure score* (0.1 puntos IC 95% -0.9–1.1 puntos, p=0.83) a las 24 semanas. El costo del cuidador no se redujo a las 24 semanas ni los sobrecostos en salud. Los

autores concluyen que el ejercicio como intervención no mejora la capacidad de ejercicio o la calidad de vida en paciente con falla cardíaca, sin ahorro de costos para el Sistema Nacional de salud.

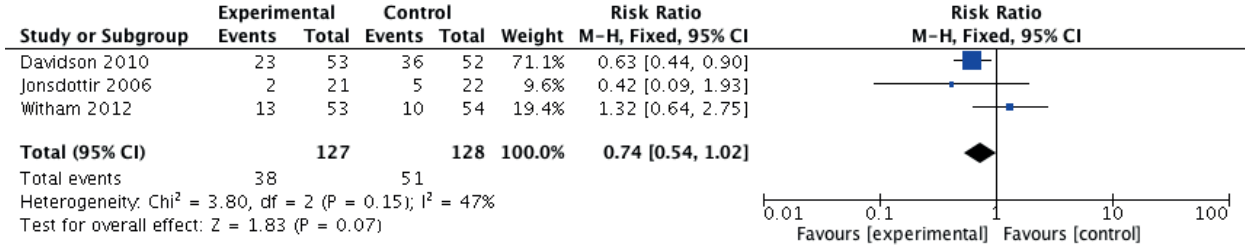
Al realizar un nuevo metaanálisis de estos estudios se encontró con respecto a mortalidad (RR 0.65 IC 95% 0.34–1.21), a favor del grupo experimental con una heterogeneidad del 0%. Como se ve en el gráfico.

Metaanálisis del desenlace de mortalidad de los estudios que comparan ejercicio como parte de un programa integral (grupo experimental) con no hacerlo (grupo control)



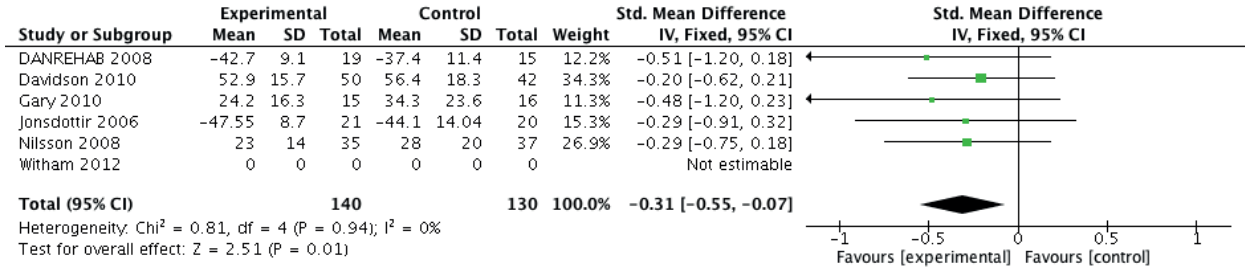
Con respecto a las hospitalizaciones se encontró un RR 0.74 IC 95% 0.54-1.02, a favor del grupo experimental con heterogeneidad del 47%, como se ve en el gráfico del Metaanálisis del desenlace de hospitalización de los estudios.

Metaanálisis del desenlace de hospitalización de los estudios que comparan ejercicio como parte de un programa integral (grupo experimental) con no hacerlo (grupo control).



Con relación a la calidad de vida se encontró un RR –0.31 a favor del grupo experimental con heterogeneidad del 0% como se aprecia en el gráfico del Metaanálisis del desenlace de calidad de vida de los estudios.

Metaanálisis del desenlace de calidad de vida de los estudios que comparan ejercicio como parte de un programa integral (grupo experimental) con no hacerlo (grupo control)



De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia fue baja en el desenlace de mortalidad por todas las causas hasta los 12 meses debido a riesgo de sesgo, muy baja para hospitalización por cualquier causa hasta los 12 meses debido a riesgo de sesgo e inconsistencia y baja para calidad de vida medida por cualquier escala debido a riesgo de sesgo. *Ver Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE.*

Efectos adversos

La realización del ejercicio en los centros supervisados fue segura sin aumento de los eventos adversos mayores con respecto al grupo control de cuidado usual y no se encontraron diferencias entre el grupo de solo ejercicio con respecto a los programas integrales.

Balance entre beneficios y daños

La realización de un programa de ejercicio como parte de un programa integral no genera mayores riesgos comparado con no hacerlo. Una de las dificultades del análisis de estos estudios es la definición de integralidad, que para muchos de ellos es realizar solo una actividad, generalmente educativa; además del ejercicio. Desde el punto de vista de la rehabilitación el concepto de integralidad requiere una visión y apoyo psicológico y social individualizado en el cual se realicen actividades, no solo educativas. El estudio de Davidson (908) es el único de esta revisión que tiene en cuenta este enfoque y es el que mejor resultado da con respecto a los desenlaces de hospitalización, mortalidad y calidad de vida.

Costo efectividad

El estudio de Whitman encontró una disminución en los costos por hospitalización en el grupo que realizó ejercicio como parte de un programa integral comparado con no hacerlo sin disminución en el número de hospitalizaciones, sin embargo, el estudio no es claro en determinar qué es lo que produce una disminución de estos costos.

50. Escalas de calidad de vida

¿En pacientes adultos con falla cardíaca cuál es la precisión diagnóstica de la escala *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* comparada con la escala de calidad de vida SF36 y la escala *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire,* en términos de validez de constructo, criterio, contenido, confiabilidad y sensibilidad al cambio?

Recomendación	68. Escalas de evaluación en calidad de vida en Falla cardíaca
Fuerte a favor	Se recomiendan la evaluación de calidad de vida con las escalas *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* o *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* en pacientes adultos con falla cardíaca.
	Calidad de la evidencia moderada ⊕⊕⊕○

Introducción

En un sentido filosófico, calidad de vida (CV) es lo que hace que una vida sea mejor, que sea "una buena vida" (917-918). En otras perspectivas, es el bienestar mental y espiritual o la cantidad y calidad de las relaciones interpersonales o el funcionamiento e integridad del cuerpo; en su sentido más restrictivo significa poseer bienes materiales (919).

La OMS la define en función de la manera en que el individuo percibe el lugar que ocupa en la vida, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones (920). La calidad de vida relacionada con la salud (CVS) es el componente de la CV debido a las condiciones de salud de las personas y referido a partir de las experiencias subjetivas de ellas sobre su salud global (921). Es un concepto multidimensional que incluye componentes físicos, emocionales y sociales asociados con la enfermedad.

Los instrumentos existentes para medir la CVS. se clasifican en genéricos y específicos. Los primeros incluyen los puntajes globales, los perfiles de salud y las medidas de la utilidad, se emplean en diferentes tipos de enfermedades, pacientes o poblaciones, permiten comparar el impacto de las enfermedades, hacer análisis de costo-utilidad, obtener valores poblacionales de referencia y evaluar programas para asignar recursos. Los específicos se usan en pacientes o poblaciones para evaluar síntomas, funciones o enfermedades (922-923). En Colombia esta validado el cuestionario genérico de salud SF36 (924). Las escalas específicas, por su parte, miden múltiples dimensiones o categorías y, están diseñados para su aplicación a una gran variedad de paciente y han demostrado su utilidad para la evaluación del impacto de una intervención (925).

Búsqueda de la evidencia

La búsqueda sistemática recupero 406 resultados y 4 la búsqueda manual. Después de retirar los artículos duplicados, se encontraron 385 artículos relacionados con la pregunta. Con la revisión de resúmenes se excluyeron 373 artículos que no respondían la pregunta. Con la revisión en texto completo de los 12 estudios restantes, se seleccionaron 5 estudios que contestaban la pregunta, una revisión sistemática, dos a validaciones de las escalas en español Minnesota y Kansas respectivamente, uno a la descripción de las propiedades psicométricas del Minnesota comparado con el SF-36, y otro a una

revisión de las propiedades del Kansas para la evaluación de dos tipos clínicos de pacientes con falla cardíaca. *Ver estrategias de búsqueda en el Anexo 3 y proceso de selección en el Anexo 4.*

Descripción de la evidencia

Revisión sistemática

Este estudio realizó una revisión sistemática de los estudios de validación de escalas de calidad de vida usadas para la valoración de pacientes con falla cardíaca. Sometieron a evaluación mediante la metodología (EMPRO) 9 estudios de validación de 9 escalas de calidad de vida para pacientes con falla cardíaca. Los 9 estudios seleccionados para la evaluación EMPRO fueron los que cumplían los criterios de inclusión de su estudio, los cuales estaban orientados a evaluar solamente las validaciones más estrictas, mejor descritas y que contaran con los más adecuados métodos psicométricos.

El EMPRO es una herramienta para la evaluación estandarizada de los instrumentos psicométricos usados en el ambiente clínico, fue desarrollada de manera original por el equipo BiblioPRO (926) a partir de los criterios y atributos propuestos por *Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust* en el año 2002.

En el año 2008 un estudio que evaluó el EMPRO reportó que esta metodología cuenta con excelente confiabilidad en términos de consistencia interna (alfa de Cronbach 0.95) y concordancia interevaluador (coeficiente de correlación intraclase 0.87–0.94) (926).

El EMPRO está compuesto por 39 ítems que permiten evaluar 8 atributos de los cuestionarios. El puntaje asignado al cuestionario varía entre 0 y 100 puntos, siendo cero puntos el menor puntaje que un cuestionario puede obtener, y 100 el máximo alcanzado. Puntajes ≥50 se consideran altos. Para que un instrumento alcance una puntuación de 100 puntos debe cumplir no solo con excelentes cualidades psicométricas, sino que debe estar soportado por un estudio con un diseño adecuado y muy bien descrito. Se considera que un instrumento que alcance un puntaje 50 puntos tiene muy buena calificación, debido a que el EMPRO ha sido calificado como estricto y es muy difícil que un instrumento alcance la puntuación máxima en aras de evitar efectos de techo (925).

El instrumento EMPRO está compuesto por: Modelo conceptual (7 ítems), confiabilidad (8 ítems), validez (6 ítems), sensibilidad al cambio (3 ítems), interpretabilidad (3 ítems), carga de administración (7 ítems), formas alternativas de administración (2 ítems), adaptaciones lingüísticas e interculturales (3 ítems).

Mediante el modelo conceptual se evalúa la capacidad del instrumento para describir el constructo teórico, la población que se intenta medir y la capacidad de medir la relación entre el constructo y la población en estudio. Con los 8 ítems de la confiabilidad se evalúa el grado en que un instrumento está libre de error por azar. Para una buena calificación se tiene en cuenta que el instrumento sea claro en la descripción de los métodos, la valoración de la consistencia interna, métodos adecuados para la confiablidad inter e intra evaluador y que tenga mejores alfa de Cronbach o coeficientes KR-20.

La validez evalúa el grado en el que el instrumento mide lo que desea medir. Con el EMPRO, un instrumento es mejor ponderado en la medida en que hay más evidencia que avala la validez de contenido del instrumento para su uso previsto.

La sensibilidad al cambio es definida como la habilidad para detectar cambios en el tiempo. Mediante 3 ítems, la metodología EMPRO califica la capacidad que el instrumento tiene de describir de manera más clara y apropiada los métodos para evaluar la sensibilidad, la posibilidad de evaluar la estimación de la magnitud del cambio, y que además cuente con buenos resultados en términos de detectar cambios en el tiempo.

La interpretabilidad es concebida como la posibilidad de asignar significados o interpretaciones a los puntajes cuantitativos. Es evaluada en la metodología según el estudio describa con propiedad y claridad las estrategias para facilitar la interpretación de la escala.

La carga de administración o aplicación, se entiende como el tiempo, esfuerzo y otras demandas para el sujeto a quien se le administra el instrumento y para el administrador. El EMPRO la califica a partir de 2 ítems que miden las habilidades y tiempo requeridos para completar el instrumento por parte del evaluado y el evaluador. Por último, los modos alternativos de administración usados para la aplicación del instrumento se califican mediante 2 ítems que ponderan la claridad, las características métricas y el uso de cada modo alternativo de administración, los cuales deban estar descritos detalladamente y ser adecuados al instrumento y la población de interés.

Dentro de los 9 instrumentos específicos para la evaluación de la calidad de vida en falla cardíaca examinados con el EMPRO, se encuentran el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire y el Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. Ambos instrumentos alcanzaron adecuadas y similares calificaciones y demostraron contar con buenas propiedades psicométricas y eficientes capacidades para la valoración específica de pacientes con falla cardíaca.

Validación de la versión en español de la escala de Minnesota

La validación de la versión en español del Minnesota fue reportada por Garin y cols. en el año 2008. La población del estudio estuvo compuesta por 677 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca, de los cuales 245 se mantuvieron estables durante el estudio y, 103 presentaron cambios en al menos 2 de las 4 variables del NYHA.

Para evaluar la reproducibilidad se tomaron los pacientes (n=245) que estuvieron estables sin cambio en mínimo 3 variables del NYHA. En el grupo de 103 mejoraron 60 y 43 se deterioraron, de acuerdo con los cambios en la clasificación de la NYHA y en otras variables de la capacidad funcional. A todos los pacientes se les aplicó el Minnesota y el SF-36 en los meses uno y dos posteriores al alta hospitalaria.

La escala del (MLHFQ) se comparó con en los dominios de función social, salud mental, dolor corporal, y con el componente de salud mental del SF-36 mediante la prueba de Kruskal-Wallis o chi cuadrado ($\chi 2$), esta evaluación encontró valores adecuados de consistencia interna, reproducibilidad, validez de constructo y sensibilidad al cambio. La consistencia interna, medida mediante el alfa de Cronbach indicó valores ≥0.8 en las tres puntuaciones, tanto para el dominio emocional (0.82), físico (0.90) y total (0.91). La reproducibilidad, medida con el coeficiente de correlación intraclase (ICC) a los dos meses del seguimiento, indicó adecuados valores de repetibilidad para los tres dominios del Minnesota (0.7): Dominio emocional (0.74), dominio físico (0.79) y dominio total (0.83).

La validez de constructo se evaluó mediante el análisis de correlaciones de Spearman entre las dimensiones del Minnesota y el SF-36. La matriz de correlaciones muestra adecuada validez convergente. Todas las correlaciones entre los dominios similares de los dos instrumentos muestran coeficientes de correlación moderados a altos >0.4 y >0.6, fueron en su mayoría >0.52. La validez discriminante muestra una baja relación entre las medidas que evalúan rasgos diferentes con correlaciones <0.5 y apoya la validez de constructo.

La sensibilidad al cambio, evaluada con el estimador de Wilcoxon para el tamaño del efecto (TE), presentó diferencias estadísticamente significativas y tamaños del efecto más altos para el Minessota >0.8 que se consideran altos según los criterios de Cohen para el grupo que mejoró. Sin embargo, para el grupo que empeoró todos los puntajes del TE fueron bajos. Esta situación podría explicarse parcialmente por el menor tamaño de la muestra del grupo que se deterioró.

El instrumento de *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) fue elaborado en Estados Unidos por Rector TS, es autoaplicable y consta de dos dimensiones: física y emocional desarrollados en 21 ítems. Se puntúa de 0=sin limitaciones a 5= mucha limitación. Se puede obtener una puntuación total de 0 estar mejor a 105 estar peor o por las dimensiones: física (8 ítems) de 0 a 40; emocional (5 ítems) de 0-25 y específicos (8 ítems) de 0 a 40 para un total de 21 ítems.

Validación de la versión en español de la escala Kansas City

En el 2011 (926) se reportó la validación de la versión en español del Kansas. Los autores diseñaron un estudio prospectivo longitudinal en pacientes con falla cardíaca reclutados de forma consecutiva en consultas externas especializadas (cardiología y medicina interna) de 34 centros españoles.

La población estuvo compuesta por 315 sujetos con falla cardíaca, quienes tuvieron 3 evaluaciones al inicio, durante la semana 24 y 26. Se les aplicó además de las escalas clínicas el Kansas, el Minnesota y el SF-36. La prueba test retest se realizó con un subgrupo de 163 sujetos, y la sensibilidad al cambio con el grupo de mejoría compuesto por 31 sujetos.

Se evaluó la confiabilidad, efecto techo y suelo, la validez de constructo para los tres instrumentos y la sensibilidad al cambio y reproducibilidad del Kansas. La confiabilidad otorgó valores de calidad alta para los tres instrumentos. Kansas: Resumen general (α-Cronbach 0.96) / Componente clínico (α-Cronbach 0.93)). Minnesota: Dimensión física (0.93) /Dimensión emocional (0.8 7)/ Total (α-Cronbach 0.94). SF-36 Rol físico (α-Cronbach 0.93) / Rol emocional (α-Cronbach 0.93).

El coeficiente de correlación intraclase (CCI) utilizado para examinar la reproducibilidad del Kansas indicó valores altos para el instrumento, (Resumen general (0.94 (0.92–0.96) / componente clínico (0.94 (0.92–0.96)), lo cual indica que el test cuenta con una fiabilidad excelente.

Los efectos suelo y techo fueron bajos tanto para el Minnesota como el Kansas. No obstante, tal y como en los anteriores estudios presentados, el SF-36 presenta altos efecto techo tanto para el rol físico como para el emocional (Rol físico (15.8%) / Rol emocional (30.4%)).

La validez de constructo, examinada mediante la matriz de correlaciones de Spearman, indicó que las dimensiones establecidas a priori presentaron adecuada validez convergente entre el Kansas y el Minnesota y el Kansas y el SF-36 con coeficientes que fueron siempre >0.5. Asimismo, para la validez

discriminante se reportaron coeficientes bajos que indican adecuada validez discriminante entre las dimensiones establecidas a priori como divergentes entre el Kansas y el Minnesota y el SF-36.

La sensibilidad al cambio del Kansas reportada en este estudio de validación presentó tamaños del efecto (TE) moderados para todos los criterios, excepto para la estabilidad de los síntomas con el TE más bajo (0.27–0.57).

Por su parte, el test Minnesota presentó también adecuados indicadores de sensibilidad al cambio, con TE moderados a altos para todos sus dominios exceptuando la función social (0.39–0.54).La sensibilidad al cambio del SF-36 no presentó TE adecuados, con valores bajos en casi todos sus componentes y solo tres valores del TE moderados (0.02 –0.65).

El Kansas City es un instrumento autoaplicable de CVRS específico para falla cardíaca, compuesto por 23 ítems que componen siete dimensiones: limitación física; síntomas (estabilidad, frecuencia y gravedad); autocuidado, calidad de vida y limitación social. Las opciones de respuesta de los ítems son escalas tipo Likert de 1 a 5, 6 o 7 puntos y la puntuación de cada una de sus dimensiones tiene una gama teórica de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado (926).

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

De acuerdo con la aplicación del instrumento EMPRO en cuanto a la evaluación del modelo conceptual, o validez de constructo, ambos instrumentos alcanzaron puntajes adecuados y similares el de Kansas 52.4 (42.9–76.2) y el Minnesota 54.8 (42.9–66.7), lo cual implica buenas cualidades del instrumento en la conformación, disposición, dimensiones y número de ítems para medir el concepto de interés. Por su parte, para la noción de confiabilidad, se encuentran mejores puntuaciones para el Minnesota 69.4 (66.6–72.2 en comparación con el Kansas 52.8 (44.4–72.2)). Para la validez externa, confiabilidad, sensibilidad al cambio, y modos alternativos de administración, ambos instrumentos alcanzan puntajes ≥50 y similares entre sí, en un estrecho rango de máximo 10 puntos que favorece las calificaciones del Kansas.

Vale la pena destacar la puntuación alcanzada por ambos instrumentos para la calificación de la carga de administración, para la cual el Minnesota 54.8 (52.4–61.9) superó con creces al Kansas City 38.1 (24.0–52.4). Esta calificación sugiere que el Kansas City podría ser más costoso en términos de tiempo, esfuerzo del evaluado para diligenciar o responder el cuestionario y entrenamiento de los evaluadores el Kansas City. Esta característica es muy importante para la aplicación en la población colombiana, donde aún se presentan altas tasas de analfabetismo y baja escolaridad, lo cual se traduce en mayor dificultad para los pacientes para comprender el diligenciamiento y respuestas a instrumentos más complejos y donde podrían requerir de mayor acompañamiento y retroalimentación por parte del evaluador.

El test Minnesota alcanzó puntuaciones <50 en la calificación de los modos alternativos de administración e interpretabilidad, 33.3 (33.3–33.3), comparado con el Kansas 44.4 (33.3–44.4) respectivamente. Sin embargo, en la puntuación global otorgada a los dos instrumentos, ambos alcanzan excelentes y similares puntuaciones Kansas 64.4 (60.2–81.9) y Minnesota 60.7 (55.2–65.9).

Finalmente, los expertos revisores pueden otorgar a cada uno de los instrumentos una recomendación fuerte con observaciones según los parámetros del EMPRO. Para el Kansas sugieren analizar mejor si es adecuado o no, reducir el instrumento a 23 ítems y 5 dominios, detallar mejor el procedimiento para la evaluación test-retest, y mejorar la descripción de las hipótesis a priori para la validez de constructo y, que la sensibilidad parece ser más sensible con respecto a la mejoría que al deterioro.

Para el Minnesota, los expertos otorgan igualmente una recomendación fuerte con observaciones. Sugieren que el número de pacientes incluido en la validación fue limitado, que ofrece insuficiente documentación sobre cómo los ítems, dominios y modelo conceptual fueron identificados. Sugieren que es necesario investigar más si es mejor la forma abreviada de 16 ítems frente a la extendida de 21 y destacan que es un instrumento práctico, fácil de administrar y ampliamente usado.

Balance entre beneficios y daños

De acuerdo con la revisión sistemática de evaluación de la calidad de los instrumentos *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* y *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* ambos son indicados para la evaluación de la calidad de vida en los pacientes con falla cardíaca con las diferencias que se mostraron en la descripción y calidad de la evidencia. El primero de ellos tiene una sensibilidad al cambio mejor y el segundo es más práctico y fácil de utilizar. La escala de Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire en este momento se está validando en Colombia. No hay daños para los pacientes con la utilización de estas escalas. Sin embargo, cuando se utilicen en investigación el paciente siempre debe firmar un consentimiento informado.

Costo efectividad

El costo de estas escalas está en el personal que debe estar acompañando la aplicación de estas en nuestro país debido a los niveles bajos de escolaridad de personas mayores en Colombia y la falta de entrenamiento para responder estos instrumentos.

Figura 5. Rehabilitación cardíaca del paciente con falla cardíaca Fase I: Paciente hospitalizado

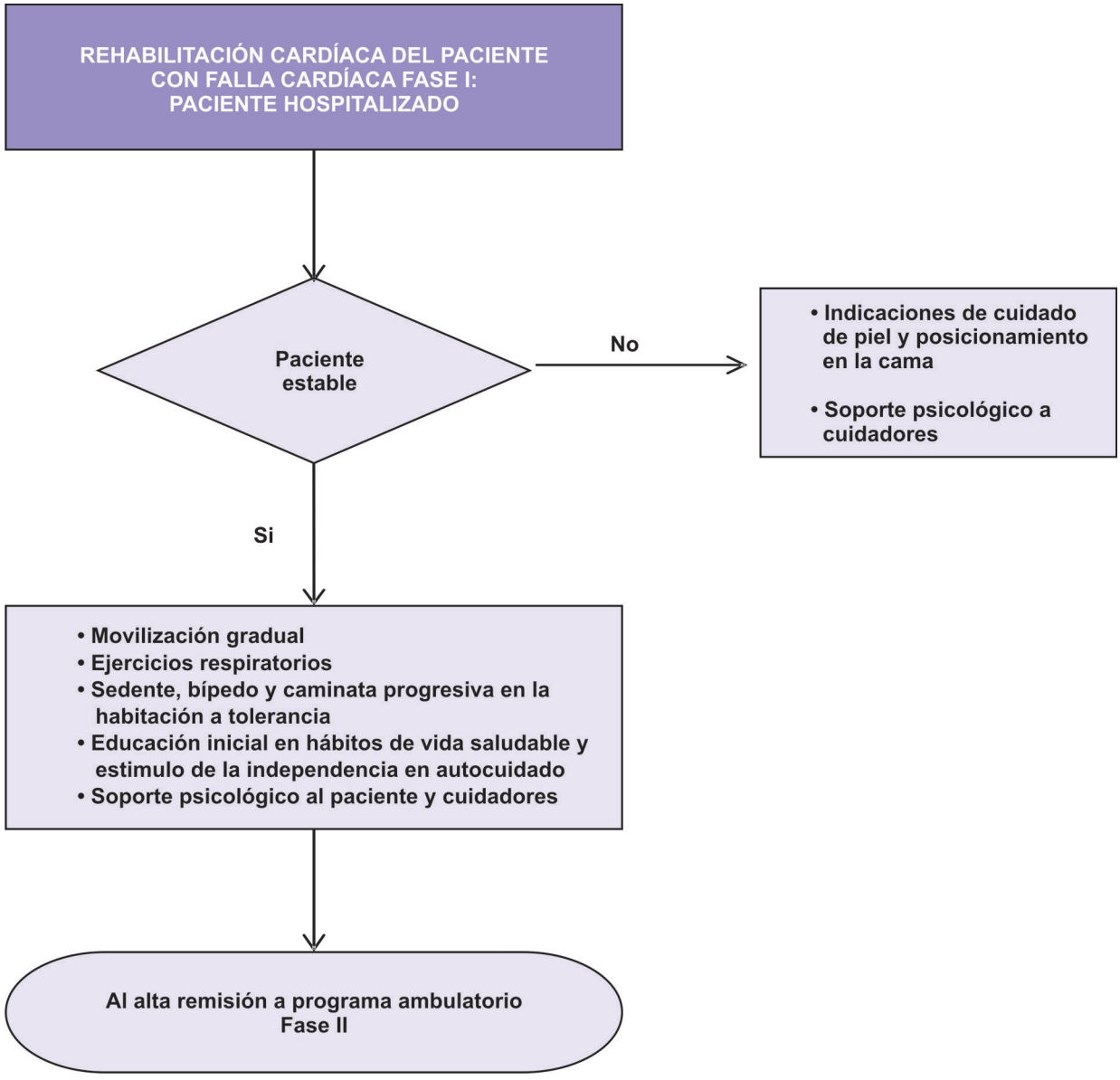
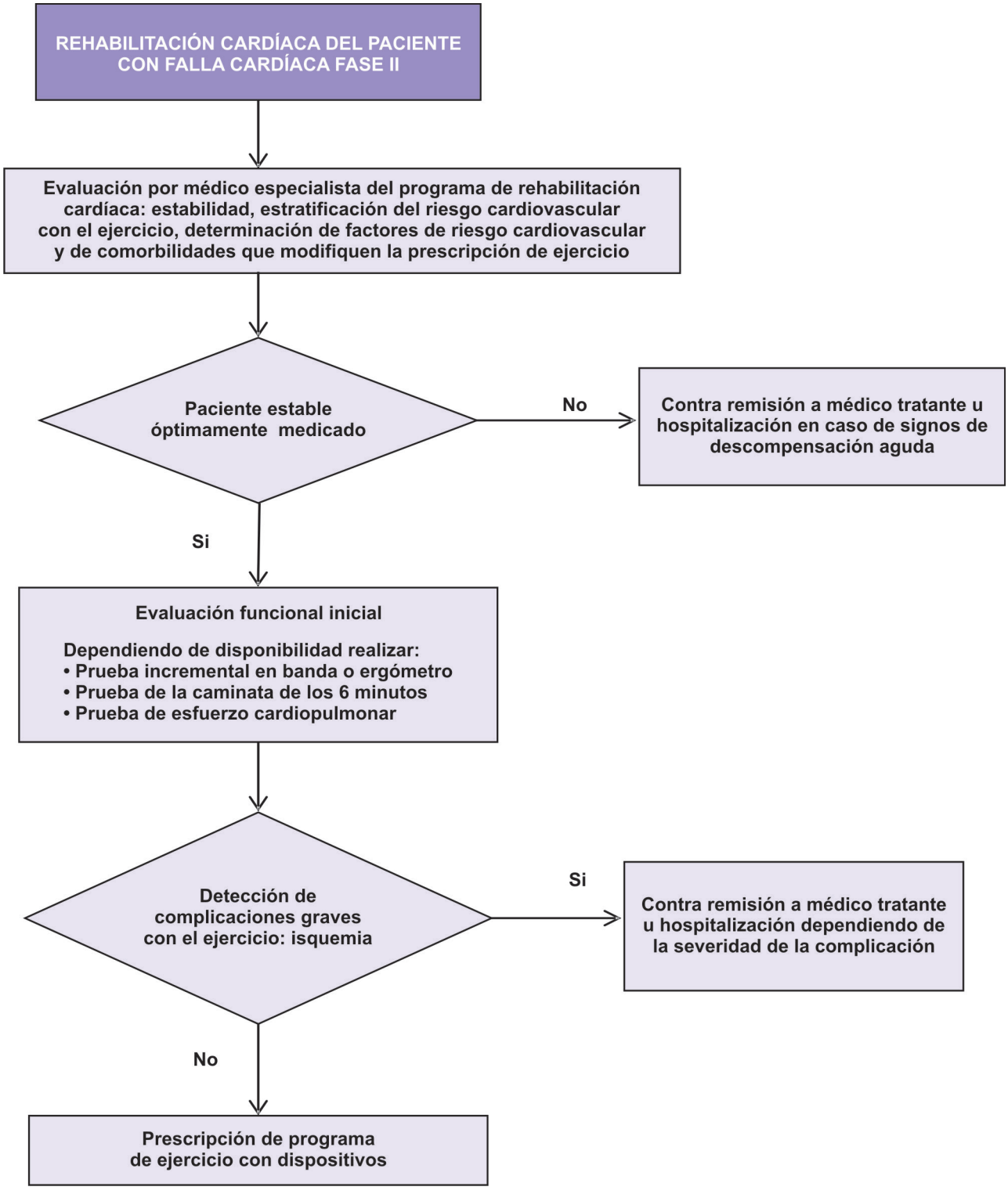


Figura 6. Rehabilitación cardíaca del paciente con falla cardíaca Fase II



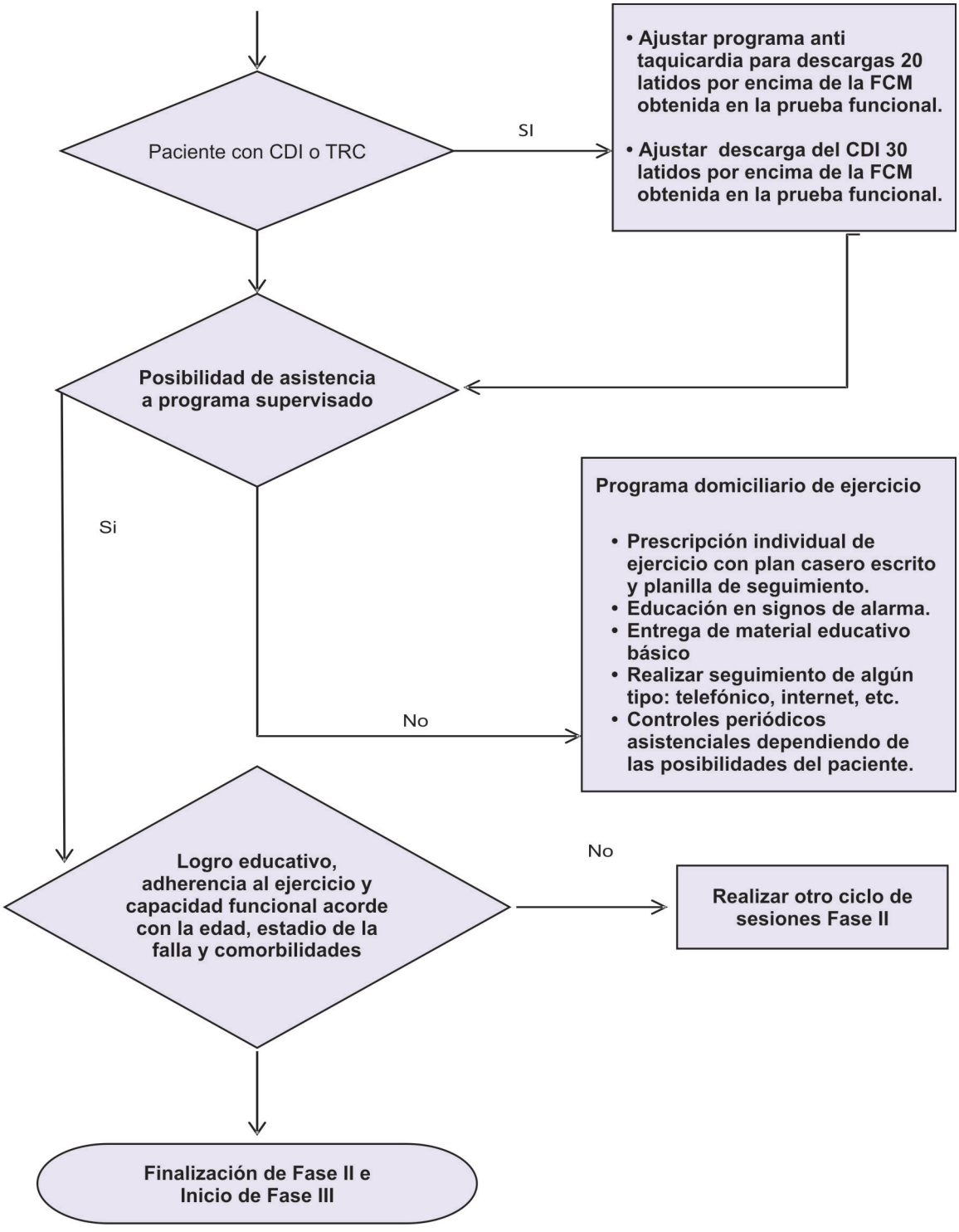

Paciente con CDI o TRC
SI
• Ajustar programa anti taquicardia para descargas 20 latidos por encima de la FCM obtenida en la prueba funcional.
• Ajustar descarga del CDI 30 latidos por encima de la FCM obtenida en la prueba funcional.
Posibilidad de asistencia a programa supervisado
Si
No
Programa domiciliario de ejercicio
• Prescripción individual de ejercicio con plan casero escrito y planilla de seguimiento.
• Educación en signos de alarma.
• Entrega de material educativo básico
• Realizar seguimiento de algún tipo: telefónico, internet, etc.
• Controles periódicos asistenciales dependiendo de las posibilidades del paciente.
Logro educativo, adherencia al ejercicio y capacidad funcional acorde con la edad, estadio de la falla y comorbilidades
No
Realizar otro ciclo de sesiones Fase II
Finalización de Fase II e Inicio de Fase III

Figura 7. Rehabilitación cardíaca del paciente con falla cardíaca Fase III. Mantenimiento

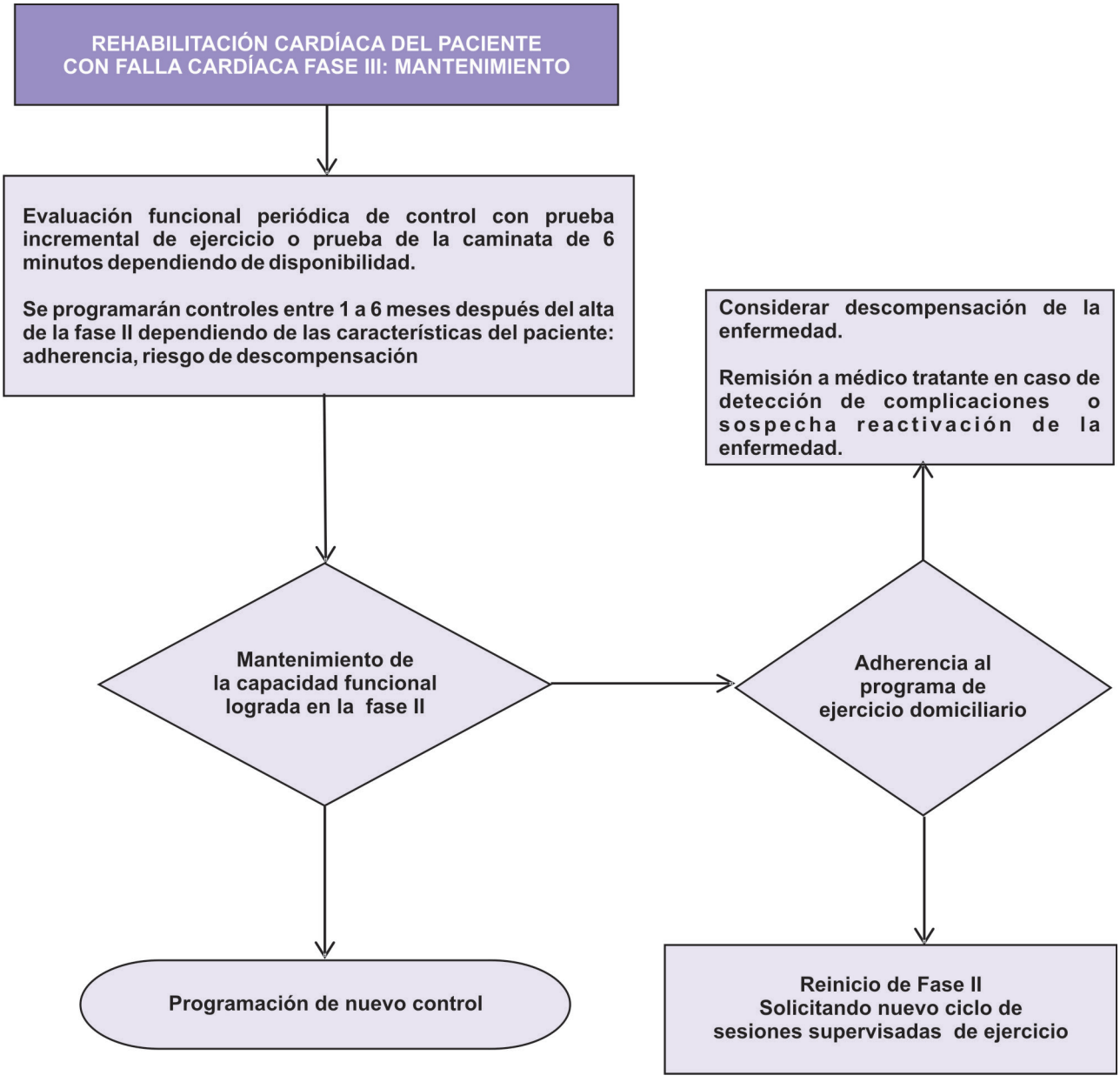
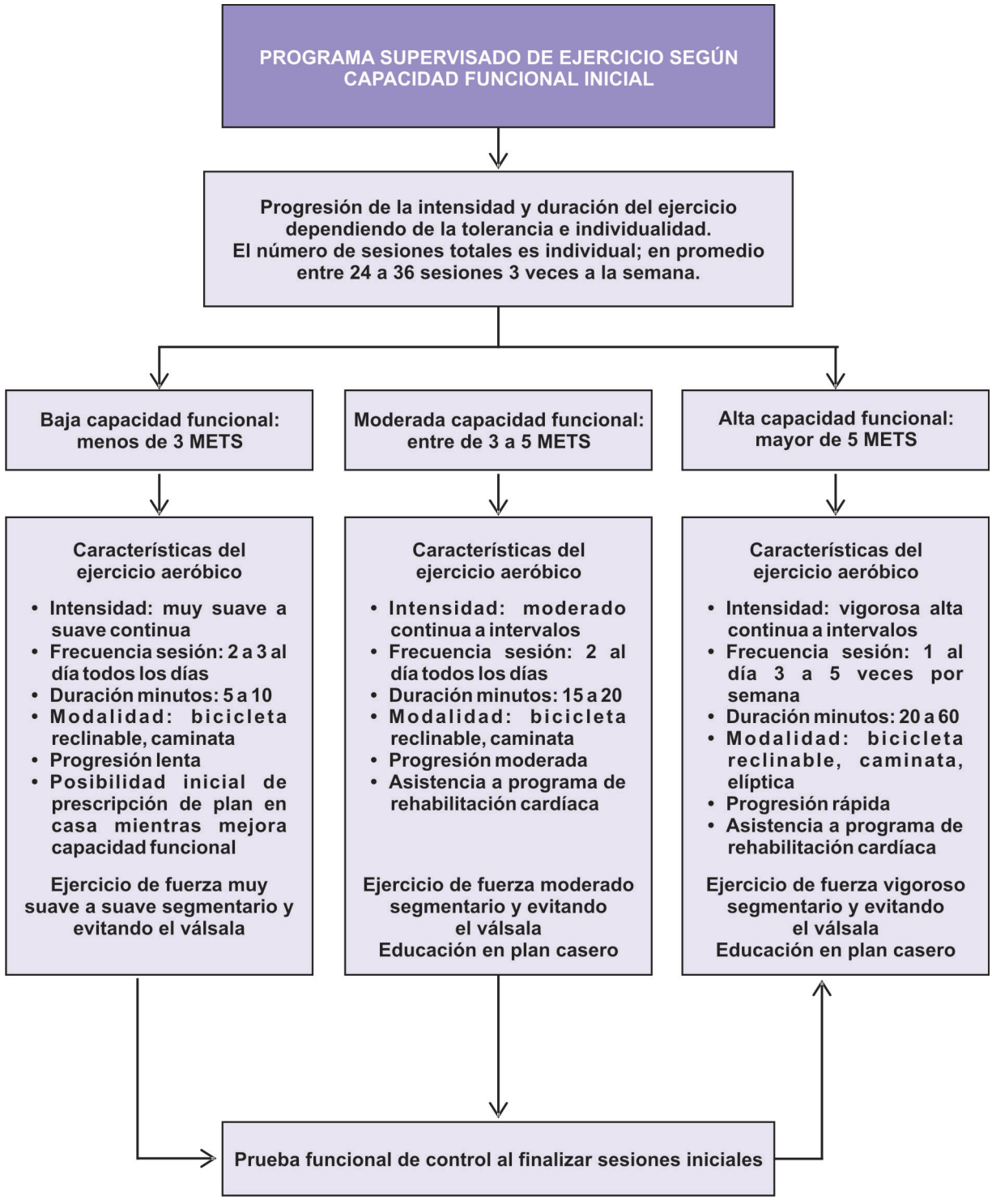


Figura 8. Esquema de un programa supervisado de ejercicio según capacidad funcional inicial



Referencias

PREGUNTA 1

1. 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 Heart J. 2012;33(14):1787-847.

2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart FailureA Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-e239.

3. Balion C, Santaguida PL, Hill S, Worster A, McQueen M, Oremus M, et al. Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2006(142):1-147.

4. Barcarse E, Kazanegra R, Chen A, Chiu A, Clopton P, Maisel A. Combination of B-type natriuretic peptide levels and non-invasive hemodynamic parameters in diagnosing congestive heart failure in the emergency department. Congest Heart Fail. 2004;10(4):171-6.

5. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. Am Heart J. 2004;147:1078-84.

6. Knudsen CW, Riis JS, Finsen AV, Eikvar L, Muller C, Westheim A, et al. Diagnostic value of a rapid test for B-type natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnoe: effect of age and gender. Eur J Heart Fail. 2004;6:55-62.

7. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Abraham WT, Storrow AB, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. Am J Med. 2004;116(6):363–8.

8. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. J Am Coll Cardiol. 2003;42(4):728–35.

9. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AHB, Duc P, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. J Am Coll Cardiol. 2003;41(11):2010-7.

10. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. Acad Emerg Med. 2003;10(3):198-204.

11. Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJF, et al. The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in patients presenting to an emergency department with dyspnea. Arq Bras Cardiol. 2002;79(6):564-8,569-72.

12. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat P-V, Chavelas C, et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2002;40(10):1794-800.

13. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation. 2002;106(4):416-22.

14. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 2002;347(3):161-7.

15. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2002;39(2):202-9.

16. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. J Am Coll Cardiol.2001;37(2):379–85.

17. Wu AH, Omland T, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute dyspnea: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Diabetes Care. 2004;27(10):2398–404.

18. Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Birolleau S, Beigelman C, Riou B. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. Intensive Care Med. 2004;30(12):2230-6.

19. Choi S, Park D, Lee S, Hong Y, Kim S, Lee J. Cut-off values of B-type natriuretic peptide for the diagnosis of congestive heart failure in patients with dyspnoea visiting emergency departments: a study on Korean patients visiting emergency departments. Emerg Med J. 2007;24(5):343–7.

20. Coste J, Jourdain P, Pouchot J. A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative diagnostic tests: Application to the use of brain natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in acute dyspneic patients. Clin Chem. 2006;52(12):2229–35.

21. Sanz MP, Borque L, Rus A, Vicente B, Ramirez Y, Lasa L. Comparison of BNP and NT-proBNP assays in the approach to the emergency diagnosis of acute dyspnea. J Clin Lab Anal. 2006;20(6):227-32.

22. Chung T, Sindone A, Foo F, Dwyer A, Paoloni R, Janu MR, et al. Influence of history of heart failure on diagnostic performance and utility of B-type natriuretic peptide testing for acute dyspnea in the emergency department. Am Heart J. 2006;152(5):949–55.

23. Collins SP, Lindsell CJ, Peacock WF, Hedger VD, Askew J, Eckert DC, et al. The combined utility of an S3 heart sound and B-type natriuretic peptide levels in emergency department patients with dyspnea. J Card Fail. 2006;12(4):286–92.

24. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am Heart J. 2006;151(5):999–1005.

25. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, Desmoulins D, Ekindjian OG. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). Clin Chim Acta. 2005;361(1-2):167–75.

26. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. J Am Coll Cardiol.2005;46(5):838–44.

27. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. Chest. 2005;128(1):21–9.

28. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. Heart. 2005;91(5):606-12.

29. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, Isnard R, Lefort Y, Boddaert J, et al. Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. J Am Geriatr Soc.2005;53(4):643–8.

30. Alibay Y, Beauchet A, El Mahmoud R, Schmitt C, Brun-Ney D, Benoit MO, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. Biomed Pharmacother. 2005;59(1-2):20–4.

31. Gorissen C, Baumgarten R, de Groot M, van Haren E, Kragten H, Leers M. Analytical and clinical performance of three natriuretic peptide tests in the emergency room. Clin Chem Lab Med. 2007;45(5):678-84.

32. Arques S, Roux E, Sbragia P, Pieri B, Gelisse R, Luccioni R, et al. Usefulness of bedside tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide (BNP) in differentiating congestive heart failure from noncardiac cause of acute dyspnea in elderly patients with a normal left ventricular ejection fraction and permanent, nonvalvular atrial fibrillation: insights from a prospective, monocenter study. Echocardiography.2007;24(5):499–507.

33. Wang HK, Tsai MS, Chang JH, Wang TD, Chen WJ, Huang CH. Cardiac ultrasound helps for differentiating the causes of acute dyspnea with available B-type natriuretic peptide tests. Am J Emerg Med. 2010;28(9):987–93.

34. Chenevier-Gobeaux C, Guerin S, Andre S, Ray P, Cynober L, Gestin S, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide for the diagnosis of cardiac-related dyspnea according to renal function in the emergency department: a comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP. Clin Chem. 2010;56(11):1708–17.

35. Boldanova T, Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, Reichlin T, Taegtmeyer A, et al. Impact of history of heart failure on diagnostic and prognostic value of BNP: results from the B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) study. Int J Cardiol. 2010;142(3):265–72.

36. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;55(19):2062–76.

37. Lokuge A, Lam L, Cameron P, Krum H, de Villiers S, Bystrzycki A, et al. B-type natriuretic peptide testing and the accuracy of heart failure diagnosis in the emergency department. Circ Heart Fail. 2010;3(1):104–10.

38. Potocki M, Breidthardt T, Reichlin T, Hartwiger S, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. J Intern Med.2010;267(1):119–29.

39. Kevin Rogers R, Stehlik J, Stoddard GJ, Greene T, Collins SP, Peacock WF, et al. Adjusting for clinical covariates improves the ability of B-type natriuretic peptide to distinguish cardiac from non-cardiac dyspnoea: a sub-study of HEARD-IT. Eur J Heart Fail. 2009;11(11):1043–9.

40. Pahle AS, Sorli D, Omland T, Knudsen CW, Westheim A, Wu AH, et al. Impact of systemic hypertension on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. Am J Cardiol. 2009;104(7):966–71.

41. Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. Heart. 2009;95(18):1508–13.

42. Rogers RK, Stoddard GJ, Greene T, Michaels AD, Fernandez G, Freeman A, et al. Usefulness of adjusting for clinical covariates to improve the ability of B-type natriuretic peptide to distinguish cardiac from noncardiac dyspnea. Am J Cardiol.2009;104(5):689–94.

43. Noveanu M, Breidthardt T, Cayir S, Potocki M, Laule K, Mueller C. B-type natriuretic peptide-guided management and outcome in patients with obesity and dyspnea--results from the BASEL study. Am Heart J. 2009;158(3):488–95.

44. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Kuo D, Henderson S, et al. Natriuretic peptides and echocardiography in acute dyspnoea: implication of elevated levels with normal systolic function. Eur J Heart Fail. 2009;11(7):659–67.

45. Gruson D, Thys F, Ketelslegers JM, Pasquet A, Delvau N, Deneys V, et al. Multimarker panel in patients admitted to emergency department: a comparison with reference methods. Clin Biochem. 2009 Feb;42(3):185–8.

46. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Kuo D, Henderson S, et al. Lack of diagnostic and prognostic utility of circulating plasma myeloperoxidase concentrations in patients presenting with dyspnea. Clin Chem. 2009;55(1):59–67.

47. Gruson D, Rousseau MF, Ahn S, Van Linden F, Thys F, Ketelslegers JM, et al. Accuracy of N-terminal-pro-atrial natriuretic peptide in patients admitted to emergency department. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(5):410–4.

48. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P, Torres D, Fatta A, Mezzero M, et al. The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure. J Card Fail. 2008;14(8):676–86.

49. Chenevier-Gobeaux C, Delerme S, Allo JC, Arthaud M, Claessens YE, Ekindjian OG, et al. B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. Clin Biochem. 2008;41(13):1049–54.

50. deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. Clin Chem. 2007;53(8):1511–9.

51. Havelka EG, Rzechula KH, Bryant TO, Anneken SM, Kulstad EB. Correlation between impedance cardiography and B-type natriuretic peptide levels in dyspneic patients. J Emerg Med. 2011;40(2):146–50.

52. Gruson D, Ketelslegers JM, Verschuren F, Thys F. Head-to-head comparison of the prohormone proBNP1-108 with BNP and Nt-proBNP in patients admitted to emergency department. Clin Biochem. 2012;45(3):249–52.

53. Ro R, Thode HC, Jr., Taylor M, Gulla J, Tetrault E, Singer AJ. Comparison of the diagnostic characteristics of two B-type natriuretic peptide point-of-care devices. J Emerg Med. 2011;41(6):661–7.

54. Arenja N, Reichlin T, Drexler B, Oshima S, Denhaerynck K, Haaf P, et al. Sensitive cardiac troponin in the diagnosis and risk stratification of acute heart failure. J Intern Med. 2012;271(6):598-607.

55. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. Arch Intern Med. 2004;164(18):1978–84.

56. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. Intern Med J. 2008;38(2):101–13.

57. Elkhateeb O, Bata I, Jackson S. Meta-analysis of B-type natriuretic peptide in diagnosis of congestive heart failure in different clinical settings Res Reports Clin Cardiol. 2010;1(1):11–22.

58. Balion C, Don-Wauchope A, Hill S, Santaguida PL, Booth R, Brown JA, Oremus M, Ali U, Bustamam A, Sohel N, McKelvie R, Raina P. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure. Comparative Effectiveness Review No. 126. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290- 2007-10060-I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC118-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013.

59. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail. 2004;6(3):301–8.

60. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. Circulation. 2007;115(24):3103–10.

61. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, Lainchbury JG, Richards AM, Ordonez-Llanos J, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. Arch Intern Med. 2007;167(4):400–7.

62. Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;48(6):1217–24.

63. Krauser DG, Chen AA, Tung R, Anwaruddin S, Baggish AL, Januzzi JL, Jr. Neither race nor gender influences the usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in dyspneic subjects: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. J Card Fail. 2006;12(6):452–7.

64. Tung RH, Camargo CA, Jr., Krauser D, Anwaruddin S, Baggish A, Chen A, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. Ann Emerg Med. 2006;48(1):66–74.

65. Berdague P, Caffin PY, Barazer I, Vergnes C, Sedighian S, Letrillard S, et al. Use of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients. Am Heart J. 2006;151(3):690–8.

66. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J. 2006;27(3):330–7.

67. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. J Am Coll Cardiol. 2006;47(1):91-7.

68. Zaninotto M, Mion M, Altinier S, Pastorello M, Rocco S, Tosato F, et al. NT-proBNP in the differential diagnosis of acute dyspnea in the emergency department. Clin Biochem. 2005;38(11):1041–4.

69. Sakhuja R, Chen AA, Anwaruddin S, Baggish AL, Januzzi JL, Jr. Combined use of amino terminal-pro-brain natriuretic peptide levels and QRS duration to predict left ventricular systolic dysfunction in patients with dyspnea. Am J Cardiol.2005;96(2):263–6.

70. Januzzi Jr JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol. 2005;95(8):948-54.

71. Martinez-Rumayor AA, Vazquez J, Rehman SU, Januzzi JL. Relative value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and radiographic standards for the diagnostic evaluation of heart failure in acutely dyspneic subjects. Biomarkers. 2010;15(2):175-82.

72. Nazerian P, Vanni S, Zanobetti M, Polidori G, Pepe G, Federico R, et al. Diagnostic accuracy of emergency Doppler echocardiography for identification of acute left ventricular heart failure in patients with acute dyspnea: comparison with Boston criteria and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide. Acad Emerg Med. 2010;17(1):18–26.

73. Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, Moe G, Januzzi JL, Jr., Mazer CD. Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model. J Am Coll Cardiol. 2009;54(16):1515–21.

74. Oh J, Kang SM, Hong N, Choi JW, Lee SH, Park S, et al. Relation between red cell distribution width with echocardiographic parameters in patients with acute heart failure. J Card Fail. 2009;15(6):517–22.

75. Behnes M, Brueckmann M, Ahmad-Nejad P, Lang S, Wolpert C, Elmas E, et al. Diagnostic performance and cost effectiveness of measurements of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnea or peripheral edema. Int J Cardiol. 2009;135(2):165–74.

76. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. Acad Emerg Med. 2009;16(3):201–10.

77. Green SM, Martinez-Rumayor A, Gregory SA, Baggish AL, O'Donoghue ML, Green JA, et al. Clinical uncertainty, diagnostic accuracy, and outcomes in emergency department patients presenting with dyspnea. Arch Intern Med. 2008;168(7):741–8.

78. O'Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E, Anwaruddin S, Baggish AL, Krauser DG, et al. Usefulness of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for the diagnostic and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE Study). Am J Cardiol. 2007;100(9):1336-40.

79. Robaei D, Koe L, Bais R, Gould I, Stewart T, Tofler GH. Effect of NT-proBNP testing on diagnostic certainty in patients admitted to the emergency department with possible heart failure. Ann Clin Biochem. 2011;48(Pt 3):212–7.

80. Behnes M, Hoffmann U, Lang S, Weiss C, Ahmad-Nejad P, Neumaier M, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) in atrial fibrillation and acute congestive heart failure. Clin Res Cardiol. 2011;100(4):335-42.

81. Prosen G, Klemen P, Strnad M, Grmec S. Combination of lung ultrasound (a comet-tail sign) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in differentiating acute heart failure from chronic obstructive pulmonary disease and asthma as cause of acute dyspnea in prehospital emergency setting. Crit Care. 2011;15(2):R114.

82. Shaikh K, Ahmad M. Diagnostic significance of NT-proBNP estimation in patients with acute dyspnea. J Coll Physicians Surg Pak. 2011;21(10):584–8.

83. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess. 2009;13(32):1-207, iii.

84. Aspromonte N, Feola M, Scardovi AB, Coletta C, D'Eri A, Giovinazzo P, et al. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography. J Cardiovasc Med (Hagerstown).2006;7(6):406–13.

85. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. Br J Gen Pract. 2006;56(526):327-33.

86. Arques S, Roux E, Sbragia P, Ambrosi P, Taieb L, Pieri B, et al. Accuracy of tissue Doppler echocardiography in the emergency diagnosis of decompensated heart failure with preserved left ventricular systolic function: comparison with B-type natriuretic peptide measurement. Echocardiography. 2005;22(8):657–64.

87. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. Eur J Heart Fail. 2005;7(4):537-41.

88. Jeyaseelan S, Goudie BM, Pringle SD, Donnan PT, Sullivan FM, Struthers AD. A critical re-appraisal of different ways of selecting ambulatory patients with suspected heart failure for echocardiography. Eur J Heart Fail. 2007;9(1):55–61.

89. Park HJ, Baek SH, Jang SW, Kim DB, Shin DI, Shin WS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-BNP for assessment of cardiac function in a large population of symptomatic patients. Int J Cardiol. 2010;140(3):336-43.

90. Christenson RH, Azzazy HM, Duh SH, Maynard S, Seliger SL, Defilippi CR. Impact of increased body mass index on accuracy of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP for diagnosis of decompensated heart failure and prediction of all-cause mortality. Clin Chem.2010;56(4):633-41.

91. Mak G, Ryder M, Murphy NF, O'Loughlin C, McCaffrey D, Ledwidge M, et al. Diagnosis of new onset heart failure in the community: the importance of a shared-care approach and judicious use of BNP. Ir J Med Sci. 2008;177(3):197-203.

92. Macabasco-O'Connell A, Meymandi S, Bryg R. B-type Natriuretic Peptide (BNP) is useful in detecting asymptomatic left ventricular dysfunction in low-income, uninsured patients. Biol Res Nurs. 2010;11(3):280–7.

93. Barrios V, Llisterri JL, Escobar C, Alfaro P, Colado F, Ridocci F, et al. Clinical applicability of B-type natriuretic peptide in patients with suspected heart failure in primary care in Spain: the PANAMA study. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011;9(5):579-85.

94. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. J Card Fail. 2011;17(9):729–34.

95. Murtagh G, Dawkins IR, O'Connell R, Badabhagni M, Patel A, Tallon E, et al. Screening to prevent heart failure (STOP-HF): expanding the focus beyond asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Eur J Heart Fail. 2012;14(5):480–6.

96. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. Heart. 2011;97(12):959–63.

97. Madhok V, Falk G, Rogers A, Struthers AD, Sullivan FM, Fahey T. The accuracy of symptoms, signs and diagnostic tests in the diagnosis of left ventricular dysfunction in primary care: a diagnostic accuracy systematic review. BMC Fam Pract. 2008;9:56.

98. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. BMJ. 2002;324(7352):1498.

99. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. Eur J Heart Fail. 2004;6(1):63–70.

100. Gustafsson F, Badskjær J, Stensgaard Hansen F, Poulsen AH, Hildebrandt P. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. Heart Drug. 2003;3(3):141-6.

101. Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, Collinson PO, Senior R. Cost effectiveness of the B type natriuretic peptide, electrocardiography, and portable echocardiography for the assessment of patients from the community with suspected heart failure. Echocardiography. 2007;24(3):228–36.

102. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Cleland JGF. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2006;27(19):2353-61.

103. Mikkelsen KV, Bie P, Møller JE, Videbaek L, Villadsen HD, Haghfelt T. Neurohormonal activation and diagnostic value of cardiac peptides in patients with suspected mild heart failure. Int J Cardiol. 2006;110(3):324-33.

104. Sivakumar R, Wellsted D, Parker K, Lynch M, Ghosh P, Khan SA. Utility of N terminal pro brain natriuretic peptide in elderly patients. Postgrad Med J. 2006 Mar;82(965):220–3.

105. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. J Card Fail. 2005;11(5 Suppl):S15-20.

106. Valle R, Aspromonte N, Barro S, Canali C, Carbonieri E, Ceci V, et al. The NT-proBNP assay identifies very elderly nursing home residents suffering from pre-clinical heart failure. Eur J Heart Fail. 2005;7(4):542-51.

107. Olofsson M, Boman K. Usefulness of natriuretic peptides in primary health care: an exploratory study in elderly patients. Scand J Prim Health Care. 2010;28(1):29-35.

108. Goode KM, Clark AL, Cleland JG. Ruling out heart failure in primary-care: the cost-benefit of pre-screening using NT-proBNP and QRS width. Int J Cardiol. 2008;130(3):426-37.

109. Koschack J, Scherer M, Luers C, Kochen MM, Wetzel D, Kleta S, et al. Natriuretic peptide vs. clinical information for diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care. BMC Fam Pract. 2008;9:14.

110. Goode KM, Clark AL, Bristow JA, Sykes KB, Cleland JG. Screening for left ventricular systolic dysfunction in high-risk patients in primary-care: a cost-benefit analysis. Eur J Heart Fail. 2007;9(12):1186–95.

111. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungen HD, Luers C, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2010;12(12):1309-16.

112. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011;124(25):2865-73.

113. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. Heart. 2005;91(5):606-12.

114. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol.2002;39(2):202-9.

115. NICE Clinical Guidelines, No. 187. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure. Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. Octubre 2014.

116. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghiade M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. Eur J Heart Fail. 2008;10(1):70-7.

117. Klemen P, Golub M, Grmec S. Combination of quantitative capnometry, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and clinical assessment in differentiating acute heart failure from pulmonary disease as cause of acute dyspnea in pre-hospital emergency setting: study of diagnostic accuracy. Croat Med J. 2009;50(2):133-42..

118. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C et al. Cost-effectiveness of B Type natriuretic peptide testing in patinets with acute dyspnea. Arch intern Med 2006;166. 1081-1087.

119. Behnes M, Brueckmann M, Ahmad-Nejad P et al. Diagnsotic and cost effectiveness of measurements of plasma N terminal pro brain natriuretic petide in patients presenting with acute dyspnea or peripheral edema. Int J Cardiol 2009; 135:165-174.

120. Mueller C. Cost-effectiveness of B type natriuretic peptide testing. Congest Heart Fail 2008; 14 (4 suppl 1):35-7.

PREGUNTA 2

121. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigattors. N Engl J Med. 1992;327(10):685-91.

122. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992;327(10):669-77.

123. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med. 1995;333(25):1670-6.

124. McMurray JJV, 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. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-847.

125. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.

126. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. Intern Med J. 2008;38(2):101-13.

127. Davenport C, Cheng EYL, Kwok YTT, Lai AHO, Wakabayashi T, Hyde C, et al. Assessing the diagnostic test accuracy of natriuretic peptides and ECG in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract. 2006;56(522):48-56.

128. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. Lancet. 1998;351(9095):9-13.

129. Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. BMJ. 2000;320(7239):906-8.

130. Hutcheon SD, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. B-type natriuretic peptide in the diagnosis of cardiac disease in elderly day hospital patients. Age and ageing. 2002;31(4):295-301.

131. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. Diabetes care. 2003;26(7):2081-7.

132. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, Massie B, Whooley MA. Is B-type natriuretic peptide a useful screening test for systolic or diastolic dysfunction in patients with coronary disease? Data from the Heart and Soul Study. Am J Med. 2004;116(8):509-16.

133. Hedberg P, Lönnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Electrocardiogram and B-type natriuretic peptide as screening tools for left ventricular systolic dysfunction in a population-based sample of 75-year-old men and women. Am Heart J. 2004;148(3):524-9.

134. Lobos Bejarano JM, Horrillo García C, González-González AI, Castellanos Rodríguez A, Díaz Sánchez S, Castellanos Maroto J, et al. [Validity and usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) for early detection of left ventricular dysfunction in high-risk patients in primary care]. Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 2012;44(1):13-9.

135. Hobbs FDR, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. Heart (British Cardiac Society). 2004;90(8):866-70.

136. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. J Am Coll Cardiol. 2003;41(1):113-20.

137. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. Circulation. 2004;109(25):3176-81.

138. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA. 2013;310(1):66-74.

139. Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. Heart (British Cardiac Society). 2004;90(3):297-303.

140. Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L, et al. The role of N-terminal PRO-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study. J Card Fail. 2009;15(5):377-84.

141. Galasko GIW, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? Eur Heart J. 2005;26(21):2269-76.

142. Galasko GIW, Barnes SC, Collinson P, Lahiri A, Senior R. What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? Eur Heart J. 2006;27(2):193-200.

143. Heidenreich Pa, Gubens Ma, Fonarow GC, Konstam Ma, Stevenson LW, Shekelle PG. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2004;43(6):1019-26.

PREGUNTA 3

144. Karamitsos TD, Neubauer S. Cardiovascular magnetic resonance in heart failure. Curr Cardiol Rep. 2011;13(3):210-9.

145. Paterson DI, OMeara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. Curr Opin Cardiol. 2011;26(2):132-43.

146. Paterson I, Mielniczuk LM, O'Meara E, So A, White JA. Imaging heart failure: current and future applications. Can J Cardiol. 2013;29(3):317-28.

147. Steeds RP. Multimodality imaging in heart failure patients. Curr Opin Cardiol. 2013;28(2):209-15.

148. Leong DP, Grover S, Molaee P, Chakrabarty A, Shirazi M, Cheng YH, et al. Nonvolumetric echocardiographic indices of right ventricular systolic function: validation with cardiovascular magnetic resonance and relationship with functional capacity. Echocardiography. 2012;29(4):455-63.

149. O'Hanlon R, Heatlie G, Choudhury FJ, Price S, Prasad S, Sheppard M. Correlating multimodality imaging and pathological validation in heart failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(10):1082-3.

150. Daneshvar D, Wei J, Tolstrup K, Thomson LE, Shufelt C, Merz CN. Diastolic dysfunction: improved understanding using emerging imaging techniques. Am Heart J. 2010;160(3):394-404.

151. Fernández-Pérez GC, Duarte R, Corral de la Calle M, Calatayud J, Sánchez González J. [Analysis of left ventricular diastolic function using magnetic resonance imaging]. Radiologia. 2012;54(4):295-305.

152. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2014;63(4):380-406.

153. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Card Fail. 2014;20(2):65-90.

154. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. J Am Coll Cardiol. 2011;57(9):1126-66.

155. Heart Failure Society of A, Guideline HCHFP. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):475-539.

156. Kotecha T, Fox K. Investigating suspected heart failure. BMJ. 2013;346:f2442.

157. Reddy S, Bahl A, Talwar KK. Congestive heart failure in Indians: how do we improve diagnosis & management? Indian J Med Res. 2010;132:549-60.

158. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson. 2012;14:13.

159. Hamilton-Craig C, Strugnell WE, Raffel OC, Porto I, Walters DL, Slaughter RE. CT angiography with cardiac MRI: non-invasive functional and anatomical assessment for the etiology in newly diagnosed heart failure. Int J Cardiovasc Imaging. 2012;28(5):1111-22.

160. D'Andrea A, Gravino R, Riegler L, Salerno G, Scarafile R, Romano M, et al. Right ventricular ejection fraction and left ventricular dyssynchrony by 3D echo correlate with functional impairment in patients with dilated cardiomyopathy. J Card Fail. 2011;17(4):309-17.

161. Kapoor P, Thenappan T, Singh E, Kumar S, Greipp PR. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. Am J Med. 2011;124(11):1006-15.

162. Zhu KB, Cheng ZW, Tian Z, Zhao DC, Liu YT, Lin X, et al. [Value of cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of cardiac amyloidosis]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2011;39(10):915-9.

163. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER. Reconciling Q waves and late gadolinium enhancement with no angiographic evidence of coronary disease: cardiac sarcoidosis presenting as decompensated heart failure. Cardiovasc J Afr. 2010;21(3):158-63.

164. Yeboah J, Lee C, Sharma OP. Cardiac sarcoidosis: a review 2011. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(5):308-15.

165. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. J Am Coll Cardiol. 2005;45(10):1683-90.

166. Mantini N, Williams Jr B, Stewart J, Rubinsztain L, Kacharava A. Cardiac Sarcoid: A Clinician's Review on How to Approach the Patient With Cardiac Sarcoid. Clin Cardiol Clinical Cardiology. 2012;35(7):410-5.

167. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, Schildt J, Salmenkivi K, Kivistö SM, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. J Intern Med. 2011;270(5):461-8.

168. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(5):513-24.

169. Mavrogeni S, Spargias C, Bratis C, Kolovou G, Markussis V, Papadopoulou E, et al. Myocarditis as a precipitating factor for heart failure: evaluation and 1-year follow-up using cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. Eur J Heart Fail. 2011;13(8):830-7.

170. Abbasi SA, Ertel A, Shah RV, Dandekar V, Chung J, Bhat G, et al. Impact of cardiovascular magnetic resonance on management and clinical decision-making in heart failure patients. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15:89.

171. Ellims AH, Pfluger H, Elsik M, Butler MJ, Hare JL, Taylor AJ. Utility of cardiac magnetic resonance imaging, echocardiography and electrocardiography for the prediction of clinical response and long-term survival following cardiac resynchronisation therapy. Int J Cardiovasc Imaging. 2013;29(6):1303-11.

172. Catalano O, Moro G, Perotti M, Frascaroli M, Ceresa M, Antonaci S, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance is complementary to left ventricle ejection fraction in predicting prognosis of patients with stable coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2012;14:29.

173. Shimizu I, Iguchi N, Watanabe H, Umemura J, Tobaru T, Asano R, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance as a novel technique to predict cardiac events in dilated cardiomyopathy patients. Int J Cardiol. 2010;142(3):224-9.

174. Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can J Cardiol. 2013;29(12):1535-52.

175. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis in children. Heart Fail Clin. 2010;6(4):483-96, viii-ix.

176. Paterson I, Wells GA, Ezekowitz JA, White JA, Friedrich MG, Mielniczuk LM, et al. Routine versus selective cardiac magnetic resonance in non-ischemic heart failure - OUTSMART-HF: study protocol for a randomized controlled trial (IMAGE-HF (heart failure) project 1-B). Trials. 2013;14:332.

177. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2013;15(2):166-75.

178. Moschetti K, Muzzarelli S, Pinget C, Wagner A, GPilz G, Wasserfallen JB et al. Cost evaluation of cardiovascular magnetic resonance versus coronary angiography for the diagnostic work-up of coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2013; 15(1): 30.

179. Evansa RW, Williamsb G, Baronc HM , Dengd MC, Eisene HJ, Huntf SA et al. The economic implications of noninvasive molecular testing for cardiac allograft rejection. Am J Transplant. 2005 Jun;5(6):1553-8.

PREGUNTA 4

180. Bart BA, Shaw LK, McCants CB, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1997;30(4):1002-8.

181. Lim MJ, White CJ. Coronary angiography is the gold standard for patients with significant left ventricular dysfunction. Prog Cardiovasc Dis. 2013;55(5):504-8.

182. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. Can J Cardiol. 2013;29(2):168-81.

183. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364(17):1607-16.

184. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014(37).

185. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149(2):209-16.

186. Viera de Melo RM, Melo EF, Biselli B, Souza GE, Bocchi EA. Clinical usefulness of coronary angiography in patients with left ventricular dysfunction. Arq Bras Cardiol. 2012;98(5):437-41.

187. Flaherty JD, Rossi JS, Fonarow GC, Nunez E, Stough WG, Abraham WT, et al. Influence of coronary angiography on the utilization of therapies in patients with acute heart failure syndromes: findings from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Am Heart J. 2009;157(6):1018-25.

188.9. Braga JR, Tu JV, Austin PC, Chong A, You JJ, Farkouh ME, et al. Outcomes and care of patients with acute heart failure syndromes and cardiac troponin elevation. Circ Heart Fail. 2013;6(2):193-202.

PREGUNTA 5

189. Nohria A, Tsang J, Fang J et al. Clinical assessment identifies hemodynamic porfiles thar predict outcomes in patients admitted wit heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1797-1804.

190. Mariani J, Macchia A, Belziti C, Deabreu M, Gagliardi J, Doval H, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Card Fail. 2011;17(10):850-9.

191. Williams JW, Jr., Cox CE, Hargett CW, Gilstrap DL, Castillo CE, Govert JA, Lugogo NL, Coeytaux RR, McCrory DC, Hasselblad V, McBroom AJ, Posey R, Gray R SG. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure Comparative Effectiveness Review 68. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.

192. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, Fu C-J, Sun F, Ma Y-L, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med. 2010;152(9):590-600.

193. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;5:CD005351-CD.

194. Vital FMR, Saconato H, Ladeira MT, Sen A, Hawkes CA, Soares B, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(3):CD005351-CD.

195. NICE Clinical Guidelines, No. 187. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure. Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. Octubre 2014.

196. Agmy GM, Ghanem MK. CPAP versus BiPAP in acute cardiogenic pulmonary edema: experience with 129 patients (NCT00912158) 2009. [último acceso 28 November 2015]. Disponible en: http://www.clinicaltrials.gov/

198. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. N Engl J Med. 1991;325(26):1825-30.

199. Crane SD, Elliott MW, Gilligan P, Richards K, Gray AJ. Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. Emerg Med J. 2004;21(2):155-61.

200. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. JAMA. 2000;284(18):2352-60.

201. Ducros L, Logeart D, Vicaut E, Henry P, Plaisance P, Collet J-P, et al. CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study. Intensive Care Med. 2011;37(9):1501-9.

202. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(12):1438-44.

203. Frontin P, Bounes V, Houzé-Cerfon CH, Charpentier S, Houzé-Cerfon V, Ducassé JL. Continuous positive airway pressure for cardiogenic pulmonary edema: a randomized study. Am J Emerg Med. 2011;29(7):775-81.

204. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, et al. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oe. Health Technol Assess. 2009;13(33):1-106.

205. Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, Mackay TW, Barr J, Boon NA, et al. Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema; effects on plasma brain natriuretic peptide concentrations. Eur Heart J. 2002;23(17):1379-86.

206. L'Her E, Duquesne F, Girou E, de Rosiere XD, Le Conte P, Renault S, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. Intensive Care Med. 2004;30(5):882-8.

207. Levitt MA. A prospective, randomized trial of BiPAP in severe acute congestive heart failure. J Emerg Med. 2001;21(4):363-9.

208. Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. Chest. 1995;107(5):1379-86.

209. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. Lancet. 2000;356(9248):2126-32.

210. Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Baiardi P, Cosentini R, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(12):1432-7.

211. Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MIt, Viecili PRNr, Sangean MrC, Volpe Mr, et al. Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or noninvasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. Arq Bras Cardiol. 2001;76:226-30.

212. Park M, Sangean MC, Volpe MdS, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Crit Care Med. 2004;32(12):2407-15.

213. Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Väisänen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Am J Cardiol. 1985;55(4):296-300.

214. Takeda S, Nejima J, Takano T, Nakanishi K, Takayama M, Sakamoto A, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. Jpn Circ J. 1998;62(8):553-8.

215. Takeda S, Takano T, Ogawa R. The effect of nasal continuous positive airway pressure on plasma endothelin-1 concentrations in patients with severe cardiogenic pulmonary edema. Anesth Analg. 1997;84(5):1091-6.

216. Weitz G, Struck J, Zonak A, Balnus S, Perras B, Dodt C. Prehospital noninvasive pressure support ventilation for acute cardiogenic pulmonary edema. Eur J Emerg Med. 2007;14(5):276-9.

217. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. N Engl J Med. 2008;359(2):142-51.

218. Goodacre S, Gray A, Newby D, Dixon S, Masson M, Sampson F, et al. Health utility and survival after hospital admission with acute cardiogenic pulmonary oedema. Emerg Med J. 2011;28(6):477-82.

219. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. Eur Heart J. 2007;28(23):2895-901.

220. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. J Am Coll Cardiol. 2000;36(3):832-7.

PREGUNTA 6

221. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006;113(6):e85-151.

222. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, Cuffe MS, Massie BM, Adams KF, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure J Card Fail. 2004;10(6):460-6.

223. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. JAMA. 2003;290(19):2581-7.

224 Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? Circ Heart Fail. 2009;2(1):56-62.

225. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. Circulation. 1999;100(12):1311-5.

226. Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. Eur Heart J. 2006;27(12):1431-9.

227. Montera MW, Pereira SB, Colafranceschi AS, Almeida DRd, Tinoco EM, Rocha RM, et al. Sumário de atualização da II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda 2009/2011. Arq Bras Cardiol. 2012;98(5):375-83.

228. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DdA, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1 Suppl 1):1-33.

229. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. Can J Cardiol.27(3):319-38.

230. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. Can J Cardiol. 2013;29(2):168-81.

231. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. Med J Aust. 2011;194(8):405-9.

232. 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 Heart J. 2012;33(14):1787-847.

233. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):e1-194.

234. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128(16):e240-327.

235. NICE Clinical Guidelines, No. 187. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure. Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. Octubre 2014.

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

237. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. Ann Intern Med. 1985;103(1):1-6.

238. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. Br Heart J. 1987;57(1):17-22.

239. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation. 2002;105(11):1348-53.

240. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? J Am Coll Cardiol. 2008;51(3):300-6.

241. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. Am Heart J. 2004;147(2):331-8.

242. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. Eur J Heart Fail. 2007;9(10):1064-9.

243. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. Am J Cardiol. 2006;97(12):1759-64.

244. Mielniczuk LM, Tsang SW, Desai AS, Nohria A, Lewis EF, Fang JC, et al. The association between high-dose diuretics and clinical stability in ambulatory chronic heart failure patients. J Card Fail. 2008;14(5):388-93.

245. Philbin EF, Cotto M, Rocco TA, Jenkins PL. Association between diuretic use, clinical response, and death in acute heart failure. Am J Cardiol. 1997;80(4):519-22.

246. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43(1):61-7.

PREGUNTA 7

247. 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 Heart J. 2012;33(14):1787-847.

248 NICE Clinical Guidelines, No. 187. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure. Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. Octubre 2014.

249. Aaser E, Gullestad L, Tølløfsrud S, Lundberg J, Hall C, Djøseland O, et al. Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. Scand J Clin Lab Invest. 1997;57(4):361-7.

250. Allen La, Turer AT, Dewald T, Stough WG, Cotter G, O'Connor CM. Continuous versus bolus dosing of Furosemide for patients hospitalized for heart failure. Am J Cardiol. 2010;105(12):1794-7.

251. Dormans TPJ, Meyel JJMv. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. J Am Coll Cardiol. 1996;28(2):376-82.

252. Felker GM, Lee KL, Bull DA. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364(9):797-805.

253. Lahav M, Regev A. Intermittent administration of furosemide vs. continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. Chest. 1992;102(3):725-31.

254. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. Am Heart J. 2003;145(3):459-66.

255. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P, Torres D, Mezzero M, Cardillo M, et al. Changes in estimating echocardiography pulmonary capillary wedge pressure after hypersaline plus furosemide versus furosemide alone in decompensated heart failure. J Card Fail. 2011;17(4):331-9.

256. Pivac N, Rumboldt Z, Sardelić S, Bagatin J, Polić S, Ljutić D, et al. Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. Int J Clin Pharmacol Res. 1998;18(3):121-8.

257. Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP, Hollis IB, Rodgers JE, Van Bakel AB. Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. J Card Fail. 2010;16(3):188-93.

258. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. J Am Coll Cardiol. 2005;45(12):1997-2003.

259. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2004(1):CD003178.

260. Wu MY, Chang NC, Su CL, Hsu YH, Chen TW, Lin YF, et al. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Crit Care. 2014;29(1):2-9.

PREGUNTA 8

261. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, Gupta V, Saltzberg M, Hay J, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. Am Heart J. 2007;154(2):267-77.

262. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2013;8:CD005151.

263. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. J Am Coll Cardiol. 2008;52(3):200-7.

264. Voors AA, Davison BA, Felker GM, Ponikowski P, Unemori E, Cotter G, et al. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF. Eur J Heart Fail. 2011;13(9):961-7.

265. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;381(9860):29-39.

266. Wang TS, Hellkamp AS, Patel CB, Ezekowitz JA, Fonarow GC, Hernandez AF. Representativeness of RELAX-AHF clinical trial population in acute heart failure. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7(2):259-68.

267. Filippatos G, Teerlink JR, Farmakis D, Cotter G, Davison BA, Felker GM, et al. Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial. Eur Heart J. 2014;35(16):1041-50.

268. Ponikowski P, Mitrovic V, Ruda M, Fernandez A, Voors AA, Vishnevsky A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure. Eur Heart J. 2014;35(7):431-41.

269. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. Can J Cardiol. 2013;29(2):168-81.

270. NICE Clinical Guidelines, No. 187. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure. Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. Octubre 2014.

PREGUNTA 9

271. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779-89.

272. Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Müllner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database Syst Rev. 2011(5):CD003709.

273. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. JAMA. 2013;310(23):2533-43.

274. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, Karayannis G, Nastas J, Parisis C, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. J Card Fail. 2010;16(12):922-30.

275. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. Int J Cardiol. 2014;172(1):115-21.

PREGUNTA 10

276. Petersen JW, Felker GM. Inotropes in the management of acute heart failure. Crit Care Med. 2008;36(1 Suppl):S106-11.

277. Ruiz-Laiglesia FJ, Camafort-Babkowski M. [Vasoactive and inotropic drugs in acute heart failure]. Med Clin. 2014;142 Suppl(Supl 1):49-54.

278. Francis GS, Bartos JA, Adatya S. Inotropes. J Am Coll Cardiol. 2014;63(20):2069-78.

279. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. Crit Care Med. 2012;40(2):634-46.

280. Huang X, Lei S, Zhu M-f, Jiang R-l, Huang L-q, Xia G-l, et al. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Zhejiang Univ Sci B. 2013;14(5):400-15.

281. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 2012;38(3):359-67.

282. Ribeiro RA, Eduardo L, Rohde P, Polanczyk CA. Original Article Levosimendan in Acute Decompensated Heart Failure : Systematic Review and Meta-Analysis. Arq Bras Cardiol. 2010;95(2):230-7.

283. Miranda A. Levosimendán disminuye la mortalidad en cirugía cardíaca: revisión sistemática y metaanálisis. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2014;59(1):6-11.

284. Retraction: De Hert SG, Lorsomradee S, vanden Eede H, Cromheecke S, Van der Linden PJ. A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011;25(5):897.

285. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, Kouris N, Grassos H, Karidis K, et al. 273 Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamin or placebo in chronic low output decompensated heart failure. CAlcium sensitizer or Inotrope or NOne in low output heart failure (CASINO) study. Eur J Hear Fail Suppl. 2004;3(S1):66.

286. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med. 2012;38(3):359–67.

287. Leier CV, Webel J, Bush CA. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. Circulation. 1977;56(3):468-72.

288. Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV. Long-term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. Am Heart J. 1980;100(5):622-30.

289. Krell MJ, Kline EM, Bates ER, Hodgson JM, Dilworth LR, Laufer N, et al. Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. Am Heart J. 1986;112(4):787-91.

290. Sindone AP, Keogh AM, Macdonald PS, McCosker CJ, Kaan AF. Continuous home ambulatory intravenous inotropic drug therapy in severe heart failure: safety and cost efficacy. Am Heart J. 1997;134(5 Pt 1):889-900.

291. Oliva F, Latini R, Politi A, Staszewsky L, Maggioni AP, Nicolis E, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. Am Heart J. 1999;138(2 Pt 1):247-53.

292. Seino Y, Momomura S, Takano T, Hayakawa H, Katoh K. Multicenter, double-blind study of intravenous milrinone for patients with acute heart failure in Japan. Japan Intravenous Milrinone Investigators. Crit Care Med. 1996;24(9):1490-7.

293. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Massie BM, et al. Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure. JAMA 2002;287(12):1541-7.

294. Aranda JM, Schofield RS, Pauly DF, Cleeton TS, Walker TC, Monroe VS, et al. Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial. Am Heart J. 2003;145(2):324-9.

295. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000;36(6):1903-12.

296. Moiseyev V. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). Eur Heart J. 2002;23(18):1422-32.

297. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. Circulation. 2003;107(1):81-6.

298. Packer M, Colucci WS, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young JB, et al. Development of a Comprehensive New Endpoint for the Evaluation of New Treatments for Acute Decompensated Heart Failure: Results with Levosimendan in the REVIVE 1 Study. J Card Fail. 2003;9:S61-S.

299. Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. Eur J Heart Fail. 2006;8(1):105-10.

300. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. Am J Cardiol. 2006;98(1):102-6.

301. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2006;98(12):1641-5.

302. Husebye T, Eritsland J, Müller C, Sandvik L, Arnesen H, Seljeflot I, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. Eur J Heart Fail. 2013;15(5):565-72.

303. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. Eur J Heart Fail. 2004;6(4):501-8.

304. Coletta AP, Cleland JGF, Freemantle N, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. Eur J Heart Fail. 2004;6(5):673-6.

305. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. JACC Heart fail. 2013;1(2):103-11.

306. Follath F, Hinkka S, Jäger D, Just H, Mitrovic V, Papp JG, et al. Dose-ranging and safety with intravenous levosimendan in low-output heart failure: experience in three pilot studies and outline of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) trial. Am J Cardiol. 1999;83(12):21-5.

307. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002;360(9328):196-202.

308. Duygu H, Nalbantgil S, Ozerkan F, Zoghi M, Akilli A, Erturk U, et al. Effects of levosimendan on left atrial functions in patients with ischemic heart failure. Clin Cardiol. 2008;31(12):607-13.

309. Samimi-Fard S, García-González MJ, Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. Int J Cardiol. 2008;127(2):284-7.

310. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs. dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. JAMA. 2007;297(17):1883-91.

311. Duygu H, Turk U, Ozdogan O, Akyuz S, Kirilmaz B, Alioglu E, et al. Levosimendan versus dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. Cardiovasc Ther. 2008;26(3):182-8.

312. Bergh C-H, Andersson B, Dahlström U, Forfang K, Kivikko M, Sarapohja T, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. Eur J Heart Fail. 2010;12(4):404-10.

313. Liang CS, Sherman LG, Doherty JU, Wellington K, Lee VW, Hood WB. Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusion of dobutamine. Circulation. 1984;69(1):113-9.

314. Bader FM, Gilbert EM, Mehta NA, Bristow MR. Double-blind placebo-controlled comparison of enoximone and dobutamine infusions in patients with moderate to severe chronic heart failure. Congest Heart Fail.16(6):265-70.

315. NICE Clinical Guidelines, No. 187. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure. Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. Octubre 2014.

316. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol. 2003;41(6):997-1003.

317. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. Int J Cardiol. 2001;81(2-3):141-9.

318. Biddle TL, Benotti JR, Creager MA, Faxon DP, Firth BG, Fitzpatrick PG, et al. Comparison of intravenous milrinone and dobutamine for congestive heart failure secondary to either ischemic or dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1987;59(15):1345-50.

319. Seino Y, Momomura S, Takano T, Hayakawa H, Katoh K. Multicenter, double-blind study of intravenous milrinone for patients with acute heart failure in Japan. Crit Care Med. 1996;24(9):1490-7.

PREGUNTA 11

320. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2007;153(6):1021-8.

321. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J-C, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. Eur Heart J. 2009;30(18):2186-92.

322. Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, Felker GM, Adams KF, Gheorghiade M. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. Am J Cardiol. 2003;91(2):169-74.

323. Butler J, Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Adams KF, Clare R, et al. Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2006;47(12):2462-9.

324. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JGF, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, et al. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. Eur J Heart Fail. 2007;9(9):901-9.

325. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, Gonzini L, Lucci D, D'Ambrosi C, et al. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. Eur J Heart Fail. 2009;11(1):77-84.

326. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. J Am Coll Cardiol. 2008;52(3):190-9.

327. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol. 2003;41(6):997-1003.

328. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. JAMA. 2005;294(13):1625-33.

329. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9377):7-13.

330. NICE Clinical Guidelines, No. 187. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure. Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. Octubre 2014.

331. Böhm M, Link A, Cai D, Nieminen MS, Filippatos GS, Salem R, et al. Beneficial association of β-blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: data from the Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support trial. Crit Care Med. 2011;39(5):940-4.

332.Lima MV, Cardoso JN, Ochiai ME, Grativvol KM, Grativvol PS, Brancalhão ECO, et al. [Is it necessary to suspend betablockers in decompensated heart failure with low output?]. Arq Bras Cardiol. 2010;95(4):530-5.

PREGUNTA 12

333. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. JAMA. 2005;294(13):1625-33.

334. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9484):472-7.

335. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA. 2005;294(13):1664-70.

336 Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD003408.

337. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, et al. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. Int J Cardiol. 2014;172(1):165-72.

338. NICE Clinical Guidelines, No. 187. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure. Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. Octubre 2014.

PREGUNTA 13

339. Yang H, Negishi K, Otahal P, Marwick T. Clinical prediction of incident heart failure risk: a systematic review and meta-analysis. Open Heart 2015;2:e:000222.

340. Ajello L, Coppola G, Corrado E et al. Diagnosis and treatment of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction. ISRN Cardiol 2013; 2013; 731285.

341. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value. Hypertension 2005;45:412-8.

342. Goodfriend TL, Elliott ME, Carr KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. N Engl J Med 1996; 334:1649 – 54.

343. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myo- cardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000; 355:1575 – 81.

344. Gring CN, Francis GS. A hard look at angiotensin-receptor blockers in heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;44:1841 – 6.

345. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.

346. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. Circulation 1998; 97: 2202–12.

347. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé L, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. N Engl J Med 1992; 327: 669–77.

348. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821–28.

349. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333: 1670–76.

350. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293–302.

351. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685–91.

352. Flather MD(1), Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000 6;355(9215):1575-81

353. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin- receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667–75.

354. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al . Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM- Alternative trial. Lancet 2003;362:772–6.

355. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, F et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. Circulation 1995;91(3):691–7.

356. Mazayev VP, Fomina IG, Kazakov EN, Sulimov VA, Zvereva TV, Lyusov VA, et al. Valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor. Int J Cardiol 1998;65:239–46.

357. Riegger GAJ, Bouzo H, Petr P, Munz J, Spacek R, Pethig H et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexitil. Circulation 1999;100:2224–30.

358. AMatsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexitil in patients with congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2003;5:669–77.

359. Mitrovic V, Willenbrock R, Miric M, Seferovic P, Spinar J, Dabrowski M,et al . Acute and 3-month treatment effects of candesartan cilexitil on hemodynamics, neurohormones, and clinical symptoms in patients with congestive heart failure. Am Heart J 2003;145(3):D1–D9.

360. Sharma D, Buyse M, Pitt B, Rucinska EJ. Meta-analysis of observed mortality data from all-controlled, double-blind, multiple-dose studies of losartan in heart failure. Am J Cardiol 2000;85:187–92.

361. Granger CB, Ertl G, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, Rouleau JL, et al. Randomized trial of candesartan cilexitil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am Heart J 2000;139:609–17.

362. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362:777–81.

363. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008;359(23):2456–67.

364. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997;349:747–52.

365. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355: 1582–7.

366. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. Circulation 1999; 100:1056–64.

367. Willenheimer R, Helmers C, Pantev E, Rydberg E, Lofdahl P, Gordon A. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients. Int J Cardiol 2002;85:261–70.

368. Dunselman PHJM. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. Int J Cardiol 2001;77:131–8.

369. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, Haunso S, Remes J, Hall C, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. J Am Coll of Cardiol 1995;26(2): 438–45.

370. Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, Ney DE, Makris L, Chang PI. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1997;30(4):983–91.

371. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. Circulation 1999;99:2658–64.

372. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM- Added trial. Lancet 2003;362:762–71.

373. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. Circulation 1999;99:990–2.

374. Tonkon M, Awan N, Niazi I, Hanley P, Baruch L, Wolf RA, et al. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, in heart failure. Int J Clin Pract 2000;54:11–8.

375. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern?. Arch Intern Med. 2000;160(5):685.

376. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. J Am Coll Cardiol. 2007;50(20):1959.

377. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet 2000;355(9204):637.

378. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. Arch Intern Med. 2007;167(18):1930.

379. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003;362:767-71.

PREGUNTA 14

380. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myo- cardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001;357:1385–1390.

381. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mor- tality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1981;304:801–807.

382. Gilbert EM. Cost-effectiveness of beta-blocker treatment in heart failure. Rev Cardiovasc Med. 2002;3 Suppl 3:S42-7

383. Díez-Manglano J. [Economic analysis of the treatment of heart failure with beta-blockers]. Med Clin (Barc). 2013 Sep 21;141(6):265-70.

PREGUNTA 15

384. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunc- tion, heart failure, or both. N Engl J Med 2005;352:2581 – 8.

385. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhyth- mias. N Engl J Med 2001;345:1473 – 82.

386. Theuns D, Smith T, Hunink M, Bardy G, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace (2010) 12, 1564–1570

387. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996;335:1933 – 40.

388. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Engl J Med1997;337:1569 – 75.

389. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Car-diomyopathy Trial (CAT). Circulation 2002;105:1453–58.

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

391. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL et al.Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsus- tained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 2003;41:1707–12.

392. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350:2151 – 8

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

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

395. Steinbeck G, Andresen, D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D et al. Defibrillator Implantation Early after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2009;361:1427-3.

PREGUNTA 16

396. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):e1-194.

397. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.

398. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. Am J Clin Nutr. 2011;93(2):332-7.

399. Son YJ, Lee Y, Song EK. Adherence to a sodium-restricted diet is associated with lower symptom burden and longer cardiac event-free survival in patients with heart failure. J Clin Nurs. 2011;20(21-22):3029-38.

400. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. J Card Fail. 2007;13(2):128-32.

401. Reilly CM, Higgins M, Smith A, Culler SD, Dunbar SB. Isolating the benefits of fluid restriction in patients with heart failure: A pilot study. Eur J Cardiovasc Nurs. 2014.

402. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM, et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. Am J Cardiol. 2009;103(1):93-102.

403. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). Am J Med Sci. 2011;342(1):27-37.

404. Colin-Ramirez E, McAlister FA, Zheng Y, Sharma S, Armstrong PW, Ezekowitz JA. The long-term effects of dietary sodium restriction on clinical outcomes in patients with heart failure. The SODIUM-HF (Study of Dietary Intervention Under 100 mmol in Heart Failure): a pilot study. Am Heart J. 2015;169(2):274-81.e1.

405. Lennie TA, Chung ML, Moser DK. What should we tell patients with heart failure about sodium restriction and how should we counsel them? Curr Heart Fail Rep 2013;10(3):219-26.

406. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2013;173(12):1058-64.

407. Philipson H, Ekman I, Forslund HB, Swedberg K, Schaufelberger M. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2013;15(11):1304-10.

PREGUNTA 17.

408. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. PLoS One. 2013;8(3):e58287

409. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 2000;355:1126–1130.

410. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al , for the T-CHFI. BNP-guided vs. symptom- guided heart failure therapy: The Trial of Intensified vs. Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. JAMA 2009;301:383–392

411. BergerR, Moertl D, Peter S, Ahmadi R,Huelsmann M,YamutiS, ET al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure: A 3-Arm, Prospective, Ran- domized Pilot Study. J Am Coll Cardiol 2009;55:645–653.

412. Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AH, ET AL. Manage- ment of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRo-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study. J Am Coll Cardiol 2010;56:2090 – 2100.

413.Persson H, Erntell H, Eriksson B,Johansson G, Swedberg K, Dahlstro ¨m U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure - SIGNAL-HF (Swedish Inter- vention study - Guidelines and NT-proBNP AnaLysis in Heart Failure). Eur J Heart Fail 2010;12:1300 – 1308.

414. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, ET AL. M. N-terminal pro-B-type natriuret- ic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLE- SCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:53 – 60.

415. Januzzi JL Jr., Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2011;58:1881–1889.

416. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, Fiuzat M, Stevenson LW, Connor CM. The STARBRITE Trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide guided therapy in patients with advanced heart failure. J Cardiac Fail 2011;17:613–621.

417. Karlstro¨m P, Alehagen U, Boman K, Dahlstro¨m U. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. Eur J Heart Fail 2011;13:1096–1103.

418. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, JuilliereY. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: The STARS-BNP Multicenter Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:1733–1739.

419. AnguitaM,EstebanF,CastilloJC,MazuelosF,Lopez-GranadosA,ArizonJM,et al Usefulness of brain natriuretic peptide levels, as compared with usual clinical control, for the treatment monitoring of patients with heart failure. Med Clin 2010;135:435 – 440.

420. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H (2005) BNP- guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure. Congest Heart Fail 11: 248–253.

421. Sanders-van Wijk S1, van Asselt AD2, Rickli H3, Estlinbaum W4, Erne P5, Rickenbacher P6 et al. Cost-effectiveness of N-terminal pro-B-type natriuretic-guided therapy in elderly heart failure patients: results from TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure). JACC Heart Fail. 2013 Feb;1(1):64-71.

PREGUNTA 18

422. Bristow MR. Treatment of chronic heart failure with β-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. Circ Res. 2011;109(10):1176-94.

423. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013;346:f55.

424. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet. 1997;349(9049):375-80.

425. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, Coats AJ, Macfarlane PW, Murray GD, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9377):14-21.

426. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344(22):1651-8.

427. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation. 1996;94(11):2807-16.

428. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. Circulation. 1996;94(11):2793-9.

429. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, Colucci WS, Gilbert EM, Kinhal V, et al. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. J Card Fail. 1997;3(3):173-9.

430. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. Circulation. 1996;94(11):2800-6.

431. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med. 1996;334(21):1349-55.

432. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygesen K, Bobbio M, Hildebrandt P, et al. Tolerability of carvedilol and ACE-Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluatioN). Eur J Heart Fail. 2004;6(4):467-75.

433. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9377):7-13.

434. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA. 2000;283(10):1295-302.

435. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, Fagerberg B, Goldstein S, Kjekshus J, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol. 2002;40(3):491-8.

436. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy : the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. Circulation. 2000;101(4):378-84.

437. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet. 1993;342(8885):1441-6.

438. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. Circulation. 1994;90(4):1765-73.

439. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353(9146):9-13.

440. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112(16):2426-35.

441. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26(3):215-25.

442. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Eur J Heart Fail. 2005;7(4):631-9.

443. Investigators B-BEoST. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344(22):1659-67.

444. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, French WJ, Leatherman G, Kantrowitz NE, et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. Circulation. 1994;89(4):1632-42.

445. Sturm B, Pacher R, Strametz-Juranek J, Berger R, Frey B, Stanek B. Effect of beta 1 blockade with atenolol on progression of heart failure in patients pretreated with high-dose enalapril. Eur J Heart Fail. 2000;2(4):407-12.

446. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. Circulation. 1998;98(12):1184-91.

447. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 1997;30(1):27-34.

448. Abdulla J, Køber L, Christensen E, Torp-Pedersen C. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure--a meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2006;8(5):522-31.

449. Abdulla J, Køber L, Christensen E, Torp-Pedersen C. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure--a meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2006;8(5):522-31.

450. Gilbert EM. Cost-effectiveness of beta-blocker treatment in heart failure. Rev Cardiovasc Med. 2002;3 Suppl 3:S42-7.

451. Díez-Manglano J. [Economic analysis of the treatment of heart failure with beta-blockers]. Med Clin (Barc). 2013;141(6):265-70.

PREGUNTA 18

452. Bristow MR. Treatment of chronic heart failure with β-adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. Circ Res 2011;109:1176-94.

453. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013: 16;346- 55.

454. DiNicolantonio , Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). Am J Cardiol. 2013 Mar 1;111(5):765-9

455. DungenHD, ApostolovicS, InkrotS,TahirovicE, TopperA, MehrhofF, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail 2011;13:670e680.

456. Marazzi G, Volterrani M, Caminiti G, Iaia L, Massaro R, Vitale C, et al Comparative long term effects of nebivolol and carvedilol in hypertensive heart failure patients. J Card Fail 2011;17:703e709.

457. Aygul N, Ozdemir K, Duzenli MA, Aygul MU. The comparative effects of long-term carvedilol versus bisoprolol therapy on QT dispersion in patients with chronic heart failure. Cardiology 2009;112: 168e173.

458. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. Circulation 2000;102:546e551.

459. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P et al . Comparison of carvedilol and meto- prolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:7e13.

460. Piccirillo G, Quaglione R, Nocco M, Naso C, Moise A, Lionetti M, Di Carlo S, Marigliano V. Effects of long-term beta-blocker (metoprolol or carvedilol) therapy on QT variability in subjects with chronic heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2002;90: 1113e1117.

461. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, Rizzo PA, Braschi A, De Castro S. Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventric- ular systolic function. Am J Cardiovasc Drugs 2006;6:259e263.

462. Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C, Ocampo ON, Eng C. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. Circulation 1999;99:2645e2651.

463. Levy AR(1), Briggs AH, Demers C, O'Brien BJ. Cost-effectiveness of beta-blocker therapy with metoprolol or with carvedilol for treatment of heart failure in Canada. Am Heart J. 2001 Sep;142(3):537-43

464. Varney S. A cost-effectiveness analysis of bisoprolol for heart failure. Eur J Heart Fail. 2001 Jun;3(3):365-71.

PREGUNTA 19

465. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. N Engl J Med. 1996;334(25):1649-54.

466. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000;355(9215):1575-81.

467. Gring CN, Francis GS. A hard look at angiotensin receptor blockers in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;44(9):1841-6.

468. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD003040.

469. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation. 1998;97(22):2202-12.

470. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992;327(10):669-77.

471. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet. 1993;342(8875):821-8.

472. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med. 1995;333(25):1670-6.

473. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. 1991;325(5):293-302.

474. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigattors. N Engl J Med. 1992;327(10):685-91.

475. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000;355(9215):1575-81.

476. Cohn JN, Tognoni G, Investigators VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345(23):1667-75.

477. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362(9386):772-6.

478. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. Losartan Hemodynamic Study Group. Circulation. 1995;91(3):691-7.

479. Mazayev VP, Fomina IG, Kazakov EN, Sulimov VA, Zvereva TV, Lyusov VA, et al. Valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor. Int J Cardiol. 1998;65(3):239-46.

480. Riegger GA, Bouzo H, Petr P, Münz J, Spacek R, Pethig H, et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. Circulation. 1999;100(22):2224-30.

481. Matsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. Eur J Heart Fail. 2003;5(5):669-77.

482. Mitrovic V, Willenbrock R, Miric M, Seferovic P, Spinar J, Dabrowski M, et al. Acute and 3-month treatment effects of candesartan cilexetil on hemodynamics, neurohormones, and clinical symptoms in patients with congestive heart failure. Am Heart J. 2003;145(3):E14.

483. Sharma D, Buyse M, Pitt B, Rucinska EJ. Meta-analysis of observed mortality data from all-controlled, double-blind, multiple-dose studies of losartan in heart failure. Losartan Heart Failure Mortality Meta-analysis Study Group. Am J Cardiol. 2000;85(2):187-92.

484. Granger CB, Ertl G, Kuch J, Maggioni AP, McMurray J, Rouleau JL, et al. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am Heart J. 2000;139(4):609-17.

485. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362(9386):777-81.

486. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008;359(23):2456-67.

487. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet. 1997;349(9054):747-52.

488. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet. 2000;355(9215):1582-7.

489. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation. 1999;100(10):1056-64.

490. Willenheimer R, Helmers C, Pantev E, Rydberg E, Löfdahl P, Gordon A, et al. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients. Int J Cardiol. 2002;85(2-3):261-70.

491. Dunselman PH, Investigators RoACEIR. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. Int J Cardiol. 2001;77(2-3):131-8; discussion 9-40.

492. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, Haunsø S, Remes J, Hall C, et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1995;26(2):438-45.

493. Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The Losartan Pilot Exercise Study Investigators. J Am Coll Cardiol. 1997;30(4):983-91.

494. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation. 1999;99(20):2658-64.

495. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. 2003;362(9386):767-71.

496. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. Circulation. 1999;99(8):990-2.

497. Tonkon M, Awan N, Niazi I, Hanley P, Baruch L, Wolf RA, et al. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. Int J Clin Pract. 2000;54(1):11-4, 6-8.

498. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med. 2000;160(5):685-93.

499. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. J Am Coll Cardiol. 2007;50(20):1959-66.

500. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet. 2000;355(9204):637-45.

501. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. Arch Intern Med. 2007;167(18):1930-6.

502. McMurray J, Davie A. The pharmacoeconomics of ACE inhibitors in chronic heart failure. Pharmacoeconomics. 1996;9(3):188-97.

503. Smith DG, Cerulli A, Frech FH. Use of valsartan for the treatment of heart-failure patients not receiving ACE inhibitors: a budget impact analysis. Clin Ther. 2005;27(6):951-9.

PREGUNTA 20

504. Anand IS, Kalra GS, Harris P et al. Diuretics as essential and sole treatment in chronic heart failure. Cardioscience 1997;18:852 – 7.

505. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. Br Heart J. 1987;57(1):17-22.

506. Robson AO, Ashcoft R, Kerr DN, Teasdale G. The diuretic response to furosemide, Lancet, 1964;2(7369):1085-8.

507. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82(2):149-58.

508. Burr ML, King S, Davies HE, Pathy MS. The effects of discontinuing long-term diuretic therapy in the elderly. Age Ageing. 1977;6(1):38-45.

509. Myers MG, Weingert ME, Fisher RH, Gryfe CI, Shulman HS. Unnecessary diuretic therapy in the elderly. Age Ageing. 1982;11(4):213-21.

510. Mathur BN, Pugsley SO, Powles AC, Campbell AJ, McEwan MP. Effect of diuretics on cardiovascular performance in severe chronic airflow disease. Arch Intern Med 1984;144:2154–7.

511. Sherman LG, Liang CS, Baumgardner S, Charuzi Y, Chardo F, Kim CS. Piretanide, a potent diuretic with potassium-sparing properties, for the treatment of congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther 1986;40(5):587-94.

512. Cheitlin MD, Byrd R, Benowitz N, Liu E, Modin G. Amiloride improves hemodynamics in patients with chronic congestive heart failure treated with chronic digoxin and diuretics. Cardiovasc Drugs Ther. 1991;5(4):719-25.

513. De Jonge JW, Knottnerus JA, van Zutphen WM, de Bruijne GA, Struijker Boudier HA. Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. BMJ. 1994;308(6927):511-3.

514. Walma EP, Hoes AW, van Dooren C, Prins A, van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. BMJ. 1997;315(7106):464-8.

515. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. Arch Intern Med. 1994;154(17):1905-14.

516. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD003838.

PREGUNTA 21

517. Patel K, Fonarow GC, Kitzman DW, Aban IB, Love TE, Allman RM, et al. Aldosterone antagonists and outcomes in real-world older patients with heart failure and preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2013;1(1):40-7.

518. Lund LH, Svennblad B, Melhus H, Hallberg P, Dahlström U, Edner M. Association of spironolactone use with all-cause mortality in heart failure: a propensity scored cohort study. Circ Heart Fail. 2013;6(2):174-83.

519. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med. 2004;351(6):543-51.

520. Albert NM, Yancy CW, Liang L, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. JAMA. 2009;302(15):1658-65.

521. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21.

522. Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, Zannad F, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. Circulation. 2012;126(19):2317-23.

523. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17.

524. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-92.

525. Vizzardi E, Nodari S, Caretta G, D'Aloia A, Pezzali N, Faden G, et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms. Am J Med Sci. 2014;347(4):271-6.

526. Krum H, Shi H, Pitt B, McMurray J, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. Circ Heart Fail. 2013;6(4):711-8.

527. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA. 2013;309(8):781-91.

528. Taheri S, Mortazavi M, Pourmoghadas A, Seyrafian S, Alipour Z, Karimi S. A prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of spironolactone in patients with advanced congestive heart failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012;23(3):507-12.

529. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, Bordonali T, Bugatti S, Pezzali N, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. Am J Cardiol. 2010;106(9):1292-6.

530. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA, et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Circ Heart Fail. 2010;3(3):347-53.

531. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2012;98(23):1693-700.

532. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, Du JL, She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(5):1202-12.

533. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. Eur Heart J. 2009;30(4):469-77.

534. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. When conventional heart failure therapy is not enough: angiotensin receptor blocker, direct renin inhibitor, or aldosterone antagonist? Congest Heart Fail. 2013;19(3):107-15.

535. McKenna C, Burch J, Suekarran S, Walker S, Bakhai A, Witte K, et al. A systematic review and economic evaluation of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of aldosterone antagonists for postmyocardial infarction heart failure. Health Technol Assess. 2010;14(24):1-162.

536. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348(14):1309-21.

537. Lee D, Wilson K, Akehurst R, Cowie MR, Zannad F, Krum H, et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. Heart. 2014;100(21):1681-7.

538. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.

PREGUNTA 22

539. Arif SA, Mergenhagen KA, Del Carpio RO, Ho C. Treatment of systolic heart failure in the elderly: an evidence-based review. Ann Pharmacother. 2010;44(10):1604-14.

540. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD002901.

541. McKelvie RS. Heart failure. BMJ Clin Evid. 2010;2010.

542. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol. 1993;22(4):955-62.

543. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. N Engl J Med. 1993;329(1):1-7.

544. Group DI. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336(8):525-33.

545. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. Eur J Heart Fail. 2013;15(5):551-9.

PREGUNTA 23

546. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? PLoS One. 2014;9(5):e94660.

547. Winter JL, Castro PF, Quintana JC, Altamirano R, Enriquez A, Verdejo HE, et al. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study. J Card Fail. 2014;20(3):149-54.

548. Agency EM. European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines [ultimo acceso Noviembre 2015]. London 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/06/WC500129070.pdf

PREGUNTA 24

549. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.

550. Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J. 2012;33(22):2813-20.

551. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the U.K. National Health Service perspective. Heart. 2014;100(13):1031-6.

PREGUNTA 25

552. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M, Quyyumi A, Yancy C, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate in heart failure: historical perspective, mechanisms, and future directions. Circulation. 2011;123(21):2414-22.

553. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986;314(24):1547-52.

554. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325(5):303-10.

555. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351(20):2049-57.

PREGUNTA 26

556. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355:251-9.

557. Huang D, Cheng JW. Pharmacologic management of heart failure with preserved ejection fraction. Ann Pharmacother. 2010;44(12):1933-45

558. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, et al. (2009) Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol 53: 2150–2158.

559. Yamamoto K, Origasa H, Hori M (2013) Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). Eur J Heart Fail 15: 110–118.

560. Liu F., Chen Y., Feng X, Teng, Z, Yuan Y,Bin J. Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. Plos One 9 (3): 1- 11.

561. Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 2003;17(2):133–9.

562. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27(19):2338–45.

563. Fu M(1), Zhou J, Sun A, Zhang S, Zhang C, Zou Y, Fu M, Ge J. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction--a meta analysis of 7 prospective clinical studies. Int J Cardiol. 2012;155(1):33-8

564. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362:777–81.

565. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008;359(23):2456–67.

566. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.

567. Pitt B., Pfeffer, M, Assmann S, Boineau R,. Anand, I, Claggett B et al- Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 370;15: 1383-92.

568. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG et al. Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA 2013;309(8):781-91

569. Hashim T, Elbaz S, Patel k, Morgan C, Fonarow G, Fleg J,et al. Digoxin and 30-day All-cause Hospital Admission in Older Patients with Chronic Diastolic Heart Failure. Am J of Med 2014; 127: 132-139.

PREGUNTA 27

570. Rodelo J, Rendon J, Sénior J. Dispositivos de estimulacion electrica en falla cardíaca. In: Sindrome de falla cardíaca y trasplante, Sénior J, Editor. Bogotá: Distribuna; 2011. p. 225-36.

571. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation. 1989;79(4):845-53.

572. Aleksova A, Carriere C, Zecchin M, Barbati G, Vitrella G, Di Lenarda A, et al. New-onset left bundle branch block independently predicts long-term mortality in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Trieste Heart Muscle Disease Registry. Europace. 2014;16(10):1450-9.

573. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol. 2009;53(11):976-81.

574. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. Eur Heart J. 2009;30(20):2470-7.

575. Chen Y, Duan C, Liu F, Shen S, Chen P, Bin J. Impact of etiology on the outcomes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(4):e94614.

576. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2006;27(22):2682-8.

577. Gomez F, Astudillo Ramirez BV, Orrego CM. Terapia de resincronizacion con implante de electrodo ventricular izquierdo por via epicardica.Rev Col Cardiol 2007; 14: 284-290.

578. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. Europace. 2012;14(9):1236-86.

579. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2013;15(8):1070-118.

580. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Coll Cardiol. 2013;61(12):1318-68.

581. Exner DV, Birnie DH, Moe G, Thibault B, Philippon F, Healey JS, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on the use of cardiac resynchronization therapy: evidence and patient selection. Can J Cardiol. 2013;29(2):182-95.

582. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2010;31(21):2677-87.

583. Stevenson WG, Hernandez AF, Carson PE, Fang JC, Katz SD, Spertus JA, et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. J Card Fail. 2012;18(2):94-106.

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

585. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 2008;52(23):1834-43.

586. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010;363(25):2385-95.

587. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009;361(14):1329-38.

588. Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol. 2011;32(2):125-35.

589. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med. 2014;370(18):1694-701.

590. Van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJ, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2011;58(10):995-1000.

591. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik ML, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? Eur J Heart Fail. 2013;15(10):1113-21.

PREGUNTA 28

592. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. Europace. 2012;14(9):1236-86.

593. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2013;15(8):1070-118.

594. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Coll Cardiol. 2013;61(12):1318-68.

595. Exner DV, Birnie DH, Moe G, Thibault B, Philippon F, Healey JS, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on the use of cardiac resynchronization therapy: evidence and patient selection. Can J Cardiol. 2013;29(2):182-95.

596. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2010;31(21):2677-87.

597. Stevenson WG, Hernandez AF, Carson PE, Fang JC, Katz SD, Spertus JA, et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. J Card Fail. 2012;18(2):94-106.

598. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients wit heart failure and intraventricular conductions delay. N Engl J Med 2001; 344: 873-80.

599. Abraham W, Fisher W, Smith A et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845-53.

600. Young J, Abraham WT, Smith A et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversión defibrillation in advanced chronic heart failure. JAMA 2003; 289: 2685-2694.

601. Bristow M, Saxon L, Boehmer J et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350: 2140-50.

602. Cleland JF, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality. N Engl J Med 2005; 352: 1539-49.

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

604. McAlister F, Ezekowitz J, Hooton N et al. Cardiac resynchronization therapya for patients with left ventricular dysfunction. A systematic Review. JAMA 2007; 297:2502-2514.

605. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benfit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2012; 23:163-168.

606. Sipahi I, Carrigan T, Rowland D, Stambler B, Fang J. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardíaca resynchronization therapy. Arc Intern Med 2011; 171:1454-1462.

607. Jiang M, Zhang Q. Comparison of CRT and CRT-D in heart failure: systematic review of controlled trials. Int J Cardiol 2012;158:39-45.

608. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol. 2002;39:2026-2033

609. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol. 2003;42:2109-2116.

610. Leclerq C, Cazeau S, Lellouche D et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF stydy. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30 suppl 1: 23-30.

611. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). J Am Coll Cardiol. 2006;47:1927-1937.

612. CdscfsUS Food and Drug Administration. St Jude Medical Frontier model 5508L and Frontier II model 5586 Cardiac Resynchronization Therapy Pacemakers (CRT-P) supported on the model 3510 programmer platforms with the model 3307, v4.8m programmer software, VecTOR 2005. Acceso 5 de abril 2015. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/P030035S003b.pdf.

PREGUNTA 29

613. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. Circulation. 2009;119(18):2516-25.

614. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003;107(23):2920-5.

615. Kamath GS, Steinberg JS. Cardiac resynchronization therapy and atrial fibrillation. Cardiol J. 2009;16(1):4-10.

616. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2013;15(8):1070-118.

617. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. Heart Rhythm. 2011;8(9):1469-75.

618. Colchero T, Arias MA, López-Sánchez FA, Pachón M, Domínguez-Pérez L, Puchol A, et al. Loss of continuous biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: incidence, causes, and outcomes. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66(5):377-83.

619. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? J Am Coll Cardiol. 2009;53(4):355-60.

620. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2009;53(12):1050-5.

621. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. 2011;8(7):1088-94.

622. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J. 2011;32(19):2420-9.

623. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail. 2012;5(5):566-70.

PREGUNTA 30 Y 31

624. Mazza A, Bendini MG, Leggio M, Riva U, Ciardiello C, Valsecchi S, et al. Incidence and predictors of heart failure hospitalization and death in permanent pacemaker patients: a single-centre experience over medium-term follow-up. Europace. 2013;15(9):1267-72.

625. Burns KV, Kaufman CL, Kelly AS, Parah JS, Dengel DR, Bank AJ. Torsion and dyssynchrony differences between chronically paced and non-paced heart failure patients. J Card Fail. 2011;17(6):495-502.

626. De Sisti A, Márquez MF, Tonet J, Bonny A, Frank R, Hidden-Lucet F. Adverse effects of long-term right ventricular apical pacing and identification of patients at risk of atrial fibrillation and heart failure. Pacing Clin Electrophysiol. 2012;35(8):1035-43.

627. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med. 2000;342(19):1385-91.

628. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med. 2002;346(24):1854-62.

629. Eberhardt F, Bode F, Bonnemeier H, Boguschewski F, Schlei M, Peters W, et al. Long term complications in single and dual chamber pacing are influenced by surgical experience and patient morbidity. Heart. 2005;91(4):500-6.

630. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. N Engl J Med. 2009;361(22):2123-34.

631. Ritter O, Koller ML, Fey B, Seidel B, Krein A, Langenfeld H, et al. Progression of heart failure in right univentricular pacing compared to biventricular pacing. Int J Cardiol. 2006;110(3):359-65.

632. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, et al. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. Europace. 2008;10(3):314-20.

633. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'avila A, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. J Card Fail. 2010;16(4):293-300.

634. Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, Poulsen SH, Egeblad H, Nielsen JC. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. Eur J Echocardiogr. 2011;12(10):767-72.

635. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med. 2013;368(17):1585-93.

636. Lemoine S, Sadoul N, Blangy H, Baumann C, Brembillat-Perrot B, Selton-Suty C, et al. Effects of ventricular resynchronization in previously paced patients developing refractory heart failure. Arch Cardiovasc Dis. 2008;101(10):605-9.

635. Yannopoulos D, Lurie KG, Sakaguchi S, Milstein S, Ermis C, VanHeel L, et al. Reduced atrial tachyarrhythmia susceptibility after upgrade of conventional implanted pulse generator to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;50(13):1246-51.

636. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, Edvardsen T, Jayam V, Dickfeld T, et al. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. Heart Rhythm. 2006;3(4):435-42.

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

638. Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, Webster T, Brooke K, Hodge DO, et al. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. Heart Rhythm. 2009;6(10):1439-47.

639. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. J Am Coll Cardiol. 2006;47:282– 8.

640. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16:359–65.

PREGUNTA 32

641. Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. Circulation. 2013;128(22):2407-18.

642. Parkash R, Philippon F, Shanks M, Thibault B, Cox J, Low A, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on the use of cardiac resynchronization therapy: implementation. Can J Cardiol. 2013;29(11):1346-60.

643. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. Heart Rhythm. 2011;8(7):1083-7.

644. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J. 2012;163(2):260-7.e3.

645. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail. 2013;6(6):1190-8.

646. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med. 2014;370(18):1694-701.

647. Kang SH, Oh IY, Kang DY, Cha MJ, Cho Y, Choi EK, et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Korean Med Sci. 2015;30(1):24-33.

648. Leong DP, Höke U, Delgado V, Auger D, Thijssen J, van Erven L, et al. Predictors of long-term benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block. Eur Heart J. 2012;33(15):1934-41.

649. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2013;34(46):3547-56.

650. Risum N. Assessment of mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. Dan Med J. 2014;61(12):B4981.

651. Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, Oyenuga O, Jánosi RA, Winter S, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. Eur Heart J. 2010;31(14):1690-700.

652. Yancy CW, McMurray JJ. ECG--still the best for selecting patients for CRT. N Engl J Med. 2013;369(15):1463-4.

653. Van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJW, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2011;58(10):995-1000.

654. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009;361(14):1329-38.

655. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. Circulation. 2011;123(11):1159-66.

656. Wilton SB, Exner DV, Healey JS, Birnie D, Arnold MO, Sapp JL, et al. Left ventricular lead position and outcomes in the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Can J Cardiol. 2014;30(4):413-9.

657. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2008;52(17):1402-9.

658. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. J Am Coll Cardiol. 2002;39(3):489-99.

659. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. Circulation. 2006;113(7):960-8.

660. Becker M, Kramann R, Franke A, Breithardt OA, Heussen N, Knackstedt C, et al. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography. Eur Heart J. 2007;28(10):1211-20.

661. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, Agler D, Popovic ZB, Starling RC, et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol. 2006;97(11):1615-21.

662. Pastromas S, Manolis AS. Cardiac resynchronization therapy: Dire need for targeted left ventricular lead placement and optimal device programming. World J Cardiol. 2014;6(12):1270-7.

663. Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrand S. The impact of left ventricular lead position on left ventricular reverse remodelling and improvement in mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012;13(12):991-1000.

664. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2012;59(17):1509-18.

665. Adelstein E, Alam MB, Schwartzman D, Jain S, Marek J, Gorcsan J, et al. Effect of echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy on mortality and risk of defibrillator therapy for ventricular arrhythmias in heart failure patients (from the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region [STARTER] trial). Am J Cardiol. 2014;113(9):1518-22.

PREGUNTA 33

666. Parkash R, Philippon F, Shanks M, Thibault B, Cox J, Low A, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on the use of cardiac resynchronization therapy: implementation. Can J Cardiol. 2013;29:1346–60

667. Moss A, Hall WJ, Cannon D, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the prevention of heart failure events. N Engl J Med. 2009;361(14):1329–38.

668. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. Circulation. 2011;123:1159–66.

669. Wilton SB, Exner D V., Healey JS, Birnie D, Arnold MO, Sapp JL, et al. Left Ventricular Lead Position and Outcomes in the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Can J Cardiol 2014;30(4):413–9.

670. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: The TARGET study: A randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2012;59(17):1509–18.

671. Adelstein E, Alam MB, Schwartzman D, Jain S, Marek J, Gorcsan J, et al. Effect of echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy on mortality and risk of defibrillator therapy for ventricular arrhythmias in heart failure patients (from the Speckle Tracking Assisted Resynchronizat. Am J Cardiol. 2014;113(9):1518–22.

PREGUNTA 34

672. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. Circulation 2014; 130(1):94-125.

673. Wijers SC, van der Kolk BYM, Tuinenburg a E, Doevendans P a F, Vos M a, Meine M. Implementation of guidelines for implantable cardioverter-defibrillator therapy in clinical practice: Which patients do benefit? Neth Heart J. 2013;21(6):274–83.

674. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen K a, Estes N a M, Freedman R a, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guide. J Am Coll Cardiol. 2013;61(3):e6–75.

675. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes N a M, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144(6):e127–45.

676. O'Gara P, Kushner F. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Catheter Cardiovasc Interv 2013;27(82):1–27.

677. Zipes DP, Camm a J, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Societ. Eur Heart J 2006;27(17):2099–140.

678. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):e147–239.

679. Bansch D. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation. 2002;105(12):1453–8.

680. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator:randomized trial in patients with nonischemicdilated cardiomyopathy and asymptomaticnonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol. 2003;41(10):1707–12.

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

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

683. Bristow M, Saxon L. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. N Engl J Med 2004;350:2140–50.

684. McAnulty J, Halperin B. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med. 1997;337:1576–83.

685. Kuck K-H, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest : The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000;102(7):748–54.

686. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. Circulation. 2000;101(11):1297–302.

687. Desai A, Fang J, Maisel WH, Baughman KL. Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA. 2004;292(23):2874–9.

688. Hernandez AF, Fonarow GC, Hammill BG, Al-Khatib SM, Yancy CW, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators among medicare beneficiaries with heart failure. Circ Heart Fail. 2010;3(1):7–13.

689. Van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJW, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2011;58(10):995–1000.

690. Borne RT, Varosy PD, Masoudi F a. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. JAMA Intern Med. 2013;173(10):859–65.

PREGUNTA 35

691. Moss a. J, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and Limitations of -Blocker Therapy in Congenital Long-QT Syndrome. Circulation. 2000;101(6):616–23.

692. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen K a, Estes N a M, Freedman R a, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guide. J Am Coll Cardiol 2013 ;61(3):e6–75.

693. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable Cardioverter Defibrillator in High-Risk Long QT Syndrome Patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003;14:337–41.

694. McAnulty J, Halperin B. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med. 1997;337:1576–83.

695. Kuck K-H, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest : The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000;102(7):748–54.

696. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. Circulation. 2000;101(11):1297–302.

697. Connolly S, Hallstrom A. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J. 2000;21:2071–8.

698. Siebels J, Kuck K, Investigators C. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). Am Heart J 1994;127(1139):1139–44.

699. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. Circulation. 1995;91(8):2195–203.

700. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. Circulation. 2000;101(11):1297–302.

701. García-Pérez L, Pinilla-Domínguez P, García-Quintana A, Caballero-Dorta E, García-García FJ, Linertová R, et al. Economic evaluations of implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. Eur J Health Econ. Eur J Health Econ. 2015;16(8):879-93.

PREGUNTA 36

702. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen K a, Estes N a M, Freedman R a, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guide. J Am Coll Cardiol. 2013;61(3):e6–75.

703. Moss A, Hall W. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med 1996;335(26):1933–40.

704. Buxton A, Lee K, Fisher J, Josephson M, Prystowsky E, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1999;341:1882–90.

705. Moss A, Zareba W, Hall W. Prophylactic Implantation Of A Defibrillator In Patients With Myocardial Infarction And Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2002;346(12):877–83.

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

707. Ezekowitz J. Implantable Cardioverter Defibrillators in Primary and Secondary Prevention : A Systematic Review of Randomized , Controlled Trials. Ann Intern Med. 2003;138:445–53.

708. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. J Am Coll Cardiol. 2004;44(11):2166–72.

709. Theuns D a MJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2010;12(11):1564–70.

710. Bigger J, Investigators Cpt. Prophylactic Use Of Implanted Cardiac Defibrillators In Patients At High Risk For Ventricular Arrhythmias After Coronary-Artery Bypass Graft Surgery. N Engl J Med. 1997;337(22):1569–75.

711. Hohnloser S, Kuck K. Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2004;352(24):2481–8.

712. Steinbeck G, Andresen D. Defibrillator Implantation Early after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2009;361(15):1427–36.

713. Peck KY, Lim YZ, Hopper I, Krum H. Medical therapy versus implantable cardioverter -defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: a meta-analysis of > 35,000 patients. Int J Cardiol. 2014;173(2):197–203.

714. Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall WJ, Zhao H, Wang H, et al. Health-Related Quality of Life Consequences of Implantable Results From MADIT II. Med Care. 2007;45(5):377–85.

715. Mark D, Anstrom K. Quality of Life with Defibrillator Therapy or Amiodarone in Heart Failure. N Engl J Med. 2008;359(10):999–1008. Peck KY, Lim YZ, Hopper I, Krum H. Medical therapy versus implantable cardioverter -defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: a meta-analysis of > 35,000 patients. Int J Cardiol. 2014;173(2):197–203.

PREGUNTA 37

716. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ V, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2007;9(6-7):684–94.

717. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):e147–239.

718. Mcmurray JJ V, 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. Eur J Heart Fail. 2012;14(8):803–69.

719. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber P a., Parameshwar J, et al. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates-2006. J Heart Lung Transplant. 2006;25(9):1024–42.

720. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation. 1997;95(12):2660–7.

721. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113(11):1424–33.

722. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: Comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM). J Hear Lung Transplant. 2011;30(11):1236–43.

723. Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, Courvoisier D, Walter SD, Guyatt GH, et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure a systematic review. Circ Hear Fail. 2013;6(5):881–9.

724. Velavan P, Khan NK, Goode K, Rigby AS, Loh PH, Komajda M, et al. Predictors of short term mortality in heart failure - Insights from the Euro Heart Failure survey. Int J Cardiol. 2010;138(1):63–9.

725. Scrutinio D, Ammirati E, Passantino A, Guida P, D'Angelo L, Oliva F, et al. Predicting Short-Term Mortality in Advanced Decompensated Heart Failure. Circ J. 2015;79(5):1076-83.

726. Kilic A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the United States – derived Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) using international registry data. J Hear Lung Transplant. 2013;32(5):492–8.

727. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. J Thorac Dis. 2014;6(12):1120–8.

728. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation. 1991;83(3):778–86.

729. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. Heart Failure Reviews. 2013; 18(1):79-94.

730. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, Beckers P, Vrints C, Vissers D. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation — A systematic review and descriptive meta-analysis. Int J Cardiol. 2015;182:476–86.

731. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO2 slope versus peak VO2 in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. Am Heart J. 2010 Dec;160(6):1004–14.

732. Cahalin LP, Mathier M a, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. Chest. 1996;110(2):325–32.

733. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Dei Cas L. The 6 minute walking test in chronic heart failure: Indications, interpretation and limitations from a review of the literature. Eur J Heart Fail. 2004;6(6):687–91.

734. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya A, Benden C, Chistie J, Dipchand A, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report. J Hear lung Transplant. 2012;31(10):1052–64.

735. Chen S, Lu P, Lan C, Chou N, Chen Y, Lai J, et al. Six-Minute Walk Test Among Heart Transplant Recipients. Transplant Proc. 2014;46:929–33.

736. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. BMJ. 2015;10(2):1–8.

737. Li Y1, Neilson MP, Whellan DJ, Schulman KA, Levy WC, Reed SD. Associations between Seattle Heart Failure Model scores and health utilities: findings from HF-ACTION. J Card Fail. 2013 May;19(5):311-6.

PREGUNTA 38

738. Sénior JM. Clínica de falla cardíaca. En: Síndrome de falla cardíaca y trasplante. Sénior JM, editor. Bogotá, editorial Distribuna 2011 p 189-196.

739. Richardson DM, Bain KT, Diamond JJ, Novielli KD, Lee SP, Goldfarb NI. Effectiveness of guideline-recommended cardiac drugs for reducing mortality in the elderly medicare heart failure population: a retrospective, survey-weighted, cohort analysis. Drugs Aging. 2010;27(10):845-54.

740. Nagarajan V, Tang WH. Management of comorbid conditions in heart failure: a review. Med Clin North Am. 2012;96(5):975-85.

741. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni AP, et al. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure; the OSCUR study. Oucome dello Scompenso Cardíaco in relazione all'Utilizzo delle Risore. Eur Heart J. 2001;22(7):596-604.

742. Stawicki S, Roik M, Jasik M, Kosior D, Scisło P, Kochanowski J, et al. Differences between cardiologists and internists in the management of heart failure. Medical guidelines compared with every-day practice. Kardiol Pol. 2004;61(11):431-9; discussion 40-1.

743. Steinman MA, Dimaano L, Peterson CA, Heidenreich PA, Knight SJ, Fung KZ, et al. Reasons for not prescribing guideline-recommended medications to adults with heart failure. Med Care. 2013;51(10):901-7.

744. Steinman MA, Patil S, Kamat P, Peterson C, Knight SJ. A taxonomy of reasons for not prescribing guideline-recommended medications for patients with heart failure. Am J Geriatr Pharmacother. 2010;8(6):583-94.

745. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160(11):774-84.

746. Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD002752.

747. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. Heart. 1998;80(5):442-6.

748. Ledwidge M, Barry M, Cahill J, Ryan E, Maurer B, Ryder M, et al. Is multidisciplinary care of heart failure cost-beneficial when combined with optimal medical care? Eur J Heart Fail. 2003;5(3):381-9.

749. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, Livingston NA, Steimle AE, Hamilton MA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 1997;30(3):725-32.

750. Hershberger RE, Ni H, Nauman DJ, Burgess D, Toy W, Wise K, et al. Prospective evaluation of an outpatient heart failure management program. J Card Fail. 2001;7(1):64-74.

751. Whitty JA, Stewart S, Carrington MJ, Calderone A, Marwick T, Horowitz JD, et al. Patient preferences and willingness-to-pay for a home or clinic based program of chronic heart failure management: findings from the Which? trial. PLoS One. 2013;8(3):e58347.

PREGUNTA 39

752. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003;24(5):442-63.

753. Jhund PS, McMurray JJ. Heart failure after acute myocardial infarction: a lost battle in the war on heart failure? Circulation. 2008;118(20):2019-21.

754. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. Am J Med. 2002;113(4):324-30.

755. Sjöblom J, Muhrbeck J, Witt N, Alam M, Frykman-Kull V. Evolution of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction: implications for implantable cardioverter-defibrillator eligibility. Circulation. 2014;130(9):743-8.

756. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). Circulation. 1983;68(4):785-95.

757. The veterans administration coronary artery bypass surgery cooperative study group. Eleven year survival in the veterans administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. New Engl J Med 1984; 311(21):1333-9.

758. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1984;311(21):1333-9.

759. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. Lancet. 1982;2(8309):1173-80.

760. The principal investigators of CASS and their associates. The National Heart, Lung, and Blood Institute Coornary Artery Surgery Study CASS. Circulation 1981; 63 suppl1: I-81.

761. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. N Engl J Med. 1985;312(26):1665-71.

762. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, Smith PK, Newman MF, Landolfo KP, et al. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). Am J Cardiol. 2002;90(2):101-7.

763. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356(15):1503-16.

764. Kunadian V, Pugh A, Zaman AG, Qiu W. Percutaneous coronary intervention among patients with left ventricular systolic dysfunction: a review and meta-analysis of 19 clinical studies. Coron Artery Dis. 2012;23(7):469-79.

765. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364(17):1607-16.

766. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. JACC Heart Fail. 2013;1(5):400-8.

767. Jones RH, White H, Velazquez EJ, Shaw LK, Pietrobon R, Panza JA, et al. STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) trial enrollment. J Am Coll Cardiol. 2010;56(6):490-8.

768. Panza JA, Velazquez EJ, She L, Smith PK, Nicolau JC, Favaloro RR, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [Corrected]. J Am Coll Cardiol. 2014;64(6):553-61.

769. Mark DB, Knight JD, Velazquez EJ, Wasilewski J, Howlett JG, Smith PK, et al. Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. Ann Intern Med. 2014;161(6):392-9.

PREGUNTA 40

770. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation. 1982;66(6):1146-9.

771. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. Curr Probl Cardiol. 2007;32(7):375-410.

772. Takeishi Y, Tono-oka I, Kubota I, Ikeda K, Masakane I, Chiba J, et al. Functional recovery of hibernating myocardium after coronary bypass surgery: does it coincide with improvement in perfusion? Am Heart J. 1991;122(3 Pt 1):665-70.

773. Bax M, de Winter RJ, Schotborgh CE, Koch KT, Meuwissen M, Voskuil M, et al. Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2004;43(4):534-41.

774. Adel W, Nammas W. Predictors of contractile recovery after revascularization in patients with anterior myocardial infarction who received thrombolysis. Int J Angiol. 2010;19(2):e78-82.

775. Shah BN, Khattar RS, Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. Eur Heart J. 2013;34(18):1323-36.

776. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. Circulation. 2008;117(1):103-14.

777. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2002;39(7):1151-8.

778. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364(17):1607-16.

779. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). Eur J Heart Fail. 2011;13(2):227-33.

780. Beanlands R, Nichol G, Ruddy TD, deKemp RA, Hendry P, Humen D, et al. Evaluation of outcome and cost-effectiveness using an FDG PET-guided approach to management of patients with coronary disease and severe left ventricular dysfunction (PARR-2): rationale, design, and methods. Control Clin Trials. 2003;24(6):776-94.

781. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). J Am Coll Cardiol. 2007;50(20):2002-12.

782. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(9):1060-8.

783. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364(17):1617-25.

PREGUNTA 41

784. Goel S, Bajaj N, Aggarwal B et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitrsal regurgitation and heart failure. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 186-87.

785. Asgar A, MackM, Stone G. Secondary mitral regurgitation in heart failure- pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. J Am Coll Cardiol 2015;65:1231-48.

786. Allen LA, Felker GM. Advances in the surgical treatment of heart failure. Curr Opin Cardiol. 2008;23(3):249-53.

787. Trichon B, Felker M, Shaw L, et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. Am J Cardiol 2003; 91:538-43.

788. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med. 2011;364(15):1395-406.

789. Bach DS, Bolling SF. Improvement following correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. Am J Cardiol. 1996; 78(8):966-9.

790. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998; 115:381–386.

791. Bishay ES, McCarthy PM, Cosgrove DM, Hoercher KJ, et al. Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Eur J Cardiothorac Surg. 2000;17(3):213-21.

792. Bolling SF. Mitral reconstruction in cardiomyopathy. J Heart Valve Dis. 2002;11(suppl 1):S26 –S31

793. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2005;45:381–387.

794. Shah AS, Hannish SA, Milano CA, Glower DD. Isolated mitral valve repair in patients with depressed left ventricular function. Ann Thorac Surg. 2005;80(4):1309-14.

795. Barisani JL, Chada S, Christen A et al. Resultados del tratamiento quirúrgico De la insuficiencia mitral funcional en la miocardiopatía dilatada idiopática. Revista Argentina de Cirugía Cardiovascular.2005.Vol.III,1. Disponible en [15mar2015]: http://www.caccv.org.ar/raccv-anterior/Vol03N01/miocardiopatiaidiopatica.htm

796. The Heart Failure Network Research Group. Effectiveness of surgical mitral valve repair versus medical treatment for people with significant mitral regurgitation and non-ischemic congestive heart failure (SMMART-HF). Disponible en [15mar2015]: http://www.mmrf.org/MMRF/library/research/files/archived/SMMART_Protocol_Feb_1_2008_Amendment_1_FINAL.pdf

797. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 2007;49:2191–201.

798. Gelsomino S, Lorusso R, Caciolli S, et al. Insights on left ventricular and valvular mechanisms of recurrent ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty and coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136:507–18

799. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. Circulation 2012;125:2639–48.

800. Grossi EA, Woo YJ, Patel N, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting and reduction annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation: a prospective multicenter study (Randomized Evaluation of a Surgical Treatment for Off-Pump Repair of the Mitral Valve). J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:91–7.

801. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, et al., for the RIME Investigators. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. Circulation 2012;126:2502–10.

802. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, et al. POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138(2):278-85.

803. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med 2014;371:2178-8.

804. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(1):e1-e132.

805. NICE Clinical Guidelines, No. 187. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure. Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. Octubre 2014.

806. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.

807. The Heart Failure Network Research Group. Effectiveness of surgical mitral valve repair versus medical treatment for people with significant mitral regurgitation and non-ischemic congestive heart failure (SMMART-HF). Disponible en [15mar2015]: http://www.mmrf.org/MMRF/library/research/files/archived/SMMART_Protocol_Feb_1_2008_Amendment_1_FINAL.pdf

PREGUNTA 42

808. Guglin M, Kaufman M. Inotropes do not increase mortality in advanced heart failure. Int J Gen Med 2014;7:237-51.

809. Thorvaldsen T, Benson L, Hagerman I, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Planned repetitive use of levosimendan for heart failure in cardiology and internal medicine in Sweden. Int J Cardiol 2014; 15;175(1):55-61.

810. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. Circulation 1986; 74(suppl II):II-38.

811. Oliva F, Latini R, Politi A, Staszewsky L, Maggioni AP, Nicolis E, Mauri F. Intermittent 6-month low dose dobutamine infusión in severe heart failure: DICE multicenter trial. Am Heart J. 1999; 138(2 Pt 1):247-53.

812. Tsagalou E, Anastasiou-Nana M, Terrovitis JV, Nanas SN, Alexopoulos GP, Kanakakis J, et al. The long-term survival benefit conferred by intermittent dobutamine infusions and oral amiodarone is greater in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy than with ischemic heart disease. Int J Cardiol 2006; 108(2):244-50

813. Drakos S, Kanakis J, Nanas S, Bonios M, Kaldara E, Katsaros F, et al. Intermittent inotropic infusions combined with prophylactic oral amiodarone for patients with decompensated end-stage heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 53(2):157-61.

814. Nanas J, Tsagalou E, Kanakis J, Nanas SN, Terrovitis JV, Moon T, et al. Long term intermittent dobutamine infusión, combined with oral amiodarone for end stage heart failure. CHEST 2004; 125(4):1198-204.

815. Tsagalou E, Gounopoulus P, Terrovitis J, Drakos SG, Katsaros FT, Kaldara EE, et al. Amiodarone attenuates the proarrhythmic effects of dobutamine in patients with advanced congestive heart failure. Hellenic J Cardiol 2009; 50(3):193-8.

816. Cesario D, Clark J, Maisel a. Beneficial effects of intermittent home administration of the inotrope/vasodilator milrinone in patients with end-stage congestive heart failure: a preliminary study. Am Heart J 1998; 135(1):121-9.

817. Nielsen DV, Algotsson L. Outcome of inotropic therapy: is less always more? Curr Opin Anaesthesiol. 2015;28(2):159-64.

818. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, Böhmer A, Comin-Colet J, Dickstein K, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. Int J Cardiol. 2014;174(2):360-7.

819. Nony P, Boissel JP, Lievre M, Leizorovicz A, Haugh MC, Fareh S, et al. Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients. A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46(3):191-6.

820. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med. 2012;38(3):359-67.

821. Silvetti S, Greco T, Di Prima AL, Mucchetti M, de Lurdes CM, Pasin L, et al. Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials. Clin Res Cardiol. 2014;103(7):505-13.

822. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. Eur J Heart Fail. 2014;16(8):898-906.

823. Yi GY, Li JX, Zhang J, Niu LL, Zhang CY. Repetitive infusion of levosimendan in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. Med Sci Monit. 2015;21:895-901.

PREGUNTA 43

824. Saldarriaga C, Sénior J. Dispositivos de asistencia ventricular mecánica. En: Síndrome de falla cardíaca y trasplante, Sénior J, Ed. Bogotá: Distribuna; 2011. p. 237-52.

825. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant. 2013;32(10):951-64.

826. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, et al. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. Circulation. 1995;92(9 Suppl):II191-5.

827. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. J Heart Lung Transplant. 2010;29(1):1-10.

828. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. J Heart Lung Transplant. 2013;32(2):141-56.

829. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345(20):1435-43.

830. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 2009;361(23):2241-51.

831. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. J Am Coll Cardiol. 2007;50(8):741-7.

832. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, McGee EC, Cotts WG, Acker MA, et al. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. Circulation. 2012;125(25):3191-200.

833. Sutcliffe P, Connock M, Pulikottil-Jacob R, Kandala NB, Suri G, Gurung T, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of second- and third-generation left ventricular assist devices as either bridge to transplant or alternative to transplant for adults eligible for heart transplantation: systematic review and cost-effectiveness model. Health Technol Assess. 2013;17(53):1-499, v-vi.

834. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2010;55(17):1826-34.

PREGUNTA 44 y 44a

835. Forman DE(1), Fleg JL, Kitzman DW, Brawner CA, Swank AM, McKelvie RS, Clare RM, Ellis SJ, Dunlap ME, Bittner V. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 25;60(25):2653-61.

836. Swank AM(1), Horton J, Fleg JL, Fonarow GC, Keteyian S, Goldberg L, Wolfel G, Handberg EM, Bensimhon D, Illiou MC, Vest M, Ewald G, Blackburn G, Leifer E, Cooper L, Kraus WE; HF-ACTION Investigators. Modest increase in peak VO2 is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. Circ Heart Fail. 2012 Sep 1;5(5):579-85.

837. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JG, Cohn JN, Dickstein K, Domanski MJ, Ekman I, Filippatos GS et als. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. Eur J Heart Fail. 2013 Oct;15(10):1082-94.

838. Dieberg G, Giallauria F. Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2013 Jun 20;166(2):352-8

839. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, Tych M, Newton RA. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J. 2010 Mar;21(1):13-21.

840. Cahalin L, Mathier M, Semigran M, Dec G, DiSalvo T.The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. Chest. 1996;110(2):325-332.

841. Green D, Watts K, Rankin S, Wong P, O'Driscoll J. A comparison of the shuttle and 6 minute walking tests with measured peak oxygen consumption in patients with heart failure. J Sci Med Sport. 2001;4(3):292-300.

842. Guyatt G, Thompson P, Berman L, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? J Chronic Dis. 1985;38(6):517-524.

843. Peeters P, Mets T. The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. J Gerontol A Biol Sci Med. 1996;51(4):M147-151

844. Guyatt G, Sullivan M, Thompson P, et al. The sixminute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J. 1985;132:919-923.

845. Lipkin D, Scriven A, Crake T, Poole-Wilson P. Sixminute walking test for assessing exercise apacity in chronic heart failure. Br Med J. 1986;292(6521):653- 655.

846. Lucas C, Stevenson L, Johnson W, et al. The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival. Am Heart J.1999;138:618-624.

847. Morales F, Martinez A, Mendez M, et al. A shuttle walk test for assessment of functional capacity in chronic heart failure. Am Heart J. 1999;138(2 Pt 1):291-298.

848. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhaven R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. J Card Fail. 2006;12(6):439-435.

849. O'Keefe S, Lye M, Donnellan C, Carmichael D. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. Heart. 1998;80:377-382.

850. Pulz C, Diniz R, Alves A, et al. Incremental shuttle and six-minute walking tests in the assessment of functional capacity in chronic heart failure. Can J Cardiol. 2008;24(2):131-135

851. Riley M, McParland J, Standford C, Nicholls D. Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. Eur Heart J. 1992;13:789-793.

852. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? Am Heart J. 1998;136(3):449- 457.

853. Zugck C, Kruger C, Durr S, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? Eur Heart J. 2000;21(7):540-549.

853. Vieira de Carvalho E, Caetano, D, Crescencio J, et al. Insuficiencia Cardíaca: Comparación Entre el Test de Esfuerzo de Seis Minutos y el Test Cardiopulmonar. Arq Bras Cardiol 2011; 97(1):59-64.

854. Guazzi M1, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. Circ Heart Fail. 2009;2(6):549-55.

855. Forman DE, Fleg JL, Kitzman D et al. 6-Min Walk Test Provides Prognostic Utility Comparable to Cardiopulmonary Exercise Testing in Ambulatory Outpatients With Systolic Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2012;60(25):2653-2661

856. Boxer R1, Kleppinger A, Ahmad A, Annis K, Hager D, Kenny A. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. Congest Heart Fail. 2010;16(5):208-13.

857. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. Biomed Res Int. 2014;2014:505969.

PREGUNTA 45

858. Keteyian SJ. Exercise training in congestive heart failure: risks and benefits. Prog Cardiovasc Dis. 2011;53(6):419-28.

859. Smart NA, Steele M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review. Congest Heart Fail. 2011;17(3):110-4.

860. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, Howlett JG, Fremes SE, Al-Hesayen A, et al. The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: focus on rehabilitation and exercise and surgical coronary revascularization. Can J Cardiol. 2014;30(3):249-63.

861. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DeA, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1 Suppl 1):1-33.

862. 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 Heart J. 2012;33(14):1787-847.

863. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128(16):1810-52.

864. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):e1-194.

865. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, Collaborative E. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ. 2004;328(7433):189.

866. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(14):1439-50.

867. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2010;12(7):706-15.

868. P. G. Does exercise training lower mortality in patients with chronic heart failure? [letter]. *BMJ* 2004; 328 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.37938.645220.EE86.

9. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, Kraus WE, Brawner CA, O'Connor CM, et al. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;60(19):1899-905.

870. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD003331.

871. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, Davis R, Doherty P, Cooper C, et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Int J Cardiol. 2012;162(1):6-13.

PREGUNTA 46

872. Arena R, Myers J, Forman DE, Lavie CJ, Guazzi M. Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure? Heart Fail Rev. 2013;18(1):95-105.

873. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc. 2011;43(7):1334-59.

874. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail. 2011;13(4):347-57.

875. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):e1-194.

876. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2013;166(2):352-8.

877. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. Am J Cardiol. 2013;111(10):1466-9.

878. Smart NA. How do cardiorespiratory fitness improvements vary with physical training modality in heart failure patients? A quantitative guide. Exp Clin Cardiol. 2013;18(1):e21-5.

879. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation. 2007;115(24):3086-94.

880. Smart NA, Steele M. A comparison of 16 weeks of continuous vs. intermittent exercise training in chronic heart failure patients. Congest Heart Fail. 2012;18(4):205-11.

881. Ismail H, McFarlane JR, Nojoumian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail. 2013;1(6):514-22.

882. Smart NA. How do cardiorespiratory fitness improvements vary with physical training modality in heart failure patients? A quantitative guide. Exp Clin Cardiol. 2013;18(1):e21-5.

883. Jakovljevic DG, Donovan G, Nunan D, McDonagh S, Trenell MI, Grocott-Mason R, et al. The effect of aerobic versus resistance exercise training on peak cardiac power output and physical functional capacity in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2010;145(3):526-8.

884. Feiereisen P, Delagardelle C, Vaillant M, Lasar Y, Beissel J. Is strength training the more efficient training modality in chronic heart failure? Med Sci Sports Exerc. 2007;39(11):1910-7.

885. Chen YM, Zhu M, Zhang YX. Combined endurance-resistance training improves submaximal exercise capacity in elderly heart failure patients: a systematic review of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2013;166(1):250-2.

886. Bartlo P. Evidence-based application of aerobic and resistance training in patients with congestive heart failure. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2007;27(6):368-75.

PREGUNTA 47

887. Isaksen K, Morken IM, Munk PS, Larsen AI. Exercise training and cardiac rehabilitation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a review of current literature focusing on safety, effects of exercise training, and the psychological impact of programme participation. Eur J Prev Cardiol. 2012;19(4):804-12.

888. Piccini JP, Hellkamp AS, Whellan DJ, Ellis SJ, Keteyian SJ, Kraus WE, et al. Exercise training and implantable cardioverter-defibrillator shocks in patients with heart failure: results from HF-ACTION (Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing). JACC Heart Fail. 2013;1(2):142-8.

889. Patwala AY, Woods PR, Sharp L, Goldspink DF, Tan LB, Wright DJ. Maximizing patient benefit from cardiac resynchronization therapy with the addition of structured exercise training: a randomized controlled study. J Am Coll Cardiol. 2009;53(25):2332-9.

890. Fan S, Lyon CE, Savage PD, Ozonoff A, Ades PA, Balady GJ. Outcomes and adverse events among patients with implantable cardiac defibrillators in cardiac rehabilitation: a case-controlled study. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2009;29(1):40-3.

891. Conraads VM, Vanderheyden M, Paelinck B, Verstreken S, Blankoff I, Miljoen H, et al. The effect of endurance training on exercise capacity following cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients: a pilot trial. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14(1):99-106.

892. Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, Scipione P, Georgiou D. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13(5):818-25.

893. Denniss AR, Zecchin R. Cardiac Rehabilitation for Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator 2008 [ultimo acceso Noviembre 2015]. Disponible en: http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/20963.pdf

894. Fitchet A, Doherty PJ, Bundy C, Bell W, Fitzpatrick AP, Garratt CJ. Comprehensive cardiac rehabilitation programme for implantable cardioverter-defibrillator patients: a randomised controlled trial. Heart. 2003;89(2):155-60.

895. Berg SK, Svendsen JH, Zwisler AD, Pedersen BD, Preisler P, Siersbæk-Hansen L, et al. COPE-ICD: a randomised clinical trial studying the effects and meaning of a comprehensive rehabilitation programme for ICD recipients -design, intervention and population. BMC Cardiovasc Disord. 2011;11:33.

896. Berg SK, Pedersen PU, Zwisler AD, Winkel P, Gluud C, Pedersen BD, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation improves outcome for patients with implantable cardioverter defibrillator. Findings from the COPE-ICD randomised clinical trial. Eur J Cardiovasc Nurs. 2015;14(1):34-44.

897. Berg SK, Zwisler AD, Koch MB, Svendsen JH, Christensen AV, Pedersen PU, et al. Implantable cardioverter defibrillator specific rehabilitation improves health cost outcomes: Findings from the COPE-ICD randomized controlled trial. J Rehabil Med. 2015;47(3):267-72.

PREGUNTA 48

898. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):e1-194.

899. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, Howlett JG, Fremes SE, Al-Hesayen A, et al. The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: focus on rehabilitation and exercise and surgical coronary revascularization. Can J Cardiol. 2014;30(3):249-63.

900. Cowie A, Thow MK, Granat MH, Mitchell SL. Effects of home versus hospital-based exercise training in chronic heart failure. Int J Cardiol. 2012;158(2):296-8.

901. Cowie A, Thow MK, Granat MH, Mitchell SL. A comparison of home and hospital-based exercise training in heart failure: immediate and long-term effects upon physical activity level. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18(2):158-66.

902. Karapolat H, Demir E, Bozkaya YT, Eyigor S, Nalbantgil S, Durmaz B, et al. Comparison of hospital-based versus home-based exercise training in patients with heart failure: effects on functional capacity, quality of life, psychological symptoms, and hemodynamic parameters. Clin Res Cardiol. 2009;98(10):635-42.

903. Daskapan A, Arikan H, Caglar N, Tunali N, Ataman S. Comparison of supervised exercise training and home-based exercise training in chronic heart failure. Saudi Med J. 2005;26(5):842-7.

PPREGUNTA 49

904. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD003331.

905. Bocalini DS, dos Santos L, Serra AJ. Physical exercise improves the functional capacity and quality of life in patients with heart failure. Clinics (Sao Paulo). 2008;63(4):437-42.

906. Zwisler AD, Schou L, Soja AM, Brønnum-Hansen H, Gluud C, Iversen L, et al. A randomized clinical trial of hospital-based, comprehensive cardiac rehabilitation versus usual care for patients with congestive heart failure, ischemic heart disease, or high risk of ischemic heart disease (the DANREHAB trial)--design, intervention, and population. Am Heart J. 2005;150(5):899.

907. Zwisler AD, Soja AM, Rasmussen S, Frederiksen M, Abedini S, Abadini S, et al. Hospital-based comprehensive cardiac rehabilitation versus usual care among patients with congestive heart failure, ischemic heart disease, or high risk of ischemic heart disease: 12-month results of a randomized clinical trial. Am Heart J. 2008;155(6):1106-13.

908. Davidson PM, Cockburn J, Newton PJ, Webster JK, Betihavas V, Howes L, et al. Can a heart failure-specific cardiac rehabilitation program decrease hospitalizations and improve outcomes in high-risk patients? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(4):393-402.

909. Gary RA, Dunbar SB, Higgins MK, Musselman DL, Smith AL. Combined exercise and cognitive behavioral therapy improves outcomes in patients with heart failure. J Psychosom Res. 2010;69(2):119-31.

910. Jolly K, Taylor RS, Lip GY, Davies M, Davis R, Mant J, et al. A randomized trial of the addition of home-based exercise to specialist heart failure nurse care: the Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation study for patients with Congestive Heart Failure (BRUM-CHF) study. Eur J Heart Fail. 2009;11(2):205-13.

911. Jónsdóttir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2006;8(1):97-101.

912. Mueller L, Myers J, Kottman W, Oswald U, Boesch C, Arbrol N, et al. Exercise capacity, physical activity patterns and outcomes six years after cardiac rehabilitation in patients with heart failure. Clin Rehabil. 2007;21(10):923-31.

913. Nilsson BB, Westheim A, Risberg MA. Long-term effects of a group-based high-intensity aerobic interval-training program in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol. 2008;102(9):1220-4.

914. Pozehl B, Duncan K, Hertzog M. The effects of exercise training on fatigue and dyspnea in heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs. 2008;7(2):127-32.

915. Witham MD, Fulton RL, Greig CA, Johnston DW, Lang CC, van der Pol M, et al. Efficacy and cost of an exercise program for functionally impaired older patients with heart failure: a randomized controlled trial. Circ Heart Fail. 2012;5(2):209-16.

916. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Reinhart W, Vogt P, et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. Circulation. 1997;95(8):2060-7.

PREGUNTA 50

917. Brock D. Medidas de calidad de vida en el cuidado de la salud y la ética médica. En: Nussbaum MC, Sen A, compiladores. La calidad de vida. México, DF: The United Nations University, Fondo de Cultura Económica, 1998. Pp.135-181.

918. Parfit D. Reasons and Persons, citado por Dan Brock. Medidas de la calidad de vida en el cuidado de la salud y la ética médica. En: Nussbaum MC, Sen A, compiladores. La calidad de vida. México, DF: The United Nations University, Fondo de Cultura Económica, 1998. Pp.135-182.

919. Dijkers M. Quality of life after spinal cord injury: a meta-analysis of the effects of disablement components. Spinal Cord 1997;35:829-840.

920. Organización Mundial de la Salud, Grupo sobre la calidad de vida. ¿Qué calidad de vida? Foro Mundial de la Salud 1996;17(4):385-387.

921. O´Connor R. Development of the health effects scales. Working Paper 43, NHMRC National Centre for Health Program Evaluation, Melbourne, 1995. Pp. 3-17.

922. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring Health-related Quality of Life. Ann. Int. Med. 1993;118(8):622-629.

923. Bergner M, Bobitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. Med. Care 1981;19:787.

924. García HI, Lugo LH, Gómez C. Adaptación cultural y fiabilidad del SF36 en instituciones de Medellín, Colombia. Tesis de Maestría. Facultad Nacional de Salud Pública, Medellín Colombia 2002; 1- 74

925. Palomba R. Taller sobre calidad de vida y redes de apoyo de las personas adultas mayores. Celade/División de población, CEPAL, Santiago de Chile 2002. En: http://www.cepal.org/celade/agenda/2/10592/envejecimientorp1_ppt.pdf. Consultado el 4-04-2015.

926. Valderas JM, Ferrer M, Mendívil J, Garin O, Rajmil L, Herdman M et al. Development of EMPRO: a tool for the standardized assessment of patient-reported outcome measures. Value Health. 2008 Jul-Aug;11(4):700-8.

Implementación

- Objetivos
- Alcance
- Fases de Implementación
- Priorización de recomendaciones
- Falla cardíaca diagnóstico
- Falla Cardíaca Crónica Estadio B
- Falla Cardíaca Crónica Estadio C
- Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica
- Falla Cardíaca Avanzada
- Rehabilitación
- Identificación de barreras y Facilitadores
- Ficha Técnica de Indicadores
- Referencias

El proceso de implementación orienta la aplicación de recomendaciones basadas en evidencia propuestas por expertos para asistir a profesionales de la salud en la prevención, diagnóstico oportuno, tratamiento y rehabilitación de pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca, con el propósito de disminuir las complicaciones, mejorar la función y la calidad de vida (1).

En Colombia, la Ley Estatutaria 1751 de 2015 en su artículo 15 define las prestaciones de salud y excluye todas aquellas en las que no exista evidencia científica sobre su seguridad, eficacia o efectividad clínica y aquellas que se encuentren en fase de experimentación, entre otras. Así mismo, en el artículo 21 establece que el Estado deberá promover la divulgación de información sobre los principales avances en tecnologías costo efectivas en el campo de la salud, así como el mejoramiento en las prácticas clínicas y las rutas críticas (2).

La Guía de Práctica Clínica para prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardiaca en población mayor de 18 años contribuirá al cumplimiento de esta política pública para garantizar el derecho a la salud de las personas con este diagnóstico.

En este capítulo se presentan las recomendaciones priorizadas, la evaluación de barreras de implementación y facilitadores y los indicadores para el seguimiento al proceso de implementación por parte del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) y del Ministerio de Salud y Protección social.

Objetivos

Los objetivos de este componente de implementación en la GPC-FC son:

- Facilitar la puesta en práctica de las recomendaciones incluidas en la GPC-FC.
- Recomendar estrategias para que los profesionales de la salud, las EPS y la IPS conozcan y adopten esta GPC desarrollada a partir de la mejor evidencia disponible.
- Estimular el diseño de estrategias educativas, de consulta y aprendizaje sobre las guías de práctica clínica, que aseguren la adecuada utilización e implementación de esta Guía.
- Contribuir al fortalecimiento del sistema de información en salud que facilite el desarrollo de un sistema de seguimiento, evaluación (clínica y de gestión) y control de la implementación de la GPC y su coherencia con las políticas institucionales y con el Sistema General de Seguridad Social en Salud.
- Recomendar al Ministerio de Salud y Protección Social, la incorporación de nuevas tecnologías en los Planes de Beneficios.

Alcance

La GPC-FC puede ser utilizada por los distintos actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud y por las instancias responsables de la generación e incorporación de nuevas tecnologías en salud en el país.

Atendiendo las recomendaciones del Manual de Implementación del Ministerio de Salud y Protección Social (1), se propone desarrollar este proceso en tres fases.

1. Planeación y construcción del plan de implementación
2. Ejecución de actividades de implementación
3. Seguimiento, monitorización y evaluación

Fases de Implementación

1. Fase de Planeación y construcción del plan de implementación

La implementación de la Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardiaca en población mayor de 18 años en las instituciones prestadoras de servicios de salud se inicia con la aprobación y publicación de la misma por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Las recomendaciones de la guía están dirigidas a médicos generales y especialistas en distintas áreas del conocimiento, tales como: cirugía cardiovascular, cuidado intensivo, medicina interna, cardiología, fisiatría y a otros profesionales de la salud y las ciencias sociales, en especial, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos y terapeutas físicos, respiratorios y ocupacionales. Así mismo, puede ser fuente de consulta para las personas responsables de tomar decisiones en las instituciones prestadoras de servicios de salud, en las empresas administradoras de planes de beneficios (EPS) y en el sistema judicial colombiano, encargado del fallo de tutelas.

La mayoría de las tecnologías propuestas en la GPC están incluidas en el POS y existe la voluntad política para que en el periodo de implementación se agreguen las faltantes, a partir de la aprobación, difusión y diseminación de esta guía, la cual fue desarrollada por un grupo interdisciplinario en el que participaron médicos especialistas en las áreas de fisiatría, medicina interna, cardiología, epidemiologia, médicos generales, profesionales en terapia física, enfermera salubrista y economistas, con el propósito de recomendar acciones con una visión integral e interdisciplinaria de la salud y basadas en la mejor evidencia disponible.

Actores que participan en la implementación de la GPC-Falla Cardíaca:

- Ministerio de Salud y Protección Social, rector del sistema en los distintos entes territoriales
- Instituto de evaluación de tecnologías en salud (IETS)
- Colciencias
- Instituciones de educación superior (IES)
- Empresas administradoras de planes de beneficios (EPS)
- Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS)
- Superintendencia Nacional de Salud
- Sociedades científicas
- Profesionales de la salud
- Asociaciones de usuarios
- Sistema judicial (jueces responsables del fallo de tutelas)

Para la implementación de las recomendaciones de la GPC deben conformarse equipos en los niveles nacional, regional y local encargados del desarrollo de las siguientes acciones:

- Identificación de los municipios y selección de regiones prioritarias para la conformación de redes de servicios que faciliten la implementación de la guía.
- Formulación, ejecución, seguimiento y evaluación del plan de implementación en cada uno de los municipios y regiones priorizadas (distritos, departamentos y municipios).
- Diseño de propuestas para la conformación de redes de servicios para la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento a falla cardiaca en población mayor de 18 años de acuerdo con lo establecido en las leyes 1438 de 2011 (3), 1751 de 2015 y demás disposiciones legales vigentes.
- Trámite ante el Ministerio de Salud y el IETS de la inclusión en el POS de nuevas tecnologías para la prevención, el diagnóstico, la atención y la rehabilitación de falla cardíaca en personas mayores de 18 años.
- Desarrollo de actividades de diseminación, difusión y capacitación en la GPC-FC en diferentes municipios del país, con la participación de los distintos actores de sistema de seguridad social en salud, el IETS, instituciones de educación superior con programas del área de la salud, asociaciones científicas, asociaciones de pacientes y responsables de fallar tutelas en el sistema judicial.
- Fortalecimiento de los procesos de diseminación en su área de influencia, para lo cual utilizarán medios masivos de comunicación que lleguen especialmente a médicos generales, jueces, pacientes y familias de personas mayores de 18 años con falla cardíaca por distintas causas.

2. Fase de ejecución de actividades de implementación

Esta fase corresponde al cumplimiento de las acciones propuestas en la fase de Planeación. El éxito de este proceso implica que la dirección institucional asuma su liderazgo, se comprometa de hecho con el grupo responsable de la implementación y facilite las adecuaciones necesarias en la institución. El grupo responsable del proceso de implementación en cada EPS e IPS debe estar conformado por profesionales de la salud y las ciencias sociales, profesionales del área de calidad o de auditoría de la institución y pacientes. Estas personas cumplirán distintos roles, de acuerdo con sus perfiles individuales: facilitador, líder de opinión clínica, paciente, tomador de decisiones. Son quienes coordinan el proceso y acompañan actividades como las siguientes:

- Selección o priorización de recomendaciones a implementar de acuerdo con el nivel de atención, los servicios habilitados, la frecuencia de atención a personas con falla cardíaca, el acceso a centros especializados para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación en su área de adscripción y la factibilidad de la implementación de cada recomendación.
- Concertación entre el MSPS, las EPS e IPS del proceso de atención de acuerdo con las recomendaciones de la GPC-FC y recobros a cuenta de alto costo y accidentes de tránsito (ECAT), según la normativa vigente.
- Evaluación de capacidades institucionales e integración a la red de centros de referencia y contrarreferencia específicos para atención de personas con falla cardíaca según su clasificación.
- Identificación de barreras y facilitadores para la implementación de la GPC-FC relacionadas con la guía misma, con los profesionales de la salud y con los contextos social, económico y organizacional.

El plan de implementación de la GPC-FC en la institución (EPS o IPS) debe incluir al menos los siguientes pasos:

- Decisión formal, expedida por el representante legal de la institución, de las recomendaciones de la GPC-FC prioritarias de implementar.
- Definición de la unidad organizativa y el cargo del funcionario responsable directo del proceso de implementación. Para ello debe considerarse la relación entre la adopción de la GPC-FC y los procesos de calidad institucionales (habilitación y acreditación) (4).
- Conformación del Equipo de Implementación, integrado por profesionales de las áreas asistencial y administrativa, con algunos funcionarios de apoyo. Se recomienda asignar esta función a los cargos y no a las personas participantes en el equipo.
- Identificación y formulación de políticas institucionales de apoyo y de metas para la implementación, vinculadas al sistema obligatorio de garantía de la calidad.
- Definición y adecuación de estrategias para la diseminación de la guía teniendo en cuenta los recursos humanos, técnicos y económicos.
- Establecimiento y cumplimiento de agendas para la diseminación, difusión y capacitación en la GPC-FC con la participación de todas las personas responsables de la atención clínica y de los trámites administrativos a pacientes y cuidadores.
- Adecuación del sistema de información que permita garantizar el seguimiento y evaluación del proceso de implementación de la GPC-FC.
- Diseño de propuestas para evaluar planes de incentivos al personal que aporte a la implementación de la GPC-FC. Las EPS también deben diseñar planes de incentivos para IPS que implementen la Guía y cumplan con las metas establecidas.

Para consolidar la diseminación, difusión y capacitación en la GPC-FC, tanto el Ministerio de Salud como las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, desarrollarán acciones conjuntas con las instituciones responsables de la formación del recurso humano en salud, tales como:

- Incluir en los programas de formación del recurso humano en salud cursos de práctica basada en evidencia y desarrollo de la GPC-FC.
- Incorporar la GPC-FC en sus programas de formación de profesionales de la salud: médicos generales y especialistas en medicina interna, cardiología, cuidados intensivos, urgencias y fisiatría, enfermeras, terapeutas físicos, respiratorios y ocupacionales y profesionales de las ciencias sociales, en especial, trabajadores sociales y psicólogos.
- Participar con el Ministerio de Salud y Protección Social, las EPS e IPS en el diseño, desarrollo y evaluación de actividades de educación continua para la diseminación, difusión y capacitación de la GPC-FC a los distintos actores relacionados con la misma.
- Promover el desarrollo de investigaciones en falla cardiaca que permitan ampliar el conocimiento sobre el manejo del paciente y la efectividad del proceso de implementación, de tal manera que se favorezca la actualización de la guía.

Las sociedades científicas se constituyen en un soporte clave para validar y dar a conocer las recomendaciones de la GPC-FC. Su participación incluye:

- Participación en revisiones de la guía para fortalecer su socialización, implementación y actualización. Este proceso se lleva a cabo con el grupo desarrollador de la Guía, el Ministerio de Salud y Protección Social, el IETS, las EPS, las IPS, las IES, los pacientes y los cuidadores.
- Fortalecer la cultura de atención a personas mayores de 18 años con falla cardíaca a partir de la evidencia, con la promoción de la implementación de la GPC-FC como mecanismo de auto regulación y garantía de calidad.

En cuanto a los pacientes y cuidadores, su participación en la implementación busca:

- Favorecer la toma de decisiones informadas sobre la efectividad de las tecnologías disponibles para el diagnóstico, la atención y rehabilitación, a partir del conocimiento de la GPC-FC.
- Contribuir a la implementación de la guía, en particular durante el desarrollo de actividades de difusión y diseminación.
- Conocer sus experiencias de atención como aporte a las modificaciones de la GPC-FC.

3. Fase de Seguimiento, monitorización y evaluación

Esta fase tiene como propósito identificar los logros, dificultades y necesidad de ajustes o modificaciones, tanto al proceso de implementación de la guía, como al modelo de prestación de servicios de salud y al Sistema de Seguridad Social. Es la revisión y análisis permanente de la atención a los pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de Falla Cardiaca, los ajustes institucionales requeridos para cumplir con cada una de las recomendaciones priorizadas y la apropiación de aspectos técnico científicos por parte de los responsables de la atención. Así mismo, evalúa el logro de los indicadores de cambio en el estado de salud de los pacientes.

En las instituciones que implementen la guía, se conformará un grupo responsable de esta fase con personas de las áreas de sistemas de información, garantía de la calidad y prestación de servicios, además de evaluadores externos, el cual será el encargado de:

- Establecer una línea de base que facilite la posterior identificación de cambios presuntamente atribuibles a la implementación de la guía. Para ello es necesario definir indicadores pertinentes de acuerdo con las metas propuestas, recolectar información, analizar los resultados, presentar informes periódicos con propuestas de mejoramiento al proceso de implementación y al contenido de la GPC-FC y definir estrategias para dar a conocer de manera proactiva los resultados de la evaluación.
- Diseminar la guía a todos los actores involucrados. Requiere el diseño y puesta en práctica de un plan que incluya distintas estrategias de acuerdo con la población objeto de esta actividad.
- Favorecer la modificación de la práctica clínica para la atención a pacientes con falla cardiaca de acuerdo con las recomendaciones de la guía.
- Identificar y dar a conocer los cambios en los desenlaces de salud de los pacientes atendidos siguiendo las recomendaciones de la guía.
- Facilitar el conocimiento y entendimiento de la guía por parte de los pacientes y los cuidadores.
- Soportar la evaluación económica del proceso.

Los insumos requeridos para el seguimiento y evaluación de la GPC-FC son los siguientes:

- Documento con plan de implementación propuesto por el grupo responsable en la institución (IPS-EPS), en el cual se definan con claridad los objetivos, las metas y el horizonte de implementación de la guía.
- Análisis del sistema de información existente: si cumple con la normativa vigente; registros de actividades, objetivos de la recolección de datos, responsables de la obtención, captura y análisis del dato, flujo de la información.
- Propuesta e implementación de ajustes al sistema de información necesarios y factibles para lograr los objetivos propuestos (codificación de diagnósticos, obligatoriedad del dato, frecuencia de presentación de informes y flujo de la información).

Priorización de recomendaciones

A cada una de las recomendaciones desarrolladas en la guía se aplicaron los criterios de priorización propuestos en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (5) Herramienta 13 (Anexo 8) y en el documento Directrices de contenido y de desarrollo gráfico para las versiones finales de las guías de práctica clínica versión 2015 (6): fortaleza de las recomendaciones (fuertes positivas o negativas), calidad de la evidencia; impacto potencial en desenlaces relevantes para el paciente; impacto en la disminución de la variabilidad en la práctica clínica y eficiencia en el uso de los recursos; así como criterios de la dimensión Soporte del GDG durante el proceso de implementación: requerimientos claves en infraestructura o clínicos; inclusión de acciones medibles y las que promuevan la equidad y reflejen la perspectiva de los pacientes.

Las siguientes fueron las recomendaciones priorizadas teniendo en cuenta los criterios mencionados en el párrafo anterior, y seleccionadas por consenso informal del GDG y el grupo de expertos.

Falla cardíaca diagnóstico

1. BNP y NT-proBNP vs ecocardiografía en urgencias (pregunta 1)

Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL o el NT-proBNP con un punto de corte de 300 pg/mL como ayuda al cuadro clínico en pacientes mayores de 18 años que consultan al servicio de urgencias con signos o síntomas sugestivos de falla cardiaca para descartar la falla cardiaca como causa de los síntomas. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.*

2. BNP y NT-proBNP vs ecocardiografía en consulta ambulatoria (pregunta 1)

Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL, como ayuda al cuadro clínico en pacientes mayores de 18 años que consultan de manera ambulatoria con signos o síntomas sugestivos de falla cardiaca para descartar la falla cardiaca como causa de los síntomas. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada*

Falla Cardíaca Crónica Estadio B

21. Cardiodesfibrilador después de revascularización (pregunta 15)
Se recomienda la implantación de un CDI para reducir la mortalidad en pacientes con falla cardiaca de origen isquémico, clasificación B en terapia farmacológica óptima, con FE <35%, 40 días después de un infarto o 3 meses después de un procedimiento de revascularización miocárdica, con una expectativa de vida mayor a un año y con buen estado funcional. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.*

Falla Cardíaca Crónica Estadio C

26. Betabloqueadores vs. Placebo (pregunta 18)
Se recomienda el uso de betabloqueadores en los pacientes con falla cardiaca estadío C o D para disminuir la mortalidad, las hospitalizaciones y evitar el deterioro funcional. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.*

27. Betabloqueadores entre ellos (pregunta 18)
Se recomienda el uso de alguno de los siguientes betabloqueadores: carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol o nebivolol en pacientes con falla cardiaca y FE menor o igual a 40%, en dosis e intervalos recomendados. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.*

28. IECAS en Falla Cardiaca C y D (pregunta 19)
Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en los pacientes con falla cardiaca C y D con fracción de eyección menor al 35%. En los pacientes que no toleran el inhibidor de enzima convertidora se recomienda el uso de bloqueadores del receptor de angiotensina. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta*

31. Antialdosterónicos: espironolactona o eplerenona (pregunta 21)
Se recomienda la utilización de medicamentos antialdosterónicos en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE <40% para disminuir la mortalidad global y la incidencia de hospitalización debida a cualquier causa, en pacientes con tasa de filtración glomerular >30mL/min/1.73 m2 y potasio <5mEq/L. Los pacientes con falla cardíaca NYHA II deben tener historia previa de hospitalización por causa cardiovascular o niveles elevados de BNP. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.*

Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica

41. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II (pregunta 27)
Se recomienda la implantación de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, antialdosterónico y diurético, con duración de QRS >120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His y FE <35%. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.*

42. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV (pregunta 28)
Se recomienda la utilización de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con duración de QRS >120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y fracción de eyección <35%. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.*

49. Cardiodesfibrilador implantable en cardiomiopatía isquémica NYHA II-III (pregunta 36)
Se recomienda la terapia con cardiodesfibrilador implantable en pacientes con infarto agudo de miocardio, que quedan en falla cardiaca, clase funcional NHYA II-III y FE ≤40%, medida al menos 30 días después del infarto o después de los 90 días de la revascularización miocárdica quirúrgica para disminuir la mortalidad a largo plazo. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.*

Falla Cardíaca Avanzada

51. Seguimiento en programa de clínica (pregunta 38)
Se recomienda la implementación de una estrategia de manejo y seguimiento ambulatorio tipo clínica de falla cardiaca en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en estado funcional NYHA III o IV para disminuir el desenlace de mortalidad y hospitalización por falla a 12 meses. En pacientes con dificultades de ingreso a un programa institucional se recomienda un programa con monitoreo en casa. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.*

Rehabilitación

59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización (pregunta 45)
Se recomienda el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardiaca estables, con fracción de eyección disminuida y clase funcional NYHA II a III para disminuir el riesgo de hospitalizaciones por falla cardiaca. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.*

60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida (pregunta 45)
Se recomienda el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardiaca estables, con fracción de eyección disminuida y clase funcional NYHA II a III para mejorar la calidad de vida por falla cardiaca. *Recomendación Fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja.*

61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada (pregunta 45)
Se sugiere el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardiaca estables, con fracción de eyección preservada y clase funcional NYHA II a III para mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional. *Recomendación Débil a favor. Calidad de la evidencia baja.*

Identificación de barreras y facilitadores

Al aplicar *The GuideLine Implementability Appraisal* (GLIA) (7) a las recomendaciones priorizadas se obtuvo el siguiente resultado global, en el que se aprecian las recomendaciones que tienen barreras intrínsecas para la aplicación de la guía. Es de anotar que el criterio de computabilidad, es decir la facilidad con la que la recomendación puede soportarse en un sistema de información no fue calificada, ya que las recomendaciones no incluyen el diseño de un programa de cómputo para su aplicación. Debe tenerse presente que la ausencia de barreras se constituye en facilitador de la implementación y que de acuerdo con las especificidades de la Institución Prestadora de Servicios de Salud, pueden identificarse nuevas barreras.

Tabla 1. Evaluación consolidada de la Guía de Práctica Clínica para Falla Cardíaca (GLIA)

Dimensión Global

Recomendaciones priorizadas	Ejecutabilidad	Decidibilidad	Validez	Flexibilidad	Efecto sobre el proceso de atención	Cuantificación	Novedad / innovación	Computabilidad
1. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía en urgencias	Y	Y	Y	---	Y	Y	Y	---
2. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía en consulta ambulatoria	Y	Y	Y	---	---	Y	---	---
21. Cardiodesfibrilador después de revascularización	Y	Y	Y	---	Y	Y	Y	---
26. Betabloqueadores vs. placebo	Y	Y	Y	---	Y	Y	---	---
27. Betabloqueadores entre ellos	Y	Y	Y	---	Y	Y	---	---
28. IECAS en Falla Cardíaca C y D	Y	Y	Y	---	---	Y	---	---
31. Antialdosterónicos. Espironolactona o eplerenona	Y	Y	Y	---	---	Y	---	---
41. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II	Y	Y	Y	---	Y	Y	---	---
42. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV	Y	Y	Y	---	---	Y	---	---
49. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III	Y	Y	Y	---	---	Y	---	---
51. Seguimiento en programa de clínica	Y	Y	Y	Y	---	Y	---	---
59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización	Y	Y	Y	Y	---	Y	---	---
60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida	Y	Y	Y	Y	---	Y	---	---
61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada	Y	Y	Y	Y	---	Y	---	---

Y = No hay barreras
--- = Barreras identificadas o no valoradas

El reporte resumido de la GLIA (Guía para valoración de la aplicabilidad) muestra que no hay barreras globales para la implementación de las recomendaciones priorizadas; sin embargo en algunas se identificaron barreras en el diseño de la guía que deben resolverse para lograr los objetivos esperados con la GPC-FC. La siguiente tabla es una adaptación de la herramienta 14 de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final (1).

Tabla 2. Adaptación de la herramienta 14

Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
1. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía en urgencias 2. Utilización de BNP y NT proBNP en pacientes ambulatorios	No se explicita el nivel de complejidad en el que deben cumplirse estas recomendaciones, sin embargo, este tipo de prueba de amerita un laboratorio de alta complejidad. La recomendación no está incluida en el POS. Cada recomendación muestra la calidad de la evidencia en la que se soportan, aunque la calidad de la evidencia es moderada	Las recomendaciones son expresadas de manera clara e inequívoca. Cada recomendación describe como debe llevarse a cabo la misma, lo que permite a los usuarios de la guía implementarla de la forma como está prevista. Los equipos responsables de la implementación deben tramitar ante el Ministerio de Salud y Protección Social, la inclusión en el POS de estas recomendaciones. La revisión detallada y completa de las evidencias disponibles para formular una recomendación asegura que están fundamentadas en la mejor evidencia disponible al momento de desarrollar la GPC-FC. Todas las recomendaciones tienen justificación soportada en la mejor evidencia disponible.
Recomendación priorizada	**Barreras potenciales**	**Estrategias de solución y facilitadores**
21. Cardiodesfibrilador después de revascularización 26. Betabloqueadores vs. Placebo 27. Betabloqueadores entre ellos 28. IECAS en Falla Cardíaca C y D 31. Antialdosterónicos. Espironolactona o eplerenona 41. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II 42. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV 49. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III 51. Seguimiento en programa de clínica 59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización 60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida 61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada	No se explicita el nivel de complejidad en el que deben cumplirse estas recomendaciones. El sistema de información manual limita el proceso de seguimiento y evaluación a la GPC-FC. El sistema de información actual no permite conocer las recomendaciones aplicadas a cada paciente, ni el seguimiento a los desenlaces alcanzados con la aplicación de todas las recomendaciones de la guía.	Cada recomendación describe como debe llevarse a cabo la misma, lo que permite a los usuarios de la guía llevarla a cabo de la forma como está prevista. Se proponen puntos de buena práctica clínica en los cuales se establecen las características de formación de los profesionales de la salud a quienes van dirigidas las recomendaciones, lo que permite inferir el nivel de complejidad en que se llevará a cabo la recomendación. Las recomendaciones son expresadas de manera clara e inequívoca. Los usuarios de la Guía pueden verificar de manera sistemática si cumplen con cada uno de los criterios establecidos para cumplir con la recomendación. Para llevar a cabo las recomendaciones se deben cumplir los requisitos de habilitación de los servicios de hospitalización de mediana y alta complejidad (Códigos 1.11, 1.14, 1.20, 1.23, 1.30, 1.40, 1.49, 1.50, 1.52, 1.54, 1.57, 1.58, 1.65, 1.66, 1.67, 1.73, 1.74, 178, 1.81, 1.82, 1.86 y 1.98) (8). con especialidades en medicina interna, cardiología, fisiatría, medicina deportiva, rehabilitación física, cardiovascular y ocupacional, nutrición y psicología, de acuerdo al nivel de complejidad de las instituciones prestadoras de servicios de salud. Durante la fase de planeación de la implementación, las IPS o las EPS deben evaluar el cumplimiento de requisitos de habilitación[2] para seleccionar las recomendaciones que van a implementar. El proceso sistemático de seguimiento y evaluación de la implementación de la GPC –FC requiere el desarrollo de la aplicación de la historia clínica electrónica en IPS de tercer nivel de complejidad que es donde se aplicará la mayor parte de las recomendaciones. Disponer de una historia clínica completa que incluya la aplicación de las recomendaciones de la guía ayuda al desarrollo de investigaciones evaluativas sobre el impacto de la GPC-FC en el desempeño de los pacientes.

Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
1. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía en urgencias 2. Utilización de BNP y NT proBNP en pacientes ambulatorios 59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización 60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida 61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada	Las recomendaciones corresponden a preguntas que contienen más de una condición.	Cada una de las recomendaciones que corresponden a preguntas que contienen más de una condición es descrita de manera independiente para cada caso y en las recomendaciones se definen puntos de buena práctica clínica. La declaración expresa de las características posibles de los pacientes en cada recomendación, lo cual permite la atención individualizada.
Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
27. Betabloqueadores entre ellos 31. Antialdosterónicos. Espironolactona o eplerenona 41. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II 59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización 60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida 61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada	La calidad de la evidencia de estas recomendaciones es moderada o baja	Cada una de las recomendaciones muestra la calidad de la evidencia en la que se soportan. La revisión detallada y completa de las evidencias disponibles para formular una recomendación asegura que están fundamentadas en la mejor evidencia disponible al momento de desarrollar la GPC-FC. Todas las recomendaciones tienen justificación soportada en la mejor evidencia disponible, la cual aparece solo en la guía larga, por lo tanto debe desarrollarse un proceso de sensibilización a los profesionales de la salud usuarios de la guía para que lean la guía completa e insistir en la validez de las recomendaciones durante la diseminación, difusión y capacitación en la guía. Todas las recomendaciones priorizadas se consideran relevantes para futuras actualizaciones teniendo en cuenta que al momento de su formulación, no se disponía de una evidencia de calidad alta para todas ellas.
Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
1. BNP y NT-proBNP vs. ecocardiografía en urgencias 2. Utilización de BNP y NT proBNP en pacientes ambulatorios 21. Cardiodesfibrilador después de revascularización 51. Seguimiento en programa de clínica 59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización 60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida 61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada	No hay suficientes IPS habilitadas para probar o llevar a cabo estas recomendaciones relacionadas con pruebas de laboratorio específicas, inserción de dispositivos de resincronización, servicios de cardiología intervencionista, hemodinamia y rehabilitación cardíaca.	Se requiere consolidar redes de servicios en las regiones que faciliten la atención integral a las personas con diagnóstico de Falla Cardíaca. Para llevar a cabo las recomendaciones se deben cumplir los requisitos de habilitación de los servicios de hospitalización de mediana y alta complejidad (Códigos 1.11, 1.14, 1.20, 1.23, 1.30, 1.40, 1.49, 1.50, 1.52, 1.54, 1.57, 1.58, 1.65, 1.66, 1.67, 1.73, 1.74, 178, 1.81, 1.82, 1.86 y 1.98) (8) con especialidades en medicina interna, cardiología, fisiatría, medicina deportiva, rehabilitación física, cardiovascular y ocupacional, nutrición y psicología, de acuerdo al nivel de complejidad de las instituciones prestadoras de servicios de salud.
Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
28. IECAS en Falla Cardíaca C y D 51. Seguimiento en programa de clínica 59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización 60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida 61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada	Los profesionales de la salud de niveles de baja complejidad no tienen la experticia para la aplicación de las recomendaciones relacionadas con manejo de algunos medicamentos y rehabilitación cardíaca.	Para el cumplimiento de las recomendaciones de la guía deben llevarse a cabo actividades de actualización, capacitación y reentrenamiento en según las características y necesidades de los pacientes. La GPC-FC debe incluirse en los planes de estudio para formación de profesionales de la salud en niveles de pre y posgrado. La GPC-FC debe incluirse en las actividades de inducción y reinducción del personal de IPS que atiendan pacientes con diagnóstico de Falla Cardíaca

Tabla 3. Indicadores propuestos para evaluación del proceso de implementación de la GPC

Factores asociados	Tipo de indicador	Indicador	Estándar	Frecuencia de la medición
Prestación de servicios de salud	Estructura	Proporción de IPS en la EPS o Ente Territorial con servicios habilitados y disponibles para pruebas de laboratorio BNP y NT proBNP cardiología, clínica de falla cardíaca y hemodinamia.	80%	Anual
		Proporción de servicios de rehabilitación cardíaca integral en la EPS o Ente Territorial.	80%	Anual
	Proceso	Proporción de pacientes con diagnóstico confirmado y clasificación de falla cardiaca de acuerdo con las recomendaciones de la GPC.	90%	Anual
		Proporción de pacientes con falla cardiaca a quienes se les implantó CDI o DRS según la clasificación NYHA y siguiendo las recomendaciones de la GPC-FC	80%	Anual
		Proporción de pacientes con falla cardiaca a los que se hace seguimiento ambulatorio según clasificación NYHA (programa de clínica)	60%	Anual
	Resultado	Proporción de sobrevivencia (Intrahospitalaria, a 30 días y a un año) de pacientes con falla cardiaca a partir del diagnóstico, atendidos según recomendaciones de la GPC-FC	70%	Anual
		Proporción de pacientes con FC que reingresan a las IPS que adoptaron la GPC	10%	Anual

La siguiente es la ficha técnica que orienta la construcción de indicadores

Tabla 4. Ficha Técnica de Indicadores

1. Nombre del indicador	Proporción de IPS en la EPS o Ente Territorial con servicios habilitados y disponibles para pruebas de laboratorio BNP y NT proBNP cardiología, clínica de falla cardíaca y hemodinamia.	Proporción de servicios de rehabilitación cardíaca integral en la EPS o Ente Territorial.	Proporción de pacientes con diagnóstico confirmado y clasificación de falla cardiaca de acuerdo con las recomendaciones de la GPC.	Proporción de pacientes con falla cardiaca a quienes se les implantó CDI o DRS según la clasificación NYHA y siguiendo las recomendaciones de la GPC-FC	Proporción de pacientes con falla cardiaca a los que se hace seguimiento ambulatorio según clasificación NYHA (programa de clínica)	Proporción de sobrevivencia intrahospitalaria, a los 30 días y a un año de pacientes con falla cardiaca atendidos según recomendaciones de la GPC-FC	Proporción de pacientes con FC que reingresan a las IPS que adoptaron la GPC
2. Definición del indicador	Muestra la disponibilidad de servicios de laboratorio, cardiología, clínica de falla cardíaca y hemodinamia en la EPS o en el ente territorial.	Muestra la existencia de servicios especializados en rehabilitación cardiaca en la EPS o Ente territorial.	Muestra avances en la implementación de GPC-FC en cuanto a diagnóstico confirmado de FC	Muestra avances en la implementación de GPC-FC en cuanto tratamiento según clasificación NYHA.	Muestra avances en la implementación de GPC-FC en cuanto a seguimiento ambulatorio de pacientes con FC	Estima la proporción de pacientes con FC que sobreviven durante su hospitalización, a los 30 días y al año del diagnóstico y que fueron atendidos siguiendo las recomendaciones de la GPC-FC	Estima la proporción de pacientes con FC que reingresan a IPS que implementaron la GPC-FC
3. Objetivo de la medición	Identificar la disponibilidad de red de servicios de laboratorio, cardiología, clínica de falla cardíaca y hemodinamia para atención a personas con FC por EPS y por ente territorial	Identificar la disponibilidad de red de servicios especializados en rehabilitación cardiaca por EPS o Departamento	Determinar el avance en la implementación de la GPC-FC en cuanto al Diagnóstico.	Determinar el avance en la implementación de la GPC-FC en cuanto al tratamiento según la clasificación NYHA.	Determinar el avance en la implementación de la GPC-FC en cuanto al seguimiento ambulatorio a los pacientes con Falla Cardíaca.	Identificar el impacto de la GPC-FC por IPS, EPS	Identificar el impacto de la GPC-FC por IPS.
4. Forma de calculo	Proporción	Proporción	Proporción	Proporción	Proporción	Proporción	Proporción

5. Numerador	Número de servicios especializados en cardiología en las EPS o departamento	Número de servicios de rehabilitación cardíaca en las EPS o departamento	Número de pacientes con diagnóstico confirmado y clasificación de FC atendidos por IPS	Número de pacientes con diagnóstico de FC a quienes se les implantó CDI o DRS según la clasificación NYHA	Número de pacientes con diagnóstico de FC egresados de la IPS que asisten al programa de seguimiento ambulatorio (clínica de Falla) según clasificación NYHA	Número de pacientes con diagnóstico de FC por EPS o departamento que fueron atendidos siguiendo las recomendaciones de la GPC-FC y que se encuentran vivos al egreso hospitalario. Número de pacientes con diagnóstico de FC por EPS o departamento que fueron atendidos siguiendo las recomendaciones de la GPC-FC y que se encuentran vivos a los 30 días posteriores al diagnóstico. Numero de Número de pacientes con diagnóstico de FC por EPS o departamento que fueron atendidos siguiendo las recomendaciones de la GPC-FC y que se encuentran vivos al egreso hospitalario, al año del diagnóstico de FC	Número de pacientes con FC que reingresan a la IPS que implementó la GPC-FC
6. Denominador	Total de EPS o Ente territorial	Total de EPS o Ente territorial	Total de pacientes con sospecha de FC atendidos por IPS.	Total de pacientes con diagnóstico de FC atendidos por IPS	Total de pacientes con diagnóstico de FC egresados de la IPS	Total de pacientes con diagnóstico de FC atendidos por IPS (el denominador varía según se trate de sobrevida al mes y al año)	Total de pacientes con diagnóstico de FC que egresan de la IPS
7. Unidad de medida	Proporción (%)	Proporción (%)	Proporción (%)	Proporción (%)	Proporción (%)	Proporción (%)	Proporción (%)
8. Fuente	Registro de servicios habilitados por EPS o Ente Territorial	Registro de servicios habilitados por EPS o Ente Territorial	Registros diarios de atención de urgencias con diagnóstico interrogado de Falla Cardiaca por IPS (CIE-10: I130 a I150)	Registros de atención (RIPS) con diagnóstico de Falla Cardiaca	Registros de atención (RIPS) atendidos en clínica de Falla Cardiaca	Registros de egreso hospitalario y de seguimiento a pacientes por IPS	Registros de egreso hospitalario por IPS
9. Meta	80%	80%	80%	80 %	80 %	70%	10%

Referencias

1. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia. Bogotá, 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia%20Pedagogica%20implementacion.pdf
2. República de Colombia. Ley 1751 de 2015. Congreso de la República. Diario Oficial 49427 de febrero 16 de 2015.
3. República de Colombia. Ley 1438 de 2011. Congreso de la República. Diario Oficial 47957 de Enero 19 de 2011
4. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 0001441 de 2013, por la cual se definen los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios y se dictan otras disposiciones.
5. Fundación Santafé. Centro de estudios de investigación en salud. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final. 2014 pp: 195-197.
6. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, IETS. Directrices de contenido y de desarrollo gráfico para las versiones finales de las guías de práctica clínica. Actualización 2015
7. Yale University. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA) Version 2.0. 2011 Disponible en. http://nutmeg.med.yale.edu/eglia2/login.php
8. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Anexo Técnico No.1 de la Resolución N°. 1043 de 3 de Abril de 2006 Por la cual se establecen las condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar sus servicios e implementar el componente de auditoría para el mejoramiento de la calidad de la atención y se dictan otras disposiciones.

Evaluaciones económicas

1. Evaluación económica del cardiodesfibrilador implantable comparado con la terapia farmacológica óptima para el tratamiento de los pacientes con falla cardiaca en Colombia

2. Evaluación económica de levosimendán comparado con dobutamina o milrinona para pacientes con Falla Cardiaca Aguda que requieran un soporte Inotrópico en Colombia

3. Evaluación económica de la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización cardiaca comparado con la terapia estándar en pacientes con falla cardíaca en estadio funcional NYHA I-II

4. Evaluación económica de la implantación de la terapia de resincronización cardiaca comparada con terapia de resincronización cardiaca que incluye cardiodesfibrilador, y con la terapia farmacológica óptima en pacientes con falla cardiaca en estadio funcional NYHA III-IV

1. Evaluación económica del cardiodesfibrilador implantable comparado con la terapia farmacológica óptima para el tratamiento de los pacientes con falla cardiaca en Colombia

Resumen

Objetivo: determinar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo efectividad del uso de un CDI en comparación con la terapia farmacológica óptima, para evitar la muerte súbita en pacientes con cardiomiopatía isquémica o no isquémica, FE menor al 35%, DSVI y estadio funcional NYHA II-III

Metodología: se desarrolló un modelo de Markov que incluía costos, efectividad, calidad de vida y supervivencia, para estimar la costo efectividad incremental del CDI comparado con la TFO, en un horizonte de base de 10 años. Las probabilidades de transición se extrajeron de los estudios identificados en la revisión sistemática desarrollada por el GDG para las preguntas clínicas. La valoración de los recursos se realizó mediante consultas a los fabricantes del dispositivo que lo ofrecen en el mercado colombiano, el manual tarifario ISS 2001 y la base de datos del SISMED 2013. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y determinísticos.

Resultados: en el caso base, considerando conjuntamente pacientes isquémicos y no isquémicos, y un horizonte temporal de 10 años, el CDI en comparación con la TFO reporta unos costos y una efectividad adicional de $29.735.579 y 0,7596 AVAC, respectivamente, con una RICE de $39.144.850 por AVAC. Tomando como referencia un umbral de tres veces el PIB per cápita del año 2013 ($45.026.378), podría decirse que esta es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano. No obstante el resultado es sensible a cambios en el horizonte temporal, las probabilidades de muerte y al precio de CDI. En el análisis de subgrupos, para los pacientes isquémicos, el CDI en comparación con la TFO cuesta $30.732.374 adicionales y genera un incremento de 0,9420 AVAC, lo que resulta en una RICE de $ 32.623.236 por AVAC. Por su parte, en el grupo de los no isquémicos la diferencia en costos es de $32.653.550 y en efectividad de 0,7343 AVAC, reportando una RICE de $44.470.823. El resultado para los pacientes no isquémicos es altamente sensible ante cambios en el precio del CDI y ante variaciones en el horizonte temporal. La RICE para los pacientes con resultado positivo de un estudio electrofisiológico es de $18.823.644 por AVAC. Considerando una disposición de tres veces el PIB per cápita, la probabilidad de que el CDI sea costo efectivo es del 75,6%.

Conclusiones: El uso de un CDI para prevenir la muerte súbita en pacientes con FC es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano, en especial para el subgrupo de pacientes isquémicos y para los pacientes con resultado positivo de un estudio electrofisiológico. En el análisis para los pacientes no isquémicos la costo efectividad depende del escenario escogido, superando algunas veces el umbral y otras no. Debido a la gran incertidumbre existente en algunas variables, la toma de decisiones basada en los resultados de costo efectividad debe ser examinada a la luz de los análisis de sensibilidad realizados.

Introducción

La falla cardiaca (FC) es una condición que representa un importante problema médico, social y económico para las sociedades. Aunque la información epidemiológica es escasa en la mayoría de los

países en desarrollo, se estima que la prevalencia de la enfermedad en población adulta se ubica entre el 2% y 3% (1), y tiende a aumentar con la edad. Alrededor de 23 millones de personas en el mundo padecen esta condición, y solo en 2009 se registraron 4,3 millones de hospitalizaciones en Estados Unidos por esta causa (2). A largo plazo el pronóstico de la enfermedad es peor que el asociado a la mayoría de los cánceres, con una mortalidad del 50% a los cinco años y del 70% a los diez (3).

La FC también se asocia con una alta carga financiera, consumiendo alrededor del 2% del gasto total en salud en países desarrollados (4). Sólo en 2003 el costo de atención de esta patología fue de 25 billones de dólares para el sistema de salud estadounidense (5) y de 716 millones de libras para el servicio nacional de salud del Reino Unido en 2002 (6).

La muerte súbita es una de las principales causas del fallecimiento de los pacientes con FC, en Estados Unidos se estima que anualmente toma la vida de 300.000 personas (7). Aunque una terapia farmacológica óptima (TFO) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), bloqueadores de los receptores beta-androgénicos, diuréticos, entre otros, es ampliamente recomendada para el manejo de la FC, no siempre es efectiva para la prevención de la muerte súbita (8).

A raíz de este problema se desarrolló el cardiodesfibrilador implantable (CDI), el cual ha demostrado una reducción en la probabilidad de muerte por todas las causas y de muerte súbita en pacientes con FC (tanto de origen isquémico como no isquémico) y disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) (9-10).

Aunque en Colombia es cada vez es más frecuente la implantación de estos dispositivos en pacientes con FC, su alto costo podría implicar un aumento en la carga financiera del sistema de salud. Por tal motivo resulta imperativo para el país desarrollar una evaluación económica que permita determinar si, bajo la luz de la evidencia, esta intervención es costo efectiva, y de serlo, cuál sería el segmento de la población que más beneficios presentaría.

Debido a lo anterior se realizan dos evaluaciones económicas, correspondientes a las siguientes preguntas:

- ¿Es costo efectiva la implantación de un CDI en pacientes con cardiomiopatía isquémica desde la perspectiva del sistema de salud colombiano?
- ¿Es costo efectiva la implantación de un CDI en pacientes con cardiomiopatía no isquémica desde la perspectiva del sistema de salud colombiano?

Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) realizó el proceso de priorización de las preguntas clínicas para identificar las que tuvieran una mayor pertinencia económica. Para esto se calificó cada pregunta en alta, media o baja prioridad, siguiendo los criterios estipulados en el paso 1-E de la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas[1]. La priorización se realizó de forma paralela al

1. Los pasos que se mencionan a continuación siguen los lineamientos del borrador de la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas con fecha del 15 de mayo de 2013 y disponible en: http://www.fsfb.org.co/sites/default/files/Gu%C3%ADa%20Econ%C3%B3mica%20revisi%C3%B3n%20v11-Mayo15-2013.pdf.

desarrollo de las recomendaciones clínicas. Posteriormente, el GDG y el ente gestor e interventor del proyecto, en una reunión formal, discutieron y validaron la priorización llevado a cabo (Ver Anexo 9. Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluaciones económicas).

Como resultado de este proceso se tomó la decisión de realizar cinco evaluaciones económicas de novo, dos de ellas para evaluar la costo efectividad de la terapia de implantación de cardiodesfibrilador comparado con la terapia medica usual como medida de prevención de la muerte súbita en pacientes isquémicos y no isquémicos, en estado funcional NYHA II y III y que no tuvieran una historia de muerte súbita previa (CDI como prevención primaria). Las preguntas clínicas de la guía que corresponden a esta evaluación son la 15 y 34.

Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes

Metodología

Para realizar la revisión sistemática de la literatura en evaluación económica se siguieron los lineamientos que se exponen en el paso 3-E de la guía metodológica. La revisión se realizó en las preguntas que fueron calificadas con alta prioridad en el proceso de priorización.

Para llevar a cabo la revisión sistemática se consultó la base Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, la cual incluye las bases de datos Health Technology Assessment Database y NHS Economic Evaluation Database, además de recopilar información especializada en evaluación económica y reportes de evaluaciones de tecnologías de diferentes bases de datos como The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, PSYCINFO, CINAHL y otras. Además, contiene resúmenes de 52 miembros de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment y otras 20 organizaciones de evaluaciones de tecnología en salud alrededor del mundo. Adicional a la búsqueda en el CRD, se consultó en MEDLINE, EMBASE, PubMed, el portal de evidencias de la biblioteca virtual en salud de la OPS, Scielo e ISI Web of Science.

Una vez definidas las bases de datos se estructuró un protocolo de búsqueda para cada una de ellas basándose en las preguntas clínicas estructuradas en el formato PECOT, e identificando los términos de referencia que sirvieron para las búsquedas clínicas. Cada protocolo se construyó de acuerdo con las características de los motores de búsqueda, utilizando operadores booleanos, términos MeSH y libres truncados referidos a la población y a las características de las intervenciones. Se incluyeron términos relacionados con evaluaciones económicas en las bases de datos no especializadas en el tema. Los protocolos de búsqueda se presentan en el Anexo 9. Apéndice 1.1 Protocolo de búsqueda para cada base de datos consultada.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Que el estudio fuera una evaluación económica completa; es decir, que comparara tanto costos como beneficios en salud de dos o más alternativas.
- Que considerara la población de la pregunta: pacientes con falla cardiaca con cardiomiopatía isquémica o no isquémica sin historia de muerte súbita. Lo anterior implica que sólo se tuvieron en cuenta las evaluaciones económicas que abordaban el CDI como prevención primaria.
- Que considerara las alternativas de comparación de la pregunta clínica: Cardiodesfibrilador implantable vs. terapia médica óptima o usual.

No se consideró necesario realizar filtros relacionados con fecha de publicación, idioma o calidad de las fuentes de información utilizadas. Trabajos que no cumplieran los tres criterios anteriores fueron excluidos. El proceso de selección de los estudios se presenta mediante el flujograma propuesto por el grupo PRISMA (11).

La selección de los estudios identificados fue realizada por dos investigadores de manera independiente, y las diferencias se solucionaron a través de consenso.

Resultados

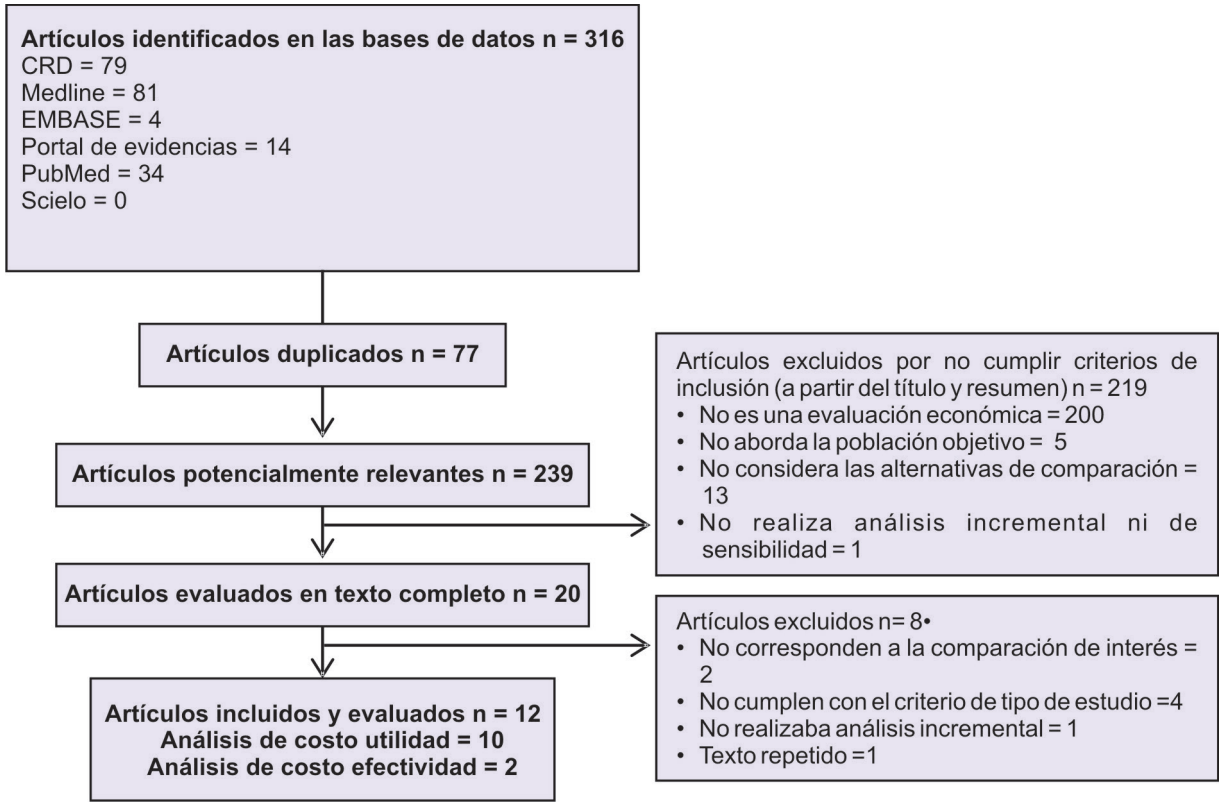
En total, las búsquedas arrojaron 316 artículos y 77 duplicados, por lo que solo se revisaron el título y resumen de 239 textos, de los cuales se excluyeron 219 que no se referían a la población de las preguntas o a las alternativas de comparación contempladas. Adicionalmente, también se eliminaron artículos que no eran evaluaciones económicas, a pesar de incluir el término costo efectividad en el resumen. Se incluyeron para la lectura en texto completo 20 referencias, de las cuales 8 no cumplieron los criterios de inclusión al no ser evaluaciones económicas completas o no corresponder a la comparación de interés. Por tanto solo se incluyeron 12 artículos en las síntesis de la evidencia (12-23). El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 1 y la síntesis de la evidencia en el Anexo 9. Apéndice 1.2 Síntesis y evaluación de la evidencia de evaluaciones económicas existentes en la literatura.

En general, la calidad metodológica de los estudios puede calificarse como buena. Sin embargo, la mayoría de los estudios no permite evaluar con certeza el ítem referido a la inclusión, medición y valoración de costos relevantes. La gran fortaleza de los trabajos radica en que la inclusión, medición y valoración de los resultados finales es adecuada (se utilizan los años de vida ajustados por calidad). La mayoría de los estudios realizan análisis de corto y largo plazo mediante procesos de Markov. Ninguno de los trabajos evaluados fue realizado en Colombia.

Aunque existe heterogeneidad en cuanto a los resultados, los estudios concuerdan en que el CDI es costo efectivo solo para la aquella población en la que la mortalidad se reduce significativamente con la intervención, lo cual respalda la población elegida para el presente estudio económico.

Solo en tres estudios (13-14; 16), dos brasileros y otro norteamericano, el CDI resultó no ser costo efectivo, aunque cabe aclarar que el método de extracción de los datos de efectividad en el estudio de Chen (16) no es claro y puede restarle validez a los resultados. Los estudios más cercanos a Colombia, no solo por ubicación geográfica, sino por homogeneidad de población son los de Ribeiro. Los datos de efectividad fueron extraídos de la literatura y de un análisis de supervivencia realizado con población local, lo cual refuerza más los resultados. En este estudio la RICE fue superior a los tres PIB per cápita establecidos por la OMS como umbral de costo efectividad.

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de los estudios



En conclusión, los resultados de los estudios identificados en esta revisión indican que la terapia con CDI ha demostrado ser costo efectiva solo para un grupo específico de la población. Ninguno de los estudios identificados en la revisión de la literatura son directamente aplicables al caso colombiano y por lo tanto se justifica realizar una evaluación económica de novo.

Metodología del estudio económico

La metodología del presente estudio económico se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la literatura y la guía metodológica en su componente económico. En dicha guía se especifican los elementos que permiten enmarcar la evaluación económica en un contexto de salud y población especifico.

Población objetivo: Pacientes mayores de 18 años con FC, con fracción de eyección (FE) menor al 35%, con DSVI, sin una historia previa de muerte súbita cardiaca[2] y con cardiomiopatía isquémica o no isquémica. El caso base se construyó considerando ambas poblaciones, y en el análisis de subgrupos se presentan los resultados diferenciados para isquémicos y no isquémicos.
Alternativas de comparación: se consideran dos opciones de manejo:

2. Se refiere a los pacientes que no han experimentado muerte natural debido a causas cardíacas, por lo que el implante del CDI podría prevenir este tipo de muerte.

- TFO: incluye el manejo médico con tres tipos de medicamentos básicos (IECA o ARA II, betabloqueadores y diuréticos), la revisión por especialistas y algunos exámenes de laboratorio y ayudas diagnósticas. Más adelante se especifican tipos, dosis y presentaciones incluidas en el caso de los medicamentos, así como el número de consultas de revisión y de exámenes de laboratorio, tanto para el caso base como para los análisis de sensibilidad.
- CDI + TFO: incluye la implantación de un cardiodesfibrilador unicameral o bicameral por medio de intervención quirúrgica. En el caso base se usa el precio promedio de los dos tipos de dispositivos, y debido a que la elección de un tipo u otro no modifica los desenlaces clínicos, pues la función de CDI no es estimular al corazón sino abortar los episodios de muerte súbita por arritmias, no se consideran diferencias clínicas atribuibles al tipo de dispositivo. Estos pacientes deben continuar con la terapia farmacológica con el mismo grupo de medicamentos descritos anteriormente.

Perspectiva: Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica, se asumió la perspectiva del sistema de salud colombiano, en donde se tuvieron en cuenta únicamente los costos médicos directos asociados al uso de las alternativas consideradas. Al abordar esta perspectiva, se asume que esta investigación está circunscrita al contexto del sistema de salud nacional.

Horizonte temporal: Para el caso base se asumió un horizonte temporal de 10 años, debido al alto pronóstico de mortalidad de la población abordada. En el análisis de sensibilidad se estimaron los resultados para uno, cinco y veinte años, además de incluir el horizonte vital de la cohorte de pacientes analizada.

Tasa de descuento: Siguiendo la recomendación de la guía metodológica se usó en el caso base una tasa de descuento para costos del 3% y de 3,5% para beneficios. En los análisis de sensibilidad se emplean tasas del 0% y 5% para los costos y de 0% a 6% para los beneficios.

Desenlace en salud elegido: se decidió usar como desenlace los años de vida ajustados por calidad (AVAC), pues se trata de un desenlace final centrado en los pacientes que combina los años de vida ganados con la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud para pacientes con FC.

Tipo de evaluación económica: Análisis de costo utilidad basado en un árbol de decisiones y en un modelo de Markov que relaciona costos de atención y principales desenlaces en salud.

Modelos de decisiones: Se construyó un árbol de decisiones que en el corto plazo simula los desenlaces asociados con la fase de implantación quirúrgica del dispositivo CDI y un modelo de Markov con ciclos anuales para simular los efectos a largo plazo. Debido a la longitud del ciclo, no se consideró necesario aplicar correcciones de mitad de ciclo. La edad inicial de la cohorte simulada fue de 60 años.

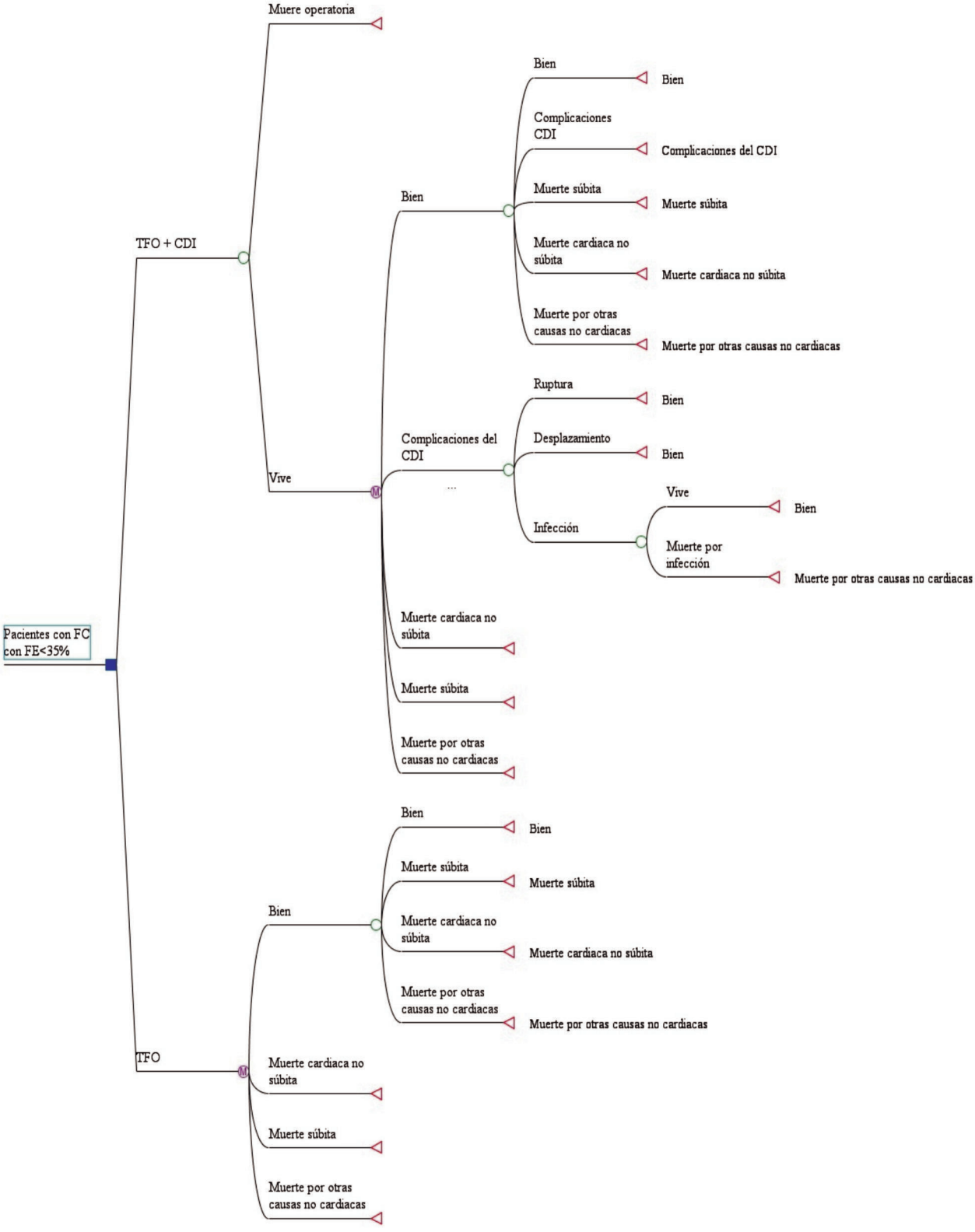
En el modelo presentado en la figura 2, el cuadrado representa el nodo de decisión inicial: a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos de manera probabilística. El circulo con la letra M en el medio indica el inicio del modelo de Markov, en donde los eventos a su derecha son los estados de Markov. Por último, los triángulos indican el final de los eventos y el nombre delante de ellos indica el estado en el que los pacientes entran en el siguiente ciclo. Este modelo permite combinar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las intervenciones obtenidas de la literatura y los costos de cada

una de las alternativas, y es consistente con los modelos de decisiones encontrados en la literatura de evaluación económica (Anexo 9. Apéndice 1.3 Lista de chequeo del British Medical Journal y 1.4 Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos).

En el modelo se puede ver como los pacientes que son sometidos a la intervención para la implantación del CDI pueden experimentar una muerte operatoria[3] o vivir, e ingresar a uno de los estadios que conforman el modelo de Markov: los pacientes pueden sufrir una muerte súbita (MS), muerte cardíaca no súbita (MCNS), muerte por otras causas no cardíacas (MONC), pueden continuar bien, o sufrir alguna complicación relacionada con el CDI. Las complicaciones que se tuvieron en cuenta fueron las que se presentaban en mayor proporción e implicaban un aumento significativo de costos: ruptura, desplazamiento o infección (mayor o menor) del dispositivo. Para el caso de infección mayor del dispositivo se considera la posibilidad de que el paciente muera por esta razón. Para la alternativa TFO se consideran los mismos desenlaces, pero excluyendo la muerte operatoria y las complicaciones relacionadas con el CDI.

3 La muerte operatoria se define como la muerte que ocurre durante los primeros 30 días posteriores al procedimiento quirúrgico.

Figura 2. Modelo de decisiones para la evaluación económica del CDI vs TFO



Información sobre efectividad: La información sobre probabilidades de transición entre estados de Markov se extrajo de la revisión sistemática realizada por el GDG para las preguntas clínicas asociadas a las alternativas de tratamiento consideradas. Las estrategias de búsqueda, los criterios de selección de los artículos para construir el cuerpo de la evidencia y la evaluación de la calidad de los trabajos incluidos se presentan en el análisis que apoya la recomendación clínica. Se supuso que ninguno de los pacientes de la cohorte simulada inicia el modelo en alguno de los estados de muerte o en complicaciones del CDI, por lo que las probabilidades iniciales se establecieron como 1 para el estado Bien, y 0 para el resto.

Con el fin de agregar la evidencia encontrada en diversos ensayos clínicos se utilizó el metaanálisis de Theuns (9), el cual incluyó los resultados del MADIT (23), MADIT II (25), SCD-HeFT (26), CAGB Patch (27) y DINAMIT (28) para el caso de los pacientes con cardiomiopatía isquémica, y los estudios CAT (29), AMIOVIRT (30), DEFINITE (31) y SCD-HeFT (26) para cardiomiopatía no isquémica. El GDG consideró adecuado utilizar este metaanálisis porque realiza el análisis para isquémicos y no isquémicos, se centra sólo en el CDI (sin incluir los efectos de la terapia de resincronización cardíaca) y realiza una exclusión de ensayos por heterogeneidad.

Específicamente, en este meta-análisis se excluyeron los resultados del COMPANION (32) por incluir datos de la terapia de resincronización cardíaca, y del MUSTT (33) por no ser aleatorio. Para el análisis de mortalidad por todas las causas se excluyeron los estudios DINAMIT (28) y CAGB Patch (27) por generar una alta heterogeneidad. A pesar de lo anterior, el GDG consideró adecuado incluir en el cálculo de las probabilidades basales (en la rama de TFO) los datos del estudio MUSTT, ya que, a pesar de que en el estudio primario no se encuentra explícito que tuvo una asignación aleatoria entre los pacientes que se les implantó un CDI y los que no, en su protocolo publicado anteriormente sí se presentan los detalles de esta asignación (34).

Para calcular la probabilidad de muerte por todas las causas y de muerte súbita en la rama de CDI se empleó el siguiente procedimiento reportado en la literatura: la probabilidad de muerte en la rama de TFO (basal) se multiplicó por el riesgo relativo (RR) reportado en el metaanálisis de Theuns (9), que es igual a 0,73 para el desenlace de muerte por todas las causas y de 0,4 para muerte súbita. A partir de allí se obtienen las probabilidades reportadas en la tabla 1. La probabilidad de muerte operatoria empleada en el caso base se obtiene también de los datos reportados en el estudio de Theuns (9).

Para obtener las cifras de muerte cardiaca no súbita fueron utilizadas las estadísticas del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) de muerte cardíaca por todas las causas ajustada por edad, conjuntamente con los datos reportados en Theuns (9), es decir, que a la mortalidad por todas las causas se le restó la muerte súbita y la muerte por otras causas no cardíacas con el fin de obtener la muerte cardiaca no súbita. Para la construcción de las tablas de vida por grupos etáreos, de donde se extraen este tipo de probabilidades, se consideró la mortalidad por falla cardíaca (códigos CIE-10 303 y 306) y la mortalidad por otras causas (las demás causas de muerte reportadas).

En el modelo se supone que los beneficios del CDI encontrados para el seguimiento de los ensayos clínicos son constantes y extrapolables a todo el horizonte temporal planteado. Sin embargo para modelar un escenario un poco más realista, al incluir las probabilidades ajustadas por edad se está considerando el aumento en la tasa de mortalidad en el tiempo, lo cual está en consonancia con los estándares metodológicos recomendados en la literatura.

En el análisis de sensibilidad se utilizaron las probabilidades de muerte por todas las causas y muerte operatoria reportada en la revisión sistemática de Ezekowitz (10). Los resultados de esta revisión no se consideraron en el caso base porque incluía ensayos clínicos y estudios observacionales con alta heterogeneidad metodológica.

Sin embargo, al presentar los resultados por separado, presentaba escenarios diferentes al caso base que se consideraron relevantes para el análisis de sensibilidad.

Las probabilidades de presentar complicaciones de largo plazo relacionadas con el CDI se extrajeron de manera individual los datos de los ensayos clínicos incluidos en Theuns (9). El mismo procedimiento se realizó para las probabilidades de infección, desplazamiento y ruptura del dispositivo. La probabilidad de muerte debido a una infección mayor no se reportó en ninguno de los meta-análisis mencionados anteriormente y sólo se encontró en dos evaluaciones económicas reportadas en la revisión sistemática descrita en el numeral 4 (13-14). Para el caso base se utilizó esta fuente, y se realizó un análisis de sensibilidad excluyéndola del modelo; es decir, suponiendo que la infección del dispositivo no se asocia a una probabilidad de muerte por esta causa. Las probabilidades presentadas para los tres tipos de complicaciones analizados son condicionales a haber experimentado cualquier tipo de complicación. Los datos anteriores se presentan en la tabla 1.

Para determinar las ponderaciones de utilidad de los estados de Markov del modelo, se realizó una revisión en CEA Registry de la base de datos de la Universidad de Tufts, la cual sintetiza toda la información de la literatura sobre ponderaciones de utilidad basadas en preferencias útiles para evaluación económica. Aquí se encontraron ponderaciones de diversos ensayos clínicos en FC, reportados en su mayoría por evaluaciones económicas anidadas a ellos: SCD-HeFT (35), MADIT II (36), MADIT CRT (37), CARE-HF (38) y EPHESUS (39), además de múltiples estimaciones a partir de estudios de cohorte. Adicionalmente, se tuvieron en cuenta los datos reportados en las evaluaciones económicas encontradas en la revisión sistemática de literatura, los cuales utilizan en su mayoría los valores de utilidad de The Beaver Dam Health Outcomes Study reportados en Fryback (40) y el cálculo de Sanders (21) para el estadio complicaciones del CDI, quien asume que un paciente bajo estas circunstancias tiene un decremento de la calidad de vida de 3,5 días al mes.

Para el caso base de eligieron los datos de las ponderaciones de utilidad calculados con la población del estudio MADIT-CRT (37) para la rama CDI, debido a la cercanía a la población y alternativas analizadas y el detalle de los datos presentados. Los datos del SCD-HeFT (35) y del MADIT II (36) no se consideraron en el caso base por la imposibilidad de construir distribuciones de probabilidad con la información reportada. En el análisis de sensibilidad se utilizaron los demás valores encontrados. Debido a que ninguno de los ensayos calcula la ponderación para el estado de Markov de complicaciones del CDI, se utilizó el cálculo de Sanders (21) descrito anteriormente. Se supuso que la implantación del CDI no cambia la ponderación de utilidad para el estadio Bien. Dado que en el país no se cuenta con ponderaciones de utilidad para estos estados de salud, el GDG consideró adecuado utilizar ponderaciones de otros países, a pesar de las posibles limitaciones que esto puede traer. Los valores del caso base se muestran en la tabla 1.

Para cada una de las probabilidades de transición del modelo se construyeron distribuciones beta con parámetros α y β, a partir de datos poblacionales y siguiendo las recomendaciones de la literatura (41). Para la probabilidad de muerte por infección se utilizaron parámetros α y β construidos a partir de la media y la desviación estándar. Para la ponderación de utilidad del estadio complicaciones del CDI no fue posible construir distribuciones de probabilidad con la información disponible. Los parámetros de cada variable para el caso base se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Información de efectividad utilizada en el caso base

Alternativa	Variable	Valor (Parámetro usado para las distribuciones)	Fuente
Probabilidades de transición			
CDI	Muerte operatoria	0 (α=0; β=2774)	Theuns (9)
	Muerte por todas las causas	0,207 (α=447; β=1710)	Theuns (9)
	Muerte súbita	0,043 (α=127; β=2808)	Theuns (9)
	Complicaciones del CDI	0,062 (α=169; β=2554)	RCTs reportados Theuns (9)
	Desplazamiento del dispositivo	0,5 (α=16; β=16)	RCTs reportados en Theuns (9)
	Infección	0,2 (α=10; β=40)	RCTs reportados en Theuns (9)
	Muerte por infección	0,21 (Desv. Est.=0,1275)	Ribeiro (13-14)
TFO	Muerte por todas las causas	0,284 (α=604; β=1522)	Theuns (9)
	Muerte súbita	0,108 (α=317; β=2605)	Theuns (9)
Ponderaciones de utilidad			
Estadio Bien (igual para ambas alternativas)		0,845 (α=6,164; β=1,131)	Noyes (37)
Estadio Complicaciones del CDI (sólo para el CDI)		0,75 (NA)	Sanders (21)

Información sobre costos: para determinar los costos por paciente para las alternativas consideradas se realizó un micro-costeo basado en el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos asociados a cada una de ellas. Los elementos del costeo fueron discutidos y validados por el GDG. Los costos fueron expresados en pesos corrientes colombianos.

Los recursos identificados que contribuyen en mayor medida en los costos, y que por tanto podrían tener impacto en la decisión, pueden agruparse en cuatro: los relacionados con el dispositivo, los procedimientos de implante del mismo y posterior recuperación, los recursos asociados a la terapia médica óptima y las complicaciones que se puedan presentar con el dispositivo.

Con el fin de realizar la medición de estos recursos se definieron casos tipos con el GDG a partir de protocolos de manejo, de la revisión de algunas historias clínicas y de la información reportada en la literatura para el caso colombiano. La valoración se realizó mediante distintas fuentes de información como se detalla más adelante.

Para la determinación de los costos asociados al dispositivo, se realizó una consulta formal al Ministerio de Salud y Protección Social, a través del Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS), a partir de la cual se envió al GDG información sobre los recobros relacionados con el CDI realizados al FOSYGA. Sin embargo, el GDG no consideró adecuado utilizar esta información debido la alta variabilidad en los costos y a que muchos registros no presentaban el detalle suficiente para saber con exactitud el tipo de dispositivo recobrado. Adicionalmente, es importante mencionar que los recobros no necesariamente reflejan el precio de mercado del dispositivo, por lo que estos valores pudieran estar influenciados por otras variables no relacionadas con este.

Por lo tanto, para obtener el precio del CDI se solicitó directamente mediante cotizaciones a las cuatro empresas productoras y comercializadoras de este tipo de dispositivos en el país, recibiendo información de dos de ellas. El precio promedio tanto para el dispositivo unicameral como para el bicameral se presenta en la tabla 2. En el caso base se consideró un precio promedio de los dos tipos de dispositivos.

Tabla 2. Precio promedio del dispositivo CDI

Componente del dispositivo	Promedio Unicameral	Promedio Bicameral	Promedio uni y bicameral (caso base)	
Cardiodesfibrilador implantable	$ 16.214.752	$ 17.917.252	Dispositivo	$ 17.066.002
Electrodo bipolar de estimulación endocárdica		$ 740.000	Electrodos	$ 4.197.748
Electrodo cuadripolar de desfibrilación	$ 3.827.748	$ 3.827.748	Introductores	$ 161.250
Introductor peel-away 7fr		$ 107.500		
Introductor peel-away 9fr	$ 107.500	$ 107.500		
Total	**$ 20.150.000**	**$ 22.700.000**		**$ 21.425.000**

Se consideró en el caso base que el reemplazo de los dispositivos debe hacerse cada 5 años, y que los costos asociados a dicho procedimiento solo corresponden al implante del dispositivo como tal, sin incluir el costo de los electrodos y demás complementos. En el análisis de sensibilidad se modifica el tiempo de reemplazo a 7 años. Estos valores fueron elegidos según la opinión de los expertos clínicos de la GPC sobre la vida útil promedio del CDI.

En los costos relacionados con el procedimiento de implante del CDI se consideraron las consultas previas necesarias para llevar a cabo la cirugía, algunos exámenes de laboratorio, los derechos de sala de hemodinamia, los honorarios de los especialistas, algunos insumos y medicamentos empleados en el procedimiento. En la tabla 3 se presentan el costo de cada uno de estos rubros para el caso base, así como la fuente de información empleada para su valoración, que en su mayoría corresponden al Manual Tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) en su versión de 2001 con un ajuste del 30% para los procedimientos, y de la información reportada en el Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) del año 2013 para los medicamentos.

El precio por tableta, ampolla o unidad calculada en el SISMED corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento en el canal institucional-laboratorio, el cual comprende tanto los medicamentos genéricos como las moléculas originales. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo, y no de una molécula en particular. Los insumos requeridos para la cirugía se extrajeron de los precios de diferentes tiendas médicas colombianas.

Tabla 3. Costos del procedimiento de implante del CDI

Rubro	Procedimiento o insumo	Tarifa caso base en $	Fuente
Consultas previas	Pre-anestésica	8.080	ISS 2001
	Pre-quirúrgica	8.080	
Exámenes de laboratorio	Sodio	7.748	ISS 2001
	Potasio	10.881	
	Cloruro	3.582	
	Magnesio	9.698	
	Creatinina	6.721	
	BUN	4.765	
	Cloro	3.731	
	Hemograma	14.320	
Cirugía	Derechos de sala hemodinámica	192.637	ISS 2001
	Honorario electrofisiólogo	297.180	ISS 2001
	Honorario anestesiólogo	224.640	ISS 2001
	Solución cloruro de sodio al 0,9%	1.397	SISMED
	Jeringa 10/20 ml (4 unidades)	1.200	Páginas web de algunas tiendas médicas de Colombia
	Seda 0/2 (2 unidades)	9.160	
	Monocryl	15.400	
	Vicryl	10.700	
	Cuchillas para bisturí No. 11/21 (2 unidades)	1.200	
	Catéter bioseguro introcan No. 20	1.386	
	Apósito primapore	3.000	
	Aguja desechable No. 18/21 (3 unidades)	9.000	
	Electrodo monitor 3M (13 unidades)	32.500	
	Guantes estériles (7 unidades)	6.300	
Medicamentos	Keflin (2 ampollas de 1 gramo)	500	SISMED
	Total	**$ 883.803**	

De igual forma, los costos de la posterior recuperación al implante del CDI, en caso de que no haya muerte operatoria ni otra complicación inicial relacionada con el implante, se presentan en la tabla 4. Se incluyeron los recursos relacionados con un día de hospitalización, algunas imágenes diagnósticas necesarias para verificar el funcionamiento del dispositivo, medicamentos para el manejo del dolor luego de la intervención y una consulta de revisión con especialista en electrofisiología.

Tabla 4. Costos de la recuperación luego del implante del CDI

Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Hospitalización	Hospitalización en piso	114.088	ISS 2001
	Consulta cardiología	26.052	
Imágenes diagnósticas	Radiografía de Tórax	26.858	ISS 2001
	Electrocardiograma	17.726	
Medicamentos	Dipirona (1 ampolla de 1 ml)	1.061	SISMED
	Solución salina (1 bolsa de 500ml)	44	
	Acetaminofén (2 tabletas de 500mg)	13	
	Keflin (1 ampolla de un gramo)	250	
Revisión	Consulta electrofisiólogo	16.263	ISS 2001
	Total	**$ 202.354**	

Los costos asociados al manejo medico óptimo anual (Tabla 5) incluyen, en primer lugar, la revisión por electrofisiología (dos citas al año) y por cardiología (cuatro citas al año); en segundo lugar, la administración de un IECA o un ARA II, un betabloqueador y un diurético; en tercer lugar, la realización de exámenes de laboratorio (hemograma, creatinina, potasio y BUN) cuatro veces al año; y en cuarto lugar la realización de dos electrocardiogramas al año. Estos cuatro componentes básicos del manejo médico óptimo, así como las indicaciones básicas sobre número de procedimientos y dosis incluidos, son consistentes con un trabajo publicado para Colombia que tuvo como objetivo determinar los costos de la FC con base en información de dos hospitales de Bogotá (42).

Como los medicamentos de un mismo grupo terapéutico tienen dosis distintas, se promediaron las diferentes dosis diarias de cada presentación, para encontrar una dosis promedio anual expresada en miligramos, que finalmente, se multiplicó por el precio ponderado por miligramo obtenido a partir la información registrada en el SISMED (Anexo 9. Apéndice 2.3 Dosis promedio anual de diferentes medicamentos incluidos en la TFO y 2.4 Precios por miligramo del grupo de medicamentos incluidos en la TFO).

Tabla 5. Costos anuales de la TFO

Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Revisión	Consulta electrofisiología	32.526	ISS 2001
	Consulta cardiología	104.208	
Medicamentos	IECA/ARAII	419.540	SISMED
	Betabloqueador	90.660	
	Diurético	15.800	
Exámenes de laboratorio	Hemograma	57.278	ISS 2001
	Creatinina	26.884	
	Potasio	43.524	
	BUN	19.058	
Imágenes diagnósticas	Electrocardiograma	35.451	ISS 2001
	Total	**$ 844.929**	

Para calcular los costos relacionados con la atención de la infección mayor del dispositivo se incluyeron recursos relacionados con la atención por urgencias especializadas, el tratamiento con antibióticos, la revisión por electrofisiología, la remoción de los electrodos del dispositivo, un nuevo CDI (lo cual incluye su precio y los costos de la cirugía de implante y la recuperación). En el análisis de sensibilidad se planteó un escenario tomando en cuenta la infección menor, que no requiere remoción del electrodo, ni el reemplazo del CDI (incluyendo la cirugía de implante y recuperación). Para los costos de ruptura y desplazamiento del electrodo se incluyeron la atención por urgencias especializadas, la consulta con electrofisiólogo y el procedimiento de reposición del electrodo (que incluye una cirugía y recuperación). Los costos de la infección mayor y de la ruptura y desplazamiento se presentan en la tabla 6. El costo total de la infección mayor incluido en el modelo es la suma de los recursos presentados en las tablas 2, 3, 4 y 6, mientras que el de ruptura o desplazamiento es la suma de los recursos de las tablas 3, 4 y 6.

Tabla 6. Costos de las complicaciones del CDI

Complicación	Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Infección mayor	Consulta	Urgencias especializadas	23.647	ISS 2001
	Revisión	Consulta electrofisiología	16.263	ISS 2001
	Medicamentos	Cefalexina (tableta de 500mg c/6 horas por 7 días)	86.045	SISMED
	Cirugía	Remoción/Reposición del electrodo	514.423	ISS 2001
		Total	**$ 640.378**	
Infección menor	Consulta	Urgencias medicina general	16.153	ISS 2001
	Revisión	Consulta electrofisiología	16.263	ISS 2001
	Medicamentos	Cefalexina (tableta de 500mg c/6 horas por 7 días)	86.045	SISMED
		Total	**$ 118.460**	
Ruptura o desplazamiento del dispositivo	Consulta	Urgencias especializadas	23.647	ISS 2001
	Revisión	Consulta electrofisiología	16.263	ISS 2001
	Medicamentos	Reposición del electrodo	514.423	SISMED
		Total	**$ 554.333**	

Finalmente, en la tabla 7 se presentan las distribuciones uniformes utilizadas en el modelo de decisiones respecto a cada una de las variables descritas anteriormente. El valor promedio corresponde a los totales reportados en las tablas anteriores, que se construyeron con las tarifas del ISS 2001 con un ajuste del 30% y el precio promedio ponderado del SISMED. El mínimo corresponde a las tarifas ISS 2001 con un ajuste del 25% y con el precio mínimo ponderado del SISMED. El máximo se construyó con la tarifa ISS 2001 más ajuste del 48% y con el precio máximo ponderado del SISMED.

Tabla 7. Distribución de los costos considerados en el modelo de decisiones

	Mínimo	Promedio	Máximo
CDI	$ 19.300.000	$ 21.425.000	$ 23.000.000
Procedimiento de implante del CDI	$ 853.250	$ 883.803	$ 996.945
Recuperación luego del implante del CDI	$ 194.306	$ 202.354	$ 232.567
TFO anual	$ 867.838	$ 844.929	$ 1.374.592
Infección menor asociado al CDI	$ 69.237	$ 118.460	$ 201.302
Infección mayor asociada al CDI	$ 571.081	$ 640.378	$ 795.485
Ruptura o desplazamiento del CDI	$ 533.013	$ 554.333	$ 631.087

Medición de la relación entre costos y beneficios: La forma más común para medir la relación entre costos y beneficios en casos de no dominancia es mediante la Relación Incremental de Costo Efectividad (RICE), dada por la siguiente expresión:

$$Relación\ Incremental\ de\ Costo\ efectividad = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{Ci - Cj}{Ei - Ej}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa i comparada con una alternativa j y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

La RICE se calcula fácilmente cuando se evalúan dos alternativas, y se compara con un umbral de costo efectividad (λ), que representa el costo de oportunidad de un decisor con un presupuesto fijo, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE<λ (43).

La definición de λ es un tema controversial, sobre todo en países de bajo y medio ingreso, en donde aún no se tiene una regla clara. Sin embargo, su definición explícita es necesaria para promover la toma de decisiones en salud de manera consistente e informada (44). Entre los diferentes métodos para definir el umbral, se ha extendido un enfoque de capital humano, a partir de la recomendación de la OMS (45), la cual indica considerar una tecnología como “muy costo efectiva” si su RICE es menor a una vez el PIB per cápita del país, y como “costo efectiva” si es menor a tres veces el PIB per cápita. Siguiendo esta recomendación, en Colombia para el año 2013 se tendría un umbral $15.008.793 (PIB per cápita) para tecnologías “muy costo efectivas”, y de $45.026.378 (3 veces el PIB per cápita) para alternativas “costo efectivas”[4].

4 PIB per cápita del 2013 a precios corrientes extraído de los datos disponibles en la página web del Banco de la República de Colombia. Al momento de realizar la investigación, el 2013 era el último año en que el banco había publicado información sobre el PIB per cápita.

Análisis de sensibilidad: Con el fin de tener en cuenta la incertidumbre en el modelo se realizaron análisis determinísticos de una vía considerando escenarios en donde se modificaban las variables que generaban mayor incertidumbre en el resultado. Se realizó además análisis de subgrupos para cuantificar diferencias entre pacientes con cardiomiopatía isquémica y no isquémica, con el fin de dar respuesta a las dos preguntas económicas que se abordan en esta evaluación.

También se realizó un análisis de umbral con el fin de identificar como tendrían que modificarse algunos parámetros para que el resultado fuese distinto al del caso base. Finalmente se realizó análisis de sensibilidad probabilístico, a través simulaciones Monte Carlo, con el fin de modelar la incertidumbre conjunta asociada a las variables incluidas en el modelo. Los resultados se presentan mediante un gráfico de dispersión y una curva de aceptabilidad.

Resultados

Análisis para isquémicos y no isquémicos

En el caso base, considerando de manera conjunta a los pacientes isquémicos y no isquémicos, y para un horizonte temporal de 10 años, el CDI aunque representa un costo adicional de $29.735.579 en comparación con la TFO, reporta una efectividad adicional de 0,7596 AVAC, por lo que la RICE se encuentra en un valor de $39.144.850 por AVAC ganado, resultado que permitiría concluir que es una alternativa costo efectiva para el sistema de salud colombiano, pues no sobrepasa el valor de $45.026.378, equivalente a tres veces el PIB per cápita (Tabla 8).

Tabla 8. Costos y efectividad incrementales para CDI vs. TFO

Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TFO	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI	$ 33.226.205	$ 29.735.579	3,3653	0,7596	$ 39.144.850

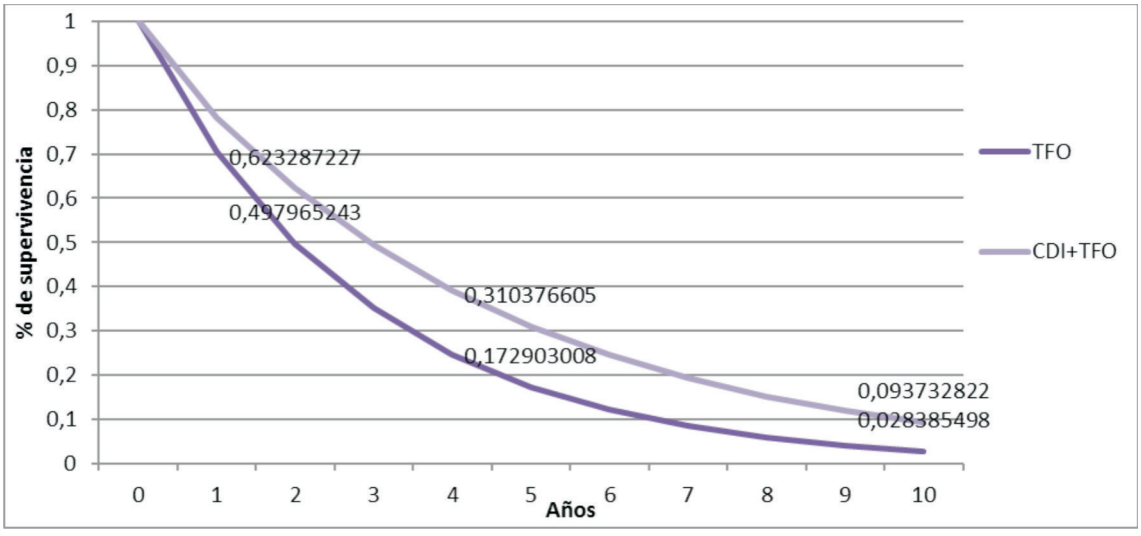
Pese a lo anterior, este resultado es sensible ante cambios en el horizonte temporal empleado, ya que a uno o cinco años el CDI no sería costo efectivo, mientras que en el análisis a 20 años y considerando el horizonte vital de la cohorte, sí lo sería (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis de sensibilidad sobre el horizonte temporal

Estrategia	Horizonte temporal	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TFO	Vital	$ 3.537.527		2,6388		
TFO + CDI		$ 33.884.718	$ 30.347.192	3,5288	0,8900	$ 34.099.314
TFO	20 años	$ 3.537.011		2,6385		
TFO + CDI		$ 33.861.985	$ 30.324.974	3,5225	0,8840	$ 34.303.099
TFO	5 años	$ 3.188.639		2,3859		
TFO + CDI		$ 31.122.003	$ 27.933.364	2,8445	0,4585	$ 60.916.998
TFO	1 año	$ 1.889.986		1,4215		
TFO + CDI		$ 24.262.581	$ 22.372.595	1,4780	0,0565	$ 395.780.293

Los datos de supervivencia de la cohorte hipotética considerada se presentan en la figura 3. Se puede ver como a 10 años un 9,3% de los pacientes a los que se implanta el CDI continúan vivos, mientras este valor es de 2,8% para quien solo han sido tratados con la TFO. Estos resultados son consistentes con las tasas de mortalidad esperadas para la población abordada y con los datos empleados en el modelo. Las tasas de mortalidad de la cohorte simulada son mayores que las de los pacientes en los ensayos clínicos, lo cual es de esperarse, pues en los ensayos se emplean poblaciones más seleccionadas que pueden distar de lo que se observa en el ámbito clínico real y que en general cuentan con expectativa de vida mayor (y por lo tanto con tasas más bajas de mortalidad) al tratarse de estudios conducidos en países desarrollados.

Figura 3. Supervivencia a 10 años de la cohorte hipotética



Considerando un tiempo mayor de reemplazo del dispositivo, de cada 7 años en comparación con 5 años del caso base, la RICE disminuye pasando a $35.245.057 (Tabla 10). Este análisis es importante pues dada la constante mejora tecnológica de estos dispositivos es posible que en muchos casos el tiempo de reemplazo sea mayor a los 5 años.

Tabla 10. Análisis de sensibilidad sobre el reemplazo del CDI

Estrategia	Tiempo de reemplazo	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TFO	Cada 5 años	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI		$ 33.226.205	$ 29.735.579	3,3653	0,7596	$ 39.144.850
TFO	Cada 7 años	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI		$ 30.263.807	$ 26.773.181	3,3653	0,7596	$ 35.245.057

En la Tabla 11 se presentan los resultados de los análisis de sensibilidad sobre las tasas de descuento de costos y de efectividad de acuerdo a la recomendación de la guía metodológica. Se observa que

aunque los resultados no se modifican sustancialmente, cuando la tasa de descuento para los datos de efectividad toma un valor máximo del 6% la RICE se encuentra casi en el límite del umbral de $45.026.378.

Tabla 11. Análisis de sensibilidad sobre las tasas de descuento

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TFO	Descuento efectividad: 0	Guía Metodológica	$ 3.490.626		2,7953		
TFO + CDI			$ 33.226.205	$ 29.735.579	3,6994	0,9041	$ 32.888.905
TFO	Descuento efectividad: 0,06	Guía Metodológica	$ 3.490.626		2,4900		
TFO + CDI			$ 33.226.205	$ 29.735.579	3,1663	0,6762	$ 43.972.618
TFO	Descuento costos: 0	Guía Metodológica	$ 3.709.142		2,6056		
TFO + CDI			$ 34.837.829	$ 31.128.687	3,3653	0,7596	$ 40.978.781
TFO	Descuento costos: 0,05	Guía Metodológica	$ 3.363.160		2,6056		
TFO + CDI			$ 32.326.724	$ 28.963.564	3,3653	0,7596	$ 38.128.546

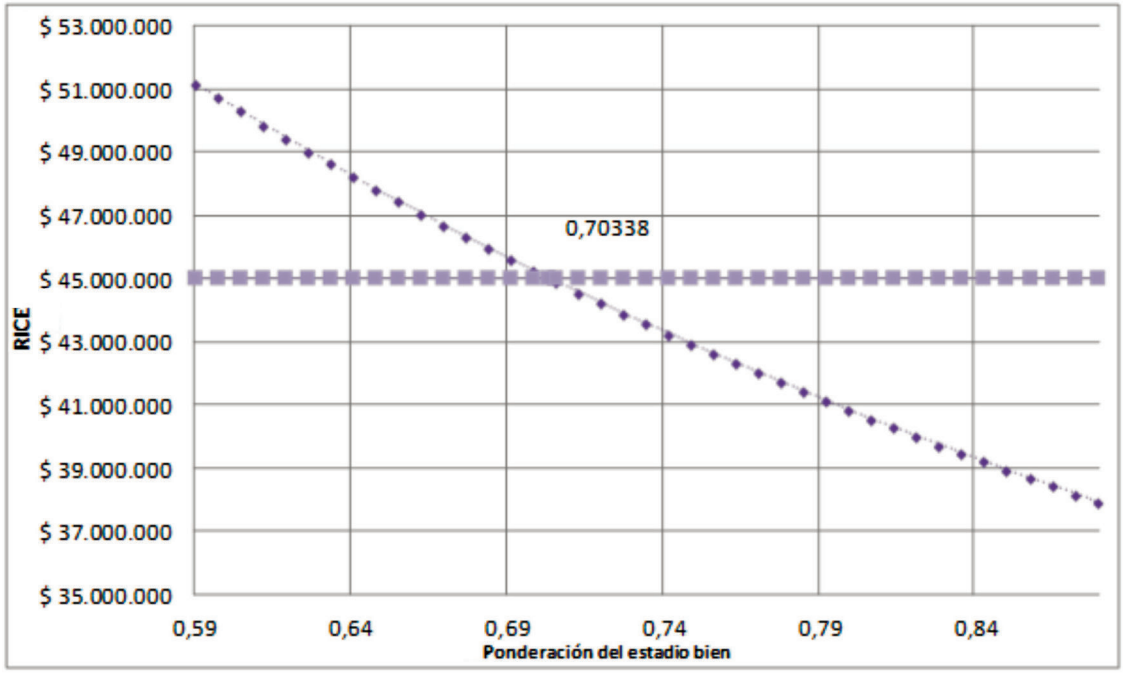
Los datos de las ponderaciones de utilidad se modificaron según los datos registrados en las evaluaciones económicas previas y de los ensayos del CARE-HF y del EPHESUS para pacientes NYHA II y III. Se encuentra una RICE más elevada para pacientes NYHA II y III, debido a que tienen una ponderación de utilidad menor, y en algunos escenarios el CDI no sería costo efectivo a un umbral de $45.026.378, mientras que en otros sería ligeramente menor este valor (Tabla 12). Empleando la ponderación de utilidad de las evaluaciones económicas previas, que es mejor que la empleada en el caso base, la RICE mejora un poco con respecto a la obtenida en el caso base para un horizonte temporal de 10 años.

Tabla 12. Análisis de sensibilidad sobre diferentes ponderaciones de utilidad

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Efectividad	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE
TFO	Utilidad: 0,88	Evaluaciones económicas previas	$ 3.490.626		2,7137		
TFO + CDI			$ 33.226.205	$ 29.735.579	3,4979	0,7842	$ 37.919.061
TFO	Utilidad: 0,72	Pa cientes NYHA II del CARE-HF	$ 3.490.626		2,2203		
TFO + CDI			$ 33.226.205	$ 29.735.578	2,8923	0,6720	$ 44.246.102
TFO	Utilidad: 0,59	Pacientes NYHA III del CARE HF	$ 3.490.626		1,8194		
TFO + CDI			$ 33.226.205	$ 29.735.578	2,4003	0,5809	$ 51.185.345
TFO	Utilidad: 0,771	Pacientes NYHA II del EPHESUS	$ 3.490.626		2,3775		
TFO + CDI			$ 33.226.205	$ 29.735.578	3,0853	0,7078	$ 42.011.689
TFO	Utilidad: 0,673	Pacientes NYHA III del EPHESUS	$ 3.490.626		2,0753		
TFO + CDI			$ 33.226.205	$ 29.735.578	2,7145	0,6391	$ 46.526.559

Debido a la alta incertidumbre de los análisis de sensibilidad anteriores, se realizó un análisis de umbral alrededor de la ponderación de utilidad para el estadio bien. Aunque se reconoce que este tipo de análisis requiere una definición explícita de un umbral, y que en Colombia esta variable no se conoce con precisión, este enfoque aporta información respecto a las diferencias mínimas que tendría que tener una variable específica para cambiar una decisión de costo efectividad. Así, en la figura 4 se observa como para valores iguales o superiores a 0.70 el CDI sería una alternativa costo-efectiva. Este es un valor plausible ya que se encuentra dentro del rango de ponderaciones de utilidad reportado en la literatura.

Figura 4. Análisis de sensibilidad sobre la ponderación de utilidad para el estadio bien



También se realizaron análisis de sensibilidad para distintos escenarios de efectividad, encontrándose que en la mayoría de ellos el CDI continúa siendo costo efectivo (Tabla 13). Al utilizar los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos y reportados en la revisión de Ezekowitz (10), específicamente cuando se modifica el RR de 0,73 (caso base correspondiente al meta-análisis de Theuns (9) a 0,81 para la muerte por todas las causas se observa que CDI deja de ser costo efectivo. De igual forma, al modificar el RR de 0,73 a 0,82 para la muerte por todas las causas, es decir, empleando el RR correspondiente al intervalo superior reportado en Theuns (9) también se concluye que el CDI deja de ser costo efectivo.

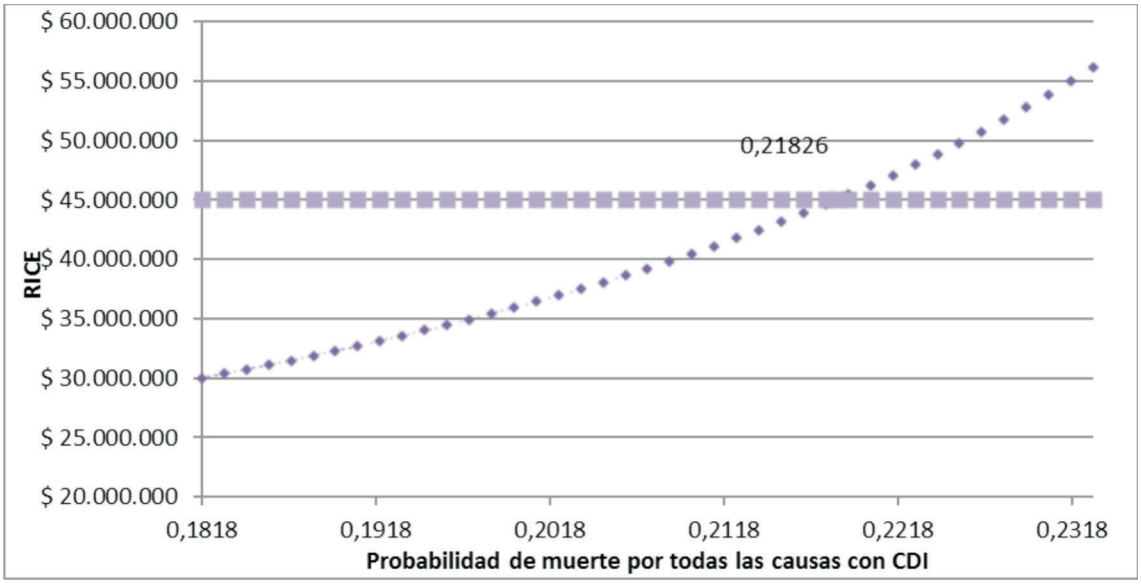
También se observa que al modificar la probabilidad de muerte súbita (correspondiente a un RR de 0,5) con respecto a la empleada en el caso base (RR de 0,4), la RICE aumenta considerablemente y se ubica muy cerca del valor umbral. Aunque en este caso el CDI sigue siendo costo efectivo.

Tabla 13. Análisis de sensibilidad para distintos escenarios de efectividad

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TFO	Muerte operatoria: 0,017	Ezekowitz, 2008	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 33.031.261	$ 29.540.635	3,3080	0,7023	$ 42.060.346
TFO	Mortalidad total con el CDI: RR de 0,81	Ezekowitz, 2008, datos de los ECAs	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 32.008.300	$ 28.517.674	3,1393	0,5336	$ 53.439.555
TFO	Mortalidad total con el CDI: RR de 0,54	Ezekowitz, 2008, datos de los observacionales	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 36.914.719	$ 33.424.093	4,0160	1,4104	$ 23.698.520
TFO	Muerte cardíaca no súbita: 0,075	ECAs incluidos en Theuns, 2010	$ 4.321.212		3,2177		
TFO + CDI			$ 36.770.939	$ 32.449.727	4,0113	0,7935	$ 40.892.892
TFO	Probabilidad de complicaciones: 0,0288	Ezekowitz, 2008, datos de los ECAs	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 32.529.278	$ 29.038.652	3,3218	0,7162	$ 40.547.247
TFO	Probabilidad de muerte súbita: RR de 0,32	Intervalo inferior RR de Theuns, 2010	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 33.729.736	$ 30.239.111	3,4568	0,8512	$ 35.525.488
TFO	Probabilidad de muerte súbita: RR de 0,5	Intervalo superior RR de Theuns, 2010	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 32.619.950	$ 29.129.324	3,2536	0,6480	$ 44.953.708
TFO	Probabilidad de muerte total: RR de 0,64	Intervalo inferior RR de Theuns, 2010	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 34.818.399	$ 31.327.773	3,6516	1,0459	$ 29.951.867
TFO	Probabilidad de muerte total: RR de 0,82	Intervalo superior RR de Theuns, 2010	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 31.848.059	$ 28.357.433	3,1090	0,5034	$ 56.333.823

Como la probabilidad de muerte por todas las causas también resultó ser una variable de gran incidencia en el resultado obtenido, se realizó un análisis de umbral con el fin de determinar el valor críticos de esta variable a partir del cual introduce incertidumbre a las decisiones. Considerando la RICE del caso base a 10 años, para que el CDI deje de ser costo efectivo, la probabilidad de muerte por todas las causas para los pacientes que reciben el CDI debe pasar del 0,207 (caso base) al 0,218, es decir, que para un RR de 0,76 la decisión cambiaría (Figura 5).

Figura 5. Análisis de sensibilidad sobre la probabilidad de muerte por todas las causas



Finalmente, se consideran modificaciones en los costos en la Tabla 14. En todos los análisis el CDI continua siendo costo efectivo, aunque debe decirse que cuando se emplea el precio máximo recibido en las cotizaciones, así como el precio del dispositivo bicameral, la RICE aumenta ubicándose más cerca del umbral de $45.026.378.

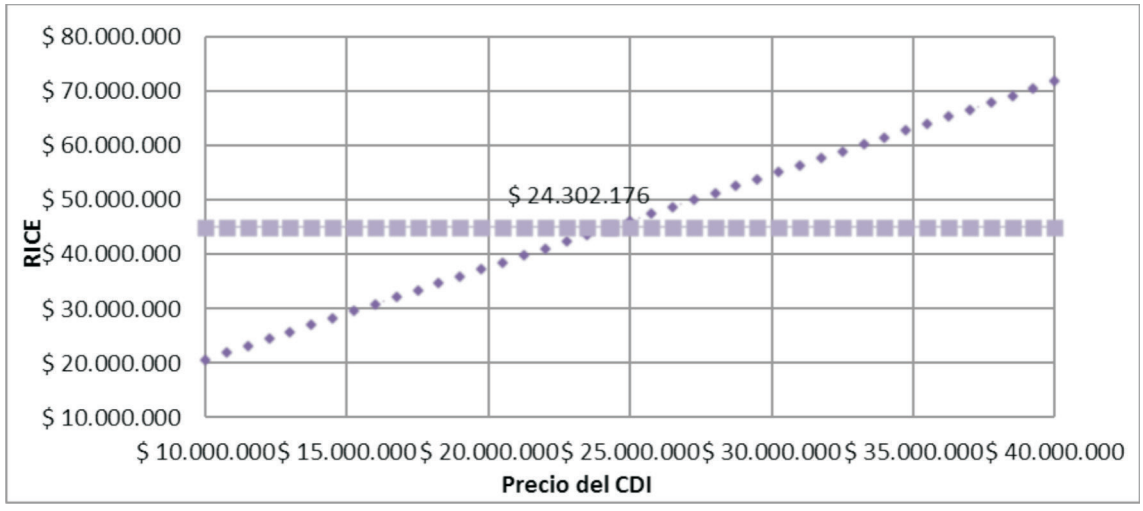
Tabla 14. Análisis de sensibilidad de escenarios de costos

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TFO	Precio CDI: unicameral	Cotizaciones recibidas	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 32.320.270	$ 28.829.644	3,3653	0,7596	$ 37.952.249
TFO	Precio CDI: bicameral	Cotizaciones recibidas	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 35.620.462	$ 32.129.836	3,3653	0,7596	$ 42.296.725
TFO	Precio min	Cotizaciones recibidas	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 31.220.206	$ 27.729.580	3,3653	0,7596	$ 36.504.090
TFO	Precio máx.	Cotizaciones recibidas	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 36.008.719	$ 32.518.094	3,3653	0,7596	$ 42.807.840
TFO	Complicaciones menores	Costos de la infección menor	$ 3.490.626		2,6056		
TFO + CDI			$ 32.348.096	$ 28.857.470	3,3902	0,7845	$ 36.783.099

Aunque en los análisis de sensibilidad univariados modificando los costos no se modifica la conclusión, se llevó a cabo un análisis adicional sobre el precio del CDI, considerando que puede dar información importante sobre los valores máximos y mínimos que podría tomar el CDI con el fin de ayudar a la

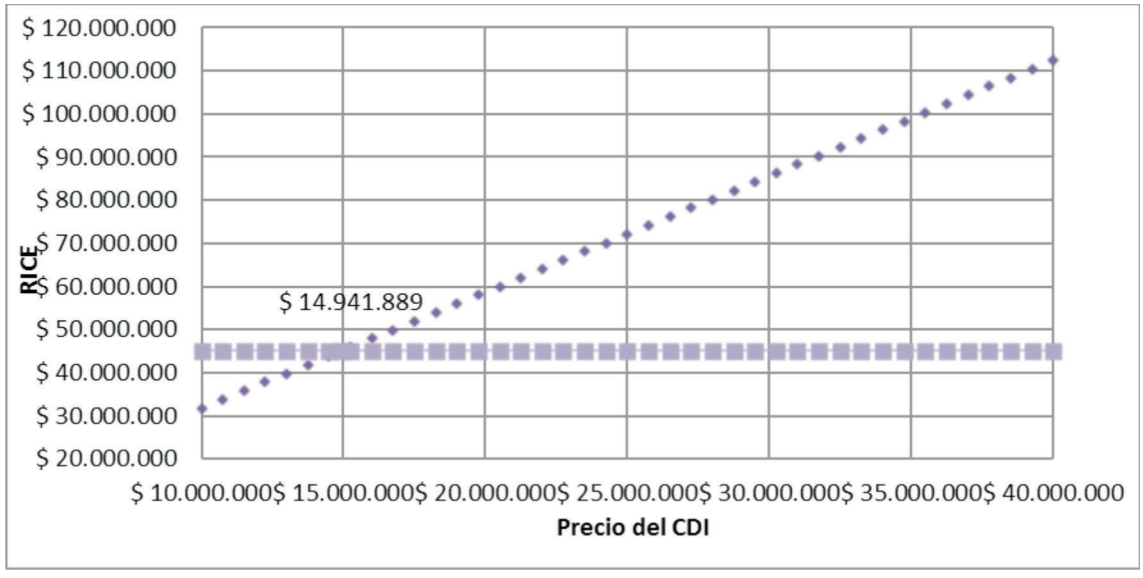
toma de decisiones y a la definición de políticas regulatorias en el país. Se observa como el precio del dispositivo es una variable tiene gran impacto en el resultado pues si este se sitúa en niveles superiores a los $24.302.176 el implante del CDI no sería una alternativa costo efectiva (Figura 6).

Figura 6. Análisis de sensibilidad sobre el precio del CDI en un horizonte de 10 años



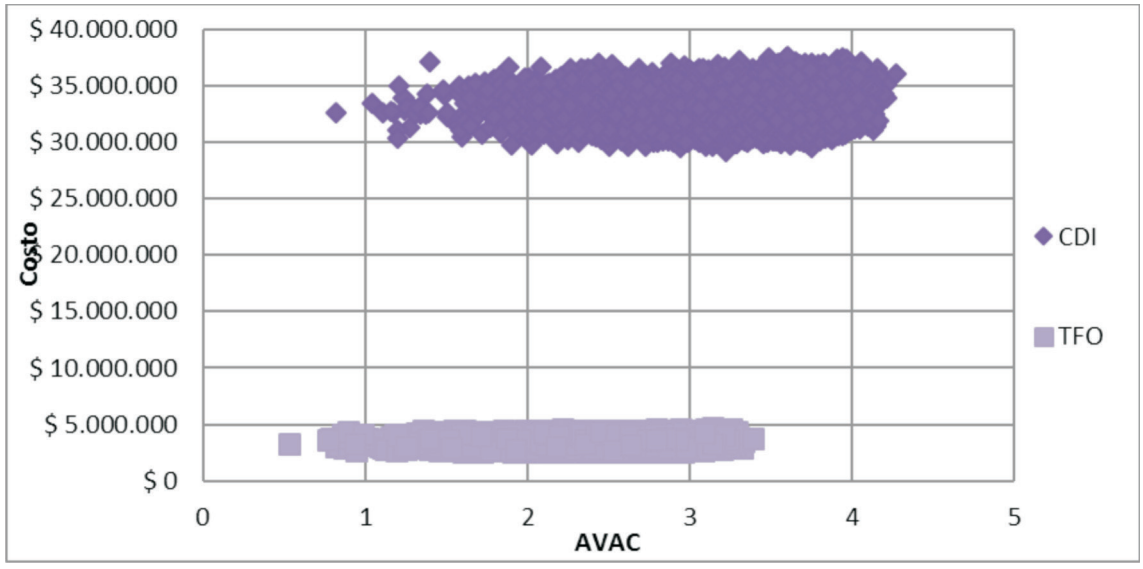
Si se considera un horizonte temporal de 5 años, en el cual la RICE del caso base es mucho más elevada que para 10 años, el CDI sería costo efectivo si su precio es menor a $14.941.889 (Figura 7).

Figura 7. Análisis de sensibilidad: precio del dispositivo con un horizonte temporal de 5 años



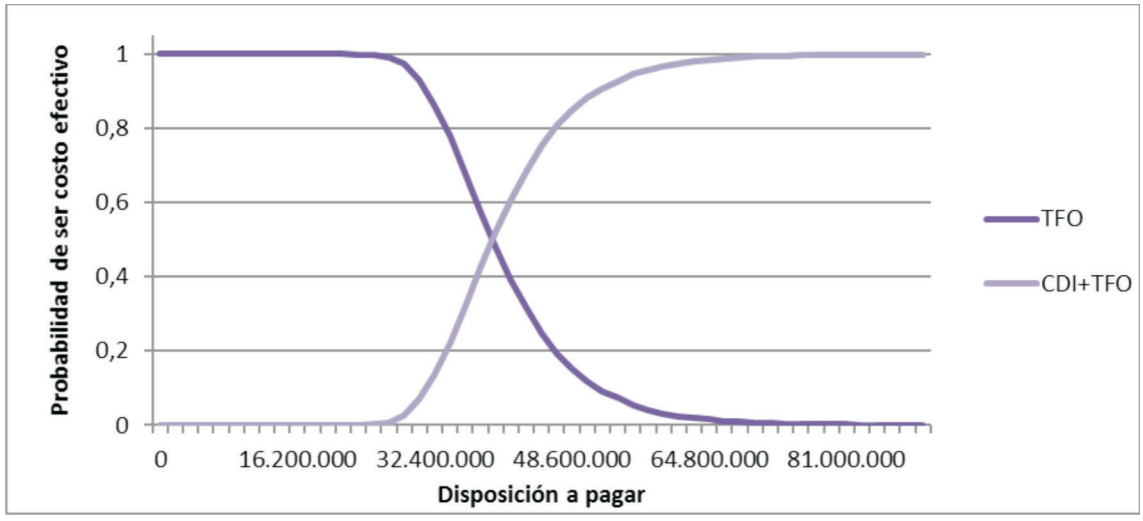
Finalmente, los resultados de las 10.000 simulaciones de Monte Carlo llevadas a cabo para realizar el análisis probabilístico se presentan en el gráfico de dispersión de la figura 8. En este se evidencia que existe una mayor dispersión de las simulaciones en el eje de la efectividad, lo que indica que existe mayor incertidumbre alrededor de las variables de mortalidad y las ponderaciones de utilidad.

Figura 8. Gráfico de dispersión



La curva de aceptabilidad presentada en la figura 9 representa la incertidumbre conjunta asociada a la decisión en el caso base. En esta se puede observar que para un umbral de $39.600.000, la probabilidad de que el CDI sea costo efectivo es del 52,1%, la cual aumenta en aproximadamente un 30% en un rango de $7.200.000, ya que para un umbral de $46.800.000 esta probabilidad sube al 80%. Para una disposición a pagar de 3 veces el PIB per cápita ($45.000.00) la probabilidad de que el CDI sea costo efectivo es del 75,6%.

Figura 9. Curva de aceptabilidad



Análisis de subgrupos

A partir del caso base definido para un horizonte temporal de 10 años se encontraron los siguientes resultados en el análisis de subgrupos: para los pacientes isquémicos el CDI en comparación con la TFO cuesta $30.732.374 adicionales y genera un incremento de 0,9420 AVAC, lo que resulta en una RICE de $ 32.623.236 por AVAC. Por su parte, en el grupo de los no isquémicos la diferencia en costos es de $32.653.550 y en efectividad de 0,7343 AVAC, reportando una RICE de $44.470.823. Nuevamente, tomando un umbral de $45.026.378, el CDI es costo efectivo para pacientes isquémicos, mientras que para los pacientes no isquémico la RICE se encuentra ligeramente por debajo de dicho valor (Tabla 15).

Tabla 15. Análisis de subgrupos: pacientes isquémicos y no isquémicos

Estrategia	Subgrupo	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TFO	Isquémicos	$ 3.486.888		2,6029		
TFO + CDI		$ 34.219.262	$ 30.732.374	3,5449	0,9420	$ 32.623.236
TFO	No isquémicos	$ 4.453.474		3,3146		
TFO + CDI		$ 37.107.024	$ 32.653.550	4,0488	0,7343	$ 44.470.823

El GDG consideró adecuada la realización de este análisis, pu érminos clínicos puede haber un efecto diferenciado entre estas poblaciones que cuentan con características basales distintas. En el caso del análisis de los pacientes isquémicos, se emplearon los datos de mortalidad por todas las causas reportados en Theuns (9) (correspondiente a un RR de 0,67), mientras que el resto de las variables se mantuvieron iguales a las empleadas en el caso base. Para los pacientes no isquémicos se empleó un RR de 0,74.

Debido a que la RICE para el subgrupo de los pacientes no isquémicos se encuentra muy cercana al umbral, se consideró un análisis de sensibilidad modificando el precio del CDI. En este escenario se evidencia que cuando se emplea el dispositivo unicameral (el menos costoso), el implante del CDI sería costo efectivo. Lo contrario ocurre cuando se emplea el dispositivo bicameral (el más costoso) (Tabla 16).

Tabla 16. Análisis de sensibilidad: tipo de dispositivo en pacientes no isquémicos

Estrategia	Dispositivo	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TFO	Bicameral	$ 4.453.474		3,3146		
TFO + CDI		$ 39.744.426	$ 35.290.952	4,0488	0,7343	$ 48.062.696
TFO	Unicameral	$ 4.453.474		3,3146		
TFO + CDI		$ 36.109.089	$ 31.655.615	4,0488	0,7343	$ 43.111.736

Finalmente, el GDG consideró importante realizar el análisis para un subgrupo de pacientes seleccionado a partir de los datos del MADIT (23) y del MUSTT (34). La población de estos estudios fueron pacientes con resultado positivo de un estudio electrofisiológico, es decir, son pacientes que son llevados a sala de hemodinamia para estimular el corazón por medio de un catéter, lo cual permite ver si el paciente presenta o no arritmias. La revisión de la evidencia sugiere que este subgrupo obtiene mayor beneficio del implante del CDI, pues se trata de una población con FC sintomática, en clase funcional NYHA II o mayor, FE menor a 35%, con un episodio de taquicardia ventricular no sostenida después de 48 horas del evento isquémico inicial y una taquicardia ventricular inducible en el estudio electrofisiológico.

Para la realización de este análisis se emplearon los datos del caso base, con excepción de la muerte por todas las causas y la muerte súbita que se presentan en la Tabla 17. No se consideró necesario modificar la estructura de costos empleada en el caso base, pues el estudio electrofisiológico no implica un costo adicional que deba modelarse porque dicho estudio se realizaría a todos los pacientes, independientemente de si continúan o no por la rama de CDI.

Tabla 17. Probabilidades de transición empleadas en el subgrupo de pacientes con un resultado electrofisiológico positivo

Alternativa	Variable	Valor (Parámetro usado para las distribuciones)	Fuente
CDI	Muerte por todas las causas	0,195 (α=50; β=206)	Ensayos MADIT I y MUST
	Muerte súbita	0,058 (α=15; β=241)	
TFO	Muerte por todas las causas	0,433 (α=197; β=257)	
	Muerte súbita	0,226 (α=103; β=351)	

Para esta población, a un horizonte temporal de 10 años y considerando el precio del CDI promedio del caso base, se evidencia una RICE de $18.823.644 por AVAC. Este resultado es muy favorable comparado con los análisis anteriores, y se debe a que esta población es la que más puede verse beneficiada del CDI en términos de reducción de mortalidad por todas las causas y por muerte súbita (Tabla 18).

Tabla 18. Análisis de subgrupos: pacientes con un resultado electrofisiológico positivo

Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TFO	$ 2.429.246		1,8206		
TFO + CDI	$ 33.938.545	$ 31.509.299	3,4945	1,6739	$ 18.823.644

Conclusiones

El CDI es una alternativa costo efectiva a 10 años para pacientes con FC, FE menor al 35%, DSVI y clase funcional NYHA II-III, considerando tanto a los pacientes isquémicos como a los no isquémicos de manera conjunta. Debe decirse que para horizontes temporales menores, de uno y cinco años, el CDI no sería costo efectivo. Es posible que las diferencias en el resultado de la RICE entre un horizonte de base de 10 años y uno de 5 años o menos se deba a que en el modelo la cohorte hipotética fallece mucho más rápido en la rama de TFO en comparación con la rama de CDI. Lo anterior podría explicarse por los datos de efectividad empleados que combinan información de los ensayos clínicos, pero también datos de mortalidad de población colombiana.

En muchos de los análisis de sensibilidad determinísticos realizados, y considerando un horizonte temporal de 10 años, el CDI resulta ser costo efectivo para el sistema de salud colombiano, sin embargo el resultado es altamente sensible a cambios en la probabilidad de muerte por todas las causas. En el análisis de sensibilidad se evidencia como la mayor fuente de incertidumbre se presenta en la información de efectividad, es decir, en las probabilidades de muerte y en las ponderaciones de utilidad.

La decisión también depende en gran medida de lo que el tomador de decisiones asuma como umbral, pues los resultados del caso base también son bastante sensibles a su elección: aumentos en la disposición a pagar en poco más de $7.000.000 hacen que la probabilidad de que CDI sea costo efectiva aumente en un 30%. Considerando disposiciones a pagar muy cercanas a tres veces el PIB per cápita puede decirse que la probabilidad de que el CDI sea costo efectivo es del 75,4%.

Los análisis por subgrupos permiten concluir que el CDI es una alternativa costo efectiva para pacientes con cardiomiopatía isquémica, y para pacientes con un resultado positivo en estudio electrofisiológico. En especial en este último grupo de pacientes la costo efectividad del CDI en comparación con la TFO es sobresaliente debido a que esta población es la que más puede verse beneficiada del CDI en términos de reducción de mortalidad por todas las causas y por muerte súbita.

La costo efectividad del CDI en comparación con la TFO para los pacientes no isquémicos es muy sensible ante cambios en el precio del CDI, al horizonte temporal elegido y a la disposición a pagar del tomador de decisiones. Considerando un umbral de tres veces el PIB per cápita, el CDI sería costo efectivo si se emplea el dispositivo unicameral, pero no lo sería si se usa el bicameral. Debido a la gran incertidumbre asociada a la toma de decisiones en este subgrupo tal vez sea necesario realizar más investigación clínica al respecto o tomar en consideración los análisis de sensibilidad realizados y la particularidad de cada paciente con esta condición de salud.

Este trabajo aporta importantes elementos no antes abordados en la literatura publicada para el caso colombiano, y más aún para los países en desarrollo, pues mientras las evaluaciones económicas para este tipo de dispositivos identificadas para los países desarrollados son 10, en el caso de los países en desarrollo solo se encuentran disponibles dos, correspondientes al caso de Brasil.

Este trabajo también enfrenta algunas limitaciones. La principal limitación relacionada con los datos de efectividad radica en que no fue posible encontrar todos los datos del modelo del caso base para pacientes isquémicos y no isquémicos de manera diferenciada, por lo que en el análisis de subgrupos algunas probabilidades se asumieron iguales; específicamente, las relacionadas con las complicaciones

del CDI. Sin embargo, los resultados no fueron muy sensibles a estos parámetros, mientras que si lo fueron para la mortalidad por todas las causas, para las cuales sí se obtuvieron datos diferenciados.

Sobre este punto de la efectividad, debe decirse una de las limitaciones más importantes es la heterogeneidad en la población incluida en los ensayos clínicos realizados. Aunque debe decirse que muchos de estas diferencias entre las poblaciones de dichos estudios no comprometen de manera considerable los resultados obtenidos en este análisis. Es el caso de características como alteraciones de la conducción, episodios de arritmias, o que estuvieran recibiendo tratamiento farmacológico.

Otra limitación que debe mencionarse es la imposibilidad de ajustar los datos de mortalidad del DANE para el grupo específico de pacientes para los que se realiza esta evaluación, pues la información disponible solo permite trabajar con la mortalidad por muerte cardíaca sin que se pueda establecer de manera más precisa la causa de dicha muerte cardíaca.

Adicionalmente, la falta de estimaciones de ponderaciones de utilidad para el medio colombiano también se perfila como una limitación importante, en la medida en que los resultados podrían variar si se observara que la población colombiana tiene otras valoraciones de los estados de salud incluidos en el modelo de Markov. La estimación de valores de utilidad válidos para el medio local, es un trabajo de investigación que podría darle mayor robustez a los análisis de costo utilidad, no solo al que acá se presenta, sino a todos los trabajos de este tipo realizados para el país, pues los AVAC construidos corresponderían a la población colombiana.

En el caso de los costos una limitación para mencionar radica en que los datos del precio del CDI se obtuvieron de dos de las cuatro compañías que fabrican y ofrecen el dispositivo a través de cotización directa, debido a que no hay registros institucionales que permitan constatar si solamente estas empresas son las que efectivamente lo comercializan y lo más importante, no es posible encontrar información sistemática de los precios que efectivamente pagan los prestadores y aseguradores con el fin de establecer si existe algunas diferencias de contratación o márgenes de intermediación que puedan alejar los precios que efectivamente se pagan de los precios de mercado. Los recobros a los cuales se tuvieron acceso y que no fueron incluidos en el análisis pudieran no reflejar el precio real del dispositivo.

Suponer que los costos de reemplazo de cada cinco años solo incluyen los asociados al dispositivo, excluyendo los costos de los electrodos y demás complementos, puede ser una limitación, pues es posible que en algunos casos sí sea necesario hacer el cambio de dichos electrodos bien sea porque estos ya no se encuentran en buen estado o porque surgió alguna complicación en el procedimiento, de manera que sea necesario reemplazarlos. Pese a lo anterior, no es posible identificar datos para Colombia que permitan establecer un porcentaje de los reemplazos que requieren el cambio de los electrodos y demás complementos.

Otra posible limitación la representa el costo de la TFO, pues en el caso base se emplean los promedios ponderados por molécula de un grupo importante de medicamentos. Para los medicamentos del sistema renina angiotensina aldosterona, por ejemplo, se emplea en el caso base el promedio ponderado que incluye a los ARA II y también a los IECAS, sin embargo los primeros solo están indicados en los pacientes que no toleran los primeros. Dado que no hay información que permita establecer la proporción de los pacientes que usan de uno u otro grupo de medicamentos con el fin de establecer un

caso base más acorde con la realidad colombiana, ni tampoco es posible saber si efectivamente todos los que usan un ARA II lo hacen por la no tolerancia del IECA, o simplemente les fue recetado desde el inicio del tratamiento farmacológico, el GDG consideró que la mejor forma de presentar este costo era teniendo en cuenta ambos grupos de medicamentos. Debe decirse que esta no es una limitación seria, pues si bien se observan diferencias entre el precio por miligramo de los ARA II en comparación con los IECAS como se muestra en el Anexo 9. Apéndice 1.5 Dosis promedio anual de diferentes medicamentos incluidos en la TFO y 1.6 Precios por miligramo del grupo de medicamentos incluidos en la TFO, el costo de la TFO usando los medicamentos más costosos (ARA II) se incrementaría en poco más de $600.000 pesos por año, lo que no representaría grandes cambios en el resultado del modelo, puesto que hay costos mucho más elevados, como el precio del CDI que ante modificaciones pequeñas sí afectarían los resultados.

Referencias

1. Bui A, Horwich T, Fonarow G. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011; 8(1): 30–41.
2. CARDIORENTIS. Heart failure factsheet. http://www.cardiorentis.com/de-wAssets/docs/ressouces/car.ren_ahf_factsheet_2014_03_06.pdf
3. McMurray J, Stewart S. The burden of heart failure. Eur Heart J Supplements. 2002; 4 (Suppl D):D50-D58 - http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/4/suppl_D/D50.full.pdf
4. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001; 3(3):283-91
5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics. Circulation. 2009; 119:21–181.
6. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail. 2002; 4(3): 361-371.
7. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation. 1998;98(21):2334-51.
8. Haas G, Abraham W. Comprehensive pharmacologic management strategies for heart failure. En: Yu C, Hayes D, Auricchio A, editores. Cardiac resynchronization therapy. 2a ed. Massachusetts: Blackwell; 2008. P. 15-34.
9. Theuns D, Smith T, Hunink M, Bardy G, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2010;12(11):1564-70.
10. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, et al. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. Ann Intern Med. 2007; 147(4):251-62.
11. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta análisis - Elsevier. Medicina Clínica. 2010;135:507-11.
12. Chan PS, Stein K, Chow T, Fendrick M, Bigger JT, Vijan S. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(1):112-21.
13. Ribeiro RA, Stella SF, Zimerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in Brazil in the public and private sectors. Arq Bras Cardiol. 2010a; 95(5):577-86.
14. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in Brazil: primary prevention analysis in the public sector. Value Health. 2010b; 13(2):160-8.
15. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Special report: cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in a MADIT-II population. Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ. 2004;19(3):1-2.
16. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. Cardiovasc Drugs Ther. 2004; 18(2):161-70.
17. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter- Defibrillators. N Engl J Med. 2005; 353:1471-1480.

18. Gandjour A, Holler A, Dipl-Ges-Ök, Adarkwah CC. Cost-effectiveness of implantable defibrillators after myocardial infarction based on 8-year follow-up data (MADIT II). Value Health. 2011; 14(6):812-7.

19. Smith T, Jordaens L, Theuns DA, van Dessel PF, Wilde AA, Hunink MG. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. Eur Heart J. 2013; 34(3):211-9.

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

21. Sanders GD, Kong MH, Al-Khatib SM, Peterson ED. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in patients >or=65 years of age. Am Heart J. 2010;160(1):122-31.

22. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, Zhao H, Mushlin AI, Hahn RM et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol. 2006; 47(11):2310-8.

23. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. Circulation. 1998; 97(21):2129-35.

24. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996;335:1933–40.

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

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

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

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

29. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation 2002;105:1453–58.

30. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 2003;41:1707–12.

31. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350:2151–8.

32. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350:2140–50.

33. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999;341:1882–90.

34. Buxton AE, Fisher JD, Josephson ME, et al. Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). Prog Cardiovasc Dis 1993;36:215-26.

35. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, Al-Khatib SM, Tsiatis AA, Cowper PA, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). Circulation. 2006 Jul 11;114(2):135-42. Epub 2006 Jul 3.

36. Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall WJ, Zhao H, Wang H, et al. Health-related quality of life consequences of implantable cardioverter defibrillators: results from MADIT II. Med Care. 2007 May;45(5):377-85.

37. Noyes K, Veazie P, Hall WJ, Zhao H, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013 Jan;24(1):66-74. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02413.x. Epub 2012 Aug 22.

38. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. Eur Heart J. 2007 Jan;28(1):42-51. Epub 2006 Nov 16.

39. Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, et al. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. Value Health. 2009 Jan-Feb;12(1):185-7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00425.x. Epub 2008 Jul 18.

40. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dorn N, Peterson K, Martin PA. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. Med Decis Making. 1993 Apr-Jun;13(2):89-102.

41. Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):781-98.

42. Tamayo D, Rodríguez V, Rojas M, Rincón M, Franco C, Ibarra M, Dennis R. Costos ambulatorios y hospitalarios de la falla cardiaca en dos hospitales de Bogotá. Acta Med Colomb Vol. 38 Nº 4. 2013.

43. Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. CHE Research paper 2010;(54).

44. Shillcutt SD, Walker DG, Goodman CA, Mills AJ.Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules. Pharmacoeconomics. 2009;27(11):903-17.

45. Organización Mundial de la Salud. Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development. Report for the Commission on macroeconomics and health. Geneva: World Health Organization. 2001.

2. Evaluación económica de levosimendán comparado con dobutamina o milrinona para pacientes con Falla Cardiaca Aguda que requieran un soporte Inotrópico en Colombia

Resumen

Objetivo: determinar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo efectividad del uso del levosimendán en comparación dobutamina en pacientes con FCA que requieran un soporte inotrópico.

Metodología: se construyó un árbol de decisiones para el corto plazo, que incluía costos y efectividad del levosimendán comparado con la dobutamina, en un horizonte de base de 6 meses en el caso base. Las probabilidades de transición se extraídas de los estudios identificados en la revisión sistemática desarrollada por el GDG para las preguntas clínicas. Como desenlace en salud se consideraron los AVG por cada estrategia. La valoración de los recursos se realizó mediante el manual tarifario ISS 2001 y la base de datos del SISMED 2013. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y determinísticos.

Resultados: en el caso base y considerando un horizonte temporal de 6 meses, el levosimendán en comparación con la dobutamina reporta unos costos y una efectividad adicional de $1.724.343 y 0,0182 AVG, respectivamente, con una RICE de $94.692.842 por AVG. Tomando como referencia un umbral de tres veces el PIB per cápita del año 2013, podría decirse que esta no es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano. No obstante, el resultado es sensible al cambio en el RR del levosimendán respecto a la dobutamina. Los análisis de umbral sugieren que para que levosimendán sea costo efectivo su precio debe ubicarse en niveles inferiores a $827.703 por ampolla, lo que implica que debería estar incluso por debajo del precio regulado por el Ministerio de Salud y Protección Social. Para que la dobutamina deje de ser costo efectiva su precio debe exhibir incrementos considerables. Para una disposición a pagar de 3 veces el PIB per cápita la probabilidad de que la dobutamina sea costo efectiva es del 95,8%, mientras que la probabilidad del levosimendán es de solo el 4,2%.

Conclusiones: El uso de levosimendán como terapia de soporte inotrópico a pacientes con FCA no es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano cuando se la compara con dobutamina. Debido a la gran incertidumbre existente en algunas variables, la toma de decisiones basada en los resultados de costo efectividad debe ser examinada a la luz de los análisis de sensibilidad realizados.

Introducción

La falla cardiaca (FC) se constituye en un problema mayor de salud pública, debido a su alta prevalencia y su impacto en la mortalidad. Aunque la información epidemiológica es escasa en la mayoría de los países en desarrollo, se estima que la prevalencia de la enfermedad en población adulta se ubica entre el 2% y 3% (1) y tiende a aumentar con la edad. Alrededor de 23 millones de personas en el mundo padecen esta condición, y solo en 2009 se registraron 4,3 millones de hospitalizaciones en Estados Unidos por esta causa (2). A largo plazo el pronóstico de la enfermedad es peor que el asociado a la mayoría de los cánceres, con una mortalidad del 50% a los cinco años y del 70% a los diez (3).

La FC también se asocia con una alta carga financiera, consumiendo alrededor del 2% del gasto total en salud en países desarrollados (4). Sólo en 2003 el costo de atención de esta patología fue de 25 billones de dólares para el sistema de salud estadounidense (4) y de 716 millones de libras para el servicio nacional de salud del Reino Unido en 2002 (5).

Aunque el tratamiento de la falla cardiaca aguda (FCA) es bastante amplio, el pronóstico de estos pacientes aún continúa siendo poco alentador (7). Una estrategia ideal de manejo en estos casos consiste en incrementar la contractilidad miocárdica sin incrementar el consumo de oxigeno debido a un aumento de la presión aórtica.

La reducción de la contractilidad cardiaca es un componente principal en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda (8). Los pacientes pueden presentar hipotensión e hipoperfusión y los objetivos primordiales de la terapia son el alivio rápido de los síntomas, como la disnea, mediante la resolución de la congestión y el mantenimiento de la perfusión tisular. En este escenario los inotrópicos, que aumentan la fuerza de la contracción miocárdica, pueden ser útiles como terapia de sostenimiento. Sin embargo, el uso de estos medicamentos es controversial porque si bien son eficaces en mejorar los síntomas y el estado hemodinámico, pueden llevar a desenlaces clínicos adversos (9).

Actualmente, se encuentran disponibles en Colombia solo tres inotrópicos: dobutamina, levosimendán y milrinona. La dobutamina induce un efecto inotrópico positivo, aumenta la frecuencia cardiaca y produce vasodilatación leve. El levosimendán por su parte, mejora la contractilidad del corazón sin aumentar la concentración intracelular de calcio e induce vasodilatación periférica por apertura de los canales de potasio dependientes de adenosín trifosfato en el músculo liso. Finalmente, el milrinona actúa inhibiendo la fosfodiesterasa 3, con lo que disminuye la degradación del adenosín monofosfato cíclico. Su acumulación aumenta la concentración intracitoplasmática de calcio con el subsecuente incremento de la contractilidad miocárdica, en el tejido vascular favorece la vasodilatación arterial (10). Aunque en Colombia es común el uso de inotrópicos en la práctica clínica habitual, la variabilidad en su costo y su inadecuada utilización podrían implicar un aumento en la carga financiera del sistema de salud. Por tal motivo resulta imperativo para el país desarrollar una evaluación económica que permita determinar, bajo la luz de la evidencia, cual es la relación entre costo y beneficios de los inotrópicos disponibles en el país y cuál sería el segmento de la población que más se beneficiaría de ellos.

Debido a lo anterior se realiza una evaluación económica correspondiente a la siguiente pregunta:
¿Es costo efectivo la utilización de levosimendán, comparado con dobutamina o milrinona pacientes con FCA que requieran un soporte inotrópico, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano?

Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) realizó el proceso de priorización de las preguntas clínicas para identificar las que tuvieran una mayor pertinencia económica. Para esto se calificó cada pregunta en alta, media o baja prioridad, siguiendo los criterios estipulados en el paso 1-E de la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas[5]. La priorización se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Posteriormente, el GDG y el ente gestor e interventor del

5 Los pasos que se mencionan a continuación siguen los lineamientos del borrador de la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas con fecha del 15 de mayo de 2013 y disponible en: http://www.fsfb.org.co/sites/default/files/Gu%C3%ADa%20Econ%C3%B3mica%20revisi%C3%B3n%20v11-Mayo15-2013.pdf.

proyecto, en una reunión formal, discutieron y validaron la priorización llevado a cabo (Ver Anexo 9. Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluaciones económicas).

Como resultado de este proceso se tomó la decisión de realizar cinco evaluaciones económicas de novo, una de ellas para evaluar la costo efectividad del levosimendán, milrinona o dobutamina comparados entre ellos o con placebo como con el fin de disminuir la estancia hospitalaria y la mortalidad en pacientes con FC. La pregunta clínica de la guía que corresponde a esta evaluación es la 10.

Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes

Metodología

Para realizar la revisión sistemática de la literatura en evaluación económica se siguieron los lineamientos que se exponen en el paso 3-E de la guía metodológica. La revisión se realizó en las preguntas que fueron calificadas con alta prioridad en el proceso de priorización.

Para llevar a cabo la revisión sistemática se consultó la base Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, la cual incluye las bases de datos Health Technology Assessment Database y NHS Economic Evaluation Database, además de recopilar información especializada en evaluación económica y reportes de evaluaciones de tecnologías de diferentes bases de datos como The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, PSYCINFO, CINAHL y otras. Además, contiene resúmenes de 52 miembros de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment y otras 20 organizaciones de evaluaciones de tecnología en salud alrededor del mundo. Adicional a la búsqueda en el CRD, se consultó en MEDLINE, EMBASE, PubMed, el portal de evidencias de la biblioteca virtual en salud de la organización panamericana de la salud, Scielo e ISI Web of Science.

Una vez definidas las bases de datos se estructuró un protocolo de búsqueda para cada una de ellas basándose en las preguntas clínicas estructuradas en el formato PECOT, e identificando los términos de referencia que sirvieron para las búsquedas clínicas. Cada protocolo se construyó de acuerdo con las características de los motores de búsqueda, utilizando operadores booleanos, términos MesH y libres truncados referidos a la población y a las características de las intervenciones. Se incluyeron términos relacionados con evaluaciones económicas en las bases de datos no especializadas en el tema. Los protocolos de búsqueda se presentan en el Anexo 9. Apéndice 2.1 Protocolo de búsqueda para cada base de datos consultada.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Que el estudio fuera una evaluación económica completa; es decir, que comparara tanto costos como beneficios en salud de dos o más alternativas.
- Que considerara la población de la pregunta: pacientes con falla cardiaca aguda. No se consideró necesario realizar filtros adicionales por fracción de eyección, estados funcionales u otra característica clínica.
- Que considerara las alternativas de comparación de la pregunta clínica: levosimendán, dobutamina y/o milrinona, comparados entre ellos o con placebo.

Adicionalmente se consideró la recomendación de la guía metodológica de excluir estudios que no realizaran un análisis incremental y uno de sensibilidad.

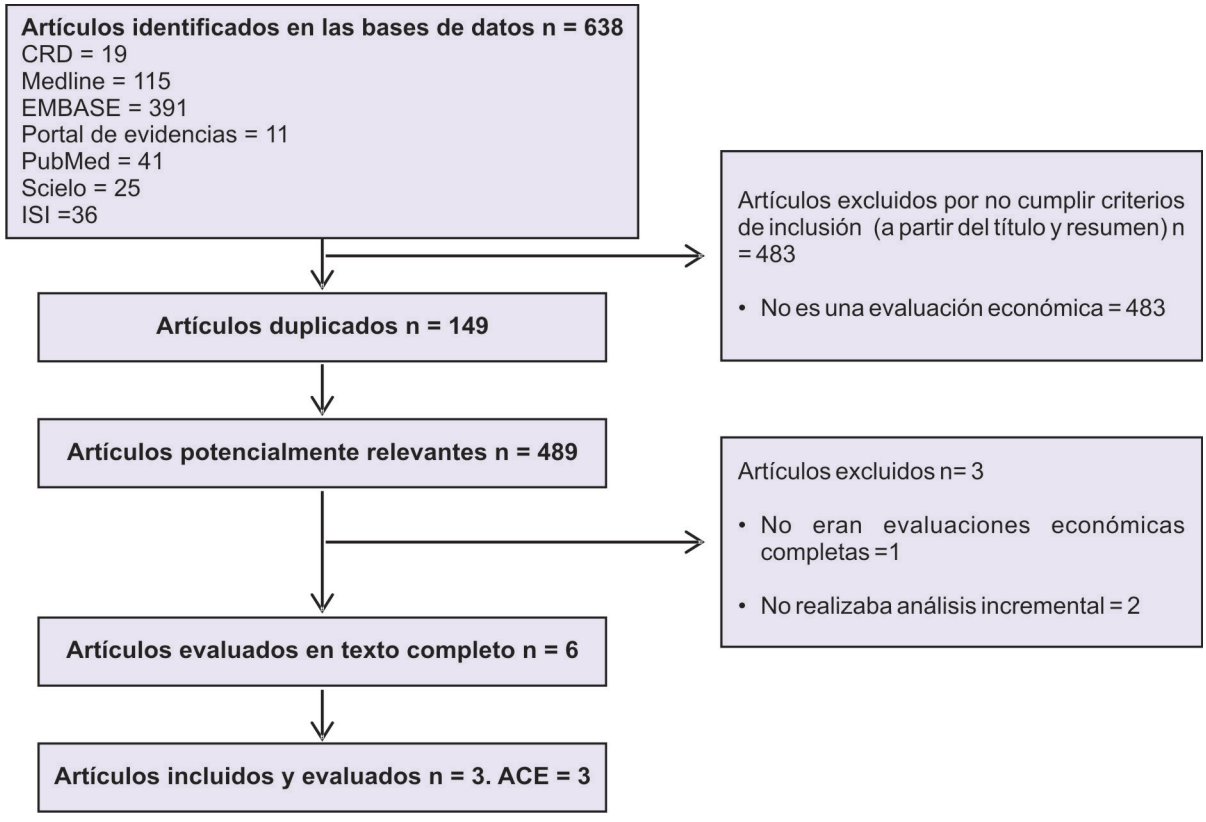
No se consideró necesario realizar filtros relacionados con fecha de publicación, idioma o calidad de las fuentes de información utilizadas. Trabajos que no cumplieran los criterios anteriores fueron excluidos. El proceso de selección de los estudios se presenta mediante el flujograma propuesto por el grupo PRISMA (11).

La selección de los estudios identificados fue realizada por dos investigadores de manera independiente, y las diferencias se solucionaron a través de consenso.

Resultados

En total, las búsquedas arrojaron 638 artículos, de los cuales se encontraron 149 duplicados, por lo que solo se revisaron el título y resumen de 489 textos, de los cuales se excluyeron 483 que no se referían a la población de las preguntas o a las alternativas de comparación contempladas. Se incluyeron para la lectura en texto completo 6 referencias, de las cuales 3 no cumplieron los criterios de inclusión por no tratarse de evaluaciones económicas completas en sentido estricto o no realizar análisis incremental (12-14). Por tanto solo se incluyeron 3 artículos en las síntesis de la evidencia (15-17). El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 10.

Figura 10. Flujograma del proceso de selección de los estudios



Los trabajos de Fedele (12) y Lucioni (13) realizan una cuantificación de los costos hospitalarios esperados del tratamiento de pacientes con FCA con levosimendán comparado con dobutamina. Los datos de duración de la hospitalización, readmisiones y estancia en UCI fueron calculados a partir de un estudio observacional retrospectivo en una institución de salud italiana. Aunque los autores discuten que levosimendán tuvo mejores resultados en mortalidad, no cuantifican un desenlace en salud específico y no realizan un análisis incremental, por lo que no cumplen los criterios de inclusión. Por otro lado, Mayen (14) no lleva a cabo un análisis de costo efectividad, sino un análisis de impacto presupuestal de la introducción de levosimendán comparado con dobutamina en el sistema de salud mexicano. Al no tener en cuenta la efectividad de las alternativas, no realiza una evaluación económica completa, lo que implica el no cumplimiento de los criterios de inclusión.

Las tres referencias incluidas en la síntesis de la evidencia son evaluaciones económicas anidadas en ensayos clínicos aleatorios. Cleland (15) realiza un análisis de costo efectividad comparando levosimendán con dobutamina para un contexto europeo y presentando los resultados para Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Holanda, Noruega, Suecia y el Reino Unido por separado. Los datos clínicos se basaron en el estudio LIDO (18), extrapolando sus datos a un horizonte de 3 años con los resultados de mortalidad del estudio CONSENSUS (19). Los costos de basaron en manuales de precios hospitalarios de cada país. Los autores calculan una RICE de 3.205 euros por año de vida ganado para el caso base, concluyendo de que levosimendán podría ser costo efectivo ya que tiene una RICE aceptable comparado con otras intervenciones en cardiología.

De Lissovoy (16) compara levosimendán con dobutamina para el contexto de Europa occidental, utilizando los datos clínicos del estudio SURVIVE (20), extrapolándolos con el CONSENSUS con la misma metodología que Cleland (15). El estudio considera el análisis para toda la población del SURVIVE y realiza un análisis de subgrupos para pacientes con una presión sanguínea alta, siguiendo las recomendaciones de utilización del productor. Los costos se basaron en tarifas hospitalarias de Francia, Alemania y el Reino Unido de los pacientes que participaron en el ensayo clínico. Para tener en cuenta la incertidumbre, se realizan 1.000 simulaciones Bootstrap. Los autores encuentran un costo incremental de 535 euros a un precio de 600 euros por vial de levosimendán. Con estos resultados, y considerando la mejoría encontrada en mortalidad, se calcula que para un umbral de 15.000 euros, la probabilidad de que levosimendán sea costo efectivo es del 50%.

Finalmente, De Lissovoy (17) utiliza la misma metodología de los estudios anteriores, pero compara levosimendán con placebo a partir de los datos clínicos del estudio REVIVE II (21), considerando únicamente pacientes con una presión sanguínea alta. El estudio es realizado para el contexto de Estados Unidos. Los costos hospitalarios se calcularon a partir de registros de pacientes a nivel nacional, incluyendo únicamente los que cumplieran los criterios de inclusión del REVIVE II. Se realizaron 1.000 simulaciones Bootstrap para tener en cuenta la incertidumbre. Los autores encuentran que los costos esperados totales de levosimendán fueron un poco menores que los de placebo, debido a que la reducción en la estancia hospitalaria y en UCI compensa su precio. Lo anterior implica que levosimendán es una estrategia dominante, teniendo en cuenta que para el subgrupo de pacientes analizado se encontró una disminución significativa en la mortalidad. La curva de aceptabilidad mostró que inclusive a un umbral de cero, la probabilidad de que levosimendán sea costo efectivo es mayor al 50%. La síntesis de la evidencia se presenta en el Anexo 9. Apéndice 2.2 Síntesis y evaluación de la evidencia de evaluaciones económicas existentes en la literatura.

En general, la calidad metodológica de los estudios puede calificarse como buena. Sin embargo, ninguno de los trabajos tiene una discusión sobre la posible inclusión de otros inotrópicos dentro del análisis. Adicionalmente, en ninguno de los trabajos se presenta explícitamente la fuente de información del precio de levosimendán, el cual se fija como un supuesto del modelo. Aunque los autores presentan los resultados en un rango amplio de precios por vial del medicamento, no justifican la elección de los rangos de esta variable que puede ser una de las más importantes en el análisis.

Otra limitación importante de los estudios, la cual la mencionan los autores en la discusión, es la extrapolación de los resultados de los estudios clínicos a un horizonte temporal más extenso. La utilización de datos de otro ensayo clínico para pacientes específicos del LIDO, SURVIVE o REVIVE II se considera un análisis exploratorio que puede tener un riesgo de sesgos al usar evidencia indirecta a la población analizada. Finalmente, el análisis para el subgrupo de pacientes con presión sanguínea alta también tiene algunas limitaciones, en la medida en que los estudios no fueron diseñados para analizar esta población específica. La calidad metodológica de cada estudio se presenta en el Anexo 9 Apéndice 1.3 Lista de chequeo del British Medical Journal.

En conclusión, los resultados de los estudios identificados en esta revisión indican que levosimendán puede ser una estrategia costo efectiva comparado con dobutamina o placebo, si puede reducir de manera significativa la estancia hospitalaria y en UCI de pacientes con FCA e impactar positivamente la mortalidad. Ninguno de los estudios analiza los tres medicamentos incluidos en la pregunta clínica de la GPC (levosimendán, dobutamina y milrinona), ni son directamente aplicables al caso colombiano y por lo tanto se justifica realizar una evaluación económica de novo para el contexto del país.

Metodología del estudio económico

La metodología del presente estudio económico se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la literatura y la guía metodológica en su componente económico. En dicha guía se especifican los elementos que permiten enmarcar la evaluación económica en un contexto de salud y población especifico.

Población objetivo: Pacientes mayores de 18 años con FCA descompensada en estadio funcional NYHA III-IV que por diferentes signos clínicos requieran tratamiento de soporte con inotrópicos. Debido a que en los estudios clínicos no se encontró evidencia clínica de la superioridad de un inotrópico sobre otro, el GDG a partir de su experiencia en la práctica clínica consideró que la recomendación debía estar orientada a un grupo poblacional con unas características muy específicas (signos y síntomas) que se benefician del uso de estos medicamentos. Es para esta población específica a la que va dirigida esta evaluación. Una completa descripción de estos signos y síntomas clínicos se encuentra en el desarrollo de la pregunta clínica.

Alternativas de comparación: Debido a las limitaciones de la evidencia clínica disponible, en el caso base se consideran como alternativas de comparación levosimendán y dobutamina. Si bien la milrinona es un inotrópico de uso considerable, en esta evaluación no se incluye dentro de la comparación de alternativas debido a que sólo para dobutamina y levosimendán se dispone de evidencia clínica que permite comparar directamente a los dos medicamentos. No se consideró presentar los resultados de un análisis secundario en la que el que se compararon los tres medicamentos a través de evidencia indirecta porque esto introducía aún más incertidumbre en los resultados, aportando muy pocos elementos a la toma de decisiones.

Perspectiva: Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica, se asumió la perspectiva del sistema de salud colombiano, en donde se tuvieron en cuenta únicamente los costos médicos directos asociados al uso de las alternativas consideradas. Al abordar esta perspectiva, se asume que esta investigación está circunscrita al contexto del sistema de salud nacional.

Horizonte temporal: Para el caso base se asumió un horizonte temporal de 6 meses, debido a que el tratamiento se usa como medida de rescate en un evento de tipo agudo y el seguimiento de los estudios clínicos disponibles no supera esta temporalidad. El principal argumento a favor de modelar solo el corto plazo radica precisamente en que en muchas ocasiones es necesario administrar inotrópicos para que los pacientes se sobrepongan a los episodios agudos de la falla cardiaca, y así tener al paciente más estable con el fin de realizar otras intervenciones que pueden mejorar su pronóstico. Esta es una de las razones por las cuales los estudios clínicos reportan un seguimiento a seis meses. Como es difícil sostener que los efectos de los inotrópicos se extienden por más de seis meses, no se realizan análisis de largo plazo.

Tasa de descuento: Debido a que el horizonte temporal del caso base no supera el año, no se utilizaron tasas de descuento.

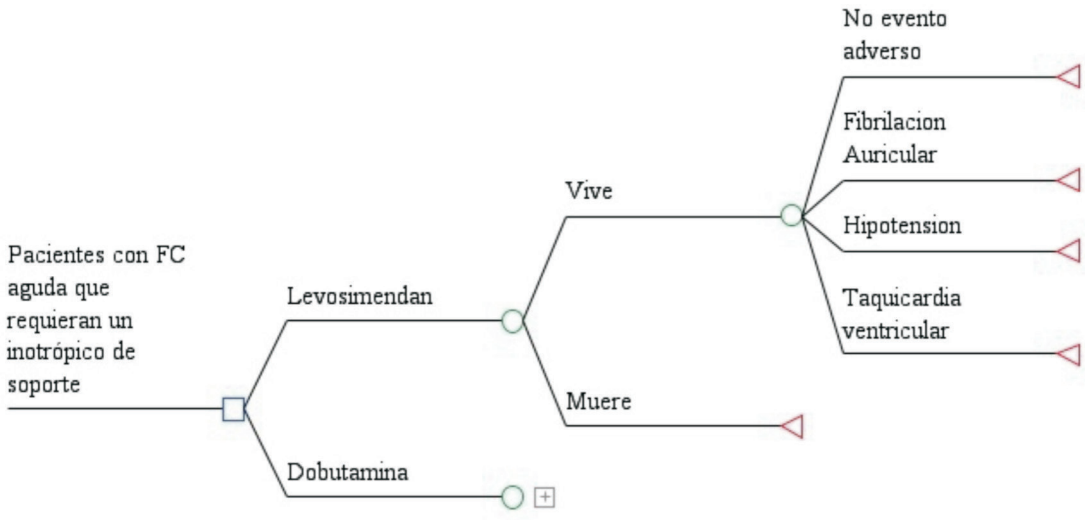
Desenlace en salud elegido: se decidió usar como desenlace los años de vida ganados (AVG), debido a que no se encontraron ponderaciones de utilidad para la población de pacientes analizada en los ensayos clínicos. En un análisis de sensibilidad se abordan los AVAC, a partir de datos de pacientes hospitalizados por falla cardíaca calculados en otros contextos de salud. Se aclara que debido a que los datos de sobrevida están medidos a 180 días, estos no aportan un AVG sino su equivalente, en este caso 0,5 AVG.

Tipo de evaluación económica: Análisis de costo efectividad basado en un árbol de decisiones que relaciona costos de atención y principales desenlaces en salud en el corto plazo.

Modelos de decisiones: En el caso base, se construyó un árbol de decisiones que en el corto plazo simula los desenlaces asociados con la administración de cada inotrópico y los efectos adversos asociados a estos.

En el modelo presentado en la figura 11, se puede observar como los pacientes tienen dos opciones de tratamiento de rescate con inotrópicos, levosimendán o dobutamina, en ambos casos después de suministrárseles estos medicamentos los pacientes pueden morir o vivir. Los pacientes que sobreviven pueden experimentar efectos adversos tales como fibrilación auricular, hipotensión, taquicardia ventricular o no presentar reacciones adversas. Estos eventos adversos se eligieron por ser los que se presentan con más frecuencia y por ser los que implican un costo significativo.

Figura 11. Modelo de decisiones para la evaluación económica de levosimendán comparado con dobutamina



Información sobre efectividad: La información sobre probabilidades de transición se extrajo de la revisión sistemática realizada por el GDG para las preguntas clínicas asociadas a las alternativas de tratamiento consideradas. Las estrategias de búsqueda, los criterios de selección de los artículos para construir el cuerpo de la evidencia y la evaluación de la calidad de los trabajos incluidos se presentan en el análisis que apoya la recomendación clínica.

Los datos de efectividad de los medicamentos se extrajeron de un metaanálisis desarrollado por el GDG, en donde se agruparon los trabajos que comparaban levosimendán con dobutamina. El metaanálisis incluyó los estudios LIDO (18, 22), SURVIVE (20, 23-28). De todos estos, los ensayos SURVIVE y LIDO dan cuenta del 93% del peso del metaanálisis, por lo que se consideran las investigaciones más importantes. No se incluyeron los resultados del CASINO (29-30) debido a un alto riesgo de sesgos por no haber sido publicado completamente y presentar inconsistencias en los datos reportados en sus diferentes publicaciones. Para conocer más detalles de este metaanálisis se recomienda ver el desarrollo de la pregunta clínica que sustenta la recomendación de inotrópicos.

Debido a que no todos los estudios del metaanálisis cuantificaban los eventos adversos considerados en el modelo, sus probabilidades fueron extraídas de los estudios LIDO (18, 22) y SURVIVE (20, 23-28). La síntesis de efectividad y seguridad de las alternativas en el caso base se presenta en la tabla 19. Para cada una de las probabilidades de transición del modelo se construyeron distribuciones beta con parámetros α y β, a partir de datos poblacionales y siguiendo las recomendaciones de la literatura (31). La probabilidad muerte por todas las causas se estimó a partir de un riesgo relativo (RR) calculado en el metaanálisis que desarrolló el GDG en la pregunta clínica, que tomó un valor puntual de 0,86 con un intervalo de confianza de 0,69 a 1,07.

Tabla 19. Probabilidades de transición utilizadas en el caso base

Alternativa	Variable	Valor (Parámetro usado para las distribuciones)	Fuente
Levosimendán	Muerte por todas las causas	0,2244 (α=221; β=763)	Metaanálisis propio
	Hipotensión	0,1421 (α =126; β =761)	LIDO (18, 22) y SURVIVE (20, 23-28)
	Taquicardia ventricular	0,0733 (α =65; β =822)	LIDO (18, 22) y SURVIVE (20, 23-28)
	Fibrilación auricular	0,0795 (α =63; β =729)	LIDO y SURVIVE
Dobutamina	Muerte por todas las causas	0,2611 (α =237; β =671)	Metaanálisis propio
	Hipotensión	0,1239 (α =98; β =711)	LIDO (18, 22) y SURVIVE(20, 23-28)
	Taquicardia ventricular	0,0678 (α =55; β =756)	LIDO (18, 22) y SURVIVE(20, 23-28)
	Fibrilación auricular	0,0518 (α =41; β =750)	LIDO (18, 22) y SURVIVE(20, 23-28)

Por otro lado, para la construcción de los AVAC en el análisis de escenarios se tuvo en cuenta ponderaciones de utilidad de 0,65 (32), 0,57 (33) y 0,47 (34), las cuales corresponden a pacientes con falla cardíaca hospitalizados en general (no necesariamente hospitalizados por FCA con las condiciones de la población objetivo). Lo anterior no se considera problemático debido a que la administración de inotrópicos por lo general se realiza durante la hospitalización, preferiblemente en unidades de cuidados especiales en donde los pacientes son constantemente monitoreados.

Para el caso base no se incluyó la comparación con milrinona, debido a la inexistencia de estudios que la compararan cabeza a cabeza con levosimendán y dobutamina. El único trabajo identificado sobre este medicamento fue el OPTIME-CHF (35), el cual comparaba milrinona con placebo en pacientes con FC sistólica descompensada y que no requerían soporte inotrópico (pacientes sin choque, acidosis metabólica ni hipotensión severa).

Información sobre costos: para determinar los costos por paciente para las alternativas consideradas se realizó un micro-costeo basado en el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos asociados a cada una de ellas. Los elementos del costeo fueron discutidos y validados por el GDG. Los costos fueron expresados en pesos corrientes colombianos.

Los recursos identificados que contribuyen en mayor medida en los costos, y que por tanto podrían tener impacto en la decisión, están agrupados en la atención de tres principales efectos adversos identificados: hipotensión, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, así como en los precios de los medicamentos. Con el fin de realizar la medición de estos recursos se definieron casos tipos con el GDG a partir de protocolos de manejo. Las dosis de cada medicamento, presentadas en la tabla 20, fueron determinadas mediante dichos protocolos y una validación con los expertos de la GPC. Como puede observarse, para el caso de levosimendán únicamente se requiere un vial, mientras que para dobutamina y milrinona se requieren más miligramos para un tratamiento de 3 o 5 días. Como las dosis están expresadas en microgramos por kilogramo de peso, se definió un peso promedio de 70 kg para pacientes adultos.

Tabla 20. Dosis de los medicamentos en microgramos por kilogramo de peso por minuto

Medicamento	Dosis mínima	Dosis promedio	Dosis máxima
Levosimendán	1 vial	1 vial	1 vial
Dobutamina	5 mcg/kg/min por 3 días	7,5 mcg/kg/min por 4 días	10 mcg/kg/min por 5 días

Para la calcular los precios de los medicamentos se, utilizó como fuente los registros del Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) para el año 2013, canal institucional-laboratorio. El precio promedio, mínimo y máximo por tableta corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento, el cual comprende tanto los genéricos como las moléculas originales. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo, y no de una molécula en particular. El SISMED se considera representativo, ya que tiene en cuenta todo el registro en el mercado a nivel nacional por sus distintos canales, así como las distintas presentaciones o denominaciones comerciales de los medicamentos.

Adicionalmente, se tuvo en cuenta que el precio por vial de levosimendán fue regulado por la circular 02 de 2015 el Ministerio de salud y Protección Social en $ 1.508.155,63. El precio por miligramo de cada medicamento se presenta en la tabla 21 y en la tabla 22 el costo total del tratamiento según la dosis mínima, promedio y máxima. Como se puede observar, a pesar de que el precio por miligramo es mucho mayor para levosimendán, al calcular el precio total, milrinona se hace más costosa debido a que requiere una mayor cantidad de miligramos para cubrir el tratamiento por 4 días.

Tabla 21. Precio por miligramo de cada inotrópico

Medicamento	Precio mínimo	Precio promedio	Precio máximo
Levosimendán	$ 100.843	$ 110.940	$ 203.927
Dobutamina	$ 24	$ 31	$ 52

Tabla 22. Costo total del tratamiento con cada inotrópico

Medicamento	Dosis mínima	Dosis promedio	Dosis máxima
Levosimendán	$1.386.744	$1.386.744	$1.386.744
Dobutamina	$47.539	$103.001	$158.464

De igual forma, los costos relacionados con los efectos adversos fueron valorados mediante el SISMED y el Manual Tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) en su versión de 2001 con un ajuste del 30% para la estancia hospitalaria. Los costos promedio por atención de cada eventos adverso se detallan en la tabla 23.

Tabla 23. Precio promedio del tratamiento de los efectos adversos

Efecto adverso	Procedimiento	Tarifa caso base	Fuente
Hipotensión	Norepinefrina	$15.831	SISMED
	Estancia en UCI	$2.823.392	ISS 2001
Fibrilación auricular	Amiodarona	$4.403	SISMED
	Estancia en UCI	$1.764.620	ISS 2001
Taquicardia ventricular	Amiodarona	$4.403	SISMED
	Estancia en UCI	$1.764.620	ISS 2001

Finalmente, en la tabla 24 se presentan las distribuciones uniformes utilizadas en el modelo de decisiones respecto a cada una de las variables descritas anteriormente. El valor promedio corresponde a los totales reportados en las tablas anteriores, que se construyeron con las tarifas del ISS 2001 con un ajuste del 30%, el precio promedio ponderado del SISMED y la dosis promedio de los medicamentos. El mínimo corresponde a las tarifas ISS 2001 con un ajuste del 25% y con el precio mínimo ponderado del SISMED. El máximo se construyó con la tarifa ISS 2001 más ajuste del 48% y con el precio máximo ponderado del SISMED.

Tabla 24. Distribución de los costos considerados en el modelo de decisiones

	Mínimo	Promedio	Máximo
Levosimendán	$1.260.540	$1.386.744	$2.549.082
Dobutamina	$77.662	$103.001	$171.303
Hipotensión	$2.724.262	$2.839.223	$3.238.330
Fibrilación auricular	$1.700.400	$1.769.023	$2.015.100
Taquicardia ventricular	$1.700.400	$1.769.023	$2.015.100

En el análisis de sensibilidad en donde se consideró un horizonte temporal mayor a un año, se calculó la TFO de mantenimiento para los pacientes con FC. No se consideraron dentro de dicha terapia otros eventos agudos experimentados por el paciente.

Los costos asociados al manejo medico óptimo (Tabla 25) incluyen, en primer lugar, la revisión por electrofisiología (dos citas al año) y por cardiología (cuatro citas al año); en segundo lugar, la administración de un IECA o un ARA II, un betabloqueador y un diurético; en tercer lugar la realización de exámenes de laboratorio (hemograma, creatinina, potasio y BUN) cuatro veces al año; y en cuarto lugar la realización de dos electrocardiogramas al año. Estos cuatro componentes básicos del manejo médico óptimo, así como las indicaciones básicas sobre número de procedimientos y dosis incluidos, son consistentes con un trabajo publicado para Colombia que tuvo como objetivo determinar los costos de la FC con base en información de dos hospitales de Bogotá (36).

Como los medicamentos de un mismo grupo terapéutico tienen dosis distintas, se promediaron las diferentes dosis diarias de cada presentación, para encontrar una dosis promedio anual expresada en miligramos, que finalmente, se multiplicó por el precio ponderado por miligramo obtenido a partir la información registrada en el SISMED Anexo 9. Apéndice 1.4 Dosis promedio anual de diferentes medicamentos incluidos en la TFO y 1.5 Precios por miligramo del grupo de medicamentos incluidos en la TFO).

Tabla 25. Costos anuales de la TFO en el análisis de sensibilidad del horizonte temporal

Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Revisión	Consulta electrofisiología	32.526	ISS 2001
	Consulta cardiología	104.208	
Medicamentos	IECA/ARAII	419.540	SISMED
	Betabloqueador	90.660	
	Diurético	15.800	
Exámenes de laboratorio	Hemograma	57.278	ISS 2001
	Creatinina	26.884	
	Potasio	43.524	
	BUN	19.058	
Imágenes diagnósticas	Electrocardiograma	35.451	ISS 2001
	Total	**$ 844.929**	

Medición de la relación entre costos y beneficios: La forma más común para medir la relación entre costos y beneficios en casos de no dominancia es mediante la Relación Incremental de Costo Efectividad (RICE), dada por la siguiente expresión:

$$Relación\ Incremental\ de\ Costo\ efectividad = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{Ci - Cj}{Ei - Ej}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa i comparada con una alternativa j y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

La RICE se calcula fácilmente cuando se evalúan dos alternativas, y se compara con un umbral de costo efectividad (λ), que representa el costo de oportunidad de un decisor con un presupuesto fijo, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE<λ (37).

La definición de λ es un tema controversial, sobre todo en países de bajo y medio ingreso, en donde aún no se tiene una regla clara. Sin embargo, su definición explícita es necesaria para promover la

toma de decisiones en salud de manera consistente e informada (38). Entre los diferentes métodos para definir el umbral, se ha extendido un enfoque de capital humano, a partir de la recomendación de la OMS (39), la cual indica considerar una tecnología como “muy costo efectiva” si su RICE es menor a una vez el PIB per cápita del país, y como “costo efectiva” si es menor a tres veces el PIB per cápita. Siguiendo esta recomendación, en Colombia para el año 2013 se tendría un umbral $15.008.793 (PIB per cápita) para tecnologías “muy costo efectivas”, y de $45.026.378 (3 veces el PIB per cápita) para alternativas “costo efectivas”[6].

Análisis de sensibilidad: Con el fin de tener en cuenta la incertidumbre en el modelo se realizaron análisis determinísticos de una vía considerando escenarios en donde se modificaban las variables que generaban mayor incertidumbre en el resultado, como la dosis de los medicamentos, el horizonte temporal. También se realizó un análisis de umbral sobre la probabilidad de muerte, de presentar eventos adversos, y sobre los precios de los medicamentos, con el fin de identificar como tendrían que modificarse algunos parámetros para que el resultado fuese distinto al del caso base. Finalmente se realizó análisis de sensibilidad probabilístico, a través simulaciones Monte Carlo, para modelar la incertidumbre conjunta asociada a las variables incluidas en el modelo. Los resultados se presentan mediante un gráfico de dispersión y una curva de aceptabilidad.

No se consideró realizar análisis de subgrupos debido a la naturaleza de la intervención, además de que no existe evidencia disponible que permita hacer este tipo de análisis.

Resultados

En el caso base, y para un horizonte temporal de seis meses, el levosimendán representa un costo adicional de $1.724.343 en comparación con la dobutamina, y reporta una efectividad adicional de solo 0,0182 AVG, generando una RICE de $94.692.842 por AVG (Tabla 26), resultado que permite concluir que no es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano, pues sobrepasa el valor de $45.026.378, equivalente a tres veces el PIB per cápita del país. Lo anterior implica que la alternativa que ofrece una mejor relación entre costos y beneficios es la dobutamina.

Tabla 26. Costos y efectividad incrementales para levosimendán vs. dobutamina

Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
Dobutamina	$ 547.589		0,3695		
Levosimendan	$ 2.271.932	$ 1.724.343	0,3877	0,0182	$ 94.692.842

En la tabla 27 se presentan los resultados de los análisis de escenario y la fuente empleada para determinar el valor usado. Se realizaron análisis optimistas y pesimistas con los límites de los intervalos de confianza del RR del levosimendán reportado en el metaanálisis elaborado por el GDG. En el escenario pesimista en el cual el RR es igual a 1,07 la estrategia levosimendán resulta ser dominada, pues reporta menor efectividad comparada con dobutamina y además es más costosa. Por otro lado,

6 PIB per cápita del 2013 a precios corrientes extraído de los datos disponibles en la página web del Banco de la República de Colombia. Al momento de realizar la investigación, el 2013 era el último año en que el banco había publicado información sobre el PIB per cápita.

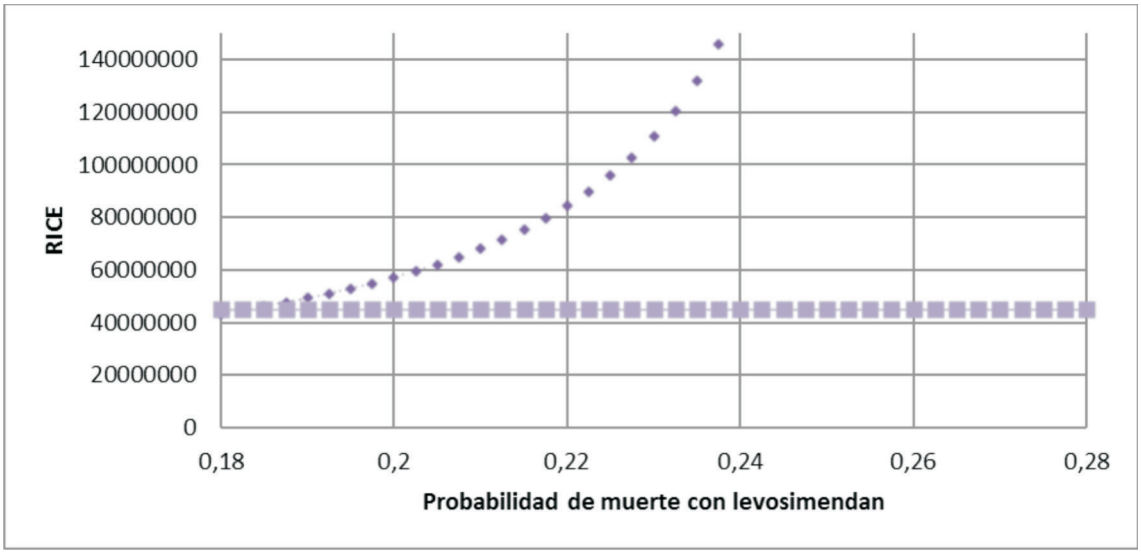
en un plano optimista, con un RR de 0,69 la decisión cambia, y la estrategia levosimendán se torna costo efectiva, aunque muy cerca del umbral. De igual manera se realizó un análisis utilizando el RR reportado en el estudio SURVIVE únicamente, en este caso la RICE vuelve a quedar por encima del umbral de disposición a pagar. Caso contrario a lo que ocurre con el RR reportado en el estudio LIDO, pues con un RR de 0,58 logra que la decisión gire a favor del levosimendán y lo convierte en una estrategia costo efectiva.

Tabla 27. Análisis de sensibilidad sobre escenarios de RR

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
Dobutamina	Escenario pesimista (RR:1,07)	Datos propios	$ 547.589		0,3695		
Levosimendán			$ 2.233.728	$ 1.686.139	0,3603	-0,0092	-$ 182.696.849
Dobutamina	Escenario optimista (RR: 0,69)	Datos propios	$ 547.589		0,3695		
Levosimendán			$ 2.303.062	$ 1.755.473	0,4101	0,0406	$ 43.272.794
Dobutamina	RR: 0,91	SURVIVE	$ 537.096		0,3605		
Levosimendán			$ 2.251.100	$ 1.714.004	0,3727	0,0123	$ 139.823.832
Dobutamina	RR: 0,58	LIDO	$ 478.310		0,3100		
Levosimendán			$ 2.272.832	$ 1.794.522	0,3883	0,0783	$ 22.904.060

Como los resultados son sensibles al cambio en la efectividad de levosimendán, ya que si se asume el límite inferior del RR, éste sería costo efectivo, se decidió realizar un análisis de sensibilidad de umbral para ver a partir de qué valores del RR cambia la decisión. Como se observa en la figura 12, el RR de levosimendán debe ser de 0,7012 o menos para que este sea costo-efectivo, lo que implica una probabilidad mínima de muerte por todas las causas para levosimendán de 0,183 (que en el caso base era de 0,2244 y manteniendo la de dobutamina en 0,2611 igual al caso base), o una probabilidad para dobutamina de 0,32 (en el caso base era de 0,2611 y manteniendo la de levosimendán en 0,2244 igual al caso base).

Figura 12. Análisis de sensibilidad sobre la probabilidad de muerte con levosimendán



En la tabla 28 se presenta el análisis de sensibilidad modelando escenarios pesimistas y optimistas en contra y a favor de ambos medicamentos en cuanto a la seguridad de estos, es decir, en los escenarios optimistas se asumen las probabilidades más altas de los efectos adversos, según los estudios incluidos en el metaanálisis, mientras que en los pesimistas se asumen las probabilidades más bajas. En ningún escenario planteado cambia la decisión acerca de la costo efectividad de levosimendán. En ningún caso la RICE se encuentra por debajo del umbral de $45.026.378.

Tabla 28. Análisis de sensibilidad sobre escenarios de efectos adversos

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
Dobutamina	Pesimista para levosimendán	-Hipotensión: 0,34 Bergh (2009) -Taquicardia ventricular: 0,11 Nienimen (2000) -Fibrilación auricular: 0,09 SURVIVE	$ 547.589		0,3695		$ 124.219.816
Levosimendán			$ 2.809.614	$ 2.262.025	0,3877	0,0182	
Dobutamina	Optimista para levosimendán	-Hipotensión: 0,05 Nienimen -Taquicardia ventricular:0,009 LIDO -Fibrilación auricular: 0,01 Nienimen (2000)	$ 547.589		0,3695		$ 73.891.745
Levosimendán			$ 1.893.147	$ 1.345.558	0,3877	0,0182	
Dobutamina	Pesimista para dobutamina	-Hipotensión: 0,14 SURVIVE -Taquicardia ventricular: 0,2 Nienimen (2000) -Fibrilación auricular: 0,06 SURVIVE	$ 771.626		0,3695		$ 82.389.793
Levosimendán			$ 2.271.932	$ 1.500.307	0,3877	0,0182	
Dobutamina	Optimista para dobutamina	-Hipotensión: 0,04 LIDO -Taquicardia ventricular: 0,02 LIDO -Fibrilación auricular: 0,01 Nienimen (2000)	$ 231.068		0,3695		$ 112.074.700
Levosimendán			$ 2.271.932	$ 2.040.865	0,3877	0,0182	

Otras variables claves en el modelo que puede cambiar la decisión son los costos de los efectos adversos. Como se observa en la tabla 29, al modificar los costos de los eventos adversos variando el porcentaje mínimo y máximo que se suma a las tarifas ISS para procedimientos, y usando el precio mínimo y máximo de los medicamentos registrados en el SISMED, no se observan cambios significativos en los resultados pues la RICE en ningún caso se encuentra por debajo del umbral de $45.026.378.

Tabla 29. Análisis de sensibilidad sobre costos de efectos adversos

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
Dobutamina	Costo mín. hipotensión	ISS+25% y precio mín. SISMED	$ 528.392		0,3695		
Levosimendán			$ 2.248.837	$ 1.720.445	0,3877	0,0182	$ 94.478.765
Dobutamina	Costo máx. hipotensión	ISS+48% y precio máx. SISMED	$ 575.458		0,3695		
Levosimendán			$ 2.305.460	$ 1.730.003	0,3877	0,0182	$ 95.003.622
Dobutamina	Costo mín. taquicardia ventricular/ fibrilación auricular	ISS+25% y precio mínimo del SISMED	$ 536.291		0,3695		
Levosimendán			$ 2.256.791	$ 1.720.500	0,3877	0,0182	$ 94.481.762
Dobutamina	Costo máx. taquicardia ventricular/ fibrilación auricular	ISS+48% y precio máx. SISMED	$ 564.117		0,3695		
Levosimendán			$ 2.294.083	$ 1.729.967	0,3877	0,0182	$ 95.001.638

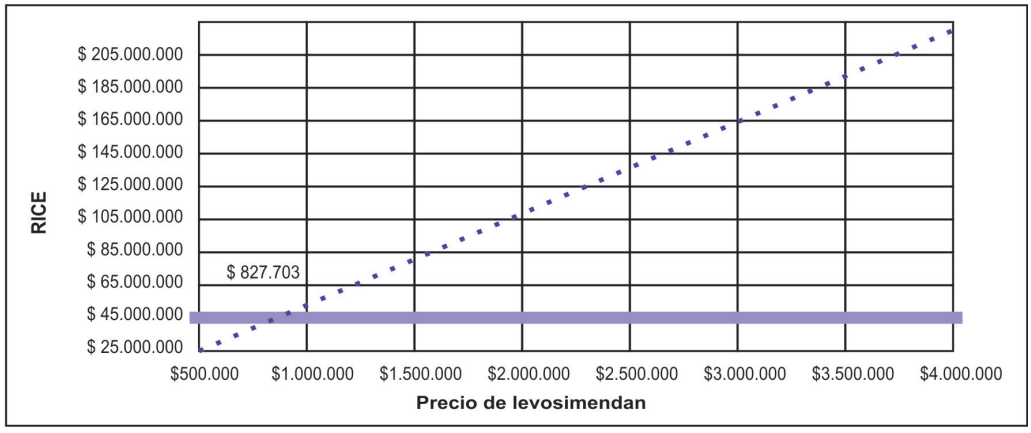
Igualmente, en la tabla 30 se presenta un análisis de sensibilidad modificando el precio de la dobutamina y el levosimendán. En ningún escenario de cambio de precios de las alternativas, levosimendán se convierte en una estrategia costo efectiva.

Tabla 30. Análisis de sensibilidad sobre precio de los inotrópicos

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
Dobutamina	Precio mín. levosimendán: $1.260.540	SISMED	$ 547.589		0,3695		
Levosimendán			$ 1.800.350	$ 1.252.761	0,3877	0,0182	$ 68.795.773
Dobutamina	Precio máx. levosimendán: $2.549.082	SISMED	$ 547.589		0,3695		
Levosimendán			$ 3.088.892	$ 2.541.303	0,3877	0,0182	$ 139.556.449
Dobutamina	Precio levosimendán máx. regulado: $1.500.000	Circular 02/2015 Ministerio Salud y Protección Social	$ 547.589		0,3695		
Levosimendán			$ 2.039.810	$ 1.492.221	0,3877	0,0182	$ 81.945.792
Dobutamina	Precio mín. dobutamina: $77.662	SISMED	$ 507.929		0,3695		
Levosimendán			$ 2.271.932	$ 1.764.003	0,3877	0,0182	$ 96.870.783
Dobutamina	Precio máx. dobutamina: $171.303	SISMED	$ 601.570		0,3695		
Levosimendán			$ 2.271.932	$ 1.670.362	0,3877	0,0182	$ 91.728.459
Dobutamina	Dosis mín. dobutamina (5 mcg/kg/min por 3 días): $47.539	SISMED	$ 477.806		0,3695		
Levosimendán			$ 2.271.932	$ 1.794.126	0,3877	0,0182	$ 98.524.997
Dobutamina	Dosis máx. dobutamina (10 mcg/kg/min por 5 días): $158.464	SISMED	$ 588.731		0,3695		
Levosimendán			$ 2.271.932	$ 1.683.201	0,3877	0,0182	$ 92.433.517

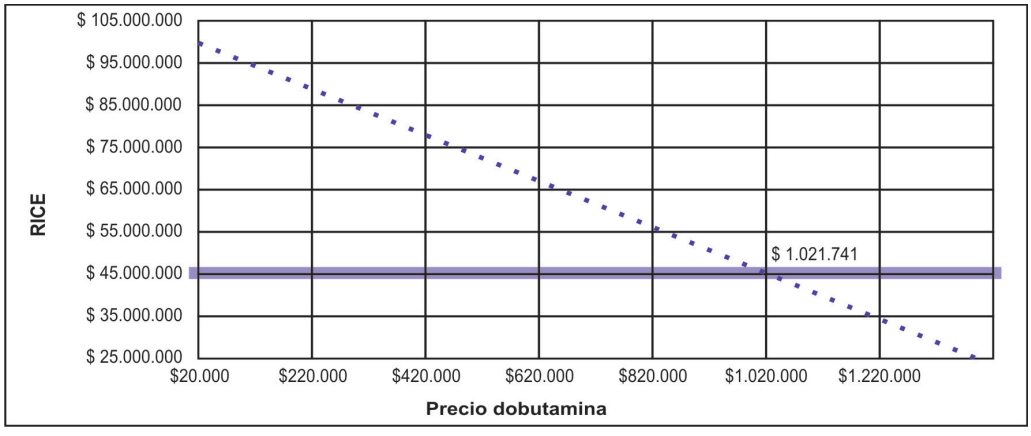
A pesar de los resultados anteriores, se consideró importante realizar un análisis de umbral sobre el precio de levosimendán y de la dobutamina con el fin de aportar evidencia para efectos de toma de decisiones regulatorias sobre el precio de estos medicamentos, y más aún, considerando que el precio de uno de ellos ya se encuentra regulado. En la figura 13 se observa como levosimendán sería costo efectivo si su precio es igual o menor a $827.703 por ampolla, el cual es un precio menor al mínimo reportado por el SISMED (que corresponde a una RICE de $68.795.773) y e incluso al regulado por la circular 02 de 2015, el cual estable su precio máximo en $1.500.000, y que corresponde a una RICE de $139.556.449.

Figura 13. Análisis de sensibilidad sobre la precio de levosimendán



De otro lado, y como se observa en la figura 14, la dobutamina dejaría de ser costo efectivo si su precio es igual o mayor a $1.021.741 por ampolla. Este valor es mayor que el precio máximo ponderado calculado a partir de la información de SISMED igual a $171.303; e incluso es mayor al precio máximo de la presentación más costosa igual a $907.200. Es poco probable que dobutamina alcance dichos valores ya que existe relativa competencia en el mercado, y para que dejara de ser costo efectiva su precio debería incrementarse en un 496% respecto al precio máximo ponderado calculado a partir del SISMED, y en un 13% con respecto al precio máximo de la presentación más costosa.

Figura 14. Análisis de sensibilidad sobre la precio de la dobutamina



En un último análisis de sensibilidad que se realizó modificando el desenlace empleado, es decir, cambiando los AVG por los AVAC, se encontró que los resultados no cambian. Con las ponderaciones de utilidad en los casos de hospitalización por FC reportadas por Sullivan (32), Conquitt (33) y Neyt (35) el resultado es el mismo, levosimendán no es costo efectivo a 6 meses pues la RICE como se muestra en la tabla 31.

Tabla 31. Análisis de sensibilidad para las ponderaciones de utilidad

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Efectividad	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE
Dobutamina	Utilidad hospitalización pacientes con FC congestiva: 0,65	Sullivan (2005)	$ 1.336.489	0,4900			
Levosimendán			$ 3.082.192	0,5100	$ 1.745.703	0,0200	$ 103.645.259
Dobutamina	Utilidad hospitalización pacientes con FC: 0,57	Colquitt (2014)	$ 1.336.489	0,4300			
Levosimendán			$ 3.082.192	0,4500	$ 1.745.703	0,0100	$ 118.191.962
Dobutamina	Utilidad hospitalización pacientes con FC: 0,46	Neyt (2011)	$ 1.336.489	0,3500			
Levosimendán			$ 3.082.192	0,3600	$ 1.745.703	0,0100	$ 146.455.257

Finalmente, los resultados de las 10.000 simulaciones de Monte Carlo llevadas a cabo para realizar el análisis probabilístico se presentan en el gráfico de dispersión de la figura 15. En este se evidencia que existe poca claridad respecto a las diferencias de efectividad de las dos alternativas, y deja claro el amplio diferencial en términos de costos.

La curva de aceptabilidad presentada en la figura 16 representa la incertidumbre conjunta asociada a la decisión en el caso base. En esta se puede observar que para una disposición a pagar de 3 veces el PIB per cápita ($45.026.378), la probabilidad de que la dobutamina sea costo efectiva es del 95,8%, mientras que la probabilidad del levosimendán es de solo el 4,2%. La decisión cambia ante un umbral de $93.450.000, es decir, que a partir de dicho valor, levosimendán se convertiría en costo efectivo.

Figura 15. Gráfic

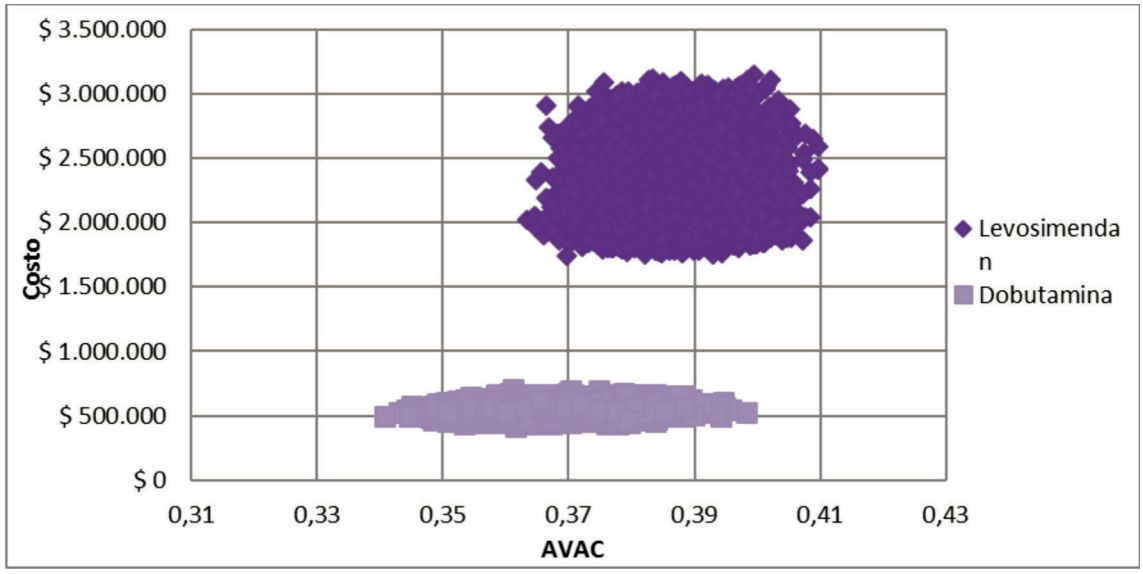
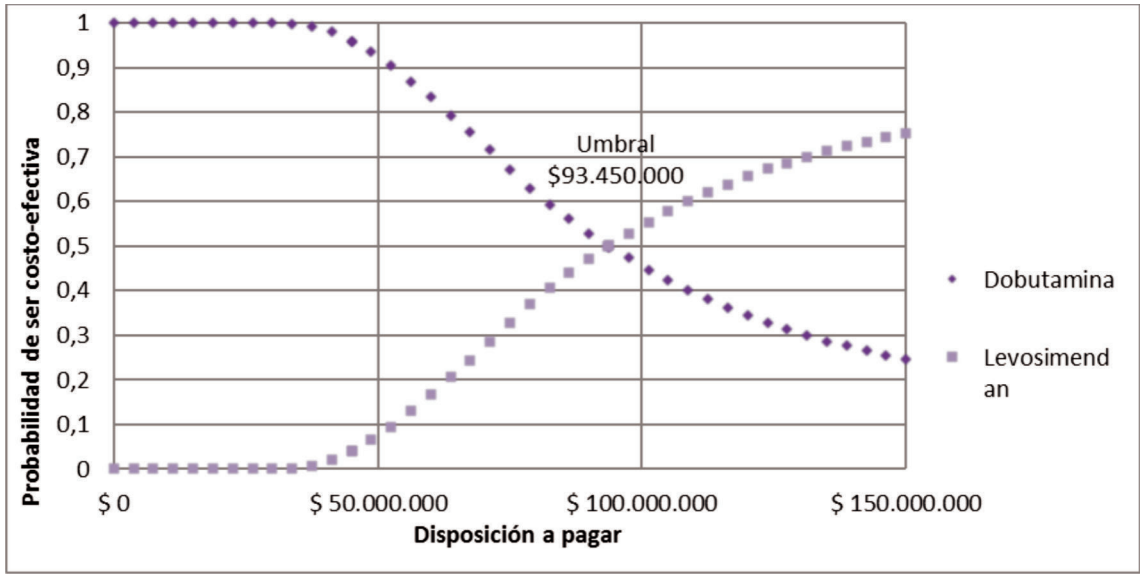


Figura 16. Curva de aceptabilidad



Conclusiones

El uso de levosimendán como terapia de soporte inotrópico no es una estrategia costo efectiva a 6 meses para pacientes con FCA, lo que implica que dobutamina es la alternativa que ofrece una mejor relación entre costos y beneficios.

Los resultados son sensibles al cambio en la efectividad de levosimendán, específicamente al cambio en el RR del levosimendán respecto a la dobutaminaa. Como es de esperarse, en el escenario pesimista para levosimendán resulta dominada, mientras que en el escenario optimista se torna costo efectiva. Cuando se emplean los datos de efectividad solamente del SURVIVE, levosimendán no sería costo efectiva, pero si se trabaja solamente con el RR reportado en el estudio LIDO, sí lo sería. Lo anterior permite concluir que la mayor fuente de incertidumbre se presenta en la información de efectividad, y que cuando el RR es menor o igual a 0,7012 levosimendán sería costo-efectivo.

En los análisis de sensibilidad univariados en los cuales se introducen cambios en la probabilidad de ocurrencia de los efectos adversos, en los costos asociados a dichos efectos, y en los precios de los inotrópicos no se evidencian grandes cambios en términos de los resultados obtenidos. Levosimendán no sería costo efectivo.

Pese a lo anterior el análisis de umbral aporta importantes elementos que pueden contribuir a orientar las políticas regulatorias en materia de precios en el país. Para que levosimendán sea costo efectivo su precio del levosimendán debe ubicarse en niveles inferiores a $827.703 por ampolla, es decir, debe disminuir en $559.041 con respecto al precio promedio del caso base. Vale la pena señalar que este precio es menor al regulado por la circular 02 de 2015 del Ministerio de Salud y Protección Social y al mínimo encontrado en el SISMED.

Dobutamina continúa siendo costo efectiva ante cambios en su precio, o en sus dosis mínimas y máximas posibles. Para que la dobutamina deje de ser costo efectiva su precio debe presentar un incremento cercano al 496% respecto al precio máximo ponderado calculado a partir del SISMED, y uno de 13% con respecto al precio máximo de la presentación más costosa reportada.

En el análisis de sensibilidad en donde se incorporan ponderaciones de utilidad, es decir, modificando el desenlace de AVG a AVAC, los resultados se mantienen iguales. La utilización de ponderaciones de utilidad calculadas para otros contextos de salud y poblaciones con diferentes características clínicas se considera una limitación, por lo que no fueron utilizadas en el caso base.

La decisión no parece depender en gran medida de lo que el tomador de decisiones asuma como umbral, pues los resultados del caso base no son sensibles a su elección: solo aumentos grandes en la disposición a pagar de cerca de $48.500.000 podrían hacer que la probabilidad de que levosimendán sea costo efectivo sea mayor a la de dobutamina. Considerando tres veces el PIB per cápita puede decirse que la probabilidad de que la dobutamina sea costo efectiva es del 95,8%, mientras que la de levosimendán es de solo el 4,2%.

Este trabajo aporta importantes elementos no antes abordados en la literatura publicada para el caso colombiano, y más aún para los países en desarrollo, pues mientras las evaluaciones económicas para este tipo de medicamentos identificadas para los países desarrollados son 3, en el caso de los países en desarrollo no hay disponible ninguna. Este trabajo también enfrenta algunas limitaciones.

Es importante enfatizar en que esta GPC no recomendó el uso de ningún inotrópico para pacientes con FCA en general, por lo que los resultados de esta evaluación económica se deben analizar en los pacientes que por sus características clínicas requieran un soporte inotrópico. Esta población fue definida en la pregunta clínica como pacientes con falla cardiaca descompensada y signos de hipoperfusión, hipotensión, acidosis metabólica o choque y con causas potencialmente reversibles de la descompensación. Al usar la información de los ensayos para evaluar las intervenciones en una población que en estricto sentido diferente (la recomendada por el GDG en la pregunta clínica), implica que se está usando evidencia indirecta, lo cual puede representar una limitación importante.

En relación con los datos de efectividad se debe mencionar que todos los estudios tienen un seguimiento de corto plazo, por lo que no fue posible modelar el largo plazo. Aunque debe decirse que esta no es una limitación sería, pues la administración de inotrópicos se realiza para que los pacientes se sobrepongan a los episodios agudos de la falla cardiaca, es decir que no se trata de medicamentos que se administran por un tiempo prologado, además de que es difícil sostener que sus efectos se extienden por un largo tiempo.

La falta de evidencia sobre la duración de la estancia hospitalaria y otras variables clínicas implicó la imposibilidad de incluir efectos adicionales en el modelo más allá de la mortalidad. La falta de estimaciones de ponderaciones de utilidad para el medio colombiano también se perfila como una limitación importante, en la medida en que los resultados del caso base corresponden a un análisis de costo efectividad, usando como desenlace los AVG. La estimación de valores de utilidad válidos para el medio local, es un trabajo de investigación que podría permitir realizar un análisis de costo utilidad con una gran robustez, pues los AVAC construidos corresponderían a la población colombiana.

En el caso de los costos, para los medicamentos del sistema renina angiotensina aldosterona, por ejemplo, se emplea en el caso base el promedio ponderado que incluye a los ARA II y también a los IECAS, sin embargo los primeros solo están indicados en los pacientes que no toleran los primeros. Dado que no hay información que permita establecer la proporción de los pacientes que usan de uno u otro grupo de medicamentos con el fin de establecer un caso base más acorde con la realidad colombiana, ni tampoco es posible saber si efectivamente todos los que usan un ARA II lo hacen por la no tolerancia del IECA, o simplemente les fue recetado desde el inicio del tratamiento farmacológico, el GDG consideró que la mejor forma de presentar este costo era teniendo en cuenta ambos grupos de medicamentos.

Referencias

1. Bui A, Horwich T, Fonarow G. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011; 8(1): 30–41.

2. CARDIORENTIS. Heart failure factsheet. http://www.cardiorentis.com/de-wAssets/docs/ressouces/car.ren_ahf_factsheet_2014_03_06.pdf

3. McMurray J, Stewart S. The burden of heart failure. Eur Heart J Supplements. 2002; 4 (Suppl D):D50-D58 - http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/4/suppl_D/D50.full.pdf

4. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001; 3(3):283-91.

5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics. Circulation. 2009; 119:21–181.

6. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail. 2002; 4(3): 361-371.

7. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al; ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:384–416.

8. Petersen JW, Felker GM. Inotropes in the management of acute heart failure. Crit Care Med. 2008 Jan;36(1 Suppl):S106–11.

9. Ruiz-Laiglesia FJ, Camafort-Babkowski M. [Vasoactive and inotropic drugs in acute heart failure]. Med Clin (Barc) [Internet]. Elsevier; 2014 Mar [cited 2014 Jul 5];142 Suppl (Supl 1):49–54.

10. Francis GS, Bartos JA, Adatya S. Inotropes. J Am Coll Cardiol. 2014 May;63(20):2069–78.

11. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta análisis - Elsevier. Medicina Clínica. 2010;135:507-11.

12. Fedele F, D'Ambrosi A, Bruno N, Caira C, Brasolin B, Mancone M. Cost-effectiveness of levosimendan in patients with acute heart failure. J Cardiovasc Pharmacol. 2011 Oct;58(4):363-6. doi: 10.1097/FJC.0b013e318224e0a2.

13. Lucioni C, D'Ambrosi A, Mazzi S, Pollesello P, Apajasalo M, Fedele F. Economic evaluation of levosimendan versus dobutamine for the treatment of acute heart failure in Italy. Adv Ther. 2012 Dec;29(12):1037-50. doi: 10.1007/s12325-012-0070-4. Epub 2012 Dec 6.

14. Mayen E, Cortina D, Gómez C. Evaluación económica del uso de levosimendan en pacientes con falla cardiaca aguda en México. Rev Mex Card. 2011 Abr;22(2):91-95.

15. Cleland JG, Takala A, Apajasalo M, Zethraeus N, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. Eur J Heart Fail. 2003 Jan;5(1):101-8.

16. De Lissovoy G, Fraeman K, Salon J, Chay Woodward T, Sterz R. The costs of treating acute heart failure: an economic analysis of the SURVIVE trial. J Med Econ. 2008;11(3):415-29. doi: 10.3111/13696990802291679.

17. De Lissovoy G, Fraeman K, Teerlink JR, Mullahy J, Salon J, Sterz R, et al. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. Eur J Health Econ. 2010 Apr;11(2):185-93. doi: 10.1007/s10198-009-0165-2. Epub 2009 Jul 7.

18. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet [Internet]. 2002 Jul 20;360(9328):196–202.

19. The CONSENSUS Investigators, Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S. Long term survival in severe heart failure patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. Eur Heart J 1999;20:136 –9.

20. Mebazaa A, Nieminen M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. JAMA J [Internet]. 2007;297(17):1883–91.

21. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. JACC Heart Fail [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Sep 7];1(2):103–11.

22. Folláth F, Hinkka S, Jäger D, Just H, Mitrovic V, Papp JG, et al. Dose-ranging and safety with intravenous levosimendan in low-output heart failure: experience in three pilot studies and outline of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) trial. Am J Cardiol. 1999 Jun;83(12):21–5.

23. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000 Nov;36(6):1903–12

24. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. Am J Cardiol. 2006 Jul;98(1):102–6.

25. Duygu H, Nalbantgil S, Ozerkan F, Zoghi M, Akilli A, Erturk U, et al. Effects of levosimendan on left atrial functions in patients with ischemic heart failure. Clin Cardiol. 2008 Dec;31(12):607–13.

26. Duygu H, Turk U, Ozdogan O, Akyuz S, Kirilmaz B, Alioglu E, et al. Levosimendan versus dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. Cardiovasc Ther. 2008 Jan;26(3):182–8.

27. Samimi-Fard S, García-González MJ, Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. Int J Cardiol. 2008 Jul;127(2):284–7.

28. Bergh C-H, Andersson B, Dahlström U, Forfang K, Kivikko M, Sarapohja T, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. Eur J Heart Fail. 2010 Apr;12(4):404–10.

29. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, Kouris N, Grassos H, Karidis K, et al. 273 Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamin or placebo in chronic low output decompensated heart failure. CAlcium sensitizer or Inotrope or NOne in low output heart failure (CASINO) study. Eur J Hear Fail Suppl. 2004 Mar;3(S1):66.

30. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. Eur J Heart Fail [Internet]. 2004 Jun [cited 2014 Sep 7];6(4):501–8.

31. Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):781-98.

32. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. Med Care 2005; 43: 736-49

33. Colquitt JL, Mendes D, Clegg AJ, Harris P, Cooper K, Picot J, Bryant J. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2014;18(56):1-560.

34. Neyt M, Stroobant S, Obyn C, Camberlin C, Devriese S, De Laet C, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronisation therapy for patients with moderate-to-severe heart failure: a lifetime Markov model. MJ Open 2011;1:e000276 doi:10.1136/bmjopen-2011-000276.

35. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Massie BM, et al. Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure. 2002;287(12):1541–7.

36. Tamayo D, Rodríguez V, Rojas M, Rincón M, Franco C, Ibarra M, Dennis R. Costos ambulatorios y hospitalarios de la falla cardiaca en dos hospitales de Bogotá. Acta Med Colomb Vol. 38 Nº 4. 2013.

37. Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. CHE Research paper. 2010; (54).

38. Shillcutt SD, Walker DG, Goodman CA, Mills AJ.Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules. Pharmacoeconomics. 2009; 27(11): 903-17.

39. Organización Mundial de la Salud. Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development. Report for the Commission on macroeconomics and health. Geneva: World Health Organization. 2001.

3. Evaluación económica de la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización cardiaca comparado con la terapia estándar en pacientes con falla cardíaca en estadio funcional NYHA I-II

Resumen

Objetivo: determinar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo efectividad del uso de la TRC comparación con la TE (que se compone de la implantación de un CDI más TFO), para evitar la muerte y la progresión de la enfermedad en pacientes con FC como resultado de una DSVI, en ritmo sinusal, estadio funcional NYHA I-II con QRS mayor a 120ms, FE menor al 35%, disincronía cardíaca a pesar del manejo con TFO, y que enfrentan riesgo de muerte súbita.

Metodología: se desarrolló un modelo de Markov que incluía costos, efectividad, calidad de vida y supervivencia, para estimar la costo efectividad incremental de la TRC comparado con la TE, en un horizonte de base de 10 años. Las probabilidades de transición se extrajeron de los estudios identificados en la revisión sistemática desarrollada por el GDG para las preguntas clínicas. La valoración de los recursos se realizó mediante consultas a los fabricantes del dispositivo que lo ofrecen en el mercado colombiano, el manual tarifario ISS 2001 y la base de datos del SISMED 2013. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y determinísticos.

Resultados: en el caso base, considerando un horizonte temporal de 10 años, la TRC+TE en comparación con la TE reporta unos costos y una efectividad adicional de $29.181.304 y 0,5734 AVAC, respectivamente, con una RICE de $50.895.342 por AVAC. Tomando como referencia un umbral de tres veces el PIB per cápita del año 2013 ($45.026.378), podría decirse que la TRC+TE no es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano. Este resultado se mantiene al modificar las ponderaciones de utilidad asociadas a los diversos estados de salud, y al incluir complicaciones como neumotórax. No obstante el resultado es sensible a cambios en el horizonte temporal, el tiempo de reemplazo del dispositivo, las tasas de descuento, la probabilidad de muerte por todas las causas, la probabilidad de hospitalización y al precio de los dispositivos. Considerando una disposición a pagar de tres veces el PIB per cápita, la probabilidad de que la TRC+TE sea costo efectiva es del 48,35%.

Conclusiones: La TRC+TE no es una alternativa costo efectiva para el caso colombiano en pacientes con FC como resultado de una DSVI, en ritmo sinusal, estadio funcional NYHA I-II con QRS mayor a 120ms, FE menor al 35%, disincronía cardíaca a pesar del manejo con TFO, y que enfrentan riesgo de muerte súbita. Debido a la gran incertidumbre existente en algunas variables, la toma de decisiones basada en los resultados de costo efectividad debe ser examinada a la luz de los análisis de sensibilidad realizados.

Introducción

La falla cardiaca (FC) es una condición que representa un importante problema médico, social y económico. Aunque la información epidemiológica es escasa en la mayoría de los países en desarrollo, se estima que la prevalencia de la enfermedad en población adulta se ubica entre el 2% y 3% (1) y tiende a aumentar con la edad. Alrededor del 23 millones de personas en el mundo padecen esta condición, y solo en 2009 se registraron 4,3 millones de hospitalizaciones en Estados Unidos por esta causa (2) A largo plazo el pronóstico de la enfermedad es peor que el asociado a la mayoría de los cánceres, con una mortalidad del 50% a los cinco años y del 70% a los diez (3).

La FC también se asocia con una alta carga financiera, consumiendo alrededor del 2% del gasto total en salud en países desarrollados (4). Sólo en 2003 el costo de atención de esta patología fue de 25 billones de dólares para el sistema de salud estadounidense (5) de 716 millones de libras para el servicio nacional de salud del Reino Unido en 2002 (6).

En Colombia no existen estadísticas que permitan dilucidar el problema de salud pública generado por la FC en la población. Sin embargo en un estudio sobre la descripción clínica y epidemiológica de los pacientes con FC que acuden al servicio de urgencias en la ciudad de Medellín (7), se observa que la media de edad de los pacientes atendidos fue de 62 años, en su mayoría con clasificación funcional NYHA II-III, 26,4% y 57,5% respectivamente, lo cual concuerda con las cifras internacionales.

Aunque la terapia estándar compuesta por una terapia farmacológica óptima y en la mayoría de los casos, la implantación de un cardiodesfibrilador implantable (CDI), es recomendada para el manejo de los pacientes en estadio funcional NYHA I-II, este tratamiento no siempre logra prevenir la mortalidad y progreso de la enfermedad. Varias estrategias se han planteado con el fin de mejorar la mortalidad y morbilidad de los pacientes, entre las cuales se encuentra la Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC), con o sin CDI.

A pesar de que la evidencia clínica de la TRC para estadios funcionales NYHA I-II no es tan amplia como para los NYHA III-IV, igualmente ha mostrado una reducción significativa en la mortalidad y hospitalización de los pacientes, comparado con la terapia estándar (TE), que incluye la terapia farmacológica óptima (TFO) y, en muchos casos, la implantación de un CDI (8-9). De igual manera, las evaluaciones económicas halladas en la literatura no son muy amplias en este grupo de pacientes, y aunque el impacto es más notorio en las clases funcionales más avanzadas, para este subgrupo los resultados en términos de costo efectividad también son positivos.

Aunque en Colombia es cada vez es más frecuente la implementación de esta terapia en pacientes con FC, actualmente no existen estudios económicos para determinar su costo efectividad en el ámbito local, por tal motivo resulta imperativo para el sistema de salud colombiano determinar, bajo la luz de la evidencia, si esta intervención es costo efectivas, y de serlo, cuál sería el segmento de la población que más beneficios presentaría.

Debido a lo anterior se realiza la evaluación económica, correspondiente a la siguiente pregunta:

- ¿Es costo efectivo la implantación de un dispositivo de resincronización cardiaco, comparado con la terapia estándar en pacientes con FC en estadio funcional NYHA I-II, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano?

Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) realizó el proceso de priorización de las preguntas clínicas para identificar las que tuvieran una mayor pertinencia económica. Para esto se calificó cada pregunta clínica en alta, media o baja prioridad, siguiendo los criterios estipulados en el paso 1-E de la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas[7]. La priorización se realizó de forma

7 Los pasos que se mencionan a continuación siguen los lineamientos del borrador de la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas con fecha del 15 de mayo de 2013 y disponible en: http://www.fsfb.org.co/sites/default/files/Gu%C3%ADa%20

paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Posteriormente, el GDG y el ente gestor e interventor del proyecto, en una reunión formal, discutieron y validaron el proceso de priorización llevado a cabo (Anexo 9. Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluaciones económicas). Como resultado del proceso de validación con el GDG y el ente gestor se tomó la decisión de realizar la evaluación económica de novo, para evaluar la costo efectividad de la terapia de resincronización cardiaca vs tratamiento médico estándar para disminuir la mortalidad y el deterioro del estado funcional en pacientes en estado funcional NYHA I-II (pregunta 27).

Esta pregunta fue priorizada como de alta importancia por el impacto que podrían representar al sistema de salud colombiano, pues es una estrategia de alto costo sobre la cual existe incertidumbre sobre su efectividad, además de la variabilidad presente en la práctica médica habitual.

Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes

Metodología

Para realizar la revisión sistemática de la literatura en evaluación económica se siguieron los lineamientos que se exponen en el paso 3-E de la guía metodológica. La revisión se realizó en las preguntas que fueron calificadas con alta prioridad en el proceso de priorización.

Para llevar a cabo la revisión sistemática se consultó la base Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, la cual incluye las bases de datos Health Technology Assessment Database y NHS Economic Evaluation Database, además de recopilar información especializada en evaluación económica y reportes de evaluaciones de tecnologías de diferentes bases de datos como The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, PSYCINFO, CINAHL y otras. Además, contiene resúmenes de 52 miembros de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment y otras 20 organizaciones de evaluaciones de tecnología en salud alrededor del mundo.

Adicional a la búsqueda en el CRD, se consultó en MEDLINE, EMBASE, PubMed, el portal de evidencias de la biblioteca virtual en salud de la Organización Panamericana de la Salud, Scielo e ISI Web of Science. La búsqueda en MEDLINE y EMBASE se restringió a trabajos publicados a partir del 2012, con el fin de capturar trabajos que aún no hubieran sido incluidos en el CRD, y en el portal de evidencias se filtró la información para las bases de datos relacionadas con evaluaciones económicas. Con esto se buscó reducir al máximo la posibilidad de omitir algún trabajo relevante para las preguntas planteadas.

Una vez definidas las bases de datos se estructuró un protocolo de búsqueda para cada una de ellas basándose en las preguntas clínicas estructuradas en el formato PECOT, e identificando los términos de referencia que sirvieron para las búsquedas clínicas. Cada protocolo se construyó de acuerdo con las características de sus motores de búsqueda, utilizando operadores booleanos, términos MesH y libres truncados referidos a la población y a las características de las intervenciones. Se incluyeron términos relacionados con evaluaciones económicas en las bases de datos no especializadas en el tema. Los protocolos de búsqueda se presentan en el Anexo 9. Apéndice 3.1 Protocolo de búsqueda

Econ%C3%B3mica%20revisi%C3%B3n%20v11-Mayo15-2013.pdf.

para cada base de datos consultada.

Se eligieron los siguientes criterios de inclusión:

- Que el estudio fuera una evaluación económica completa; es decir, que comparara tanto costos como beneficios en salud de dos o más alternativas en salud.
- Que considerara la población de la pregunta: Pacientes con FC en estadio funcional NYHA I-II con QRS>120 ms y fracción de eyección (FE) < 35%.
- Que abordara alguna de las alternativas de comparación de la pregunta clínica: TRC comparado con la TFO. Se excluyeron artículos que abordaran la comparación TRC+TE y CDI, debido a que no eran el interés específico de la pregunta clínica.

No se consideró necesario realizar filtros adicionales por fecha de publicación, idioma o calidad de las fuentes de información utilizadas. Trabajos que no cumplieran los tres criterios anteriores fueron excluidos. El proceso de selección de los estudios se presenta mediante un flujograma propuesto por el grupo PRISMA (10).

La selección de los estudios identificados fue realizada por dos investigadores de manera independiente, y las diferencias se solucionaron a través de consenso.

Resultados

En total, las búsquedas arrojaron 1.011 artículos, de los cuales se encontraron 374 duplicados, por lo que solo se revisaron el título y resumen de 637 textos, de los cuales se excluyeron 620 que no se refirieran a la población de las preguntas o a alguna de las alternativas de comparación contempladas. Adicionalmente, también se eliminaron artículos que no eran evaluaciones económicas, a pesar de incluir el término costo efectividad en el resumen. Se incluyeron para la lectura en texto completo 17 referencias, de las cuales 13 no cumplieron los criterios de inclusión al no corresponder a la población de interés. Por tanto solo se incluyeron 3 artículos en las síntesis de la evidencia (11-13). El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 17 la síntesis de la evidencia en el Anexo 9. Apéndice 3.2 Síntesis y evaluación de la evidencia de evaluaciones económicas existentes en la literatura, 3.3. Lista de chequeo del British Medical Journal y 3.4. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos.

En general, la calidad metodológica de los estudios puede calificarse como buena. La mayoría de ellos no permite evaluar con certeza el ítem referido a la inclusión, medición y valoración de costos relevantes. La gran fortaleza de los trabajos radica en la utilización de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como desenlace final para la evaluación. Todos los artículos tomaron como fuente de efectividad los resultados reportados en un único ensayo clínico aleatorizado (ECA), los más utilizados fueron REVERSE y MADIT-CRT. En estos casos lo habitual era no utilizar un modelo de decisión para estimar la costo efectividad de la intervención porque la información de costos se obtiene de los mismos pacientes que participan en los ensayos.

De los estudios analizados solo el de Poggio (13) fue realizado en Latinoamérica, éste evalúa la TRC+TFO vs TFO en pacientes con FC en estadio funcional NYHA I-II, desde la perspectiva del tercer pagador argentino. Para el análisis modelan el corto plazo mediante un árbol de decisiones y el largo plazo mediante procesos de Markov. Como fuentes de efectividad toman los ensayos clínicos MADIT-

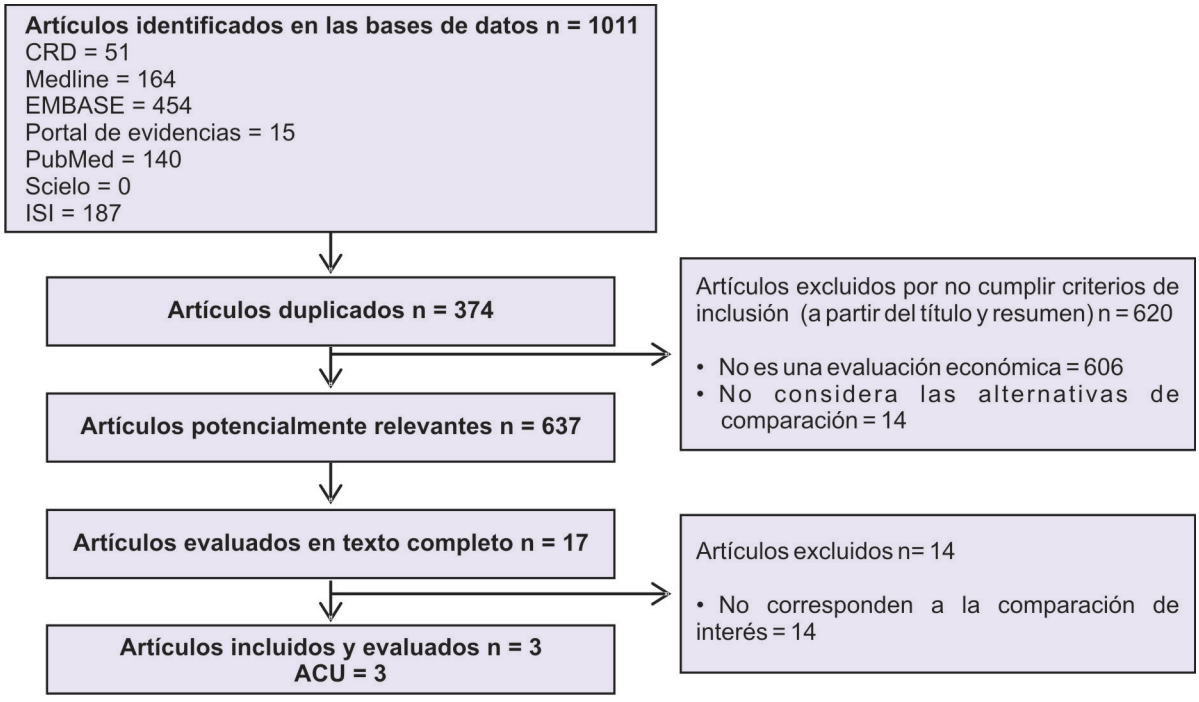
CRT, REVERSE Y RAFT, y como desenlace evaluados los años de vida ganados con la intervención y los AVAC asociados a la misma. En el caso base la RICE fue de USD$38.005/AVG y USD$34.185/AVAC, lo cual convierte la TRC en una estrategia costo efectiva, teniendo en cuenta el umbral establecido por la OMS para los países en desarrollo. El análisis es sensible a la tasa de descuento, la reducción relativa de la mortalidad con la TRC, al costo de reemplazo de la batería, la probabilidad de infección del dispositivo en el largo plazo, la mortalidad por FC y el valor de la utilidad para la hospitalización.

Cabe destacar que aunque la comparación que hace Poggio (13) es TRC-TFO vs TFO, un alto porcentaje de los pacientes en ambos brazos tienen implantado un CDI, lo cual no es tenido en cuenta a la hora de hacer la medición y valoración de los costos ni en el impacto en la evaluación de los desenlaces, lo cual representa un sesgo potencial.

En los otros dos estudios, Almenar (11) y Linde (32), comparan TRC vs TFO teniendo como principal fuente de efectividad el REVERSE. En ambos casos, la TRC resultó ser costo efectiva para pacientes en estadio funcional NYHA I-II con una RICE de €21,500/AVAC y €14.278/AVAC respectivamente. Estos estudios tienen la misma limitación del estudio de Poggio (13) pues en ambos brazos existen pacientes con CDI que no son tenidos en cuenta como tal y que su pronóstico puede ser sustancialmente diferente a aquellos que efectivamente solo están siendo tratados con resincronización o TFO.

En conclusión, los resultados de los estudios identificados en esta revisión indican que la TRC ha demostrado ser costo efectiva cuando se la compara con la TFO, sin embargo, existe riesgo de sesgo en la elección de la población objetivo, pues los pacientes en todos los estudios además de ser sometidos a TRC o a TFO también reciben tratamiento con CDI, es decir que la comparación ideal en estos casos ha de ser TRC+TE-TFO vs CDI-TFO, como se plantea en el presente estudio. Ninguno de los estudios identificados en la revisión de la literatura son directamente aplicables al caso colombiano y por lo tanto se justifica realizar una evaluación económica de novo.

Figura 17. Flujograma del proceso de selección de los estudios



Metodología del estudio económico

La metodología del presente estudio económico se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la literatura y la guía metodológica en su componente económico. En dicha guía se especifican los elementos que permiten enmarcar la evaluación económica en un contexto de salud y población especifica.

Población objetivo: Pacientes con FC en ritmo sinusal, en estadio funcional NYHA I-II con QRS>120ms y FE <35%. Vale la pena aclarar que el contexto para el que se realiza esta evaluación incluye a los pacientes en FC como resultado de una disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI), disincronía cardíaca y riesgo de muerte súbita a pesar del manejo con TFO, pues se considera que son los pacientes que se podrían beneficiar de la TRC (14). Los pacientes con estas características tienen indicado la implantación de un CDI según las principales guías para el manejo de la FC. Alternativas de comparación: Debido a la disponibilidad de la evidencia clínica, descrita más adelante, se consideraron dos opciones de manejo:

- Terapia estándar (TE): incluye la implantación de un CDI junto a TFO con tres tipos de medicamentos básicos (IECA o ARA II, beta bloqueadores y diuréticos), la revisión por especialistas y algunos exámenes de laboratorio y ayudas diagnósticas periódicas.
- TRC+TE: incluye la implantación de un dispositivo de cardioresincronización cardiaca (TRC+TE) que combina la TRC con el uso del CDI. Además los pacientes deben continuar con manejo médico óptimo, por lo que esta opción también incluye TFO.

Perspectiva: Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica, se asumió la perspectiva del sistema de salud colombiano, en donde se tuvieron en cuenta únicamente los costos médicos directos

asociados al uso de las alternativas consideradas. Al abordar esta perspectiva, se asume que esta investigación está circunscrita al contexto del sistema de salud nacional.

Horizonte temporal: Para el caso base se asumió un horizonte temporal de 10 años, debido al alto pronóstico de mortalidad de la población abordada. En el análisis de sensibilidad se estimaron los resultados para uno, cinco y veinte años, además de incluir el horizonte vital de la cohorte de pacientes analizada.

Tasa de descuento: Siguiendo la recomendación de la guía metodológica se usó en el caso base una tasa de descuento para costos del 3% y de 3,5% para beneficios. En los análisis de sensibilidad se emplean tasas del 0% y 5% para los costos y de 0% a 6% para los beneficios.

Desenlace en salud elegido: se decidió usar como desenlace los años de vida ajustados por calidad (AVAC), pues se trata de un desenlace final centrado en los pacientes que combina los años de vida ganados con la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud para pacientes con FC.

Tipo de evaluación económica: Análisis de costo utilidad basado en un árbol de decisiones y en un modelo de Markov que relaciona costos de atención y principales desenlaces en salud.

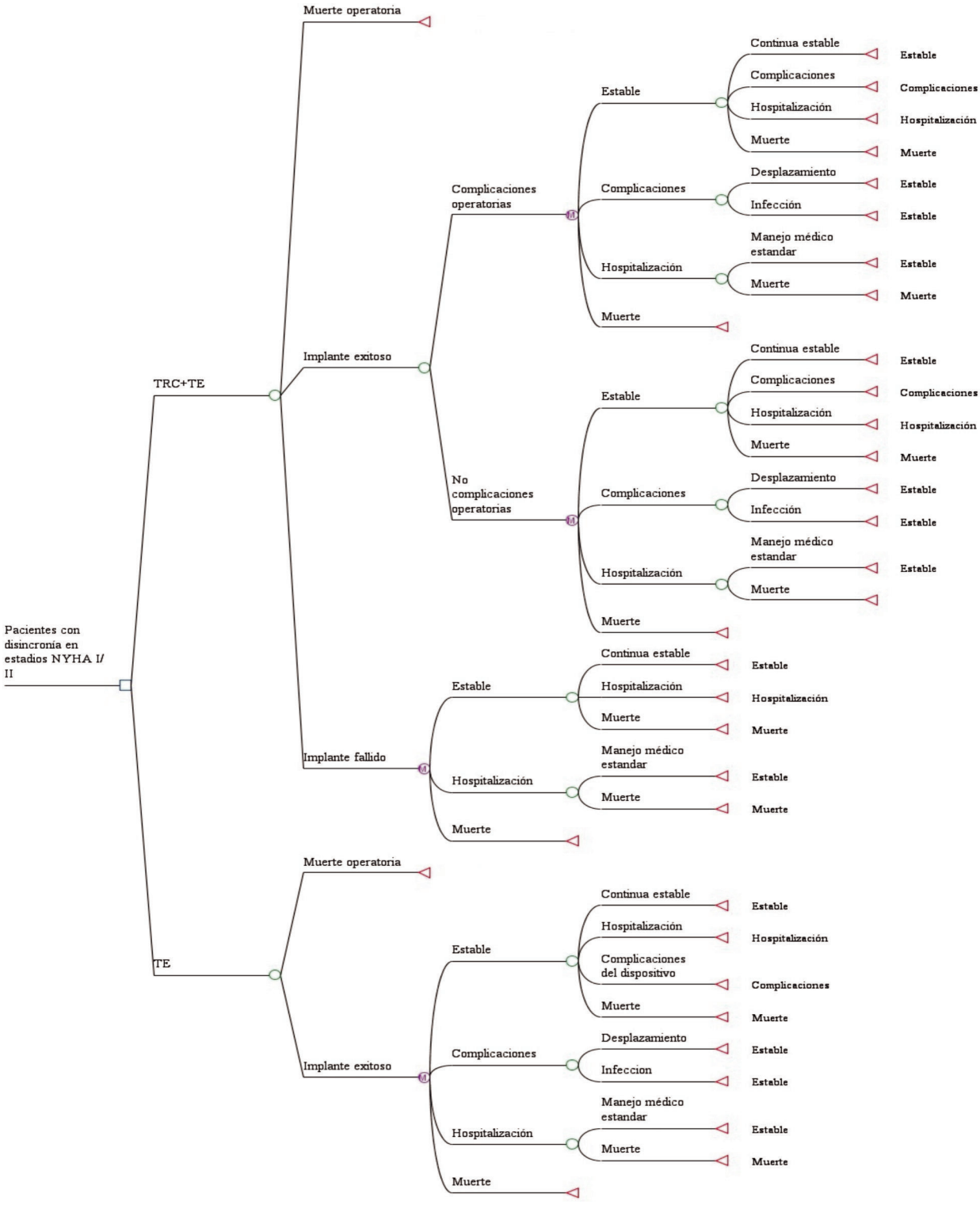
Modelos de decisiones: Se construyó un árbol de decisiones que en el corto plazo simula los desenlaces asociados con la fase de implantación quirúrgica del TRC y un modelo de Markov con ciclos anuales para simular sus efectos a largo plazo. Debido a la longitud del ciclo, no se consideró necesario aplicar correcciones de mitad de ciclo. La edad inicial de la cohorte simulada fue de 60 años.

En el modelo presentado en la figura 18, el cuadrado representa el nodo de decisión inicial: a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos de manera probabilística. El circulo con la letra M en el medio indica el inicio del modelo de Markov, en donde los eventos a su derecha son los estados de Markov. Por último, los triángulos indican el final de los eventos y el nombre delante de ellos indica el estado en el que los pacientes entran en el siguiente ciclo. Este modelo permite combinar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las intervenciones obtenidas de la literatura y los costos de cada una de las alternativas.

En el modelo se muestra como los pacientes que son sometidos a la TRC+TE pueden experimentar muerte operatoria[8], tener un implante fallido o un implante exitoso. En los dos casos anteriores los pacientes pueden presentar complicaciones peri operatorias relacionadas con el procedimiento de implante del dispositivo o no presentar ningún tipo de inconveniente, e ingresar a uno de los estadios que conforman el modelo de Markov: pueden continuar estables, pueden presentar complicaciones de largo plazo relacionadas con el TRC+TE, pueden requerir hospitalización o morir a causa de la FC. La infección y el desplazamiento del dispositivo, por ser las más representativas y con mayor impacto en los costos, fueron las complicaciones relacionadas con el TRC+TE incluidas en el modelo. Para la TE se consideran los mismos desenlaces, pero excluyendo la muerte operatoria y las complicaciones peri-operatorias. Estas últimas no fueron consideradas en la rama de TE considerando que no tienen un impacto significativo en los costos, y por lo tanto en los resultados.

8 La muerte operatoria se define como la muerte que ocurre durante los primeros 30 días posterior al procedimiento quirúrgico.

Figura 18. Modelo de decisiones para la evaluación económica de la TRC+TE vs TE



Información sobre efectividad: La información sobre probabilidades de transición entre estados de Markov se extrajo de la revisión sistemática realizada por el GDG para las preguntas clínicas asociadas a las alternativas de tratamiento consideradas. Las estrategias de búsqueda, los criterios de selección de los artículos para construir el cuerpo de la evidencia y la evaluación de la calidad de los trabajos incluidos se presentan en el análisis que apoya la recomendación clínica. Se supuso que ninguno de los pacientes de la cohorte simulada, iniciaba en los estados de muerte, hospitalización o complicaciones del dispositivo, por lo que las probabilidades iniciales se establecieron como 1 para el estado Estable, y 0 para el resto.

Con el fin de agregar la evidencia encontrada en diversos ensayos clínicos se planteó la opción de utilizar el metaanálisis de Poggio (13) el cual incluyó los resultados del REVERSE (12) el MADIT-CRT (15) y el RAFT (8). El MIRACLE ICD II (16) no fue incluido por tener un periodo de seguimiento inferior a un año. Aunque el GDG consideró adecuado éste meta-análisis, debido a que incluía los ensayos clínicos más representativos con población en estadio funcional NYHA I y II, también quiso indagar por los resultados incluyendo al MIRACLE ICD II (16), por lo que se realizó un nuevo metaanálisis (Anexo 9. Apéndice 3.7 y 3.8) de donde se obtuvo la información para el caso base. El metaanálisis de Poggio (13) se utilizó en el análisis de sensibilidad.

Es importante mencionar que a pesar de que las tres evaluaciones económicas encontradas en la revisión sistemática comparaban TRC y TFO, ninguno de los ensayos clínicos identificados realizaba esta comparación, ya que en todos se incluía la implantación de un CDI para la definición del comparador. Lo anterior se consideró una limitación en las evaluaciones económicas existentes, ya que las probabilidades de las alternativas realmente corresponden a TRC+TE y TE (que incluye un CDI y la TFO). Lo anterior, sumado a que el CDI está indicado para población descrita en esta evaluación, moduló la definición de las alternativas de comparación elegidas.

La síntesis realizada de los datos para muerte por todas las causas y muerte operatoria empleados en el caso base se presentan en la tabla 31. Para obtener las cifras de muerte por todas las causas, tanto en la rama de la TRC+TE como en la rama de TE, se utilizaron los resultados del meta-análisis realizado por el GDG. De igual manera de éste metaanálisis se extrajeron las probabilidades de hospitalización por FC, para ambos brazos del modelo. Dicho metaanálisis incluyó cuatro ECA: RAFT, MADIT-CRT (15), MIRACLE ICD II (16) y REVERSE (12) de manera análoga al realizado por Poggio (13). Los RR resultantes del metaanálisis fueron utilizados como insumos para el cálculo de las probabilidades de muerte por todas las causas y hospitalización en pacientes con TRC+TE. En el modelo se supone que los beneficios de la TRC+TE encontrados en el seguimiento de los ensayos clínicos son constantes y extrapolables a todo el horizonte temporal planteado.

Los datos de muerte operatoria e implante fallido se obtuvieron del REVERSE (12), y en el análisis de sensibilidad se incluyeron los datos reportados en el MIRACLE ICD II (16) y en el MADIT CRT (15). Las complicaciones perioperatorias también fueron tomadas del REVERSE, pues el GDG la consideró una probabilidad más ajustada a la realidad que la reportada en el MIRACLE ICD II (16), sin embargo este último estudio fue tenido en cuenta en el análisis de sensibilidad.

Aunque la probabilidad de que se presenten complicaciones de largo plazo puede asumirse igual a la de los pacientes en estadios avanzados, para el caso base se tomó la registrada en el REVERSE (12) y en el análisis de sensibilidad se analizan los datos suministrados por el MIRACLE ICD II y el MADIT

CRT. Los datos de desplazamiento solo fueron reportados por el REVERSE (12), así que se asumió esta probabilidad en el caso base. Se asume que todos los desplazamientos se resuelven de forma favorable y en ningún caso generan la muerte del paciente. En el caso de infección, el modelo asume que todos los pacientes que se infectan se recuperan satisfactoriamente, es decir no se contempla el riesgo de muerte por esta causa. Todos los datos anteriores son presentados en la tabla 31.

Para determinar las ponderaciones de utilidad de los estados de Markov del modelo se realizó una revisión en el CEA Registry de la base de datos de la universidad de Thufts, la cual sintetiza toda la información de la literatura sobre ponderaciones de utilidad basadas en preferencias útiles para evaluación económica. Aquí se encontraron ponderaciones de diversos ensayos clínicos en FC, reportados en su mayoría por evaluaciones económicas anidadas a ellos: SCD-HeFT (17) MADIT II (18), MADIT CRT (19) CARE-HF (20) y EPHESUS (21) además de múltiples estimaciones a partir de estudios de cohorte. Adicionalmente se tuvieron en cuenta los datos utilizados por Fox (22), debido a que son los que utilizan tres de las cuatro evaluaciones económicas encontradas en la revisión de literatura del apartado 4. Finalmente, se identificó una evaluación de tecnologías en las cuales se presentaban datos adicionales que se consideraron útiles (14).

Para el caso base se eligieron los datos calculados con la población del MADIT-CRT (19), debido a la cercanía con la población analizada y el detalle de los datos presentados. Las ponderaciones de los estudios del EPHESUS (21) y CARE-HF (20), así como los datos de Fox (22) y Colquitt (14) se consideraron en el análisis de sensibilidad. La utilidad asociada al estadio hospitalización por FC se extrajo de Fox (22) y Colquitt (14), y en el análisis de sensibilidad se tuvo en cuenta el dato reportado por No se encontraron datos consistentes para el Göhler (21). No se encontraron datos consistentes para las complicaciones del TRC, por lo que se asumió una utilidad igual a no tenerlas. Los valores para el caso base se presentan en la tabla 31.

Para cada una de las probabilidades de transición del modelo se construyeron distribuciones beta con parámetros n y N, siguiendo las recomendaciones de la literatura (23). Para las ponderaciones de utilidad también se construyeron distribuciones beta con parámetro α y β, los cuales se extrajeron directamente de los estudios, o se construyeron a partir de la media y la desviación estándar en caso de disponer de dichos datos. Los parámetros de cada variable para el caso base se presentan en la tabla 32.

Tabla 32. Información de efectividad utilizada en el caso base

Alternativa	Variable	Valor (parámetro usado para las distribuciones)	Fuente
	Probabilidades de transición		
TRC+TE	Muerte operatoria	0,0016 (α =1; β =620)	Linde (32)
	Implante fallido	0,0327 (α = 21; β =621)	Linde (32)
	Complicaciones perioperatorias	0,0404 (α =26; β =616)	Linde (32)
	Muerte por todas las causas	0,0847 (α =195; β =2106)	Metaanálisis
	Hospitalización por falla cardiaca	0,1260 (α =290; β =2011)	Metaanálisis
	Complicaciones del dispositivo	0,1626 (α =101; β =520)	Linde (32)
	Desplazamiento	0,6212 (α =41; β =25)	Linde (32)
TE	Hospitalización por falla cardiaca	0,2064 (α =360; β =1393)	Metaanálisis
	Muerte por todas las causas	0,1209 (α =212; β =1541)	Metaanálisis
	Muerte operatoria	0,0016 (α =1; β =620)	Linde (32)
	Complicaciones del dispositivo	0,1626 (α =101; β =520)	Linde (32)
	Desplazamiento	0,6212 (α =41; β =25)	Linde (32)
	Ponderaciones de utilidad		
TRC+TE		0,884 (Desv. Est: 0,145)	Noyes (18)
TE		0,874 (Desv. Est: 0,145)	Noyes (18)
Hospitalización por FC		0,57 (NA)	Fox (22) y Colquitt (14)

Información sobre costos: para determinar los costos por paciente para las alternativas consideradas se realizó un micro costeo basado en el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos asociados a cada una de ellas. Los elementos del costeo fueron discutidos y validados por el GDG. Los costos fueron expresados en pesos corrientes colombianos de 2015.

Los recursos identificados que contribuyen en mayor medida en los costos, y que por tanto podrían tener impacto en la decisión, pueden agruparse en cuatro: los relacionados con el dispositivo, los procedimientos de implante del mismo y posterior recuperación, los recursos asociados a la terapia médica óptima y las complicaciones que se puedan presentar con el dispositivo.

Con el fin de realizar la medición de estos recursos se definieron casos tipos con el GDG a partir de protocolos de manejo, de la revisión de algunas historias clínicas y de la información reportada en la literatura para el caso colombiano. La valoración se realizó mediante distintas fuentes de información como se detalla más adelante.

Para la determinación de los costos asociados a los dispositivos, se realizó una consulta formal al Ministerio de Salud y Protección Social, a través del Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS), a partir de la cual se envió al GDG información sobre los recobros relacionados con dichos dispositivos y realizados al FOSYGA. Sin embargo, el GDG no consideró adecuado utilizar esta

información debido la alta variabilidad en los costos y a que muchos registros no presentaban el detalle suficiente para saber con exactitud el tipo de dispositivo recobrado. Adicionalmente, es importante mencionar que los recobros no necesariamente reflejan el precio de mercado del dispositivo, por lo que estos valores pudieran estar influenciados por otras variables no relacionadas con este.

Por lo tanto, para obtener el precio de los dispositivos se solicitó directamente mediante cotizaciones a las cuatro empresas productoras y comercializadoras de este tipo de dispositivos en el país, recibiendo información de dos de ellas. El precio promedio tanto para los dispositivos como para los electrodos y demás complementos se presenta en la tabla 33.

Tabla 33. Precio promedio de los dispositivos TRC+TE y CDI

TRC+TE	Promedio	CDI	Promedio
Cardioresincronizador tricameral	$ 26.312.898	Dispositivo	$ 17.066.002
Electrodo bipolar de estimulación endocárdica	$ 920.000	Electrodos	$ 4.197.748
Electrodo cuadripolar de desfibrilación	$4.190.435	Introductores	$ 161.250
Electrodo de estimulación para VI	$2.150.000		
Demás complementos*	$ 1.239.333		
Total	**$ 34.812.667**		**$ 21.425.000**

*incluye introductores peel away, guía quickflex, canulador del seno coronario y kit de implante

Se consideró en el caso base que el reemplazo de los dispositivos debe hacerse cada 5 años, y que los costos asociados a dicho procedimiento solo corresponden al implante del dispositivo como tal, sin incluir el costo de los electrodos y demás complementos. En el análisis de sensibilidad se modifica el tiempo de reemplazo a 7 años.

En los costos relacionados con el procedimiento de implante de los dispositivos se consideraron las consultas previas necesarias para llevar a cabo la cirugía, algunos exámenes de laboratorio, los derechos de sala de hemodinamia, los honorarios de los especialistas, algunos insumos y medicamentos empleados en el procedimiento. En la tabla 34 se presentan el costo de cada uno de estos rubros para el caso base, así como la fuente de información empleada para su valoración, que en su mayoría corresponden al Manual Tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) en su versión de 2001 con un ajuste del 30% para los procedimientos, y de la información reportada en el Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) del año 2013 para los medicamentos.

El precio por tableta, ampolla o unidad calculada en el SISMED corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento en el canal institucional-laboratorio, el cual comprende tanto los medicamentos genéricos como las moléculas originales. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo, y no de una molécula en particular. Los insumos requeridos para la cirugía se extrajeron de los precios de diferentes tiendas médicas colombianas.

Tabla 34. Costos del procedimiento de implante del TRC+TE y del CDI

Rubro	Procedimiento o insumo	Tarifa caso base en $	Fuente
Consultas previas	Pre-anestésica	8.080	ISS 2001
	Pre-quirúrgica	8.080	
Exámenes de laboratorio	Sodio	7.748	ISS 2001
	Potasio	10.881	
	Cloruro	3.582	
	Magnesio	9.698	
	Creatinina	6.721	
	BUN	4.765	
	Cloro	3.731	
	Hemograma	14.320	
Cirugía	Derechos de sala hemodinámica	192.637	ISS 2001
	Honorario electrofisiólogo	297.180	ISS 2001
	Honorario anestesiólogo	224.640	ISS 2001
	Solución cloruro de sodio al 0,9%	1.397	SISMED
	Jeringa 10/20 ml (4 unidades)	1.200	Páginas web de algunas tiendas médicas de Colombia
	Seda 0/2 (2 unidades)	9.160	
	Monocryl	15.400	
	Vicryl	10.700	
	Cuchillas para bisturí No. 11/21 (2 unidades)	1.200	
	Cateter bioseguro introcan No. 20	1.386	
	Apósito primapore	3.000	
	Aguja desechable No. 18/21 (3 unidades)	9.000	
	Electrodo monitor 3M (13 unidades)	32.500	
	Guantes estériles (7 unidades)	6.300	
Medicamentos	Keflin (2 ampollas de 1 gramo)	500	SISMED
	Total	**$ 883.803**	

De igual forma, los costos de la posterior recuperación al implante de los dispositivos, en caso de que no haya muerte operatoria ni otra complicación inicial relacionada con el implante, se presentan en la tabla 35. Se incluyeron los recursos relacionados con un día de hospitalización, algunas imágenes diagnósticas necesarias para verificar el funcionamiento del dispositivo, medicamentos para el manejo del dolor luego de la intervención y una consulta de revisión con especialista en electrofisiología.

Tabla 35. Costos de la recuperación luego del implante del TRC+TE y del CDI

Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Hospitalización	Hospitalización en piso	114.088	ISS 2001
	Consulta cardiología	26.052	
Imágenes diagnósticas	Radiografía de Tórax	26.858	ISS 2001
	Electrocardiograma	17.726	
Medicamentos	Dipirona (1 ampolla de 1 ml)	1.061	SISMED
	Solución salina (1 bolsa de 500ml)	44	
	Acetaminofén (2 tabletas de 500mg)	13	
	Keflin (1 ampolla de un gramo)	250	
Revisión	Consulta electrofisiólogo	16.263	ISS 2001
	Total	**$ 202.354**	

Como en el modelo los pacientes que se encuentran en la rama de TRC+TE pueden sufrir complicaciones operatorias, se supuso que en el caso base que se podría presentar la ruptura del seno coronario, la cual se considera como el tipo de complicación más grave y de mayor costo en el proceso de implante de este tipo de dispositivo, pues involucra en promedio 5 días de hospitalización, dos de ellos en unidad de cuidados intensivos, además de cirugía y medicamentos. En el análisis de sensibilidad se incluye otro tipo de complicación de menor gravedad y costo, se trata de Neumotórax/Hemotórax, complicaciones que están relacionadas en promedio con dos días de hospitalización. En la tabla 36 se presentan los costos asociados a este tipo de complicaciones.

Tabla 36. Costos de las complicaciones operatorias en el implante del TRC+TE

	Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Neumotórax/Hemotórax	Hospitalización	Hospitalización en piso	228.176	ISS 2001
		Consulta cardiología	52.104	
	Total		**$ 280.280**	
Ruptura de seno coronario	Cirugía	Esternotomía	1.915.511	ISS 2001
		Reparación seno coronario	1.335.711	
	Medicamentos	Cefalexina	9.219	SISMED
		Fentanilo	4.553	
		Acetaminofén-codeína	7.245	
		Unidad de cuidados intensivos	1.411.696	
	Hospitalización	Hospitalización en piso	342.264	ISS 2001
		Consulta cardiología	130.260	
	Total		**$ 5.156.459**	

Los costos asociados al manejo medico óptimo (Tabla 37) incluyen, en primer lugar, la revisión por electrofisiología (dos citas al año) y por cardiología (cuatro citas al año); en segundo lugar, la administración de un IECA o un ARA II, un betabloqueador y un diurético; en tercer lugar la realización de exámenes de laboratorio (hemograma, creatinina, potasio y BUN) cuatro veces al año; y en cuarto lugar la realización de dos electrocardiogramas al año. Estos cuatro componentes básicos del manejo médico óptimo, así como las indicaciones básicas sobre número de procedimientos y dosis incluidos, son consistentes con un trabajo publicado para Colombia que tuvo como objetivo determinar los costos de la FC con base en información de dos hospitales de Bogotá (24).

Como los medicamentos de un mismo grupo terapéutico tienen dosis distintas, se promediaron las diferentes dosis diarias de cada presentación, para encontrar una dosis promedio anual expresada en miligramos, que finalmente, se multiplicó por el precio ponderado por miligramo obtenido a partir la información registrada en el SISMED (Anexo 9. Apéndice 3.5 Dosis promedio anual de diferentes medicamentos incluidos en la TFO y 3.6 Precios por miligramo del grupo de medicamentos incluidos en la TFO).

Tabla 37. Costos anuales de la TFO

Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Revisión	Consulta electrofisiología	32.526	ISS 2001
	Consulta cardiología	104.208	
Medicamentos	IECA/ARAII	419.540	SISMED
	Betabloqueador	90.660	
	Diurético	15.800	
Exámenes de laboratorio	Hemograma	57.278	ISS 2001
	Creatinina	26.884	
	Potasio	43.524	
	BUN	19.058	
Imágenes diagnósticas	Electrocardiograma	35.451	ISS 2001
	Total	**$ 844.929**	

De igual manera en el modelo se asumió que un paciente que inicia el proceso de Markov tienen cuatro opciones: continuar estable, morir, requerir hospitalización, y enfrentar complicaciones de largo plazo relacionadas con los dispositivos. Esta hospitalización se considera como una estancia promedio de un paciente con FC, la cual incluye una media de 6 días de hospitalización (24), manejo con 6 ampollas de 2 ml de diuréticos al día, y la realización de imágenes diagnósticas (Tabla 38).

Tabla 38. Costos de la hospitalización por FC

RUBRO	PROCEDIMIENTO	TARIFA CASO BASE EN $	FUENTE
Medicamentos	Diurético	95.742	SISMED
Hospitalización	Hospitalización en piso	684.528	ISS 2001
Imágenes diagnósticas	Electrocardiograma	17.726	ISS 2001
	Radiografía de Tórax	26.858	
	Ecocardiograma	82.173	
	TOTAL	**$ 907.027**	

Para calcular los costos relacionados con la atención de la infección mayor del dispositivo se incluyeron recursos relacionados con la atención por urgencias especializadas, el tratamiento con antibióticos, la revisión por electrofisiología, la remoción de los electrodos del dispositivo, un nuevo dispositivo (lo cual incluye su precio y los costos de la cirugía de implante y la recuperación). En el análisis de sensibilidad se planteó un escenario tomando en cuenta la infección menor, que no requiere remoción del electrodo, ni el reemplazo del dispositivo (incluyendo la cirugía de implante y recuperación). Para los costos de ruptura y desplazamiento del electrodo se incluyeron la atención por urgencias especializadas, la consulta con electrofisiólogo y el procedimiento de reposición del electrodo (que incluye una cirugía y recuperación).

Los costos de la infección mayor y de la ruptura y desplazamiento se presentan en la tabla 39. El costo total de la infección mayor incluido en el modelo es la suma de los recursos presentados en las tablas 22, 33, 34 y 38, mientras que el de ruptura o desplazamiento es la suma de los recursos de las tablas 33, 34 y 38.

Tabla 39. Costos de las complicaciones del TRC+TE y del CDI

Complicación	Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Infección mayor	Consulta	Urgencias especializadas	23.647	ISS 2001
	Revisión	Consulta electrofisiología	16.263	ISS 2001
	Medicamentos	Cefalexina (tableta de 500mg c/6 horas por 7 días)	86.045	SISMED
	Cirugía	Remoción/Reposición del electrodo	514.423	ISS 2001
		Total	**$ 640.378**	
Infección menor	Consulta	Urgencias medicina general	16.153	ISS 2001
	Revisión	Consulta electrofisiología	16.263	ISS 2001
	Medicamentos	Cefalexina (tableta de 500mg c/6 horas por 7 días)	86.045	SISMED
		Total	**$ 118.460**	
Ruptura o desplazamiento del dispositivo	Consulta	Urgencias especializadas	23.647	ISS 2001
	Revisión	Consulta electrofisiología	16.263	ISS 2001
	Medicamentos	Reposición del electrodo	514.423	SISMED
		Total	**$ 554.333**	

Finalmente, en la tabla 40 se presentan las distribuciones uniformes utilizadas en el modelo de decisiones respecto a cada una de las variables descritas anteriormente. El valor promedio corresponde a los totales reportados en las tablas anteriores, que se construyeron con las tarifas del ISS 2001 con un ajuste del 30% y el precio promedio ponderado del SISMED. El mínimo corresponde a las tarifas ISS 2001 con un ajuste del 25% y con el precio mínimo ponderado del SISMED. El máximo se construyó con la tarifa ISS 2001 más ajuste del 48% y con el precio máximo ponderado del SISMED. Tabla 40. Distribución de los costos considerados en el modelo de decisiones

	Mínimo	Promedio	Máximo
TRC+TE	$31.000.000	$35.016.667	$41.500.000
CDI	$20.850.000	$21.425.000	$22.000.000
Procedimiento de implante de los dispositivos	$ 853.250	$ 883.803	$ 996.945
Recuperación luego del implante de los dispositivos	$ 194.306	$ 202.354	$ 232.567
TFO anual	$ 844.929	$ 867.838	$ 1.374.592
Infección menor asociado a los dispositivos	$ 69.237	$ 118.460	$ 201.302
Infección mayor asociada a los dispositivos	$ 571.081	$ 640.378	$ 795.485
Ruptura o desplazamiento de los dispositivos	$ 533.013	$ 554.333	$ 631.087
Neumotórax/Hemotórax	$ 269.500	$ 280.280	$ 319.088
Ruptura del seno coronario	$ 4.947.927	$ 5.156.459	$ 5.867.579
Hospitalización por falla cardíaca	$ 834.139	$ 907.027	$ 1.030.167

Medición de la relación entre costos y beneficios: La forma más común para medir la relación entre costos y beneficios en casos de no dominancia es mediante la Relación Incremental de Costo Efectividad (RICE), dada por la siguiente expresión:

$$Relación\ Incremental\ de\ Costo\ efectividad = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{Ci - Cj}{Ei - Ej}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa i comparada con una alternativa j y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

La RICE se calcula fácilmente cuando se evalúan dos alternativas, y se compara con un umbral de costo efectividad (λ), que representa el costo de oportunidad de un decisor con un presupuesto fijo, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE<λ (25).

La definición de λ es un tema controversial, sobre todo en países de bajo y medio ingreso, en donde aún no se tiene una regla clara. Sin embargo, su definición explícita es necesaria para promover la

toma de decisiones en salud de manera consistente e informada (26). Entre los diferentes métodos para definir el umbral, se ha extendido un enfoque de capital humano, a partir de la recomendación de la OMS (26), la cual indica considerar una tecnología como "muy costo efectiva" si su RICE es menor a una vez el PIB per cápita del país, y como "costo efectiva" si es menor a tres veces el PIB per cápita. Siguiendo esta recomendación, en Colombia para el año 2013 se tendría un umbral $15.008.793 (PIB per cápita) para tecnologías "muy costo efectivas", y de $45.026.378 (3 veces el PIB per cápita) para alternativas "costo efectivas"[9].

Análisis de sensibilidad: Con el fin de tener en cuenta la incertidumbre en el modelo se realizaron análisis determinísticos de una vía considerando escenarios en donde se modificaban las variables que generaban mayor incertidumbre en el resultado.

También se realizó un análisis de umbral con el fin de identificar como tendrían que modificarse algunos parámetros para que el resultado fuese distinto al del caso base. Finalmente se realizó análisis de sensibilidad probabilístico, a través simulaciones Monte Carlo, con el fin de modelar la incertidumbre conjunta asociada a las variables incluidas en el modelo. Los resultados se presentan mediante un gráfico de dispersión y una curva de aceptabilidad.

Resultados

En el caso base, y considerando un horizonte temporal de 10 años, la TRC+TE representa un costo adicional de $29.181.304 en comparación con la TE, y reporta una efectividad adicional de 0,57 AVAC, por lo que la RICE es de $50.895.342 por AVAC ganado, Así mismo, al analizar el BN se observa que la TE es la estrategia que reporta un valor más elevado. Lo anterior permite concluir que la TRC+TE no es una estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano, pues se ubica sobre el umbral de $45.026.378 por AVAC, equivalente a tres veces el PIB per cápita, y reporta el menor BN. (Tabla 41).

No obstante, el resultado anterior es sensible a cambios en el horizonte temporal. Se consideró como mínimo un año posterior al implante, y como máximo el horizonte vital de la cohorte analizada. Aunque a uno y cinco años la RICE sigue siendo superior al umbral, el análisis a 20 años y con un horizonte vital muestran una RICE por debajo del umbral establecido, además de BN superiores para la TRC+TE, lo cual sugiere que la intervención podría ser costo efectiva a horizontes temporales superiores a 20 años. (Tabla 42).

Tabla 41. Costos y efectividad incrementales para TRC+TE y CDI

Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TE	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE	$ 74.209.312	$ 29.181.304	5,4069	0,5734	$ 50.895.342

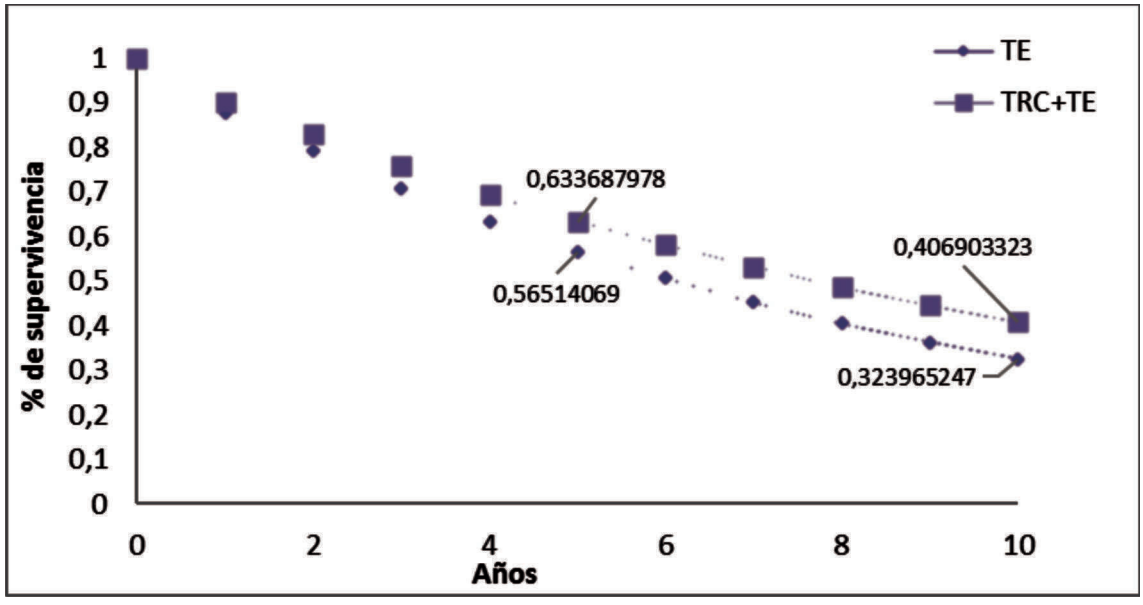
9 PIB per cápita del 2013 a precios corrientes extraído de los datos disponibles en la página web del Banco de la República de Colombia. Al momento de realizar la investigación, el 2013 era el último año en que el banco había publicado información sobre el PIB per cápita.

Tabla 42. Análisis de sensibilidad sobre el horizonte temporal

Estrategia	Horizonte temporal	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TE	Vital	$ 51.187.162		6,0409		
TRC+TE		$ 87.432.322	$ 87.432.322	7,2852	1,2444	$ 29.127.093
TE	20 años	$ 50.236.706		5,7597		
TRC+TE		$ 85.051.233	$ 34.814.527	6,7336	0,9739	$ 35.747.871
TE	5 años	$ 37.980.322		3,5390		
TRC+TE		$ 61.684.555	$ 23.704.233	3,8160	0,2771	$ 85.554.694
TE	1 años	$ 25.976.792		1,5537		
TRC+TE		$ 42.072.713	$ 16.095.921	1,6116	0,0579	$ 277.787.461

Los datos de supervivencia de la cohorte hipotética se presentan en la figura 19. Se puede observar como a 5 años el 63,36% de los pacientes tratados con TRC+TE continúan vivos, mientras este valor es de 56,51% para quienes solo son tratados con TE. Igualmente, al final del horizonte temporal, en el caso base, la supervivencia de la cohorte con TRC+TE es del 40,69% mientras que con TE solo es del 32,39%. Estos resultados son consistentes con las tasas de mortalidad esperadas para la población analizada.

Figura 19. Supervivencia a 10 años de la cohorte hipotética



En el caso base se asume el reemplazo de la batería del dispositivo cada 5 años, pero si se tiene en cuenta un tiempo mayor (7 años), la RICE disminuye, pasando a $43.600.450 (Tabla 43). Este análisis cobra importancia dada la constante mejora tecnológica en este tipo de dispositivos, que puede llevar a que en muchos casos el tiempo de reemplazo efectivamente supere los 5 años. Por otro lado, también se evidencia que la tasa de descuento de la efectividad también modifica la conclusión de costo efectividad, en este caso, la estrategia es costo efectiva solo cuando la efectividad se descuenta al 0%, en los otros análisis de tasa de descuento para costos y efectividad la TRC+TE no es costo efectiva (Tabla 44).

Tabla 43. Análisis de sensibilidad sobre el reemplazo del dispositivo

Estrategia	Tiempo de reemplazo	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TE	Cada 7 años	$ 40.460.949		4,8336		
TRC+TE		$ 65.459.661	$ 24.998.712	5,4069	0,5734	$ 43.600.450

Tabla 44. Análisis de sensibilidad sobre las tasas de descuento

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TE	Descuento costos: 0	Guía metodológica	$ 48.781.315		4,8336		
TRC+TE			$ 80.780.907	$ 31.999.592	5,4069	0,5734	$ 55.810.740
TE	Descuento costos: 0,05	Guía metodológica	$ 42.964.284		4,8336		
TRC+TE			$ 70.617.775	$ 27.653.491	5,4069	0,5734	$ 48.230.672
TE	Descuento efectividad: 0	Guía metodológica	$ 45.028.008		5,4940		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	6,1920	0,6980	$ 41.808.893
TE	Descuento efectividad: 0,06	Guía metodológica	$ 45.028.008		4,4501		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	4,9532	0,5031	$ 58.007.031

Por otro lado, en la Tabla 45 se presentan los resultados de los análisis de sensibilidad sobre las ponderaciones de utilidad en los estadios NYHA I-II y en hospitalización. Las modificaciones se hicieron según los datos encontrados en las evaluaciones económicas de Yao (30) y Neyt (31), además de las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas de Fox (22) y Colquitt (14). En todos los casos la TRC+TE no es una estrategia costo efectiva a un umbral de $45.026.378, siendo los resultados consistentes con el caso base.

Tabla 45. Análisis de sensibilidad sobre diferentes ponderaciones de utilidad

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TE	NYHA I: 0,93*	Fox (2007)	$ 45.028.008		5,1131		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	5,6719	0,5588	$ 52.224.069
TE	NYHA II: 0,78*	Fox (2007)	$ 45.028.008		4,3643		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	4,8129	0,4485	$ 65.061.380
TE	NYHA I: 0,855*	Colquitt (2014)	$ 45.028.008		4,7185		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	5,2109	0,4924	$ 59.267.229
TE	NYHA II: 0,771*	Colquitt (2014)	$ 45.028.008		4,2992		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	4,7298	0,4306	$ 67.764.623
TE	NYHA I: 0,815*	Yao (CARE-HF)	$ 45.028.008		4,5390		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	5,0133	0,4742	$ 61.532.132
TE	NYHA II: 0,72*	Yao (CARE-HF)	$ 45.028.008		4,0648		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	4,4692	0,4044	$ 72.156.121
TE	Hospitalización 0,46	Neyt (2011)	$ 45.028.008		4,7427		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	5,3402	0,5974	$ 48.843.822
TE	Desenlace: AVG	No aplica	$ 45.028.008		5,8176		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	6,3337	0,5161	$ 56.543.803

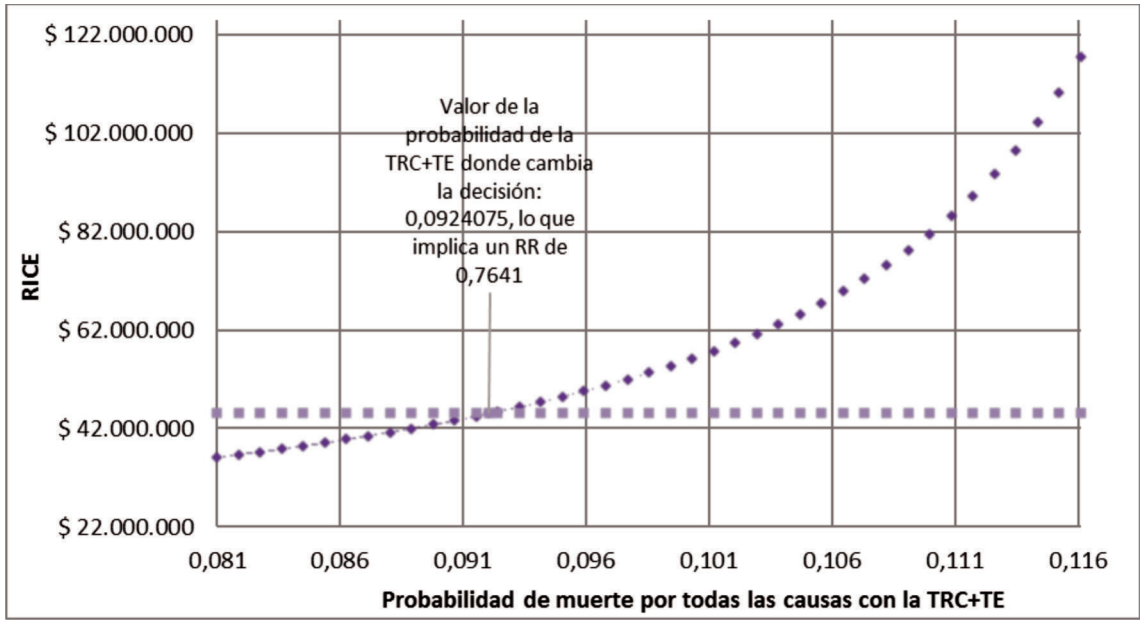
Al realizar varios análisis de escenarios sobre la efectividad se observa que casi en ningún caso se modificó el resultado sobre la costo efectividad de las alternativas (Tabla 46). Los resultados son sensibles a la estimación de la mortalidad por todas las causas, ya que la decisión cambia cuando se utiliza el límite inferior y superior del RR calculado por medio del metaanálisis del GDG. Por otro lado, respecto a las demás variables de efectividad los resultados no se modifican. Esto incluye el RR de hospitalización, ya que inclusive considerando el límite inferior del RR, la RICE continúa siendo superior al umbral de costo efectividad.

Tabla 46. Análisis de sensibilidad para distintos escenarios de efectividad

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TE	Mortalidad por todas las causas: RR: 0,67 y Prob MTC TRC+TE: 0,0810	Meta-análisis	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE			$ 77.346.245	$ 32.318.236	5,7312	0,8976	$ 36.005.654
TE	Mortalidad por todas las causas: RR: 0,96 y Prob MTC TRC+TE: 0,1161	Meta-análisis	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE			$ 70.855.090	$ 25.827.082	5,0546	0,2211	$ 116.833.885
TE	Hospitalización RR:0,53 y Prob. hospitalización TRC+TE: 0,1044	Meta-análisis	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE			$ 74.735.245	$ 29.707.236	5,4431	0,6095	$ 48.739.393
TE	Hospitalización RR:0,78 y Prob. hospitalización TRC+TE: 0,1597	Meta-análisis	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE			$ 73.579.830	$ 28.551.822	5,3637	0,5301	$ 53.856.279
TE	Mortalidad por todas las causas: RR: 0,8	Poggio (2012)	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE			$ 74.209.312	$ 29.181.304	5,4069	0,5734	$ 50.895.342
TE	Hospitalización: RR: 0,64	Poggio (2012)	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE			$ 74.164.091	$ 29.136.082	5,4038	0,5703	$ 51.093.419
TE	Muerte operatoria: 0,0047; Implante fallido: 0,0904; Complicaciones perioperatorias: 0,21904; Complicaciones de largo plazo: 0,3455	MIRACLE ICD	$ 50.396.280		5,0777		
TRC+TE			$ 81.940.303	$ 31.544.023	5,5602	0,4824	$ 65.383.936
TE	Muerte operatoria: 0,0009; Implante fallido: 0,01648	MADIT CRT	$ 45.043.918		4,8369		
TRC+TE			$ 74.734.332	$ 29.690.414	5,4249	0,5880	$ 50.494.941

Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad univariado sobre las probabilidades de muerte por todas las causas, usando el intervalo de confianza del riesgo relativo calculado por el metaanálisis realizado por el GDG (Anexo 9. Apéndice 3.7 y 3.8). El metaanálisis arrojó un RR para muerte por todas las causas igual a 0,80 con un intervalo de confianza entre (0,67; 0,96). Específicamente con el intervalo de confianza se calcularon las probabilidades de transición en sus valores máximo y mínimo plausibles para el análisis de sensibilidad. En la figura 20 se observa que el RR de la TRC+TE, comparado con la TE no debe superar un valor de 0,7641, es decir una probabilidad de 0,0924, para que ésta pueda ser costo efectiva. Lo anterior es un valor plausible dado que se encuentra dentro del intervalo de confianza estimado.

Figura 20. Análisis de sensibilidad sobre la probabilidad de muerte por todas las causas para TRC+TE



El último grupo de los análisis de sensibilidad realizados se presenta en la tabla 47, en donde se modifican algunas variables relacionadas con costos y precios de los dispositivos usados. Como se observa, en la mayoría de los análisis la TE sería una estrategia costo efectiva puesto que es la que reporta el mayor BN. No obstante, en los casos en los que se asume que el paciente experimenta una infección menor en lugar de una mayor, y cuando se asume el precio mínimo reportado en las cotizaciones del TRC+TE, la estrategia con TRC+TE resulta ser costo efectiva.

Tabla 47. Análisis de sensibilidad de escenarios de costos

Estrategia	Variable modificada	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE
TE	Complicaciones peri-operatorias: neumotórax	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE		$ 74.009.332	$ 28.981.324	5,4069	0,5734	$ 50.546.556
TE	Complicaciones dispositivo: infección menor*	$ 39.239.615		4,8336		
TRC+TE		$ 63.523.197	$ 24.283.582	5,4069	0,5734	$ 42.353.186
TE	Precio del dispositivo TRC+TE: Mínimo	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE		$ 65.005.318	$ 19.977.309	5,4069	0,5734	$ 34.842.583
TE	Precio del dispositivo TRC+TE: Máximo	$ 45.028.008		4,8336		
TRC+TE		$ 83.413.307	$ 38.385.298	5,4069	0,5734	$ 66.948.101
TE	Precio CDI: mínimo	$ 41.951.066		4,8336		
TRC+TE		$ 74.209.312	$ 32.258.246	5,4069	0,5734	$ 56.261.861
TE	Precio CDI: máximo	$ 48.104.951		4,8336		
TRC+TE		$ 74.209.312	$ 26.104.361	5,4069	0,5734	$ 45.528.822

*sin cambio de dispositivo

Por otro lado, debido a que cambios en el precio de los dispositivos también pueden sugerir cambios en la decisión, además de guiar políticas regulatorias de precios, se realizó un análisis de umbral considerando el precio del TRC+TE. Los rangos tuvieron en cuenta el precio mínimo y máximo de los dispositivos y los puntos umbrales donde se modificaba la decisión. En el caso base, para que TRC+TE se torne en una estrategia costo efectiva, el precio del dispositivo no debe superar los $34.330.575. Para el caso del CDI, incluso en el precio máximo de las cotizaciones la TRC+TE no sería costo efectiva (Figura 21). Este mismo análisis se realizó a un horizonte temporal de 5 años, el cual muestra que en ningún rango de precios plausible la TRC+TE sería costo efectiva (Figura 22).

Figura 21. Análisis de sensibilidad sobre el precio del TRC+TE a 10 años

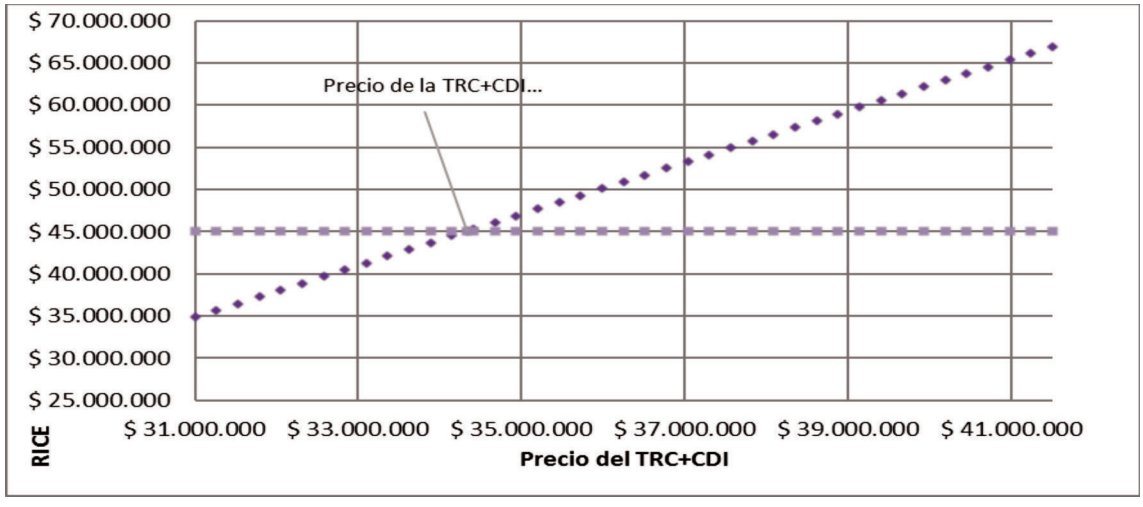
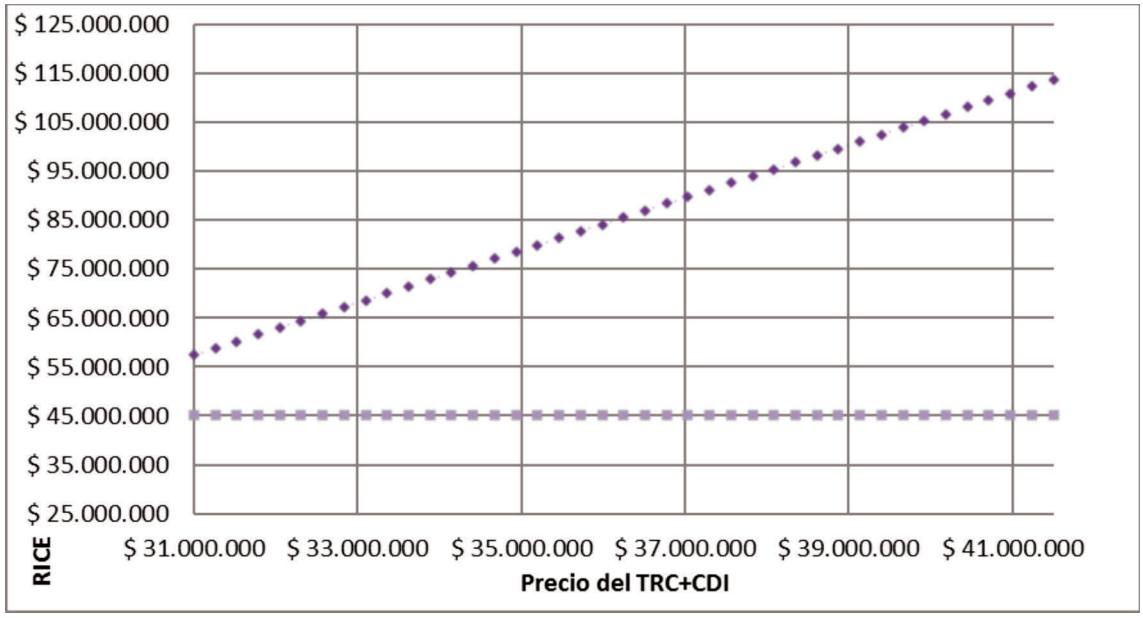
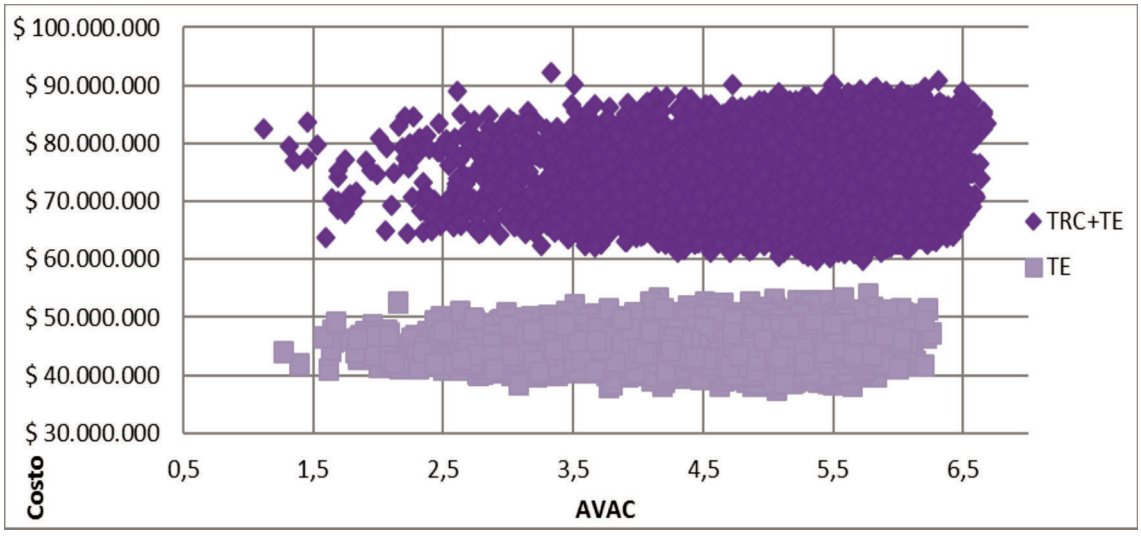


Figura 22. Análisis de sensibilidad sobre el precio del TRC+TE a 5 años



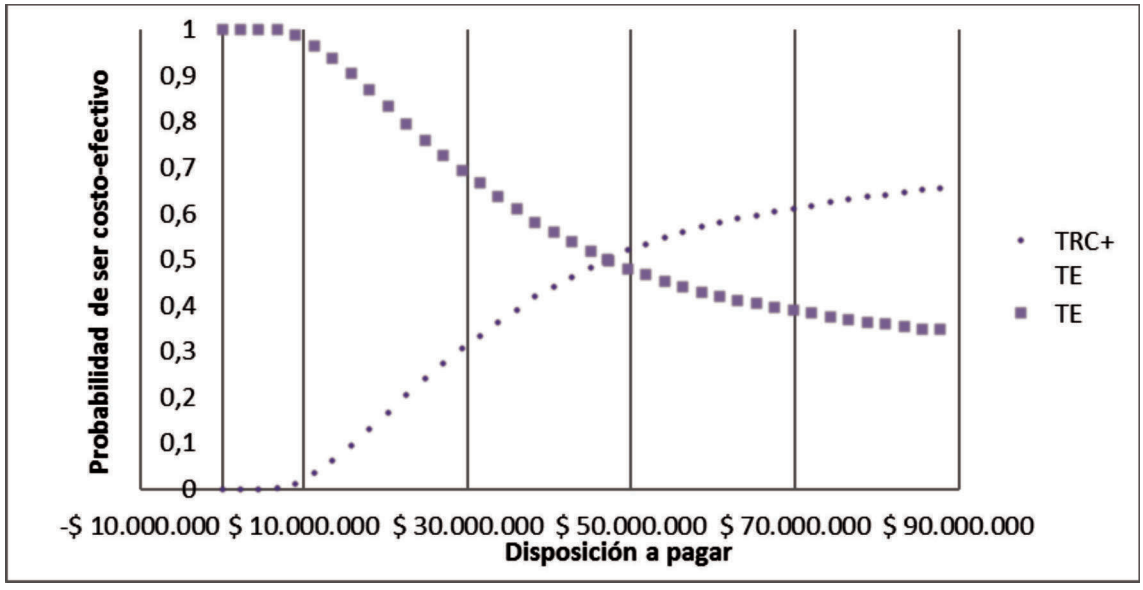
Finalmente, los resultados de las 10.000 simulaciones de Monte Carlo llevadas a cabo para realizar el análisis probabilístico se presentan en el gráfico de dispersión de la figura 23. En este se evidencia que existe una mayor dispersión de las simulaciones en el eje de la efectividad para las dos alternativas, lo que indica que existe mayor incertidumbre alrededor de las ponderaciones de utilidad, como ya se mostró en los análisis de sensibilidad determinísticos. En contraste no parece haber mucha incertidumbre para las variables de costos en el caso de la TE.

Figura 23. Gráfico de dispersión



Finalmente, la curva de aceptabilidad presentada en la figura 24 representa la incertidumbre conjunta asociada a la decisión en el caso base. En esta se puede observar que para un umbral de $45.026.378, la probabilidad de que TRC+TE sea costo efectiva es del 48,35%, mientras que la probabilidad para la terapia estándar es de 51,65%. Para disposiciones a pagar entre $0 y $47.000.000, la TE tiene la mayor probabilidad de ser costo efectiva; y solo para umbrales superiores a $47.030.000 la TRC+TE es la que tiene mayor probabilidad.

Figura 24. Curva de aceptabilidad



Conclusiones

La TRC+TE no es una alternativa costo efectiva a 10 años para pacientes con FC en ritmo sinusal, en estadio funcional NYHA I-II con QRS>120ms y FE <35%. Debe decirse que para horizontes temporales mayores de 20 años y toda la vida, la TRC+TE sería costo efectiva.

En algunos análisis de sensibilidad determinísticos realizados, y considerando un horizonte temporal de 10 años, la TRC+TE resulta ser costo efectiva para el sistema de salud colombiano, cuando se amplía el tiempo de reemplazo del dispositivo y cuando se incluyen complicaciones del dispositivo como infección menor en lugar de mayor. Sin embargo, en otros análisis en donde se modifican las ponderaciones de utilidad, las tasas de descuento, la probabilidad de muerte por todas las causas y la probabilidad de hospitalización, se observa como la TRC+TE en algunos de ellos resulta ser costo efectiva pero en otros no, lo que dificulta identificar claramente los escenarios bajo los cuales sería costo efectiva.

El análisis de umbral realizado también deja claro como el precio del dispositivo es una variable tiene gran impacto en el resultado, pues si el costo del TRC+TE, y para un horizontes de 10 años, disminuyera en $1.919.425, la estrategia se tornaría costo efectiva. De igual manera otro análisis interesante a 10 años muestra que aun tomando el precio del máximo del CDI la estrategia bajo TRC+TE no sería costo efectiva.

La decisión no parece depender en gran medida de lo que el tomador de decisiones asuma como umbral, pues los resultados del caso base no son tan sensibles a su elección: aumentos en la disposición a pagar de $9.005.276 hacen que la probabilidad de que TRC+TE sea costo efectiva aumente en un 13%. Considerando tres veces el PIB per cápita puede decirse que la probabilidad de que la TRC+TE sea costo efectiva es del 48,3%.

Este trabajo aporta importantes elementos no antes abordados en la literatura publicada para el caso colombiano, y más aún para los países en desarrollo, pues mientras las evaluaciones económicas para este tipo de dispositivos identificadas para los países desarrollados son tres, en el caso de los países en desarrollo solo se encuentran disponible una, correspondiente al caso de Argentina (Poggio, 13).
Este trabajo también enfrenta algunas limitaciones. La principal limitación relacionada con los datos de efectividad surge de la poca evidencia existente, comparada con los contextos de NYHA III-IV. Con los datos de los ECA existente no fue posible estructurar un modelo que diferenciara las causas de muerte (súbita, por falla cardíaca o por causas cardiovasculares) con cada alternativa, con el fin de identificar los efectos específicos de cada dispositivo. Adicionalmente, no se pudo diferenciar los datos por clase funcional NYHA debido a que únicamente el 20% aproximadamente de los pacientes eran NYHA I. En la misma línea, se debe mencionar que los datos del RAFT incluían un porcentaje de pacientes NYHA III, los cuales no fueron objeto de análisis.

Aunque las cuatro evaluaciones económicas existentes realizan la comparación entre TRC y TFO, con la evidencia disponible no se consideró adecuado realizar dicha comparación, debido a que la población de los ECA comparaban TRC+TE y CDI. Lo anterior se considera una limitación en la medida en que no existen datos diferenciales que permitan analizar la comparación TRC y TFO para pacientes NYHA I-II, que puede ser un contexto de salud muy común en la práctica clínica.

Adicionalmente, la falta de estimaciones de ponderaciones de utilidad para el medio colombiano también se perfila como una limitación importante, en la medida en que los resultados podrían variar si se observara que la población colombiana tiene otras valoraciones de los estados de salud incluidos en el modelo de Markov. La estimación de valores de utilidad válidos para el medio local, es un trabajo de investigación que podría darle mayor robustez a los análisis de costo utilidad, no solo al que acá se presenta, sino a todos los trabajos de este tipo realizados para el país, pues los AVAC construidos corresponderían a la población colombiana.

En el caso de los costos una limitación para mencionar radica en que los datos del precio de los dispositivos se obtuvieron de dos de las cuatro compañías comercializadoras, a través de cotización directa, debido a que no hay registros institucionales que permitan constatar si solamente estas empresas son las que efectivamente lo comercializan y lo más importante, no es posible encontrar información sistemática de los precios que efectivamente pagan los prestadores y aseguradores con el fin de establecer si existe algunas diferencias de contratación o márgenes de intermediación que puedan alejar los precios que efectivamente se pagan de los precios de mercado. Los recobros a los cuales se tuvieron acceso y que no fueron incluidos en el análisis pudieran no reflejar el precio real del dispositivo.

Suponer que los costos de reemplazo de cada cinco años solo incluyen los asociados al dispositivo, excluyendo los costos de los electrodos y demás complementos, puede ser una limitación, pues es posible que en algunos casos sí sea necesario hacer el cambio de dichos electrodos bien sea porque

estos ya no se encuentran en buen estado o porque surgió alguna complicación en el procedimiento, de manera que sea necesario reemplazarlos. Pese a lo anterior, no es posible identificar datos para Colombia que permitan establecer un porcentaje de los reemplazos que requieren el cambio de los electrodos y demás complementos.

Otra posible limitación la representa el costo de la TFO, pues en el caso base se emplean los promedios ponderados por molécula de un grupo importante de medicamentos. Para los medicamentos del sistema renina angiotensina aldosterona, por ejemplo, se emplea en el caso base el promedio ponderado que incluye a los ARA II y también a los IECAS, sin embargo los primeros solo están indicados en los pacientes que no toleran los primeros. Dado que no hay información que permita establecer la proporción de los pacientes que usan de uno u otro grupo de medicamentos con el fin de establecer un caso base más acorde con la realidad colombiana, ni tampoco es posible saber si efectivamente todos los que usan un ARA II lo hacen por la no tolerancia del IECA, o simplemente les fue recetado desde el inicio del tratamiento farmacológico, el GDG consideró que la mejor forma de presentar este costo era teniendo en cuenta ambos grupos de medicamentos. Debe decirse que esta no es una limitación seria, pues si bien se observan diferencias entre el precio por miligramo de los ARA II en comparación con los IECAS como se muestra en el Anexo 9. Apéndice 3.6, el costo de la TFO usando los medicamentos más costosos (ARA II) se incrementaría en poco más de $600.000 pesos por año, lo que no representaría grandes cambios en el resultado del modelo, puesto que hay costos mucho más elevados, como el precio de los dispositivos que ante modificaciones pequeñas sí afectarían los resultados.

Finalmente, una última limitación está relacionada con la no inclusión de complicaciones operatorias en la rama de TE, es decir, no se consideró que el CDI podría tener algunas complicaciones operatorias. Sin embargo debido a que la complicación más grave y más costosa es la ruptura del seno coronario, y ésta solo aplica para el dispositivo TRC+TE, no representaría una limitación seria del trabajo. La complicación de neumotórax no es una complicación de menor gravedad y tampoco implica grandes diferencias en costos.

Referencias

1. Bui A, Horwich T, Fonarow G. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011; 8(1): 30–41.

2.CARDIORENTIS. Heart failure factsheet. http://www.cardiorentis.com/de-wAssets/docs/ressouces/car.ren_ahf_factsheet_2014_03_06.pdf

3. McMurray J, Stewart S. The burden of heart failure. Eur Heart J Supplements. 2002; 4 (Suppl D):D50-D58 - http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/4/suppl_D/D50.full.pdf

4. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001; 3(3):283-91.

5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics. Circulation. 2009; 119:21–181.

6. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail. 2002; 4(3): 361-371.

7. Senior JM, Saldarriaga C, Rendón J. Descripción clínico-epidemiológica de los pacientes con falla cardiaca aguda que consultan al servicio de urgencias. Acta Med Colomb. 2011; 36 (3): 125-129.

8. Tang A, Wells G, Talajic M, Arnold M, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. N Engl J Med. 2010; 363:2385-2395.

9. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: Cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. Ann Intern Med. 2011;154:401-412.

10. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta análisis - Elsevier. Medicina Clínica. 2010;135:507-11.

11.Almenar L, Díaz B, Quesada A, Crespo C, Martí B, Mealing S, et al. Cost-effectiveness analysis of cardiac resynchronization therapy in patients with NYHA I and NYHA II heart failure in Spain. Int J Technol Assess Health Care. 2013;29(2):140-6.

12. Linde C, Mealing S, Hawkins N, Eaton J, Brown B, Daubert JC. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic to mild heart failure: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction). Eur Heart J. 2011;32(13):1631-9.

13. Poggio R, Augustovsky F, Caporale J, Irazola V, Miriuka S. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: perspective from Argentina. Int J Technol Assess Health Care. 2012;28(4):429-35.

14. Colquitt JL, Mendes D, Clegg AJ, Harris P, Cooper K, Picot J, Bryant J. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2014;18(56):1-560.

15. Moss A, Hall WJ, Cannom D, Klein H, Brown MW, Daubert J, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. N Engl J Med. 2009; 361:1329-1338.

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

17. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, Al-Khatib SM, Tsiatis AA, Cowper PA, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). Circulation. 2006;114 (2):135-42.

18. Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall WJ, Zhao H, Wang H, et al. Health-related quality of life consequences of implantable cardioverter defibrillators: results from MADIT II. Med Care. 2007;45 (5):377-85.

19. Noyes K, Veazie P, Hall WJ, Zhao H, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, Moss AJ. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013;24(1):66-74.

20. Cleland J, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. N Engl J Med 2005; 352:1539-1549.

21. Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, et al. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. Value Health. 2009;12 (1):185-7.

22. Fox M, Mealing S, Anderson R, et al. The clinical effectiveness and costeffectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2007; 11:11-68.

23. Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2008; 26(9):781-98.

24. Tamayo D, Rodríguez V, Rojas M, Rincón M, Franco C, Ibarra M, Dennis R. Costos ambulatorios y hospitalarios de la falla cardiaca en dos hospitales de Bogotá. Acta Med Colomb Vol. 38 Nº 4. 2013.

25. Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. CHE Research paper. 2010; (54).

26. Shillcutt SD, Walker DG, Goodman CA, Mills AJ.Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules. Pharmacoeconomics. 2009;27(11):903-17.

27. Organización Mundial de la Salud. Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development. Report for the Commission on macroeconomics and health. Geneva: World Health Organization. 2001.

28. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation, New York, Oxford University Press. 2006.

29. Stinnett AA, Mullahy J.Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis.Med Decis Making. 1998 Apr-Jun;18(2 Suppl):S68-80.

30. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. Eur Heart J. 2007;28(1):42-51.

31. Neyt M, Stroobant S, Obyn C, Camberlin C, Devriese S, De Laet C, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronisation therapy for patients with moderate-to-severe heart failure: a lifetime Markov model. MJ Open 2011;1:e000276 doi:10.1136/bmjopen-2011-000276.

32. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 2008;52(23):1834-43.

4. Evaluación económica de la implantación de la terapia de resincronización cardiaca comparada con terapia de resincronización cardiaca que incluye cardiodesfibrilador, y con la terapia farmacológica óptima en pacientes con falla cardiaca en estadio funcional NYHA III-IV

Resumen

Objetivo: determinar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, cuál es la alternativa con mayor beneficio neto en pacientes con FC como resultado de una DSVI, en ritmo sinusal, estadio funcional NYHA III-IV con QRS mayor a 120ms, FE menor al 35% y disincronía cardíaca a pesar del manejo con TFO.

Metodología: se desarrolló un modelo de Markov que incluía costos, efectividad, calidad de vida y supervivencia, para estimar la costo efectividad incremental y el beneficio neto de la TRC-D comparado con la TRC y con la TFO, en un horizonte temporal base de 10 años. Las probabilidades de transición se extrajeron de un estudio identificado en la revisión sistemática desarrollada por el GDG para las preguntas clínicas. La valoración de los recursos se realizó mediante consultas a los fabricantes del dispositivo que lo ofrecen en el mercado colombiano, el manual tarifario ISS 2001 y la base de datos del SISMED 2013. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y determinísticos.

Resultados: en el caso base, la TRC-D representa un costo adicional de $26.411.876 y reporta una efectividad adicional de 0,1896 por AVAC comparado con TRC, por lo que la RICE es de $139.317.117, mientras que la TRC reporta un costo adicional de $23.576.980, con una efectividad adicional de 0,7653 por AVAC comparado con TFO, de donde resulta una RICE de $30.807.278. Tomando como referencia un umbral de tres veces el PIB per cápita del año 2013 ($45.026.378), la TRC es una estrategia costo-efectiva para el sistema de salud colombiano puesto que reporta el BN más alto. Este resultado se mantiene al modificar el tiempo de reemplazo, las tasas de descuento, y algunas variables de efectividad como complicaciones y probabilidades de muerte por todas las causas, súbita y por FC. No obstante el resultado es sensible a cambios en las ponderaciones de utilidad y al precio de los dispositivos. Considerando el umbral establecido, la probabilidad de que la TRC sea costo efectiva es del 81,61%, de la TFO del 15,53% y de la TRC-D del 2,86%.

Conclusiones: para el caso colombiano, en pacientes con FC como resultado de una DSVI, en ritmo sinusal, estadio funcional NYHA III-IV con QRS mayor a 120ms, FE menor al 35% y disincronía cardíaca a pesar del manejo con TFO, la TRC-D no es una alternativa costo efectiva, mientras que la TRC si lo es.

Introducción

La falla cardiaca (FC) es una condición que representa un importante problema médico, social y económico. Aunque la información epidemiológica es escasa en la mayoría de los países en desarrollo, se estima que la prevalencia de la enfermedad en población adulta se ubica entre el 2% y 3% (1), y tiende a aumentar con la edad. Alrededor del 23 millones de personas en el mundo padecen esta condición, y solo en 2009 se registraron 4,3 millones de hospitalizaciones en Estados Unidos por esta causa (2). A largo plazo el pronóstico de la enfermedad es peor que el asociado a la mayoría de los cánceres, con una mortalidad del 50% a los cinco años y del 70% a los diez (3).

La FC también se asocia con una alta carga financiera, consumiendo alrededor del 2% del gasto total en salud en países desarrollados (4). Sólo en 2003 el costo de atención de esta patología fue de 25 billones de dólares para el sistema de salud estadounidense (5) de 716 millones de libras para el servicio nacional de salud del Reino Unido en 2002 (6).

En Colombia no existen estadísticas que permitan dilucidar el problema de salud pública generado por la FC en la población. Sin embargo en un estudio sobre la descripción clínica y epidemiológica de los pacientes con FC que acuden al servicio de urgencias en la ciudad de Medellín (7), se observa que la media de edad de los pacientes atendidos fue de 62 años, en su mayoría con clasificación funcional NYHA II-III, 26,4% y 57,5% respectivamente, lo cual concuerda con las cifras internacionales.

A pesar de que la terapia farmacológica óptima (TFO) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), antagonistas del receptor de la aldosterona, bloqueadores de los receptores beta-androgénicos, diuréticos, agentes vasodilatadores, agentes inotrópicos, anticoagulantes y antiarrítmicos, es ampliamente recomendada para el manejo de todas las clases y estados funcionales de la FC (8), este tratamiento no siempre logra prevenir la mortalidad y progreso de la enfermedad.

Varias estrategias se han planteado con el fin de mejorar la mortalidad y morbilidad de los pacientes, entre las cuales se encuentra la Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC) o una combinación de ésta con un cardiodesfibrilador implantable (CDI). La evidencia de la efectividad clínica de la TRC en pacientes en estadio NYHA III-IV, ha mostrado que con la terapia se presentan reducciones significativas en las tasas de hospitalización, morbilidad y muerte (9-11).

Aunque en Colombia es cada vez es más frecuente la implementación de esta terapia en pacientes con FC, actualmente no existen estudios económicos para determinar su costo efectividad en el ámbito local, por lo que resulta imperativo para el sistema de salud colombiano determinar, bajo la luz de la evidencia, si esta intervención es costo efectiva, y de serlo, cuál sería el segmento de la población que más beneficios presentaría.

Debido a lo anterior se realiza una evaluación económica, correspondiente a la siguiente pregunta:

- ¿Es costo efectiva la implantación de un dispositivo de resincronización cardiaca a pacientes con FC en estadio funcional NYHA III-IV, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano?

Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) realizó el proceso de priorización de las preguntas clínicas para identificar las que tuvieran una mayor pertinencia económica. Para esto se calificó cada pregunta clínica en alta, media o baja prioridad, siguiendo los criterios estipulados en el paso 1-E de la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas[10]. La priorización se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Posteriormente, el GDG y el ente gestor e interventor del proyecto, en una reunión formal, discutieron y validaron el proceso de priorización llevado

10 Los pasos que se mencionan a continuación siguen los lineamientos del borrador de la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas con fecha del 15 de mayo de 2013 y disponible en: http://www.fsfb.org.co/sites/default/files/Gu%C3%ADa%20Econ%C3%B3mica%20revisi%C3%B3n%20v11-Mayo15-2013.pdf.

a cabo (Anexo 9. Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluaciones económicas). Como resultado del proceso de validación con el GDG y el ente gestor se tomó la decisión de realizar la evaluación económica de novo de TRC comparada con el tratamiento médico estándar para disminuir la mortalidad y la hospitalización en pacientes en estado funcional NYHA III-IV (pregunta 28).

Esta pregunta fue priorizada como de alta importancia por el impacto que podría representar al sistema de salud colombiano, pues es una estrategia de alto costo sobre la cual existe incertidumbre sobre su efectividad, además de la variabilidad presente en la práctica médica habitual.

Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes

Metodología

Para realizar la revisión sistemática de la literatura en evaluación económica se siguieron los lineamientos que se exponen en el paso 3-E de la guía metodológica. La revisión se realizó en las preguntas que fueron calificadas con alta prioridad en el proceso de priorización.

Para llevar a cabo la revisión sistemática se consultó la base Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, la cual incluye las bases de datos Health Technology Assessment Database y NHS Economic Evaluation Database, además de recopilar información especializada en evaluación económica y reportes de evaluaciones de tecnologías de diferentes bases de datos como The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, PSYCINFO, CINAHL y otras. Además, contiene resúmenes de 52 miembros de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment y otras 20 organizaciones de evaluaciones de tecnología en salud alrededor del mundo. Adicional a la búsqueda en el CRD, se consultó en MEDLINE, EMBASE, PubMed, el portal de evidencias de la biblioteca virtual en salud de la OPS, Scielo e ISI Web of Science.

Una vez definidas las bases de datos se estructuró un protocolo de búsqueda para cada una de ellas basándose en las preguntas clínicas estructuradas en el formato PICOT, e identificando los términos de referencia que sirvieron para las búsquedas clínicas. Cada protocolo se construyó de acuerdo con las características de los motores de búsqueda, utilizando operadores booleanos, términos MesH y libres truncados referidos a la población y a las características de las intervenciones. Se incluyeron términos relacionados con evaluaciones económicas en las bases de datos no especializadas en el tema. Los protocolos de búsqueda se presentan en el Anexo 9. Apéndice 4.1 Protocolo de búsqueda para cada base de datos consultada.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Que el estudio fuera una evaluación económica completa; es decir, que comparara tanto costos como beneficios en salud de dos o más alternativas en salud.
- Que considerara la población de la pregunta: Pacientes con FC en estadio funcional NYHA III-IV, con QRS > 120ms y fracción de eyección (FE) < 35%.
- Que considerara alguna de las alternativas de comparación de la pregunta clínica: TRC-D comparado con TRC o con TFO. Se incluyeron estudios que compararan TRC con TFO o a las tres alternativas. No se incluyeron estudios que compararan TRC-D con CDI debido a que se salía del foco de la pregunta clínica.

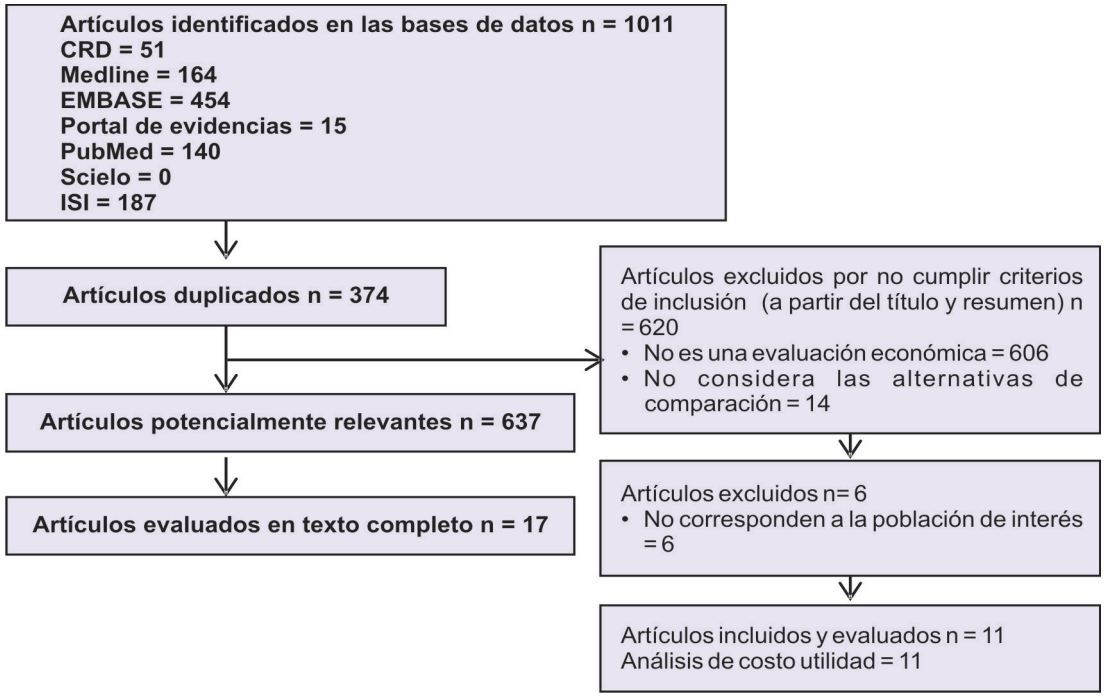
No se consideró necesario realizar filtros relacionados con fecha de publicación, idioma o calidad de las fuentes de información utilizadas. Trabajos que no cumplieran los tres criterios anteriores fueron excluidos. El proceso de selección de los estudios se presenta mediante un flujograma propuesto por el grupo PRISMA (12).

La selección de los estudios identificados fue realizada por dos investigadores de manera independiente, y las diferencias se solucionaron a través de consenso.

Resultados

En total, las búsquedas arrojaron 1011 artículos, de los cuales se encontraron 374 duplicados, por lo que solo se revisaron el título y resumen de 637 textos, de los cuales se excluyeron 620 que no se refirieran a la población de las preguntas o a alguna de las alternativas de comparación contempladas. Adicionalmente, también se eliminaron artículos que no eran evaluaciones económicas, a pesar de incluir el término costo efectividad en el resumen. Se incluyeron para la lectura en texto completo 17 referencias, de las cuales 4 no cumplieron los criterios de inclusión al no corresponder a la comparación de interés. Por tanto solo se incluyeron 11 artículos en las síntesis de la evidencia (13-23). El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 25 y la síntesis de la evidencia en el de la evidencia en el Anexo 9. Apéndice 4.2 Síntesis y evaluación de la evidencia de evaluaciones económicas existentes en la literatura, 4.3. Lista de chequeo del British Medical Journal y 4.4. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos.

Figura 25. Flujograma del proceso de selección de los estudios



En general, la calidad metodológica de los estudios puede calificarse como buena. La mayoría no permite evaluar con certeza el ítem referido a la inclusión, medición y valoración de costos relevantes. La gran fortaleza de los trabajos radica en que la inclusión, medición y valoración de los resultados finales es adecuada (se utilizan los años de vida ajustados por calidad). Más del 50% de los artículos tomaron como fuente de efectividad los resultados reportados en un único ensayo clínico aleatorizado (ECA), los más utilizados fueron CARE-HF (10) y COMPANION (9), extrapolando los resultados a horizontes temporales más extensos. Cabe resaltar que en su mayoría las evaluaciones económicas fueron financiadas total o parcialmente por algún fabricante de dispositivos de resincronización. La calidad metodológica de cada estudio se presenta en el de la evidencia en el Anexo 9. Apéndice 3.2 Síntesis y evaluación de la evidencia de evaluaciones económicas existentes en la literatura, 3.3. Lista de chequeo del British Medical Journal y 3.4. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos. Muchos de los estudios que se basaban en un solo ECA eran evaluaciones económicas anidadas en ellos, por lo que no utilizaron modelos de decisiones. Los estudios que utilizaron revisiones sistemáticas para evaluar la efectividad del tratamiento realizaron análisis de corto y largo plazo mediante procesos de Markov.

En general, los estudios identificados en esta revisión indican que la TRC es una estrategia costo efectiva comparada con la TFO, debido a que la reducción en la hospitalización genera ahorros que compensan en parte el precio adicional del dispositivo. Sin embargo, los trabajos que incluían como comparador TRC-D encontraron que su relación entre costos y beneficios es cuestionable debido a que ofrece beneficios adicionales en salud pequeños (comparado con al TRC) y un costo incremental elevado. En general, a pesar de que todos los artículos fueron realizados en países desarrollados con disposiciones a pagar elevadas, se encuentra mucha incertidumbre alrededor de la decisión sobre la costo efectividad de la TRC-D.

El único trabajo identificado para el contexto latinoamericano fue el de Bertoldi (24), el cual comparó la TRC-D con TRC o TFO para el sistema de salud público brasileño. Bajo un horizonte temporal de 20 años, los autores encuentran que la TRC es una estrategia costo efectiva considerando un umbral de 3 veces el PIB per cápita del país, mientras que la TRC-D no lo es. Adicionalmente, para pacientes con indicación de CDI, la TRC-D tiene una RICE muy cercana al umbral y podría ser una estrategia “marginalmente” costo efectiva. Por último, los autores indican que disminuciones en el precio de los dispositivos o un aumento en su longevidad pueden mejorar sustancialmente su relación de costo efectividad.

Cabe aclarar que ninguno de estos estudios es extrapolable al caso colombiano y por lo tanto se justifica realizar una evaluación económica de novo para el contexto del país.

Metodología del estudio económico

La metodología del presente estudio económico se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la literatura y la guía metodológica en su componente económico. En dicha guía se especifican los elementos que permiten enmarcar la evaluación económica en un contexto de salud y población especifica.

Población objetivo: Pacientes con FC en ritmo sinusal, en estadio funcional NYHA III-IV con QRS>120ms y FE <35%. Vale la pena aclarar que el contexto para el que se realiza esta evaluación incluye a los pacientes en FC como resultado de una disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) y que

presentan disincronía cardíaca a pesar del manejo con TFO, pues se considera que son los pacientes que se podrían beneficiar de la TRC (25). En un análisis de subgrupos, se trabajó solamente con pacientes en estado funcional NYHA III que además de las características anteriores presentan riesgo de muerte súbita, por lo que tienen una indicación de CDI. Se decidió realizar este análisis sólo para pacientes NYHA III ya que son los que pueden beneficiarse en mayor medida del dispositivo y para los cuales está indicado en la mayoría de los pacientes.

Alternativas de comparación: Se consideran tres opciones de manejo:

- TFO: incluye solamente el tratamiento con tres tipos de medicamentos básicos (IECA o ARA II, beta bloqueadores y diuréticos), la revisión por especialistas y algunos exámenes de laboratorio y ayudas diagnósticas.
- TRC: incluye la implantación de un dispositivo de resincronización cardíaco, además de la TFO.
- TRC-D: implica la implantación de un dispositivo cardioresincronizador, es decir un dispositivo de resincronización cardíaca que incluye un CDI. Esta alternativa también incluye TFO.

Vale la pena mencionar que en el análisis de subgrupos, en donde solamente se realiza el análisis para pacientes en estado funcional NYHA III, y considerando que en este grupo de pacientes el uso del CDI está indicado, y que podría tener beneficios importantes dado que también enfrentan riesgo de muerte súbita, la terapia estándar (TE) se considera entonces como la combinación de TFO con CDI. Debido a lo anterior, las alternativas de comparación en este análisis secundario son TRC+TE en comparación TE.

Perspectiva: Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica, se asumió la perspectiva del sistema de salud colombiano, en donde se tuvieron en cuenta únicamente los costos médicos directos asociados al uso de las alternativas consideradas. Al abordar esta perspectiva, se asume que esta investigación está circunscrita al contexto del sistema de salud nacional.

Horizonte temporal: Para el caso base se asumió un horizonte temporal de 10 años, debido al alto pronóstico de mortalidad de la población abordada. En el análisis de sensibilidad se estimaron los resultados para uno, cinco y veinte años, además de incluir el horizonte vital de la cohorte de pacientes analizada.

Tasa de descuento: Siguiendo la recomendación de la guía metodológica se usó en el caso base una tasa de descuento para costos del 3% y de 3,5% para beneficios. En los análisis de sensibilidad se emplean tasas del 0% y 5% para los costos y de 0% a 6% para los beneficios.

Desenlace en salud elegido: se decidió usar como desenlace los años de vida ajustados por calidad (AVAC), pues se trata de un desenlace final centrado en los pacientes que combina los años de vida ganados (AVG) con la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud para pacientes con FC. En un análisis de sensibilidad se consideran los AVG.

Tipo de evaluación económica: Análisis de costo utilidad basado en un árbol de decisiones y en un modelo de Markov que relaciona costos de atención y principales desenlaces en salud.

Modelos de decisiones: Se construyó un árbol de decisiones que en el corto plazo simula los desenlaces asociados con la fase de implantación quirúrgica del dispositivo y un modelo de Markov con ciclos anuales para simular los efectos a largo plazo. Para su construcción se tuvo en cuenta los modelos de las evaluaciones económicas identificadas en la revisión de literatura y se validó con el grupo de expertos de la GPC. Debido a la longitud del ciclo, no se consideró necesario aplicar correcciones de mitad de ciclo. La edad inicial de la cohorte simulada fue de 60 años.

En el modelo presentado en las figuras 27 y 28, el cuadrado representa el nodo de decisión inicial: a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos de manera probabilística. El circulo con la letra M en el medio indica el inicio del modelo de Markov, en donde los eventos a su derecha son los estados de Markov. Por último, los triángulos indican el final de los eventos y el nombre delante de ellos indica el estado en el que los pacientes entran en el siguiente ciclo. Este modelo permite combinar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las intervenciones obtenidas de la literatura y los costos de cada una de las alternativas.

En la figura 26 se muestra como los pacientes que son sometidos al implante de TRC o de TRC-D pueden experimentar muerte operatoria[11], tener un implante fallido o un implante exitoso. En el último caso los pacientes pueden presentar complicaciones peri operatorias relacionadas con el dispositivo o no experimentar ningún tipo de inconveniente, e ingresar a uno de los estadios que conforman el modelo de Markov (Figuras 26): los pacientes pueden presentar complicaciones de largo plazo, pueden continuar estables, requerir hospitalización por empeoramiento de la FC, experimentar una muerte súbita, morir por causas relacionadas con la FC o por otras causas (incluye muerte por causas no cardíacas y cardiovasculares no relacionadas con la FC). En los estados de complicación y hospitalización también tuvieron en cuenta la muerte por alguna de las causas anteriores, ya que en estos ciclos los pacientes también están en riesgo de morir por alguna de las causas anteriores. La diferenciación de las causas de muerte se tuvo en cuenta para analizar los efectos diferenciados sobre éstas, ya que en teoría se esperaría que la TRC-D redujera la mortalidad por FC y la muerte súbita, mientras que la TRC solo disminuyera la muerte por FC.

Se supone que las complicaciones perioperatorias que ocurren son la perforación, disección o taponación del seno coronario (en el análisis de sensibilidad se tiene en cuenta el neumotórax), mientras que para las de largo plazo se supuso la ocurrencia de una infección y del desplazamiento o ruptura de los electrodos del dispositivo. Adicionalmente, se supone que la hospitalización del paciente se debe a la falla cardíaca, y puede requerir la realización de un trasplante debido a la persistencia de una función deprimida a pesar de su manejo óptimo, en cuyo caso el paciente podría morir en la intervención o recuperarse.

Los pacientes que ingresan al modelo de Markov en la rama de TFO (Figura 28) se consideran los mismos desenlaces anteriores, pero excluyendo la muerte operatoria y las complicaciones relacionadas con los dispositivos.

En el modelo se supone que las tasas de mortalidad aumentan de acuerdo a los datos de la población general del país, las cuales se ponderan por los efectos de las intervenciones sobre la muerte súbita,

11 La muerte operatoria se define como la muerte que ocurre durante los primeros 30 días posterior al procedimiento quirúrgico.

por falla cardíaca y por otras causas. También se supone que los pacientes que experimentan complicaciones del dispositivo se recuperan satisfactoriamente; es decir, no se incluye la mortalidad relacionada con el desplazamiento, infección o perforación del seno coronario. Adicionalmente, se asume que después de un implante fallido el paciente permanece con TFO y no se realiza un nuevo intento de implantación de algún dispositivo, ya que para este tipo de pacientes la TRC o TRC-D quedan contraindicadas por sus características clínicas.

Figura 26. Modelo de decisiones para la evaluación económica de TRC vs TRC-D vs TFO: corto plazo

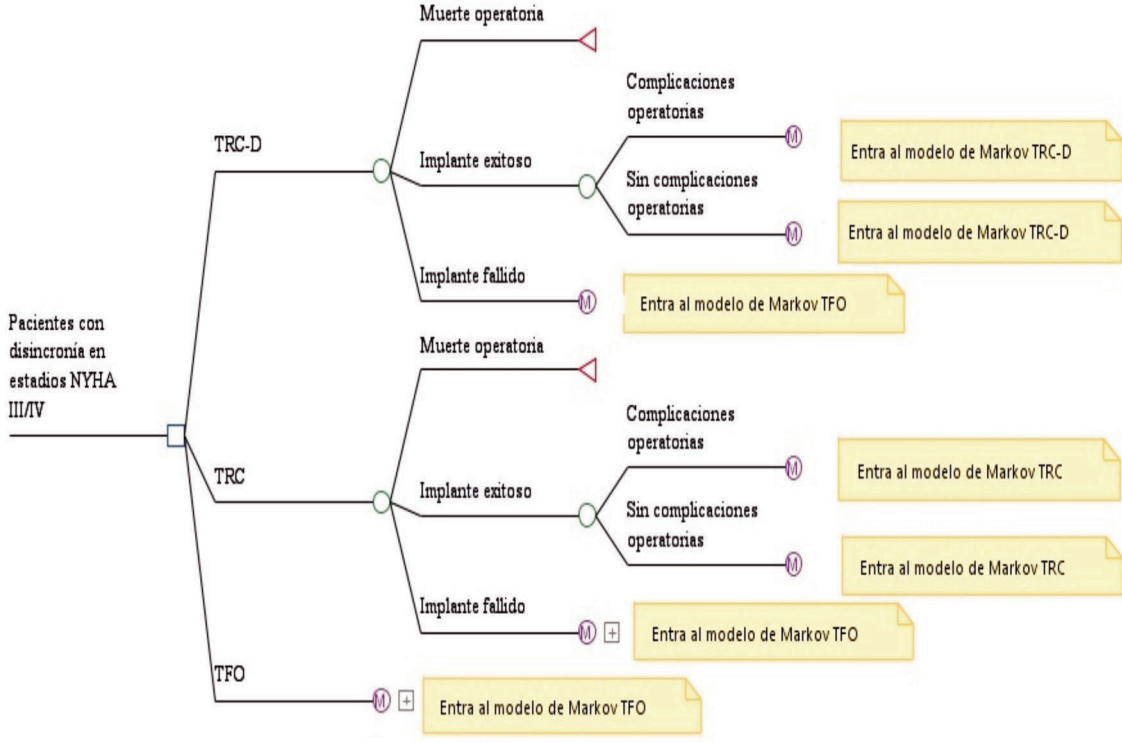


Figura 27. Modelo de Markov para los pacientes que siguen en la rama de TRC y TRC-D

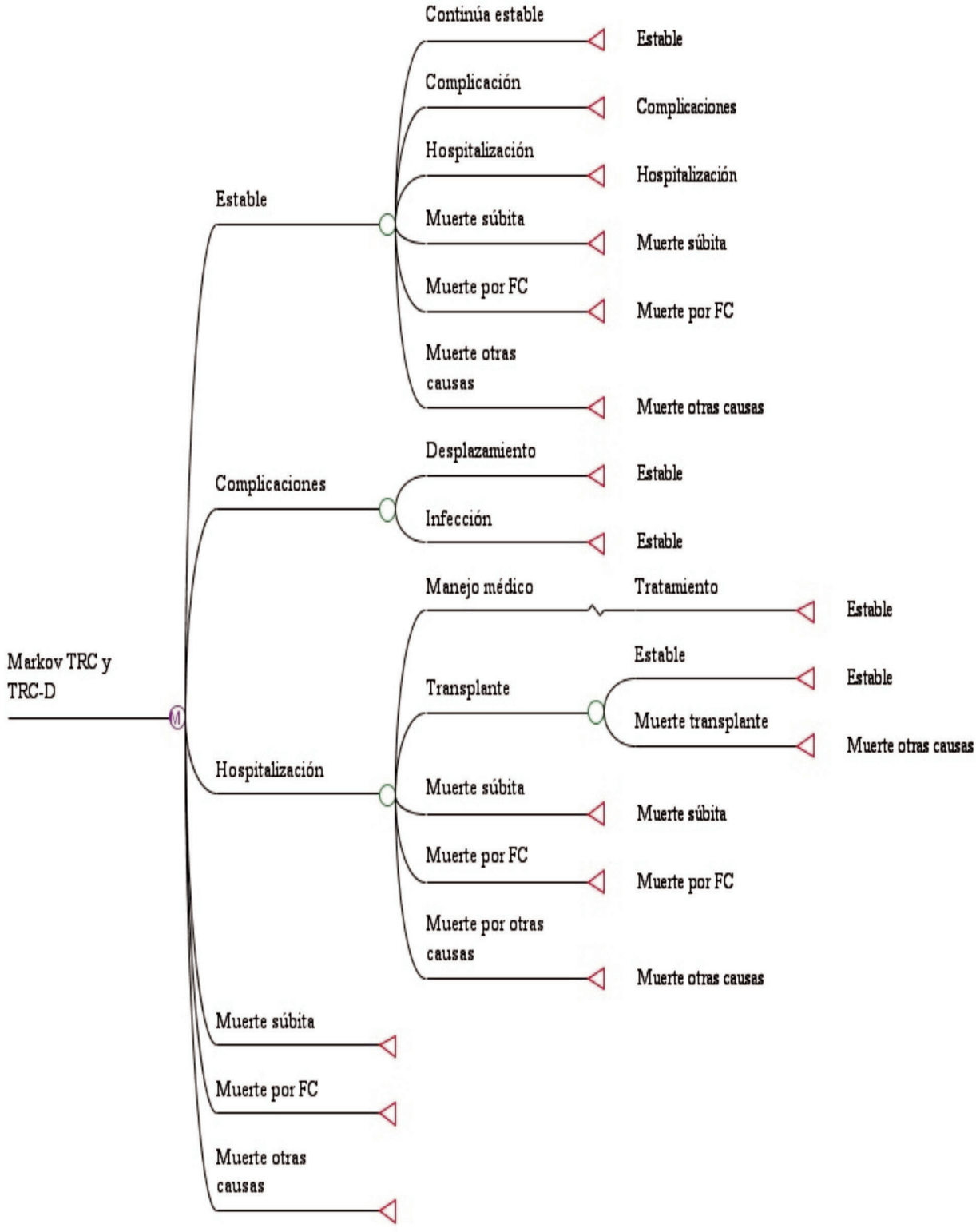
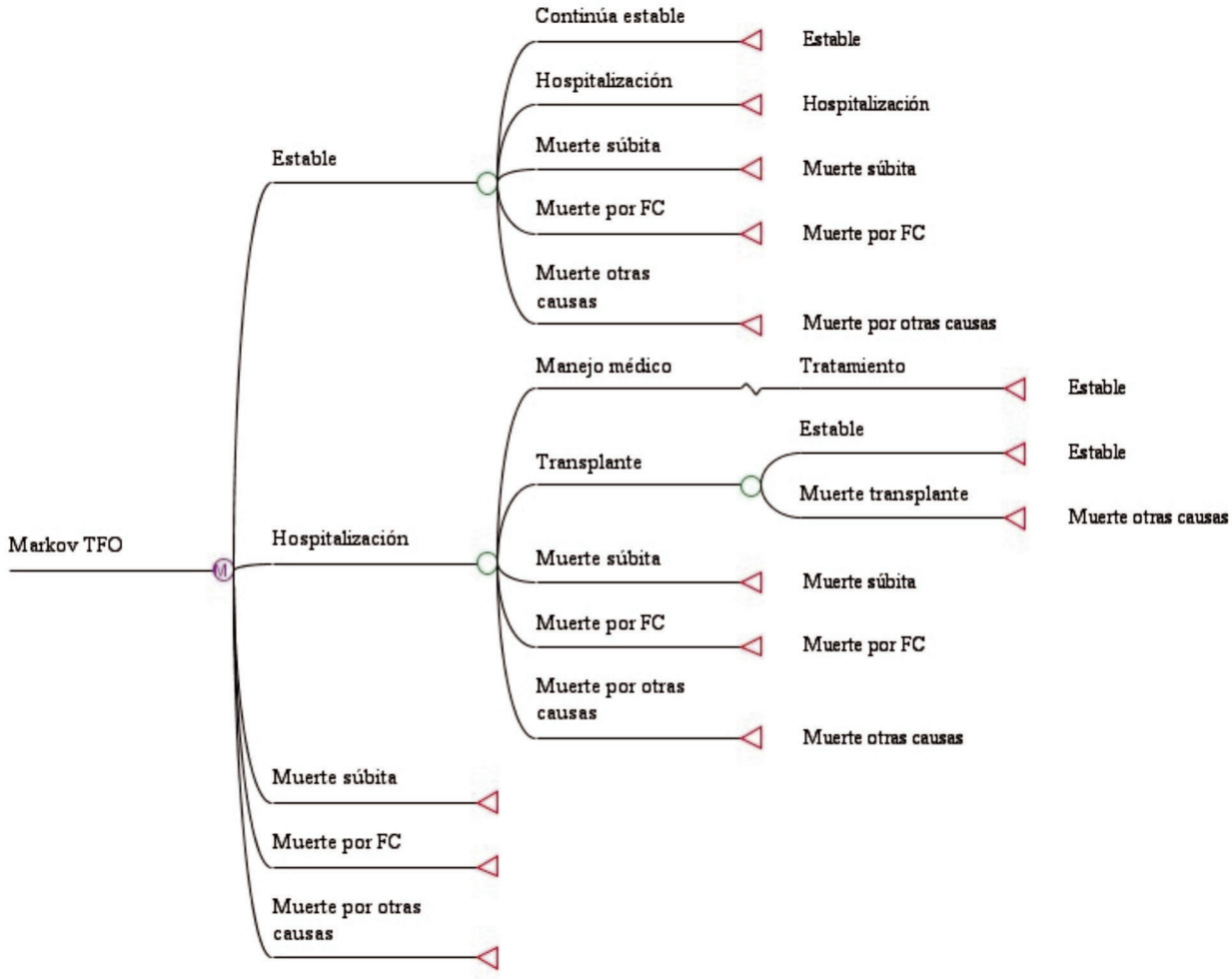


Figura 28. Modelo de Markov para los pacientes que siguen en la rama de TFO



Información sobre efectividad: La información sobre probabilidades de transición se extrajo de la revisión sistemática realizada por el GDG para la pregunta clínica asociada a las alternativas consideradas. Las estrategias de búsqueda, los criterios de selección de los artículos para construir el cuerpo de la evidencia y la evaluación de la calidad de los trabajos incluidos se presentan en el análisis que apoya la recomendación clínica. Se supuso que ninguno de los pacientes de la cohorte simulada iniciaba en los estados de muerte, hospitalización o complicaciones del dispositivo, por lo que las probabilidades iniciales se establecieron como 1 para el estado Estable, y 0 para el resto.

La revisión sistemática identificó 5 estudios que cumplían con los criterios de inclusión y calidad metodológica: CARE-HF (10), COMPANION (9), MIRACLE (11), MIRACLE-ICD (26) y MUSTIC (27). De todos ellos, el GDG consideró adecuado utilizar los datos del COMPANION para el caso base, debido a que fue el único estudio que comparó las tres alternativas analizadas cabeza a cabeza, mientras que los demás estudios se consideraron en el análisis de sensibilidad. El COMPANION

evaluó la efectividad y seguridad de la administración de la TRC profiláctica en forma de estimulación biventricular con marcapasos con o sin CDI, en comparación con la TFO, para pacientes con FC en estadios NYHA III-IV y disincronía de la conducción intraventricular.

A pesar de que los principales resultados del COMPANION (9) se encuentran en un solo artículo, varios detalles han sido presentados en diferentes publicaciones. El GDG identificó una evaluación de tecnologías realizada por el grupo de la Universidad de Southampton en el Reino Unido, en la cual se sintetiza toda la información del COMPANION (9) de sus diferentes publicaciones (25). Los autores de esta evaluación de tecnologías incluyen cinco publicaciones (9, 28-31) para analizar múltiples desenlaces, y realizando cálculos propios. El GDG consideró adecuado utilizar la información registrada en esta publicación como insumo para la evaluación económica.

La síntesis de los datos de efectividad utilizada en el modelo se presenta en la tabla 46. Para todas las probabilidades de transición se realizó un ajuste de los datos crudos (el número de personas que experimentaron el evento y la población del estudio) para ajustarlos a la temporalidad de los ciclos analizados en el modelo de Markov, siguiendo las metodologías recomendadas en la literatura (32-33). La probabilidades iniciales del árbol de decisión (muerte operatoria, implante fallido y complicaciones peri-operatorias) no fueron sometidas a dicho ajuste ya que no hicieron parte de la estructura del modelo de Markov, por lo que se usaron los mismos datos presentados en el COMPANION (9).

La probabilidad de complicaciones perioperatorias se construyó considerando los eventos presentados de perforación, disección y taponación del seno coronario. La mortalidad por otras causas incluyó todos los eventos que no fueron clasificados como muerte súbita o por FC. La probabilidad de complicaciones de largo plazo y de desplazamiento se calculó con los datos del MIRACLE (11) y del CARE-HF (10), debido a que el COMPANION (9) no cuantificaba estas variables. Para la calcular la probabilidad de hospitalización se tuvo en cuenta el número de pacientes hospitalizados al menos una vez al año por causas directamente atribuibles a la FC. Para ajustar esta variable a la longitud de los ciclos elegidos, se asumió que la cohorte de pacientes analizada tenía un promedio de dos hospitalizaciones al año, según los datos presentados por Anand (31).

Debido a que el COMPANION (9) no cuantifica la probabilidad de trasplante, se utilizaron los datos del MIRACLE (11) y CARE-HF (10) para el caso base. De la misma manera, ninguno de los estudios cuantificó la probabilidad de muerte relacionada con el procedimiento de trasplante, por lo que se usó el dato calculado por la evaluación económica llevada a cabo por Colquitt (25), el cual indica que antes la falta de estimaciones en ECAs, utilizó un estudio observacional de pacientes del Reino Unido. Debido a que este dato no fue extraído de los ECAs incluidos en la pregunta clínica, se realizó un análisis de sensibilidad para observar su impacto en los resultados. En el modelo se supone que los beneficios de la TRC y TRC-D encontrados en el seguimiento de los estudios son constantes y extrapolables a todo el horizonte temporal planteado.

Adicionalmente se incluyeron las probabilidades de muerte por falla cardíaca y por otras causas de la población general de Colombia a partir de los datos de mortalidad del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Para la construcción de las tablas de vida por grupos etáreos, de donde se extraen este tipo de probabilidades, se consideró la mortalidad por falla cardíaca (códigos CIE-10 303 y 306) y la mortalidad por otras causas (las demás causas de muerte reportadas). Su consideración en el modelo tuvo el objetivo de incluir el aumento en la tasa de mortalidad con la edad, y siguió los estándares metodológicos recomendados en la literatura.

Para determinar las ponderaciones de utilidad de los estados de Markov del modelo se realizó una revisión en el CEA Registry de la base de datos de la universidad de Tufts, la cual sintetiza toda la información de la literatura sobre ponderaciones de utilidad basadas en preferencias útiles para evaluación económica. Aquí se encontraron ponderaciones de diversos ensayos clínicos en FC, reportados en su mayoría por evaluaciones económicas anidadas a ellos: SCD-HeFT (34), MADIT II (35), MADIT CRT (36), CARE-HF (37) y EPHESUS (38), además de múltiples estimaciones a partir de estudios de cohorte. Adicionalmente se tuvo en cuenta los datos utilizados por la evaluación de tecnologías de la universidad de Southampton (25) y las estimaciones usadas por las evaluaciones económicas existentes.

Para el caso base se eligieron los datos de Feldman (16), debido a que calcula utilidades basadas en preferencias a partir de la población de pacientes del COMPANION (9). Para esto, utilizan un algoritmo publicado previamente (39) para hacer un mapping que convierte los puntajes del MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) calculados en el COMPANION (9), en utilidades basadas en preferencias útiles para evaluación económica. En el análisis de sensibilidad se consideran los datos del CARE-HF (37) y de Colquitt (25), diferenciando las ponderaciones para pacientes NYHA III y IV. La utilidad asociada al estadio hospitalización por FC se extrajo de Neyt (19) por estar basado en el COMPANION (9), y para el análisis se sensibilidad se tuvo en cuenta el dato de Colquitt (25) y Fox (40) y en el análisis de sensibilidad se tuvo en cuenta el dato reportado. No se encontraron datos consistentes para las complicaciones del TRC, por lo que se asumió una utilidad igual a no tenerlas. Los valores para el caso base se presentan en la tabla 48.

Para cada una de las probabilidades de transición del modelo se construyeron distribuciones beta con parámetros α y β, a partir de datos poblacionales y siguiendo las recomendaciones de la literatura (33). Para la probabilidad de muerte por trasplante se utilizaron parámetros α y β construidos a partir de la media y la desviación estándar. Para las ponderaciones de utilidad no fue posible construir distribuciones de probabilidad con la información disponible. Los parámetros de cada variable para el caso base se presentan en la tabla 48.

Tabla 48. Información de efectividad utilizada en el caso base

Alternativa	Variable	Valor (Parámetro usado para las distribuciones)	Fuente
Probabilidades de transición			
TRC-D	Muerte operatoria	0,0185 (α=11; β=584)	Colquitt (25)
	Implante fallido	0,0908 (α =54; β =541)	Colquitt (25)
	Complicaciones peri-operatorias	0,0168 (α =10; β =585)	Colquitt (25)
	Complicaciones de largo plazo	0,0913 (α =89; β =891)	Cleland (10) y Abraham (11)
	Desplazamiento	0,5342 (α =46; β =40)	Cleland (10) y Abraham (11)
	Trasplante	0,0088 (α =12; β =1333)	Cleland (10) y Abraham (11)
	Hospitalización por FC	0,2212 (α =132; β =463)	Colquitt (25)
	Muerte súbita	0,0215 (α =13; β =582)	Colquitt (25)
	Muerte por FC	0,0662 (α =39; β =556)	Colquitt (25)
	Muerte por otras causas	0,0458 (α =27; β =568)	Colquitt (25)
	Mortalidad por trasplante	0,122 (Desv. Est.=0,0069)	Colquitt (25)
TRC	Muerte operatoria	0,0097 (α =6; β =611)	Colquitt (25)
	Implante fallido	0,1264 (α =78; β =539)	Colquitt (25)
	Complicaciones peri-operatorias	0,0194 (α =12; β =605)	Colquitt (25)
	Complicaciones de largo plazo	0,0913 (α =89; β =891)	Cleland (10) y Abraham (11)
	Desplazamiento	0,5342 (α =46; β =40)	Cleland (10) y Abraham (11)
	Trasplante	0,0088 (α =12; β =1333)	Cleland (10) y Abraham (11)
	Hospitalización por FC	0,2242 (α =138; β =479)	Colquitt (25)
	Muerte súbita	0,0572 (α =35; β =582)	Colquitt (25)
	Muerte por FC	0,0632 (α =39; β =578)	Colquitt (25)
	Muerte por otras causas	0,0356 (α =22; β =595)	Colquitt (25)
	Mortalidad por trasplante	0,122 (Desv. Est.=0,0069)	Colquitt (25)
TFO	Trasplante	0,0088 (α =12; β =1333)	Cleland (10) y Abraham (11)
	Hospitalización por FC	0,3661 (α =113; β =195)	Colquitt (25)
	Muerte súbita	0,0475 (α =15; β =293)	Colquitt (25)
	Muerte por FC	0,0905 (α =28; β =280)	Colquitt (25)
	Muerte por otras causas	0,0663 (α =20; β =288)	Colquitt (25)
	Mortalidad por trasplante	0,122 (Desv. Est.=0,0069)	Colquitt (25)
Ponderaciones de utilidad			
TRC-D		0,77 (NA)	Feldman (16)
TRC		0,79 (NA)	Feldman (16)
TFO		0,70 (NA)	Feldman (16)
Hospitalización por FC		0,46 (NA)	Neyt (19)

Por último, para el análisis de subgrupos en pacientes NYHA III que además de las características de la población objeto de análisis tienen riesgo de muerte súbita, los datos de efectividad se extrajeron de la información reportada en el metaanálisis desarrollado por Wells (41), utilizando los datos de mortalidad del RAFT (42), MIRACLE ICD (43) y Lozano (44). Aunque alrededor de un 15% de la población analizada era NYHA IV, se asumió que estos datos son válidos para paciente NYHA III únicamente. Los demás parámetros de complicaciones del dispositivo y otras causas de muerte se asumieron iguales al caso base.

Información sobre costos: para determinar los costos por paciente para las alternativas consideradas se realizó un micro-costeo basado en el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos asociados a cada una de ellas. Los elementos del costeo fueron discutidos y validados por el GDG. Los costos fueron expresados en pesos corrientes colombianos.

Los recursos identificados que contribuyen en mayor medida en los costos, y que por tanto podrían tener impacto en la decisión, pueden agruparse en ocho: los relacionados con los dispositivos, los procedimientos de implante de los mismos y posterior recuperación, y los relacionados con las complicaciones operatorias. Además, se tienen los recursos asociados a la terapia médica óptima, a la hospitalización, al trasplante cardíaco y a las complicaciones que se puedan presentar en el largo plazo con los dispositivos.

Con el fin de realizar la medición de estos recursos se definieron casos tipos con el GDG a partir de protocolos de manejo, de la revisión de algunas historias clínicas y de la información reportada en la literatura para el caso colombiano. Se tuvieron en cuenta los recursos que afectaban en mayor medida la estimación del costo. La valoración se realizó mediante distintas fuentes de información como se detalla más adelante.

Para la determinación de los costos asociados a los dispositivos, se realizó una consulta formal al Ministerio de Salud y Protección Social, a través del Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS), a partir de la cual se envió al GDG información sobre los recobros relacionados con dichos dispositivos y realizados al FOSYGA. Sin embargo, el GDG no consideró adecuado utilizar esta información debido la alta variabilidad en los costos y a que muchos registros no presentaban el detalle suficiente para saber con exactitud el tipo de dispositivo recobrado. Adicionalmente, es importante mencionar que los recobros no necesariamente reflejan el precio de mercado del dispositivo, por lo que estos valores pudieran estar influenciados por otras variables no relacionadas con este.

Por lo tanto, para obtener el precio de los dispositivos se solicitó directamente mediante cotizaciones a las cuatro empresas productoras y comercializadoras de este tipo de dispositivos en el país, recibiendo información de dos de ellas. El precio promedio tanto para los dispositivos como para los electrodos y demás complementos se presenta en la tabla 49.

Tabla 49. Precio promedio de los dispositivos TRC y TRC-D

TRC	Promedio	TRC-D	Promedio
Resincronizador	$11.557.637	Cardioresincronizador tricameral	$ 26.312.898
Electrodo bipolar de estimulación endocárdica	$847.663	Electrodo bipolar de estimulación endocárdica	$ 920.000
Electrodo cuadripolar de desfibrilación	$847.663	Electrodo cuadripolar de desfibrilación	$4.190.436
Electrodo de estimulación para VI	$2.119.157	Electrodo de estimulación para VI	$2.354.000
Demás complementos*	$1.977.880	Demás complementos*	$ 1.239.333
Total	**$17.350.000**	**Total**	**$ 35.016.667**

*incluye introductores peel away, guía quickflex, canulador del seno coronario y kit de implante

Se consideró en el caso base que el reemplazo de los dispositivos debe hacerse cada 5 años, y que los costos asociados a dicho procedimiento solo corresponden al implante del dispositivo como tal, sin incluir el costo de los electrodos y demás complementos. En el análisis de sensibilidad se modifica el tiempo de reemplazo a 7 años. Estos tiempos de reemplazo abarcan la vida útil promedio de los dispositivos según la opinión de los expertos de la GPC.

En los costos relacionados con el procedimiento de implante de los dispositivos se consideraron las consultas previas necesarias para llevar a cabo la cirugía, algunos exámenes de laboratorio, los derechos de sala de hemodinamia, los honorarios de los especialistas, algunos insumos y medicamentos empleados en el procedimiento. En la tabla 50 se presentan el costo de cada uno de estos rubros para el caso base, así como la fuente de información empleada para su valoración, que en su mayoría corresponden al Manual Tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) en su versión de 2001 con un ajuste del 30% para los procedimientos, y de la información reportada en el Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) del año 2013 para los medicamentos.

El precio por tableta, ampolla o unidad calculada en el SISMED corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento en el canal institucional-laboratorio, el cual comprende tanto los medicamentos genéricos como las moléculas originales. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo, y no de una molécula en particular. Los insumos requeridos para la cirugía se extrajeron de los precios de diferentes tiendas médicas colombianas.

Tabla 50. Costos del procedimiento de implante del TRC, TRC-D y del CDI

Rubro	Procedimiento o insumo	Tarifa caso base en $	Fuente
Consultas previas	Pre-anestésica	8.080	ISS 2001
	Pre-quirúrgica	8.080	
Exámenes de laboratorio	Sodio	7.748	ISS 2001
	Potasio	10.881	
	Cloruro	3.582	
	Magnesio	9.698	
	Creatinina	6.721	
	BUN	4.765	
	Cloro	3.731	
	Hemograma	14.320	
Cirugía	Derechos de sala hemodinámica	192.637	ISS 2001
	Honorario electrofisiólogo	297.180	ISS 2001
	Honorario anestesiólogo	224.640	ISS 2001
	Solución cloruro de sodio al 0,9%	1.397	SISMED
	Jeringa 10/20 ml (4 unidades)	1.200	Páginas web de algunas tiendas médicas de Colombia
	Seda 0/2 (2 unidades)	9.160	
	Monocryl	15.400	
	Vicryl	10.700	
	Cuchillas para bisturí No. 11/21 (2 unidades)	1.200	
	Catéter bioseguro introcan No. 20	1.386	
	Apósito primapore	3.000	
	Aguja desechable No. 18/21 (3 unidades)	9.000	
	Electrodo monitor 3M (13 unidades)	32.500	
	Guantes estériles (7 unidades)	6.300	
Medicamentos	Keflin (2 ampollas de 1 gramo)	500	SISMED
	Total	**$ 883.803**	

De igual forma, los costos de la posterior recuperación al implante de los dispositivos, en caso de que no haya muerte operatoria ni otra complicación inicial relacionada con el implante, se presentan en la tabla 51. Se incluyeron los recursos relacionados con un día de hospitalización, algunas imágenes diagnósticas necesarias para verificar el funcionamiento del dispositivo, medicamentos para el manejo del dolor luego de la intervención y una consulta de revisión con especialista en electrofisiología.

Tabla 51. Costos de la recuperación luego del implante del TRC, TRC-D y del CDI

Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Hospitalización	Hospitalización en piso	114.088	ISS 2001
	Consulta cardiología	26.052	
Imágenes diagnósticas	Radiografía de Tórax	26.858	ISS 2001
	Electrocardiograma	17.726	
Medicamentos	Dipirona (1 ampolla de 1 ml)	1.061	SISMED
	Solución salina (1 bolsa de 500ml)	44	
	Acetaminofén (2 tabletas de 500mg)	13	
	Keflin (1 ampolla de un gramo)	250	
Revisión	Consulta electrofisiólogo	16.263	ISS 2001
	Total	**$ 202.354**	

Como en el modelo los pacientes que se encuentran en las ramas de TRC y TRC-D pueden sufrir complicaciones operatorias, se supuso que en el caso base que se podría presentar la ruptura del seno coronario, la cual se considera como el tipo de complicación más grave y de mayor costo en el proceso de implante de este tipo de dispositivo, pues involucra en promedio 5 días de hospitalización, dos de ellos en unidad de cuidados intensivos, además de cirugía y medicamentos. En el análisis de sensibilidad se incluye otro tipo de complicación de menor gravedad y costo, se trata de Neumotórax/ Hemotórax, complicaciones que están relacionadas en promedio con dos días de hospitalización. En la tabla 52 se presentan los costos asociados a este tipo de complicaciones.

Tabla 52. Costos de las complicaciones operatorias en el implante del TRC y de TRC-D

	Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Neumotórax/ Hemotórax	Hospitalización	Hospitalización en piso	228.176	ISS 2001
		Consulta cardiología	52.104	
	Total		**$ 280.280**	
Ruptura de seno coronario	Cirugía	Esternotomía	1.915.511	ISS 2001
		Reparación seno coronario	1.335.711	
	Medicamentos	Cefalexina	9.219	SISMED
		Fentanilo	4.553	
		Acetaminofén-codeína	7.245	
		Unidad de cuidados intensivos	1.411.696	
	Hospitalización	Hospitalización en piso	342.264	ISS 2001
		Consulta cardiología	130.260	
	Total		**$ 5.156.459**	

Los costos asociados al manejo medico óptimo (Tabla 53) incluyen, en primer lugar, la revisión por electrofisiología (dos citas al año) y por cardiología (cuatro citas al año); en segundo lugar, la administración de un IECA o un ARA II, un betabloqueador y un diurético; en tercer lugar la realización de exámenes de laboratorio (hemograma, creatinina, potasio y BUN) cuatro veces al año; y en cuarto lugar la realización de dos electrocardiogramas al año. Estos cuatro componentes básicos del manejo médico óptimo, así como las indicaciones básicas sobre número de procedimientos y dosis incluidos, son consistentes con un trabajo publicado para Colombia que tuvo como objetivo determinar los costos de la FC con base en información de dos hospitales de Bogotá (45).

Como los medicamentos de un mismo grupo terapéutico tienen dosis distintas, se promediaron las diferentes dosis diarias de cada presentación, para encontrar una dosis promedio anual expresada en miligramos, que finalmente, se multiplicó por el precio ponderado por miligramo obtenido a partir la información registrada en el SISMED (Anexo 9. Apéndice 4.5 Dosis promedio anual de diferentes medicamentos incluidos en la TFO y 4.6 Precios por miligramo del grupo de medicamentos incluidos en la TFO).

Tabla 53. Costos anuales de la TFO

Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Revisión	Consulta electrofisiología	32.526	ISS 2001
	Consulta cardiología	104.208	
Medicamentos	IECA/ARAII	419.540	SISMED
	Betabloqueador	90.660	
	Diurético	15.800	
Exámenes de laboratorio	Hemograma	57.278	ISS 2001
	Creatinina	26.884	
	Potasio	43.524	
	BUN	19.058	
Imágenes diagnósticas	Electrocardiograma	35.451	ISS 2001
	Total	**$ 844.929**	

De igual manera en el modelo se asumió que un paciente que inicia el proceso de Markov puede requerir hospitalización. Se consideró esta hospitalización como una estancia promedio de un paciente con FC, la cual incluye una media de 6 días de hospitalización (45), manejo con 6 ampollas de 2 ml de diuréticos al día, y la realización de imágenes diagnósticas (Tabla 54).

Tabla 54. Costos de la hospitalización por FC

Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Medicamentos Hospitalización	Diurético	95.742	SISMED
	Hospitalización en piso	684.528	ISS 2001
Imágenes diagnósticas	Electrocardiograma	17.726	ISS 2001
	Radiografía de Tórax	26.858	
	Ecocardiograma	82.173	
	TOTAL	**$ 907.027**	

En el modelo también se supone que los pacientes que son hospitalizados pueden recibir manejo médico o requerir trasplante, debido a que los tratamientos empleados no logran mejorar su condición. Los costos asociados al procedimiento de trasplante cardíaco (tabla 55) se extrajeron de un protocolo de práctica clínica de una institución de salud de la ciudad de Medellín, y validados con los expertos de la GPC. Dentro de dichos costos se incluyen los recursos asociados a las evaluaciones pretrasplante de cardiología, vasculares, digestivas, respiratorias, entre otras. Adicionalmente se tienen en cuenta los medicamentos de inmunosupresión requeridos antes, durante y después de la cirugía, así como el manejo estándar con anestesia y antibióticos profilácticos. También se tuvieron en cuenta los recursos posteriores al procedimiento en hospitalización y seguimiento al paciente.

Tabla 55. Costos del trasplante cardiaco

Rubro	Tarifa caso base en $	Fuente
Evaluación pre-trasplante cardíaco del receptor	3.668.509	ISS 2001 y SISMED
Terapia de inmunosupresión	4.323.306	
Manejo de la infección con antibiótico profiláctico	5.618.796	
Manejo anestésico	991.497	
Procedimiento de trasplante	9.131.402	
Seguimiento	20.511.257	
TOTAL	**44.244.766**	

Para calcular los costos relacionados con la atención de la infección mayor del dispositivo se incluyeron recursos relacionados con la atención por urgencias especializadas, el tratamiento con antibióticos, la revisión por electrofisiología, la remoción de los electrodos del dispositivo, un nuevo dispositivo (lo cual incluye su precio y los costos de la cirugía de implante y la recuperación). En el análisis de sensibilidad se planteó un escenario tomando en cuenta la infección menor, que no requiere remoción del electrodo, ni el reemplazo del dispositivo (incluyendo la cirugía de implante y recuperación). Para los costos de ruptura y desplazamiento del electrodo se incluyeron la atención por urgencias especializadas, la consulta con electrofisiólogo y el procedimiento de reposición del electrodo (que incluye una cirugía y recuperación).

Los costos de la infección mayor y de la ruptura y desplazamiento se presentan en la tabla 46. El costo total de la infección mayor incluido en el modelo es la suma de los recursos presentados en las tablas 50, 51, 52 y 56, mientras que el de ruptura o desplazamiento es la suma de los recursos de las tablas 51, 52 y 56.

Tabla 56. Costos de las complicaciones del TRC y TRC-D

Complicación	Rubro	Procedimiento	Tarifa caso base en $	Fuente
Infección mayor	Consulta	Urgencias especializadas	23.647	ISS 2001
	Revisión	Consulta electrofisiología	16.263	ISS 2001
	Medicamentos	Cefalexina (tableta de 500mg c/6 horas por 7 días)	86.045	SISMED
	Cirugía	Remoción/Reposición del electrodo	514.423	ISS 2001
		Total	**$ 640.378**	
Infección menor	Consulta	Urgencias medicina general	16.153	ISS 2001
	Revisión	Consulta electrofisiología	16.263	ISS 2001
	Medicamentos	Cefalexina (tableta de 500mg c/6 horas por 7 días)	86.045	SISMED
		Total	**$ 118.460**	
Ruptura o desplazamiento del dispositivo	Consulta	Urgencias especializadas	23.647	ISS 2001
	Revisión	Consulta electrofisiología	16.263	ISS 2001
	Medicamentos	Reposición del electrodo	514.423	SISMED
		Total	**$ 554.333**	

Finalmente, en la tabla 57 se presentan las distribuciones uniformes utilizadas en el modelo de decisiones respecto a cada una de las variables de costos descritas anteriormente. Para los dispositivos, los precios mínimo, promedio y máximo corresponden a los valores enviados en las cotizaciones formales de las empresas que lo comercializan. Para el resto de los parámetros, el valor promedio corresponde a los totales reportados en las tablas anteriores, que se construyeron con las tarifas del ISS 2001 con un ajuste del 30% y el precio promedio ponderado del SISMED. El mínimo corresponde a las tarifas ISS 2001 con un ajuste del 25% y con el precio mínimo ponderado del SISMED. El máximo se construyó con la tarifa ISS 2001 más ajuste del 48% y con el precio máximo ponderado del SISMED.

Tabla 57. Distribución de los costos considerados en el modelo de decisiones

	Mínimo	Promedio	Máximo
TRC-D	$ 31.000.000	$ 35.016.667	$ 41.500.000
TRC	$ 13.500.000	$ 17.350.000	$ 21.200.000
Procedimiento de implante de los dispositivos	$ 853.250	$ 883.803	$ 996.945
Recuperación luego del implante de los dispositivos	$ 194.306	$ 202.354	$ 232.567
TFO anual	$ 844.929	$ 867.838	$ 1.374.592
Infección menor asociado a los dispositivos	$ 69.237	$ 118.460	$ 201.302
Infección mayor asociada a los dispositivos	$ 571.081	$ 640.378	$ 795.485
Ruptura o desplazamiento de los dispositivos	$ 533.013	$ 554.333	$ 631.087
Neumotórax/Hemotórax	$ 269.500	$ 280.280	$ 319.088
Ruptura del seno coronario	$ 4.947.927	$ 5.156.459	$ 5.867.579
Hospitalización por falla cardíaca	$ 834.139	$ 907.027	$ 1.030.167
Trasplante	$ 42.696.789	$ 44.244.766	$ 50.363.677

Medición de la relación entre costos y beneficios: La forma más común para medir la relación entre costos y beneficios en casos de no dominancia es mediante la Relación Incremental de Costo Efectividad (RICE), dada por la siguiente expresión:

$$Relación\ Incremental\ de\ Costo\ efectividad = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{Ci - Cj}{Ei - Ej}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa i comparada con una alternativa j y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

La RICE se calcula fácilmente cuando se evalúan dos alternativas, y se compara con un umbral de costo efectividad (λ), que representa el costo de oportunidad de un decisor con un presupuesto fijo, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE<λ (46).

La definición de λ es un tema controversial, sobre todo en países de bajo y medio ingreso, en donde aún no se tiene una regla clara. Sin embargo, su definición explícita es necesaria para promover la toma de decisiones en salud de manera consistente e informada (47). Entre los diferentes métodos para definir el umbral, se ha extendido un enfoque de capital humano, a partir de la recomendación de la OMS (48), la cual indica considerar una tecnología como “muy costo efectiva” si su RICE es menor a una vez el PIB per cápita del país, y como “costo efectiva” si es menor a tres veces el PIB per cápita. Siguiendo esta recomendación, en Colombia para el año 2013 se tendría un umbral $15.008.793 (PIB per cápita) para tecnologías “muy costo efectivas”, y de $45.026.378 (3 veces el PIB per cápita) para alternativas “costo efectivas”[12].

A pesar de que la comparación de la RICE con λ es la regla de decisión más usada en evaluación económica, se han evidenciado diferentes limitaciones (49). Por esto, se desarrolló el Beneficio Neto (BN), el cual es una linealización de la RICE, y evita los problemas mencionados (50). El BN puede ser construido de dos formas equivalentes y con idéntica interpretación:

$$Beneficio\ Monetario\ Neto\ = \Delta E * \lambda - \Delta C$$

$$Beneficio\ Neto\ en\ Salud = \Delta E - \Delta C/\lambda$$

Específicamente, la alternativa con mayor BN es la que se considera como costo efectiva.

Adicional a las ventajas mencionadas anteriormente, se puede demostrar que la diferencia entre dos BN promedio es igual BN incremental entre ambas (49). Lo anterior se presenta en las siguientes ecuaciones, considerando dos alternativas i y j.

12 PIB per cápita a precios corrientes extraído de la información disponible en la página web del Banco de la República de Colombia. Al momento de realizar la investigación, el 2013 era el último año en que el banco había publicado información sobre el PIB per cápita.

$$BN_i Promedio = E_i * \lambda - C_i$$

$$BN_i - BN_j = \Delta BN$$

Lo anterior implica que con el enfoque del BN es mucho más fácil determinar la alternativa costo efectiva cuando se consideran múltiples cursos de acción, como es el caso de este estudio económico, ya que sólo se debe calcular el BN promedio para cada alternativa, y elegir como costo efectiva la que tenga un mayor valor.Análisis de sensibilidad: Con el fin de tener en cuenta la incertidumbre en el modelo se realizaron análisis determinísticos de una vía considerando escenarios en donde se modificaban las variables que generaban mayor incertidumbre en el resultado. De la misma manera como se realizó para las probabilidades de transición del caso base, se ajustaron utilizando los datos crudos para que se ajustaran a la temporalidad de los ciclos de Markov, en caso de que fuera necesario.

También se realizó un análisis de umbral con el fin de identificar como tendrían que modificarse algunos parámetros para que el resultado fuese distinto al del caso base. Finalmente se realizó análisis de sensibilidad probabilístico, a través simulaciones Monte Carlo, con el fin de modelar la incertidumbre conjunta asociada a las variables incluidas en el modelo. Los resultados se presentan mediante un gráfico de dispersión y una curva de aceptabilidad.

Resultados

En el caso base, y considerando un horizonte temporal de 10 años, la TRC-D representa un costo adicional de $ 26.411.876 respecto a la TRC y reporta una efectividad adicional de 0,1896 AVAC, por lo que la RICE es de $ 139.317.117 por AVAC ganado, mientras que la TRC reporta un costo adicional de $ 23.576.980 comparado con la TFO, con una efectividad adicional de 0,7653 AVAC, de donde resulta una RICE de $ 30.807.278 por AVAC ganado. Igualmente al analizar el BN se observa que TRC es la estrategia que reporta el mayor BN seguida de TFO y de la TRC-D. Lo anterior permite concluir que TRC es una estrategia costo-efectiva para el sistema de salud colombiano, pues se ubica bajo el umbral de $45.026.378 por AVAC, equivalente a tres veces el PIB per cápita, y reporta el mayor BN (Tabla 58).

El resultado anterior no varía ante modificaciones en el horizonte temporal dentro de un rango plausible. Se consideró como mínimo 5 años posterior al implante debido a la alta mortalidad de estos pacientes, y como máximo un horizonte vital de la cohorte analizada. Aunque en 5 años la RICE de la TRC se acerca al umbral, continúa estando por debajo de este (Tabla 59). Aunque la RICE de la TRC-D mejora a medida que se incrementa el horizonte temporal, ni siquiera en un horizonte vital se acerca al umbral de 3 veces el PIB per cápita del país.

Tabla 58. Costos y efectividad incrementales para TRC, TRC-D y TFO

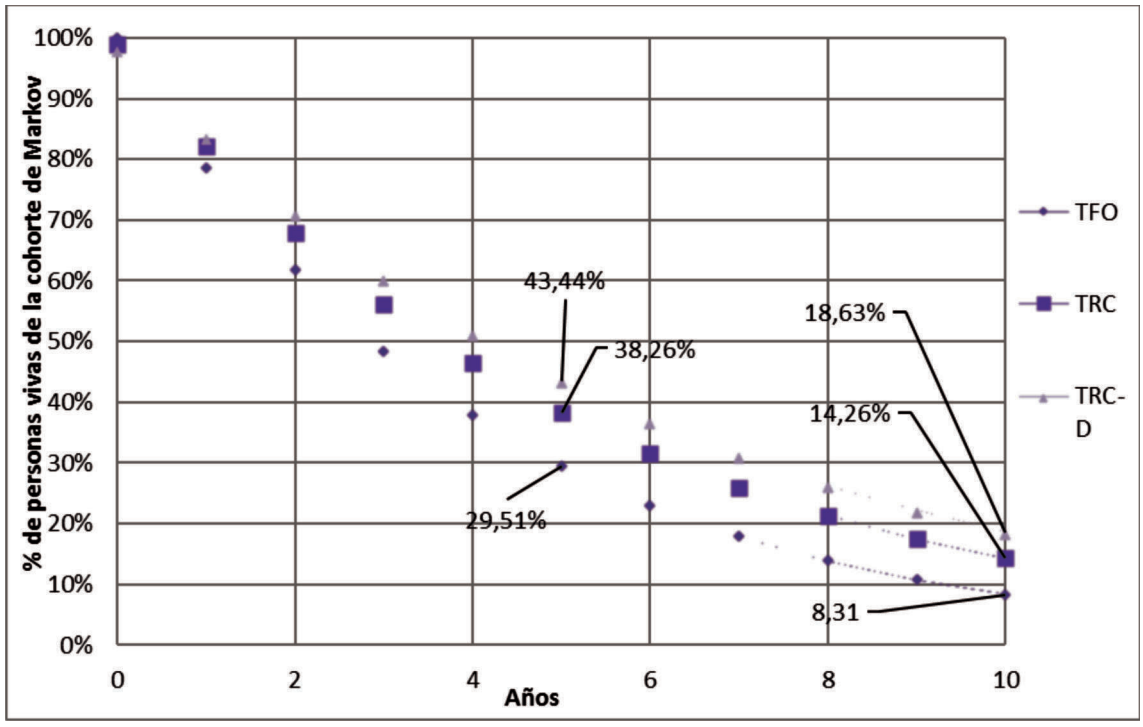
Estrate-gia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE	BN
TFO	$ 5.644.864		2,5002			$ 106.932.264
TRC	$ 29.221.844	$ 23.576.980	3,2656	0,7653	$ 30.807.278	$ 117.814.219
TRC-D	$ 55.633.719	$ 26.411.876	3,4551	0,1896	$ 139.317.117	$ 99.938.488

Tabla 59. Análisis de sensibilidad sobre el horizonte temporal

Estrate-gia	Horizonte temporal	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE	BN
TFO	Vital	$ 5.904.403		2,6011			$ 111.211.504
TRC		$ 29.940.389	$ 24.035.986	3,5157	0,9146	$ 26.280.020	$ 128.357.123
TRC-D		$ 57.015.798	$ 27.075.409	3,8188	0,3031	$ 89.325.361	$ 114.929.659
TFO	20 años	$ 5.896.130		2,5980			$ 111.084.291
TRC		$ 29.899.027	$ 24.002.897	3,5020	0,9040	$ 26.552.149	$ 127.784.822
TRC-D		$ 56.910.180	$ 27.011.154	3,7924	0,2904	$ 93.016.581	$ 113.848.912
TFO	5 años	$ 4.761.899		2,1445			$ 91.796.866
TRC		$ 27.531.985	$ 22.770.086	2,6558	0,5113	$ 44.530.392	$ 92.050.483
TRC-D		$ 52.958.928	$ 25.426.944	2,7234	0,0676	$ 376.340.759	$ 69.665.684

La probabilidad de supervivencia de la cohorte hipotética se presenta en la figura 29. Se puede observar como a 5 años el 43,44% de los pacientes tratados con TRC-D continúan vivos, mientras que a 10 años este valor se ubica en el 28,5%. Por su parte, para la TRC el 38,26% de la cohorte continúa viva en 5 años, y el 22,9% a 10 años. Finalmente, para la TFO, el 29,51% de los pacientes permanecen vivos mientras que a 10 años este valor se ubica en sólo el 8,61%. Estos resultados son consistentes con las tasas de mortalidad esperadas para la población analizada.

Figura 29. Supervivencia a 10 años de la cohorte hipotética



En el caso base se asume el reemplazo de la batería del dispositivo cada 5 años, pero si se tiene en cuenta un tiempo mayor (7 años), TRC sigue siendo la estrategia que reporta el mayor BN, e incluso la RICE tanto de TRC como de TRC-D en comparación con TFO mejoran en comparación con el caso base (Tabla 60). Los resultados varían poco, debido a que a los 7 años, una gran parte de la cohorte de pacientes ha perecido, por lo que el costo del reemplazo se aplica a pocas personas comparadas con las que iniciaron. En el mismo sentido, los resultados obtenidos en el caso base se mantienen al modificar las tasas de descuento de costos y efectividad, es decir, TRC es la estrategia costo efectiva (Tabla 61).

Tabla 60. Análisis de sensibilidad sobre el reemplazo de TRC y TRC-D

Estrategia	Tiempo de reemplazo	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE	BN
TFO	Cada 5 años	$ 5.644.864		2,5002			$ 106.932.264
TRC		$ 29.221.844	$ 23.576.980	3,2656	0,7653	$ 30.807.278	$ 117.814.219
TRC-D		$ 55.633.719	$ 26.411.876	3,4551	0,1896	$ 139.317.117	$ 99.938.488
TFO	Cada 7 años	$ 5.644.864		2,5002			$ 106.932.264
TRC		$ 28.325.607	$ 22.680.742	3,2656	0,7653	$ 29.636.194	$ 118.710.456
TRC-D		$ 53.397.354	$ 25.071.748	3,4551	0,1896	$ 132.248.223	$ 102.174.853

Tabla 61. Análisis de sensibilidad sobre las tasas de descuento

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE	BN
TFO	Descuento costos: 0	Guía metodológica	$ 6.136.904		2,5002			$ 106.440.224
TRC			$ 30.464.234	$ 24.327.330	3,2656	0,7653	$ 31.787.737	$ 116.571.829
TRC-D			$ 58.015.322	$ 27.551.088	3,4551	0,1896	$ 145.326.226	$ 97.556.885
TFO	Descuento costos: 0,05	Guía metodológica	$ 5.362.595		2,5002			$ 107.214.533
TRC			$ 28.512.833	$ 23.150.238	3,2656	0,7653	$ 30.249.669	$ 118.523.230
TRC-D			$ 54.275.430	$ 25.762.597	3,4551	0,1896	$ 135.892.307	$ 101.296.778
TFO	Descuento efectividad: 0	Guía metodológica	$ 5.644.864		2,7350			$ 117.503.922
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	3,6241	0,8891	$ 26.519.229	$ 133.957.744
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	3,8639	0,2398	$ 110.157.684	$ 118.341.585
TFO	Descuento efectividad: 0,06	Guía metodológica	$ 5.644.864		2,3601			$ 100.620.906
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	3,0539	0,6938	$ 33.982.250	$ 108.283.352
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	3,2152	0,1613	$ 163.744.193	$ 89.134.214

Por otro lado, en la tabla 62 se presentan los resultados de los análisis de sensibilidad sobre las ponderaciones de utilidad para los estadios NYHA III-IV y para hospitalización, modificándose según los datos encontrados en las evaluaciones económicas de Aidelsburger (23) y Neyt (19), además de las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas de Fox (40) y Colquitt (25). En la mayoría de los análisis realizados TRC no es una estrategia costo-efectiva a un umbral de $45.026.378, debido a que todas las utilidades empleadas en estos análisis son menores a las del caso base. TRC solo logra ser costo-efectiva cuando la utilidad asociada a TFO se reduce y la de TRC-D se mantiene igual a TRC. Debido a que el análisis de sensibilidad no es consistente con los resultados del caso base, al final de la tabla 59 se presenta un análisis en donde el desenlace son los AVG en lugar de los AVAC, en donde se observa que TRC se mantiene como la estrategia con mayor BN.

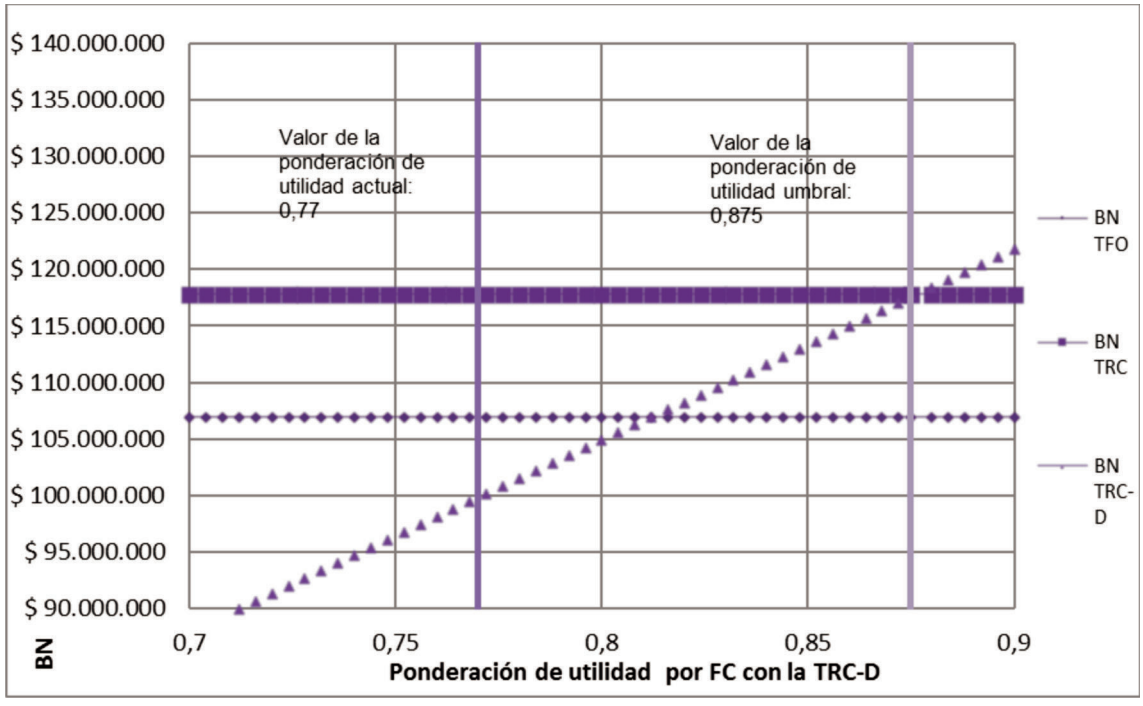
Tabla 62. Análisis de sensibilidad sobre diferentes ponderaciones de utilidad

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE	BN
TFO	NYHA III: 0,59*	Neyt (2011)	$ 5.644.864		2,1808			$ 92.546.542
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	2,5545	0,3737	$ 63.086.343	$ 85.797.071
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	2,7480	0,1936	$ 136.446.943	$ 68.100.899
TFO	NYHA IV: 0,508*	Neyt (2011)	$ 5.644.864		1,9426			$ 81.822.640
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	2,2494	0,3068	$ 76.846.796	$ 72.059.977
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	2,4175	0,1681	$ 157.087.193	$ 53.218.618
TFO	NYHA III: 0,63*	Aidelsburger (2008)	$ 5.644.864		2,2969			$ 97.777.713
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	2,7033	0,4064	$ 58.018.538	$ 92.498.092
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	2,9093	0,2060	$ 128.228.228	$ 75.360.548
TFO	NYHA IV: 0,3*	Aidelsburger (2008)	$ 5.644.864		1,3384			$ 54.620.548
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	1,4755	0,1371	$ 172.025.452	$ 37.214.667
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	1,5791	0,1036	$ 254.890.768	$ 15.468.441
TFO	NYHA III: 0,673 Hospitalización: 0,57**	Colquitt (2014)	$ 5.644.864		2,5331			$ 108.410.128
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	2,9327	0,3997	$ 58.990.682	$ 102.828.974
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	3,1522	0,2194	$ 120.367.714	$ 86.297.083
TFO	NYHA III: 0,532 Hospitalización: 0,57**	Colquitt (2014)	$ 5.644.864		2,1235			$ 89.970.249
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	2,4081	0,2846	$ 82.841.882	$ 79.207.874
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	2,5838	0,1757	$ 150.329.685	$ 60.706.819
TFO	TRC y TRC-D: 0,70. TFO: 0,63	Colquitt (2014)	$ 5.644.864		2,2969			$ 97.777.713
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	2,9380	0,6411	$ 36.775.270	$ 103.067.578
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	3,1730	0,2349	$ 112.420.709	$ 87.234.102
TFO	TRC-D y TRC:0,78. TFO:0,68	Neyt (2011)	$ 5.644.864		2,4422			$ 104.316.678
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	3,2247	0,7825	$ 30.129.645	$ 115.973.635
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	3,4875	0,2629	$ 100.479.411	$ 101.397.329
TFO	Desenlace: AVG	No aplica	$ 5.644.864		3,3716			$ 146.166.051
TRC			$ 29.221.844	$ 23.576.980	4,0799	0,7083	$ 33.285.373	$ 154.482.539
TRC-D			$ 55.633.719	$ 26.411.876	4,4007	0,3207	$ 82.347.365	$ 142.512.305

* Ponderación igual para las tres alternativas: TRC, TRC-D y TFO.
** Incluye decrementos por infección y cirugía de desplazamiento del electrodo.

Debido a la alta incertidumbre de los análisis de sensibilidad anteriores, se realizó un análisis de umbral alrededor de la ponderación de utilidad de pacientes con FC. Aunque se reconoce que este tipo de análisis requiere una definición explícita de un umbral, y que en Colombia esta variable no se conoce con precisión, este enfoque aporta información respecto a las diferencias mínimas que tendría que tener una variable específica para cambiar una decisión de costo efectividad. Así, en la figura 30 se evidencia que para que TRC-D tenga un BN mayor que TFO, su utilidad debe de ser de al menos 0,875, lo que implica una diferencia de 0,085 puntos con respecto a TRC (Figura 30). Por otro lado, para que la TRC tenga el mayor BN y sea la estrategia costo efectiva se requiere que su utilidad sea de al menos 0,718, lo que implica una diferencia de 0,052 puntos con respecto a TRC-D. En teoría, no se esperaría que la TRC o la TRC-D impacten la calidad de vida de los pacientes directamente, sino a través del cambio en la supervivencia; sin embargo, los resultados son muy sensibles, al punto de que es posible pensar que diferencias no significativas en las ponderaciones de utilidad entre una y otra estrategia generen cambios importantes en los resultados.

Figura 30. Análisis de sensibilidad sobre la ponderación de utilidad por FC con TRC-D



Al realizar varios análisis de escenarios sobre la efectividad se observa que en ningún caso se modificó el resultado sobre la costo efectividad de las alternativas (Tabla 63). Para las complicaciones de corto y lVargo plazo se tuvo en cuenta los datos reportados en una revisión sistemática para CDI y TRC llevada a cabo por van Rees (51), mientras que para las de largo plazo, se utilizaron los datos del estudio de Tu (52) para pacientes NYHA I-II. Para el caso de la muerte súbita y por FC, se consideraron los datos del CARE-HF (10) ajustados a la temporalidad del ciclo de Markov utilizado para la TRC y TFO. Debido a que en este ECA no se analizó la TRC-D, sus datos se asumieron iguales a los del caso base. En todos los análisis la TRC sigue presentando el mayor BN por encima de la TRC-D, lo que indica que es la alternativa costo efectiva.

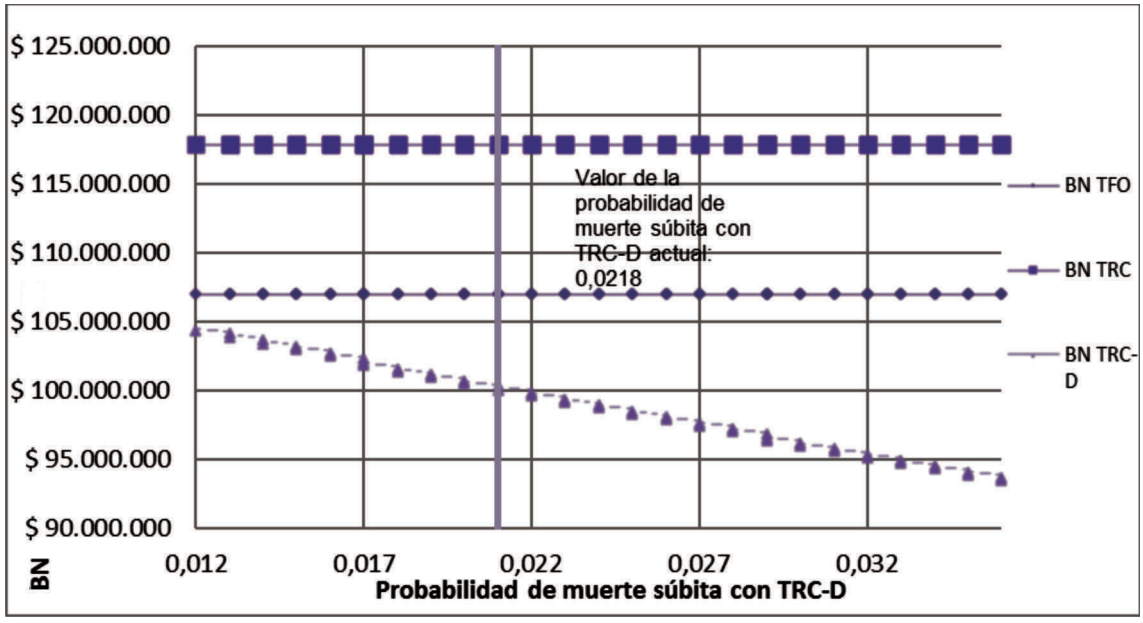
Tabla 63. Análisis de sensibilidad para distintos escenarios de efectividad

Estrategia	Variable modificada	Fuente	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE	BN
TFO	Implante fallido TRC y TRC-D: 0,1129	van Rees (2011)	$ 5.644.864		2,5002			$ 106.932.264
TRC			$ 29.302.362	$ 23.657.498	3,2779	0,7777	$ 30.421.315	$ 118.290.065
TRC-D			$ 55.317.790	$ 26.015.428	3,4302	0,1523	$ 170.774.904	$ 99.133.845
TFO	Muerte operatoria TRC-D y TRC: 0,009	van Rees (2011)	$ 5.644.864		2,5002			$ 106.932.264
TRC			$ 29.230.403	$ 23.585.539	3,2680	0,7678	$ 30.719.174	$ 117.917.036
TRC-D			$ 55.824.658	$ 26.594.255	3,4895	0,2215	$ 120.069.231	$ 101.295.718
TFO	Prob. Complicaciones peri-operatorias TRC: 0,1005 y TRC-D: 0,0807*	COMPANION (Bristow, 2005)	$ 5.644.864		2,5002			$ 106.932.264
TRC			$ 29.600.412	$ 23.955.547	3,2656	0,7653	$ 31.301.941	$ 117.435.651
TRC-D			$ 55.941.359	$ 26.340.947	3,4339	0,1683	$ 156.504.781	$ 98.672.986
TFO	Muerte súbita TRC: 0,0258, TFO: 0,0449 (igual para TRC-D)	CARE-HF. (Yao, 2007)	$ 5.722.592		2,5346			$ 108.401.019
TRC			$ 30.687.486	$ 24.964.894	3,6142	1,0796	$ 23.125.088	$ 132.044.752
TRC-D			$ 55.640.774	$ 24.953.287	3,4583	-0,1559	Dominada	$ 100.071.787
TFO	Mortalidad por FC TRC: 0,0308, TFO: 0,0538 (igual para TRC-D)	CARE-HF. (Yao, 2007)	$ 6.390.168		2,8299			$ 121.028.087
TRC			$ 30.856.337	$ 24.466.169	3,6715	0,8417	$ 29.069.168	$ 134.458.530
TRC-D			$ 55.701.360	$ 24.845.024	3,4850	-0,1865	Dominada	$ 101.217.773
TFO	Complicaciones de largo plazo. TRC y TRC-D: 0,1437	Tu (2011)	$ 5.644.864		2,5002			$ 106.932.264
TRC			$ 30.152.268	$ 24.507.404	3,2736	0,7733	$ 31.690.873	$ 117.244.968
TRC-D			$ 57.700.818	$ 27.548.550	3,4637	0,1901	$ 144.910.628	$ 98.256.255

* Datos del COMPANION que se refieren a “eventos moderados o severos relacionados con el procedimiento de implante”

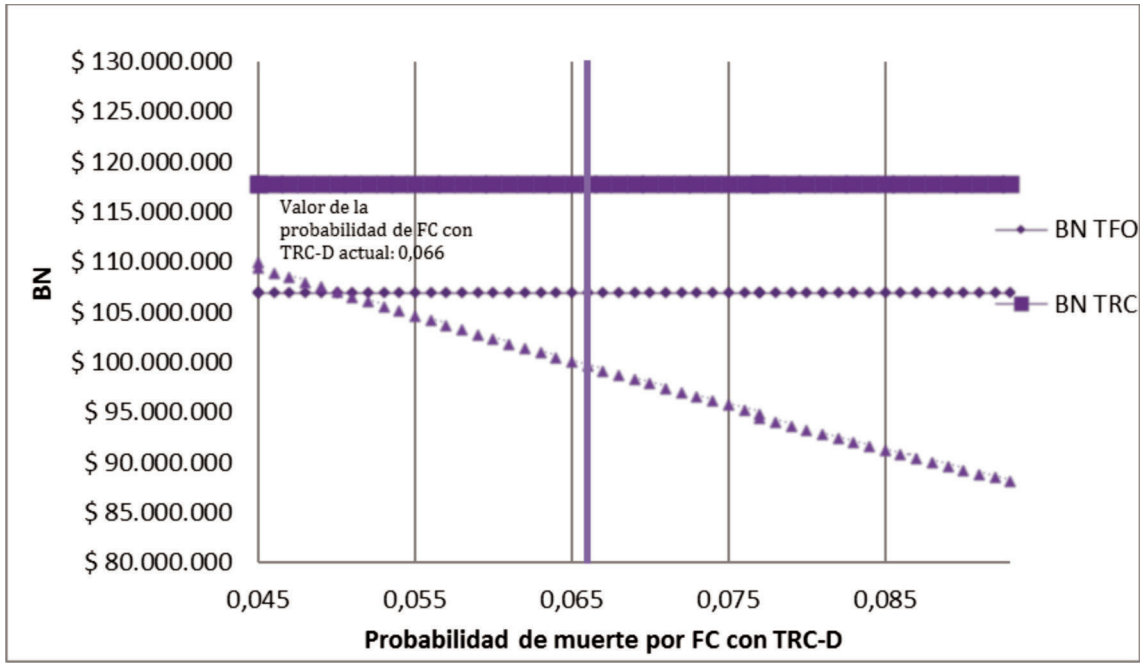
Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad univariado sobre las probabilidades de muerte súbita y por FC para la TRC-D y la TRC, utilizando los intervalos de confianza de los riesgos relativos calculados por Colquitt (25). Específicamente, para cada intervalo se calcularon las probabilidades de transición que las construyen y con ellas se determinó un valor mínimo y máximo plausible para el análisis de sensibilidad. Respecto a la probabilidad de muerte súbita Colquitt (25) calculó un riesgo relativo de 2,72 para la TRC-D comparada con TRC, y un intervalo de confianza entre 1,58 y 4,68. Con esta información se construyeron valores mínimos y máximos de 0,0122 y 0,0362 para la probabilidad de muerte súbita con TRC-D. En la figura 31 se observa que para este rango de valores plausible, la TRC continúa teniendo el BN mayor, por lo que continúa siendo la alternativa costo efectiva.

Figura 31. Análisis de sensibilidad sobre la probabilidad de muerte súbita para TRC-D



Por su parte para la probabilidad de FC, Colquitt (25) calculó un riesgo relativo de 0,98 y un intervalo de confianza entre 0,68 y 1,42. Con esta información se construyeron valores mínimos y máximos de 0,0445 y 0,9298 para la probabilidad de FC con TRC-D. En la figura 32 se observa que para este rango de valores plausible, la TRC continúa teniendo el BN mayor, por lo que continúa siendo la alternativa costo efectiva.

Figura 32. Análisis de sensibilidad sobre la probabilidad de muerte por FC para TRC-D



El último grupo de los análisis de sensibilidad realizados se presenta en la tabla 64, en donde se modifican algunas variables relacionadas con costos y precios de los dispositivos usados. Como se observa, en todos los análisis la TRC sería una estrategia costo efectiva puesto que es la que reporta el mayor BN.

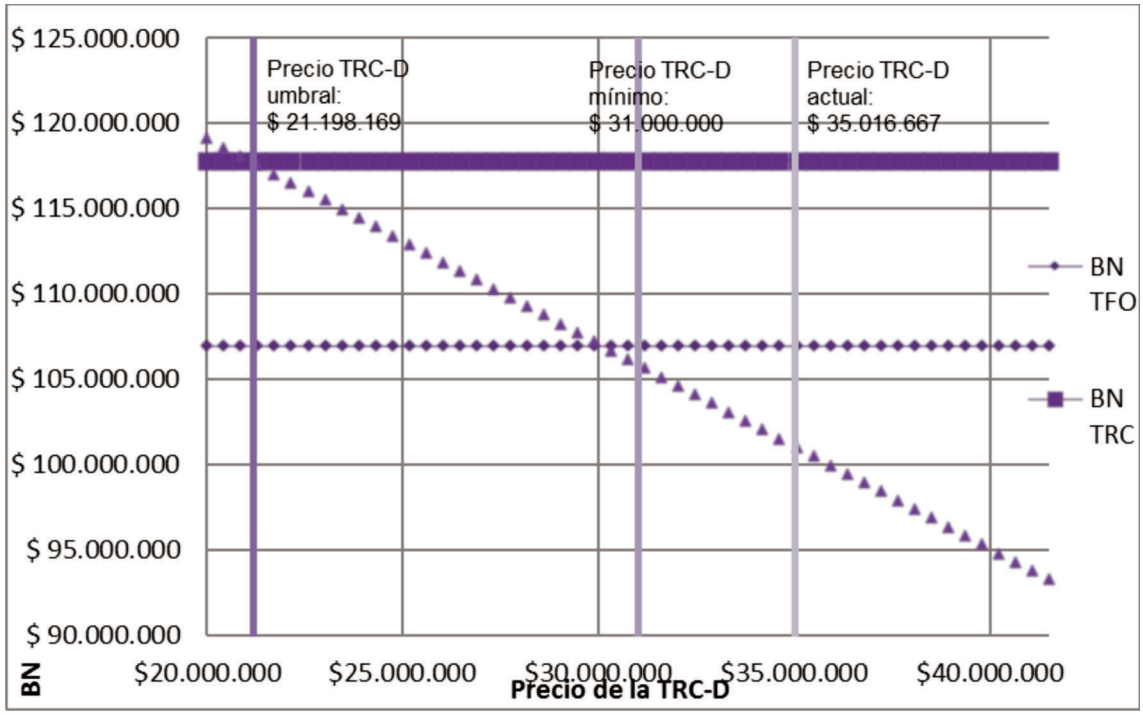
Tabla 64. Análisis de sensibilidad de escenarios de costos

Estrategia	Variable modificada	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE	BN
TFO	Complicaciones peri-operatorias: neumotórax	$ 5.644.864		2,5002			$ 5.644.864
TRC		$ 29.135.932	$ 23.491.068	3,2656	0,7653	$ 30.695.020	$ 29.135.932
TRC-D		$ 55.557.167	$ 26.421.235	3,4551	0,1896	$ 139.366.488	$ 55.557.167
TFO	Complicaciones dispositivo: infección menor*	$ 5.644.864		2,5002			$ 106.932.264
TRC		$ 27.238.696	$ 21.593.832	3,2656	0,7653	$ 28.215.964	$ 119.797.366
TRC-D		$ 51.089.574	$ 23.850.878	3,4551	0,1896	$ 125.808.392	$ 104.482.633
TFO	Hospitalizaciones anuales: 1	$ 4.683.393		2,5002			$ 107.893.735
TRC		$ 28.480.977	$ 23.797.584	3,2656	0,7653	$ 31.095.535	$ 118.555.085
TRC-D		$ 54.858.801	$ 26.377.824	3,4551	0,1896	$ 139.137.501	$ 100.713.406
TFO	Hospitalizaciones anuales: 5	$ 8.529.277		2,5002			$ 104.047.851
TRC		$ 31.444.444	$ 22.915.167	3,2656	0,7653	$ 29.942.509	$ 115.591.619
TRC-D		$ 57.958.475	$ 26.514.031	3,4551	0,1896	$ 139.855.967	$ 97.613.732

* sin cambio del dispositivo

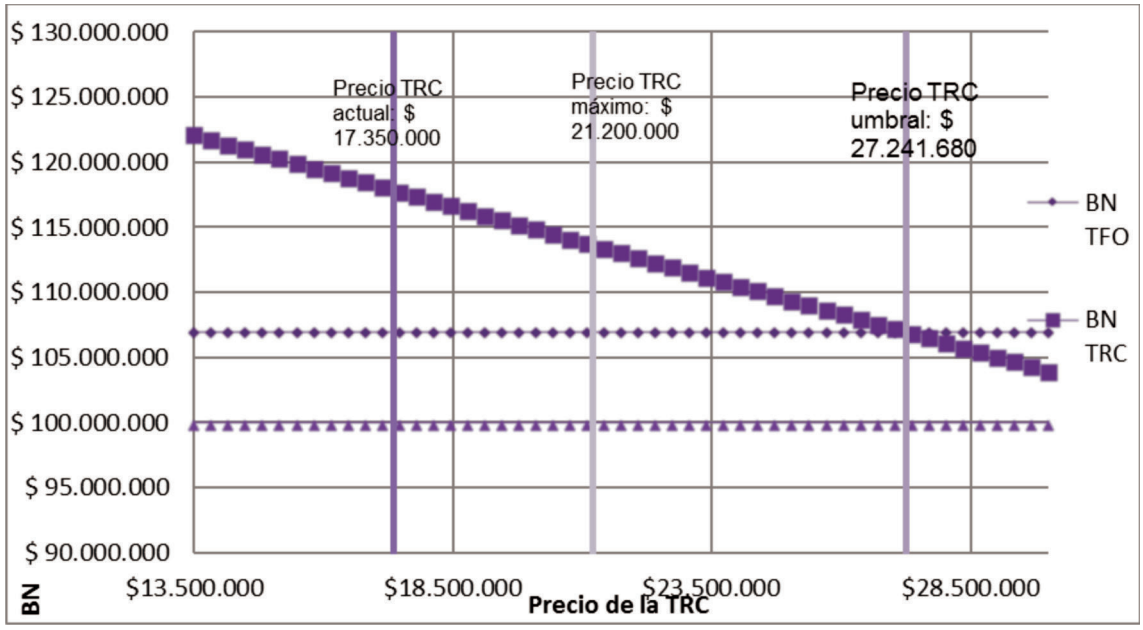
Por otro lado, debido a que cambios en el precio de los dispositivos también pueden sugerir cambios en la decisión, además de guiar políticas regulatorias de precios, se realizó un análisis de umbral considerando el precio del TRC-D y del TRC. Los rangos tuvieron en cuenta el precio mínimo y máximo de los dispositivos y los puntos umbrales donde se modificaba la decisión. En el primer caso se observa que para que TRC-D tenga un BN mayor que TFO su precio debe de igual o menor a $30.300.000 ($4.716.667 menos que su precio actual). Por su parte, para que TRC-D tenga el mayor BN y sea la alternativa costo efectiva, su precio debe de ser de al menos $ 21.198.169 ($13.818498 menos que su precio actual). En ambos casos estos valores se encuentran por debajo del precio mínimo de $ 31.000.000 (Figura 33).

Figura 33. Análisis de sensibilidad sobre precio del TRC-D



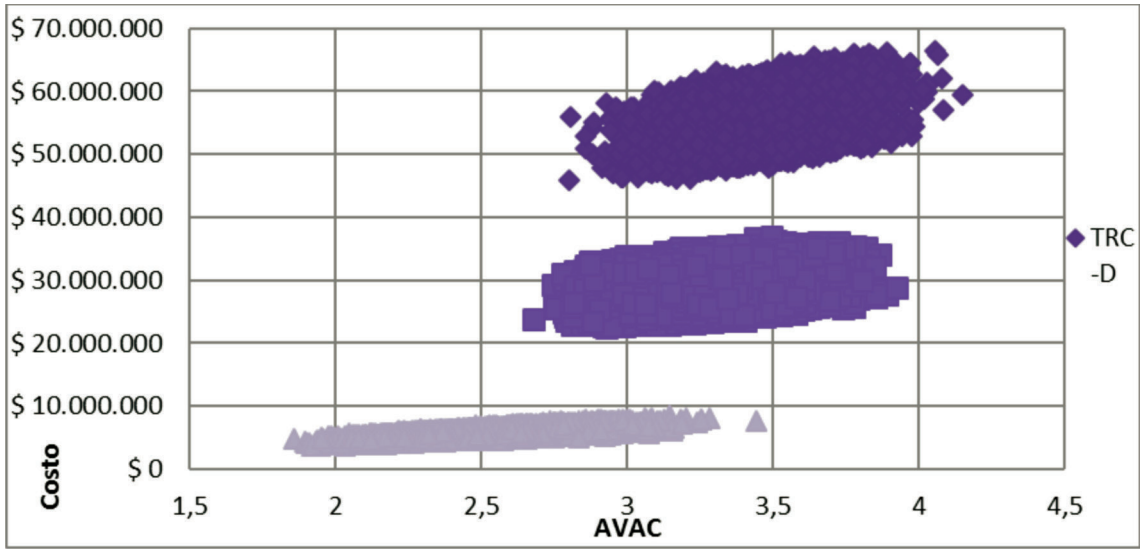
En el segundo caso se observa que TRC tiene un BN mayor a TFO en tanto su precio no supere los $27.241.680, es decir mientras no aumente en $9.891.680 con respecto a su precio en el caso base. Este valor se encuentra por encima del precio máximo de $21.200.000, por lo que se considera que dentro del rango estimado la TRC es costo-efectiva, inclusive en su límite superior (Figura 34).

Figura 34. Análisis de sensibilidad: sobre el precio del TRC



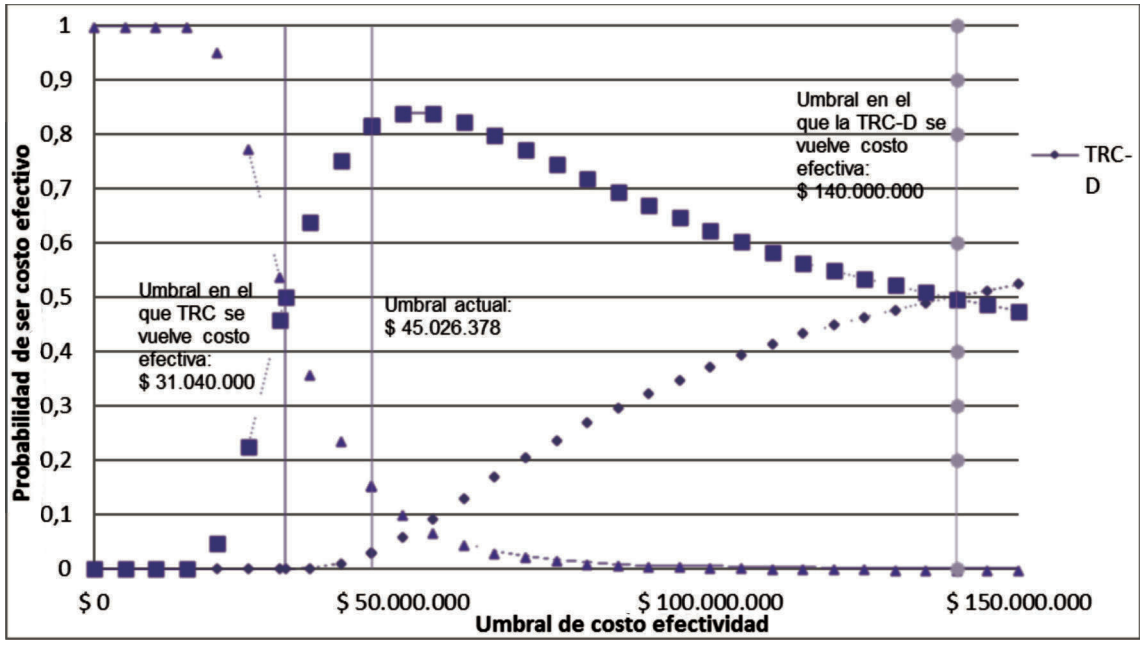
Finalmente, los resultados de las 10.000 simulaciones de Monte Carlo llevadas a cabo para realizar el análisis probabilístico se presentan en el gráfico de dispersión de la figura 35. En este se evidencia que existe una mayor dispersión de las simulaciones en el eje de la efectividad para las tres alternativas, lo que indica que existe mayor incertidumbre alrededor de las ponderaciones de utilidad, como ya se mostró en los análisis de sensibilidad determinísticos. En contraste, no hay mucha incertidumbre para las variables de costos, especialmente para la TFO.

Figura 35. Gráfico de dispersión



La curva de aceptabilidad presentada en la figura 36 representa la incertidumbre conjunta asociada a la decisión en el caso base. En esta se puede observar que para un umbral de $45.026.378, la probabilidad de que TRC-D sea costo efectiva es del 2,86%, mientras que la probabilidad para TRC es de 81,61%, y para TFO de 15,53%. Para disposiciones a pagar entre $0 y $31.040.000, TFO tiene la mayor probabilidad de ser costo efectiva; en un rango que va de $31.040.000 a $140.000.000, TRC es la que tiene la mayor probabilidad; y solo a partir de un umbral de $ 140.000.000 TRC-D sería la alternativa con mayor probabilidad de ser costo efectiva.

Figura 36. Curva de aceptabilidad



Finalmente, en el análisis secundario realizado únicamente para los pacientes NYHA III que presentan riesgo de muerte súbita (y por tanto tienen indicación de CDI), se encontró que TRC+TE reporta un costo adicional de $22.396.897 en comparación con TE, y una efectividad adicional de 0,4204 AVAC, dando como resultado una RICE de $53.276.133 por AVAC. Como se observa, este resultado no supera el umbral de $45.026.378, por lo que no sería costo efectivo. A pesar de la conclusión anterior, y dado que la RICE se encuentra cerca del umbral y que mejora considerablemente con respecto al análisis del caso base (pacientes NYHA III-IV sin riesgo de muerte súbita) debe decirse que es necesario considerar la particularidad de los pacientes en el estadio funcional III, quienes podrían beneficiarse del uso del CDI.

Conclusiones

Los resultados de este estudio evidencia que la TRC es una alternativa costo efectiva a 10 años para el caso colombiano en pacientes con FC como resultado de una DSVI, en ritmo sinusal, estadio funcional NYHA III-IV con QRS mayor a 120ms, FE menor al 35% y disincronía cardíaca a pesar del manejo con TFO. Por otro lado, la TRC-D no resultó ser una alternativa costo efectiva considerando un umbral de 3 veces el PIB per cápita del país, el cual es un resultado robusto ya que en la mayoría de los análisis de sensibilidad realizados no se modifica.

En algunos análisis de sensibilidad determinísticos realizados, y considerando un horizonte temporal de 10 años, TRC sigue siendo costo efectiva para el sistema de salud colombiano, en especial cuando se amplía el tiempo de reemplazo de la batería del dispositivo, cuando se incluyen complicaciones del dispositivo como infección menor, y cuando se modifican las tasas de descuento y las probabilidades de muerte por todas las causas, de muerte súbita, y de muerte por FC. Sin embargo, en otros análisis en donde se modifican las ponderaciones de utilidad este resultado no se mantiene.

En todos los análisis de umbral realizados TRC es una estrategia con mejor relación entre costos y beneficios que la TFO. Solamente en un análisis se encontró que TFO puede ser superior a TRC, lo que ocurriría si el precio de este último dispositivo aumenta en $9.891.680 con respecto al precio del caso base, lo cual es poco plausible ya que se encuentra por encima del límite superior de su rango estimado. Para que TRC-D supere a TRC deben presentarse los siguientes escenarios de manera independiente: la ponderación de utilidad para TRC-D debe tener al menos una diferencia de 0,052 puntos con respecto a TRC o el precio del dispositivo TRC-D debe disminuir en $13.818498.

Para este contexto de salud, la decisión si depende de lo que el tomador de decisiones asuma como umbral, pues los resultados del caso base son sensibles a su elección: cuando la disposición a pagar está entre $0 y $31.040.000, TFO tiene la mayor probabilidad de ser costo efectiva; cuando está en un rango que va de $31.040.000 a $140.000.000 TRC es la que tiene la mayor probabilidad; y solo a partir de un umbral de $ 140.000.000 TRC-D sería la alternativa con mayor probabilidad de ser costo efectiva. Para un umbral de $45.026.378, la probabilidad de que TRC-D sea costo efectiva es del 2.8%, mientras que la probabilidad para TRC es de 81,61%, y para TFO de 15,53%.

Debido a la gran incertidumbre existente en algunas variables, la toma de decisiones basada en los resultados de costo efectividad debe ser examinada a la luz de los análisis de sensibilidad realizados, las características individuales de cada paciente y el criterio clínico de los profesionales de la salud involucrados en la decisión.

En un análisis secundario realizado para los pacientes en estadio funcional NYHA III y que además de las características clínicas anteriores tienen riesgo de muerte súbita, se encuentra que la TRC-D no sería costo efectiva, pero debe considerarse la decisión puesto que la RICE se encuentra cerca del umbral.

Este trabajo aporta importantes elementos no antes abordados en la literatura publicada para el caso colombiano, y más aún para los países en desarrollo, pues mientras las evaluaciones económicas para este tipo de dispositivos identificadas para los países desarrollados son 10, en el caso de los países en desarrollo solo se encuentran disponible una, correspondiente al caso de Brasil (20).

Las conclusiones de este trabajo son similares a las encontradas por otras evaluaciones económicas identificadas en la revisión sistemática de la literatura, en el sentido en que encuentran resultados poco favorables para la TRC-D cuando se compara con TRC y con TFO. Lo anterior se presenta inclusive para los trabajos realizados en países desarrollados en donde se tienen disposiciones a pagar mucho mayores que para Colombia. Adicionalmente, el resultado del análisis secundario también es acorde con algunos trabajos en donde encuentran que para pacientes con indicación de CDI, por tener una DSVI, disincronía cardíaca y riesgo de muerte súbita, la TRC-D puede tener una mejor relación de costos y beneficios.

Este trabajo también enfrenta algunas limitaciones. La principal limitación relacionada con los datos de efectividad surge de la poca evidencia existente en donde se compare TRC-D, TRC y TFO cabeza a cabeza, ya que el único estudio identificado que lo realiza es el COMPANION, mientras que los demás únicamente abordan TRC y TFO. Lo anterior implicó no utilizar los meta-análisis realizados hasta el momento, sino únicamente los resultados de un estudio en particular. Sin embargo, no se considera que esta limitación sea grave ya que se abordaron los datos de los demás ECA en los análisis de sensibilidad y los resultados no varían sustancialmente. Adicionalmente, para el análisis secundario se contó con poca información, en la medida en que casi todos los ECAs que comparaban TRC-D con TE no diferenciaban los datos para NYHA III únicamente.

Adicionalmente, la falta de estimaciones de ponderaciones de utilidad para el medio colombiano también se perfila como una limitación importante, en la medida en que los resultados podrían variar si se observara que la población colombiana tiene otras valoraciones de los estados de salud incluidos en el modelo de Markov. La estimación de valores de utilidad válidos para el medio local, es un trabajo de investigación que podría darle mayor robustez a los análisis de costo utilidad, no solo al que acá se presenta, sino a todos los trabajos de este tipo realizados para el país, pues los AVAC construidos corresponderían a la población colombiana.

En el caso de los costos una limitación para mencionar radica en que los datos del precio de los dispositivos se obtuvieron de dos de las cuatro compañías comercializadoras, a través de cotización directa, debido a que no hay registros institucionales que permitan constatar si solamente estas empresas son las que efectivamente lo comercializan y lo más importante, no es posible encontrar información sistemática de los precios que efectivamente pagan los prestadores y aseguradores con el fin de establecer si existe algunas diferencias de contratación o márgenes de intermediación que puedan alejar los precios que efectivamente se pagan de los precios de mercado. Los recobros a los cuales se tuvieron acceso y que no fueron incluidos en el análisis pudieran no reflejar el precio real del dispositivo.

Suponer que los costos de reemplazo de cada cinco años solo incluyen los asociados al dispositivo, excluyendo los costos de los electrodos y demás complementos, puede ser una limitación, pues es posible que en algunos casos sí sea necesario hacer el cambio de dichos electrodos bien sea porque estos ya no se encuentran en buen estado o porque surgió alguna complicación en el procedimiento, de manera que sea necesario reemplazarlos. Pese a lo anterior, no es posible identificar datos para Colombia que permitan establecer un porcentaje de los reemplazos que requieren el cambio de los electrodos y demás complementos.

Otra posible limitación la representa el costo de la TFO, pues en el caso base se emplean los promedios ponderados por molécula de un grupo importante de medicamentos. Para los medicamentos del sistema renina angiotensina aldosterona, por ejemplo, se emplea en el caso base el promedio ponderado que incluye a los ARA II y también a los IECAS, sin embargo los primeros solo están indicados en los pacientes que no toleran los primeros. Dado que no hay información que permita establecer la proporción de los pacientes que usan de uno u otro grupo de medicamentos con el fin de establecer un caso base más acorde con la realidad colombiana, ni tampoco es posible saber si efectivamente todos los que usan un ARA II lo hacen por la no tolerancia del IECA, o simplemente les fue recetado desde el inicio del tratamiento farmacológico, el GDG consideró que la mejor forma de presentar este costo era teniendo en cuenta ambos grupos de medicamentos. Debe decirse que esta no es una limitación seria, pues si bien se observan diferencias entre el precio por miligramo de los ARA II en comparación con los IECAS como se muestra en el Anexo 9. Apéndice 4.6, el costo de la TFO usando los medicamentos más costosos (ARA II) se incrementaría en poco más de $600.000 pesos por año, lo que no representaría grandes cambios en el resultado del modelo, puesto que hay costos mucho más elevados, como el precio de los dispositivos que ante modificaciones pequeñas sí afectarían los resultados.

Referencias

1. Bui A, Horwich T, Fonarow G. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011; 8(1): 30–41.

2.CARDIORENTIS. Heart failure factsheet. http://www.cardiorentis.com/de-wAssets/docs/ressouces/car.ren_ahf_factsheet_2014_03_06.pdf

3. McMurray J, Stewart S. The burden of heart failure. Eur Heart J Supplements. 2002; 4 (Suppl D):D50-D58 - http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/4/suppl_D/D50.full.pdf

4. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001; 3(3):283-91

5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics. Circulation. 2009; 119:21–181.

6. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail. 2002; 4(3): 361-371.

7. Senior JM, Saldarriaga C, Rendón J. Descripción clínico-epidemiológica de los pacientes con falla cardiaca aguda que consultan al servicio de urgencias. Acta Med Colomb. 2011; 36 (3): 125-129.

8. Haas G, Abraham W. Comprehensive pharmacologic management strategies for heart failure. En: Yu C, Hayes D, Auricchio A, editores. Cardiac resynchronization therapy. 2a ed. Massachusetts: Blackwell; 2008. P. 15-34.

9. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators.J Card Fail2000;6:276–85.

10. Cleland J, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. N Engl J Med 2005; 352:1539-1549.

11. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002 Jun 13;346(24):1845-53.

12. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta análisis - Elsevier. Medicina Clínica. 2010;135:507-11.

13. Callejo D, Gueera M, Hernández-Madrid A, Balsco JA. Evaluación económica de la terapia de resincronización cardiac. Rev Esp Cardiol. 2010;63(11):1235-43.

14. Banz K, Eucomed CRT Steering Committee. Cardiac resynchronization therapy (CRT) in heart failure--a model to assess the economic value of this new medical technology. Value Health. 2005 Mar-Apr;8(2):128-39.

15. Maniadakis N, Ekman M, Calvert MJ, Freemantle N, Karamalis M, Vardas P. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in Greece: an analysis based on the Cardiac Resychronization in Heart Failure trial. Europace. 2011 Nov;13(11):1597-603. doi: 10.1093/europace/eur188. Epub 2011 Aug 6.

16. Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, Saxon LA, De Marco T, Kass DA, et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. J Am Coll Cardiol. 2005 Dec 20;46(12):2311-21.

17. Blomström P, Ekman M, Lundqvist CB, Calvert MJ, Freemantle N, Lönnerholm S, et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Nordic region: an analysis based on the CARE-HF trial. Eur J Heart Fail. 2008 Sep;10(9):869-77. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.06.018. Epub 2008 Aug 5.

18. Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, Cleland JG, Billingham L, Daubert JC, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. Eur Heart J. 2005 Dec;26(24):2681-8. Epub 2005 Nov 11.

19. Neyt M, Stroobant S, Obyn C, Camberlin C, Devriese S, De Laet C, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronisation therapy for patients with moderate-to-severe heart failure: a lifetime Markov model. BMJ Open 2011;1:e000276 doi:10.1136/bmjopen-2011-000276.

20. Bertoldi EG, Rohde LE, Zimerman LI, Pimentel M, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: the perspective of a middle-income country's public health system. Int J Cardiol. 2013. Mar 10;163(3):309-15. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.046. Epub 2011 Jun 24.

21. Nichol G, Kaul P, Huszti E, Bridges JF. Cost-Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Symptomatic Heart Failure. Ann Intern Med. 2004 Sep 7;141(5):343-51. Epub 2004 Aug 16.

22. Caro JJ, Guo S, Ward A, Chalil S, Malik F, Leyva F. Modelling the economic and health consequences of cardiac resynchronization therapy in the UK. Curr Med Res Opin. 2006 Jun;22(6):1171-9.

23. Aidelsburger P, Grabein K, Klauss V, Wasem J. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in combination with an implantable cardioverter defibrillator (CRT-D) for the treatment of chronic heart failure from a German health care system perspective. Clin Res Cardiol. 2008 Feb;97(2):89-97. Epub 2007 Oct 25.

24. Bertoldi EG, Rohde LE, Zimerman LI, Pimentel M, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: the perspective of a middle-income country's public health system. Int J Cardiol. 2013. Mar 10;163(3):309-15. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.046. Epub 2011 Jun 24.

25. Colquitt JL, Mendes D, Clegg AJ, Harris P, Cooper K, Picot J, Bryant J. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2014;18(56):1-560.

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

27. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med. 2001 Mar 22;344(12):873-80.

28. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2140-50.

29. US Food and Drug Administration.Summary of Safety and Effectiveness Data. P010012/SO26. Washington, DC: US Food and Drug Administration; 2004.

30. Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A,et al.Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. J Am Coll Cardiol2005;46:2329–34. [Erratum appears inJ Am Coll Cardiol 2008;51:2197.]

31. Anand IS, Carson P, Galle E, Song R, Boehmer J, Ghali JK,et al.Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. Circulation2009;119:969–77.

32. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation, New York, Oxford University Press. 2006.

33. Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2008; 26(9):781-98.

34. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, Al-Khatib SM, Tsiatis AA, Cowper PA, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). Circulation. 2006;114 (2):135-42.

35. Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall WJ, Zhao H, Wang H, et al. Health-related quality of life consequences of implantable cardioverter defibrillators: results from MADIT II. Med Care. 2007;45 (5):377-85.

36. Noyes K, Veazie P, Hall WJ, Zhao H, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, Moss AJ. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013;24(1):66-74.

37. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. Eur Heart J. 2007;28(1):42-51.

38. Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, et al. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. Value Health. 2009;12 (1):185-7.

39. Havranek EP, McGovern KM, Weinberger J, Brocato A, Lowes BD, Abraham WT. Patient preferences for heart failure treatment: utilities are valid measures of health-related quality of life in heart failure. J Card Fail 1999;5:85–91.

40. Fox M, Mealing S, Anderson R, et al. The clinical effectiveness and costeffectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2007; 11:11-68.

41. Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ. 2011 Mar 8;183(4):421-9. doi: 10.1503/cmaj.101685. Epub 2011 Jan 31.

42. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold M, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med 2010;363:2385-95.

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

44. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, Gaita F, Trappe HJ, et al. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:1711-2.

45. Tamayo D, Rodríguez V, Rojas M, Rincón M, Franco C, Ibarra M, Dennis R. Costos ambulatorios y hospitalarios de la falla cardiaca en dos hospitales de Bogotá. Acta Med Colomb Vol. 38 Nº 4. 2013.

46. Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. CHE Research paper. 2010; (54).

47. Shillcutt SD, Walker DG, Goodman CA, Mills AJ.Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules. Pharmacoeconomics. 2009;27(11):903-17.

48. Organización Mundial de la Salud. Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development. Report for the Commission on macroeconomics and health. Geneva: World.

49. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation, New York, Oxford University Press. 2006.

50. Stinnett AA, Mullahy J.Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis.Med Decis Making. 1998 Apr-Jun;18(2 Suppl):S68-80.

51. van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJ, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2011 Aug 30;58(10):995-1000. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.007.

52. Tu R, Zhong G, Zeng Z, Wu W, Wu H, Cao X, Aung LH. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2011 Aug;25(4):331-40. doi: 10.1007/s10557-011-6313-9.

Anexos

Anexo 1
Registro de declaración de conflicto de intereses

HERRAMIENTA 1: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES								HERRAMIENTA 2: ANÁLISIS DE CONFLICTO DE INTERESES	
			INTERESES DECLARADOS						
No	NOMBRE	FECHA DECLARACIÓN DE INTERESES	ECONÓMICO PERSONAL	ECONÓMICO PERSONAL DE UN FAMILIAR	ECONÓMICO NO PERSONAL	NO ECONÓMICO PERSONAL	OTRO ¿CUÁL?	CONDUCTA	CONFLICTO
1	Juan Manuel Senior Sánchez	21/03/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
2	Luz Helena Lugo Agudelo	21/03/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Si	Declaración y participación plena	Tiene hermana gerente de la EPS Salud Total en Manizales
3	James Samir Díaz Betancur	21/04/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
4	Edison Muñoz Ortiz	28/03/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
5	Clara Inés Saldarriaga	28/03/2014	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	Recibió apoyo para asistir al Congreso Europeo de Falla Cardíaca, Mayo 24 a 27 de 2013. - Recibió apoyo para participación en AHA 2013. - Recibió honorarios como ponente en taller de Síndrome Coronario Agudo de parte de Laboratorio Sanofi, Marzo 2014.- Recibió honorarios por participación en el Taller Código Azul de parte de AstraZenela,
6	Natalia Tamayo Artunduaga	28/03/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
7	Luis Fernando Tenorio Tascón	25/04/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
8	Juan Manuel Toro Escobar	04/04/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	

9	Claudia Marcela Vélez	21/03/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
10	Natalia Acosta Baena	21/04/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
11	Yessica María Giraldo Castrillón	28/03/2014	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	Recibió apoyo para realizar diplomado virtual de nutrición en pacientes hospitalizados. Universidad Javeriana, Laboratorio ABBOT, 5 meses, sept 2012.
12	Andrés Mauricio Rangel Martínez -Villalba	11/09/2014	Si	Ninguno	Ninguno	Si	Ninguno	Declaración y participación plena	Recibió apoyo para participación en el Taller de Esquizofrenia, Sannsen, marzo 2014. -Tuvo responsabilidad directiva como Director Médico en Clínica Psiquiátrica Samein por un año desde octubre de 2013.
13	Nelson Darío Giraldo Ramírez	03/10/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
14	Sergio Daniel Ortiz Rangel	21/03/2014	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	Recibió apoyo para asistir al Congreso de Rehabilitación Física en Cali, Julio de 2014
15	**Fernando David Molina Mercado**	**04/04/2014**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
16	**Andrés Ospina Rodas**	**28/09/2014**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
17	**María del Pilar Pastor Durango**	**28/03/2014**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
18	**Gilma Norela Hernández Herrera**	**11/09/2014**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
19	**Sara Catalina Atehortúa Becerra**	**21/03/2014**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
20	**Paula Andrea Castro García**	**21/04/2014**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
21	**Mateo Ceballos González**	**28/03/2014**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
22	**Paola Andrés Ramírez Pérez**	**28/03/2014**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	

23	Olga Teresa Zapata Hernández	28/03/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
24	Wilson Ricardo Bohórquez Rodríguez	28/03/2014	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	Recibió apoyo para asistir a Congreso Colombiano de Cardiología, ACC 2011, 2012. - Recibió honorarios como ponente en Taller de Síndrome Coronario Agudo, de parte de laboratorio Sanofi, Marzo 2014.
25	Ángel Alberto García Peña	28/03/2014	Si	Ninguno	Ninguno	Si	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	Recibió apoyo para asistir a Congreso Colombiano de Cardiología, ACC 2011, 2012, AHA 2012. Curso ITERA. Recibió apoyo para asistir a Simposio latinoamericano de hipertensión pulmonar. Estudio Fibrilar (Antitromboticos) 2012 Laboratorio Bristol. Fiscal Medico. Capitulo central. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Financió laboratorios Bayer, Atrazeneca, Sanofi, Boehringer (2012 - 2016). Recibió apoyo para financiación en Investigación contratada, por parte de Laboratorios: Sanofi, Novartis, Merk, GlaxoSmith, Kline, y Boehringer. Tuvo responsabilidad como investigador secundario 2010 – 2016.
26	Efraín Alonso Gómez López	21/11/2014	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	Recibió apoyo para asistir a Congreso del AHA Novartis, Nov 2014. y Congreso Sociedad Colombiana de Cardiología, marzo 2014. Recibió honorarios como ponente en Taller de Síndrome Coronario Agudo, de parte de Laboratorio ABBOTT, Marzo 2014. Recibió apoyo y financiación para estudio clínico en investigación, Novartis 2012 - 2014
27	Guillermo Mora Pabón	01/08/2014	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	
28	Juan Esteban Gómez Mesa	21/11/2014	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	Recibió apoyo para asistir a Congreso del AHA, MSD, 2013. - Recibió apoyo para asistir a Congreso ISTH, Laboratorio Blngelh 2013. - Recibió apoyo para asistir a Congreso del HFSA, Laboratorio Novartis 2014. - Recibió honorarios por conferencia de educación médica, Laboratorios Bayer, Sanofi 2014. - Recibió apoyo y financiación para estudio de investigación Bayer, Jansser, Sanofi, Novartis.

HERRAMIENTA 1: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES								HERRAMIENTA 2: ANÁLISIS DE CONFLICTO DE INTERESES	
			INTERESES DECLARADOS						
No.	NOMBRE	FECHA DECLARACIÓN DE INTERESES	ECONÓMICO PERSONAL	ECONÓMICO PERSONAL DE UN FAMILIAR	ECONÓMICO NO PERSONAL	NO ECONÓMICO PERSONAL	OTRO ¿CUÁL?	CONDUCTA	CONFLICTO
1	Juan Manuel Senior Sánchez	27/03/2015	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	Conferencia: Guía de práctica clínica en síndrome coronario del Ministerio de Salud. Dictada en la IPS Universitaria. Patrocinada por laboratorio AstraZeneca
2	Luz Helena Lugo Agudelo	10/04/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
3	James Samir Díaz Betancur	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
4	Edison Muñoz Ortiz	27/03/2015	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	Recibió apoyo para realizar estado del arte en anticoagulación, laboratorio Pfizer, marzo 6 al 8 del 2015.
5	Clara Inés Saldarriaga	27/03/2015	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	Recibió apoyo para asistir a Congreso de Cardiología, ACC 2015, Laboratorio AstraZeneca. - Recibió honorarios como ponente, de Laboratorio Servier, Febrero 28 de 2015 y Laboratorio Lafrancol marzo 4 de 2015.
6	Natalia Tamayo Artunduaga	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
7	Luis Fernando Tenorio Tascón	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
8	Juan Manuel Toro Escobar	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
9	Natalia Acosta Baena	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
10	Yessica María Giraldo Castrillón	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
11	Andrés Mauricio Rangel Martínez - V	11/04/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	Recibió apoyo para participación en el Taller de Esquizofrenia, Sannsen, marzo 2014.

12	Nelson Darío Giraldo Ramírez	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
13	Sergio Daniel Ortiz Rangel	10/04/2015	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	Recibió apoyo para asistir al Congreso de Neurofisiología , Marzo de 2015
14	Fernando David Molina Mercado	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
15	Andrés Ospina Rodas	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
16	María del Pilar Pastor Durango	27/03/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
17	**Gilma Norela Hernández Herrera**	**27/03/2015**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
18	**Sara Catalina Atehortúa Becerra**	**27/03/2015**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
19	**Paula Andrea Castro García**	**27/03/2015**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
20	**Mateo Ceballos González**	**27/03/2015**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
21	**Paola Andrea Ramírez Pérez**	**27/03/2015**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Si**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
22	**Olga Teresa Zapata Hernández**	**27/03/2015**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Declaración y participación plena**	
23	**Wilson Ricardo Bohórquez Rodríguez**	**10/04/2015**	**Si**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Ninguno**	**Si**	**Declaración y participación como experto temático**	**Recibió apoyo para asistir a Congreso Internacional de Cardiología, Laboratorio Sanofi. Recibió apoyo para asistir a Congreso Colombiano de Medicina Interna, Laboratorio Bayer. Tiene responsabilidad directa como investigador principal en trabajo de investigación, Laboratorio Pfizer 2015 - 2015.**

24	Ángel Alberto García Peña	07/05/2015	Si	Ninguno	Ninguno	Si	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	Recibió apoyo para asistir a Congreso Colombiano de Cardiología. Curso Dynamic. Congreso AHA y EHA 2013 - 2014 -2015, Laboratorio Abbott, Astrazenaca, Novartis, Sanofi, Biotoscana. Fiscal Medico. Capitulo central. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Financió laboratorios Bayer, Atrazeneca, Sanofi, Boehringer (2012 - 2016). Recibió apoyo para financiación en Investigación contratada, por parte de Laboratorios: Sanofi, Novartis, Merk, GlaxoSmith, Kline, y Boehringer. Tuvo responsabilidad como investigador secundario 2010 – 2016.
25	Efraín Alonso Gómez López	11/04/2015	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	Recibió apoyo para asistir a Congreso de Cardiología, ACC 2015, Laboratorio AstraZeneca. Marzo 2015 Recibió honorarios como ponente en Taller Falla Cardiaca Aguda, Laboratorio Abbrie Febrero de 2015. Recibió honorarios como ponente en Taller Anticoagulación, Laboratorio Boehringer Marzo de 2015. Recibió apoyo para financiación de estudio sobre lípidos, Laboratorio Pfizer, Enero 2015
26	Guillermo Mora Pabón	10/04/2015	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	
27	Juan Esteban Gómez Mesa	11/04/2015	Si	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	Recibió apoyo para asistir a Congreso del HFSA, Laboratorio Novartis 2014. Recibió apoyo para asistir a Congreso del AHA, Laboratorio Lafrancol, 2015 Recibió apoyo para asistir a Mundial de Cardiología, ACC, Laboratorio Boehringer 2014. Recibió honorarios por conferencia de educación médica, Laboratorios Bayer, Sanofi 2014. Recibió apoyo y financiación para estudio de investigación Bayer, Jansser, Sanofi, Novartis

Anexo 2
Preguntas PICO y Calificación de Desenlaces

Preguntas en estructura PICO

1. Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de falla cardiaca. BNP y NT-proBNP vs ecocardiografía

P	En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de falla cardiaca
I	capacidad diagnóstica del péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP
C	el cuadro clínico o ecocardiografía
O	sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos LR+ y LR-

2. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular

P	En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para falla cardiaca
I	capacidad del BNP/NT-pro-BNP para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda

3. Resonancia magnética vs biopsia endomiocárdica y ecocardiografía

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca de etiología desconocida
I	capacidad diagnostica de la RMN
C	el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica, la ecocardiografía (con y entre ellas en serie o en paralelo)
O	sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos LR+ y LR-

4. Indicación de angiografía coronaria en falla cardiaca

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca de etiología desconocida
I	capacidad diagnostica de la RMN
C	el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica, la ecocardiografía (con y entre ellas en serie o en paralelo)
O	sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos LR+ y LR-

Falla Cardíaca Aguda

5. Ventilación mecánica

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda
I	ventilación mecánica no invasiva
C	suplemento de oxígeno estándar
O	tasa de intubación, disnea mortalidad intrahospitalaria

6. Diuréticos en falla cardiaca con síntomas congestivos

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda, con síntomas congestivo
I	diuréticos de asa
C	no hacerlo
O	disnea peso, Sintomas, estancia hospitalaria mortalidad intrahospitalaria (sin aumentar la tasa de falla renal o producir alteraciones electrolíticas)

7. Diuréticos en bolo intravenoso vs infusión en falla cardíaca aguda

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda
I	diuréticos de asa intravenoso en bolos
C	diuréticos de asa con infusión
O	sensación la disnea peso, síntomas, estancia hospitalaria mortalidad intrahospitalaria

8. Vasodilatadores en Falla Cardíaca Aguda. Nitroglicerina y nitroprusiato intravenoso

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda
I	vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato, serelaxin intravenoso
C	placebo entre ellos
O	sensación la disnea peso, síntomas, estancia hospitalaria mortalidad intrahospitalaria

9. Vasopresores en falla cardíaca aguda. dopamina vs norepinefrina

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda
I	vasopresores como dopamina
C	norepinefrina
O	estancia hospitalaria mortalidad intrahospitalaria

10. Inotrópicos en falla cardiaca aguda

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda
I	levosimendán, milrinone o dobutamina
C	placebo entre ellos
O	estancia hospitalaria mortalidad intrahospitalaria calidad de vida
T	a seis meses

11. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca en tratamiento ambulatorio con betabloqueadores que presentan descompensación aguda
I	continuación del betabloqueador dobutamina
C	suspensión
O	disnea estancia hospitalaria tasa de rehospitalización mortalidad
T	a 90 días

12. Catéter Swan Ganz

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca
I	inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz)
C	no hacerlo
O	estado funcional calidad de vida estancia hospitalaria mortalidad intrahospitalaria
T	a 6 meses

Falla Cardíaca Crónica Estadio B

13. ARA II / IECAS

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA
I	ARA II/IECAS
C	placebo
O	progresión a falla cardiaca estadio C/D tasa de hospitalización por falla cardiaca mortalidad
T	a 12-24 meses de tratamiento

14. Betabloqueadores

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA
I	betabloqueadores
C	placebo
O	progresión a falla cardiaca estadio C/D tasa de hospitalización por falla cardiaca mortalidad
T	a 12-24 meses de tratamiento

15. Cardiodesfibrilador después de revascularización

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización
I	implantación de un CDI
C	no hacerlo
O	mortalidad
T	a 12-24 meses de tratamiento

Falla Cardíaca Crónica Estadio C

16. Medidas no farmacológicas. Restricción de líquidos y sal

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca
I	medidas no farmacológicas: restricción de líquidos, restricción de sal
C	no hacerlo
O	estado funcional, tasa de rehospitalización síntomas congestivos
T	corto plazo (30 días)

17. Péptido natriurético cerebral para optimizar el tratamiento

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca
I	tratamiento con base en los niveles de péptido natriurético cerebral
C	evolución clínica y las dosis objetivo de medicamentos
O	mortalidad tasa de rehospitalización
T	a 6 - 12 meses

18. Betabloqueadores en falla cardíaca crónica: metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol

Betabloqueadores vs placebo

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA
I	metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol
C	placebo
O	tasa de rehospitalización mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional calidad de vida
T	a 12-24meses

Betabloqueadores entre ellos

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA
I	metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol
C	entre ellos
O	tasa de rehospitalización mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional calidad de vida
T	a 12-24meses

19. Inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA
I	inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
C	placebo bloqueadores del receptor de angiotensina combinados con éste último
O	mortalidad tasa de reinfarto tasa de rehospitalización estado funcional calidad de vida
T	a 12-24meses

20. Diuréticos de asa en falla cardiaca crónica

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca
I	diuréticos de asa
C	placebo
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional calidad de vida
T	a 12-24meses

21. Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección reducida
I	medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona
C	placebo
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional calidad de vida
T	a 12-24meses

22. Betametildigoxina o digoxina

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca
I	betametildigoxina o digoxina
C	placebo
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional calidad de vida (sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad)
T	a 12-24meses

23. Trimetazidina

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca
I	trimetazidina
C	placebo
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional calidad de vida
T	a 12-24meses

24. Ivabradina

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores o con frecuencia cardiaca mayor de 70 latidos por minuto luego de manejo medico optimo
I	ivabradina
C	placebo
O	mortalidad tasa de rehospitalización admisión hospitalaria por infarto de miocardio
T	a 12-24meses

25. Dinitrato de isosorbide-hidralazina

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca
I	dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina
C	placebo
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional calidad de vida
T	a 6-12 meses

Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada

26. Betabloqueadores, IECAS/ARA II, espironolactona y digoxina en fracción de eyección preservada

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección preservada
I	betabloquadores IECAS/ARA II, espironolactona o digoxina
C	placebo
O	mortalidad tasa de rehospitalización
T	a 12-24meses

27. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA I-II con QRS >120 milisegundos y FE <35%
I	implantación de dispositivo para terapia de resincronización
C	no hacerlo
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional
T	a 12-24 meses

28. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III-IV ambulatorio con QRS >120 milisegundos y FE <35%
I	implantación de dispositivo para terapia de resincronización
C	no hacerlo
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional
T	a 12-24 meses

29. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con ritmo de fibrilación auricular con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35%
I	implantación de dispositivo para terapia de resincronización
C	no hacerlo
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional
T	a 12-24 meses

30 y 31. Marcapasos vs Dispositivo de resincronización

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección <50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo
I	implantación de dispositivo para terapia de resincronización
C	marcapasos
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional
T	a 12-24 meses

P	En pacientes mayores de 18 años portadores de marcapasos definitivo y con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < del 35%
I	implantación de dispositivo para terapia de resincronización
C	continuación de la estimulación del marcapasos
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional
T	a 12-24 meses

32. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de His y fracción de eyección menor del 35%
I	implantación de dispositivo para terapia de resincronización
C	no hacerlo
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional
T	a 12-24 meses

33. Estimulación apical vs. no apical del dispositivo de resincronización

P	En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA I-IV con QRS>120 ms y FE <35%
I	estimulación del dispositivo de resincronización en una región epicardica no apical
C	estimulación en región apical
O	mortalidad tasa de rehospitalización estado funcional
T	a 12-24 meses

34. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, cardiomiopatía no isquémica con FE <35%, con al menos con tres meses de manejo médico óptimo
I	implantación de un CDI
C	no hacerlo
O	mortalidad
T	a 12-24 meses

35. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica
I	implantación de un CDI
C	no hacerlo
O	mortalidad
T	a 12-24 meses

36. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III secundario a infarto agudo de miocardio con FE <35%, medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización
I	implantación de un CDI
C	no hacerlo
O	mortalidad
T	a 12-24 meses

Falla Cardíaca Avanzada

37. Trasplante cardiaco

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada y alto riesgo por Heart Failure Survival Score (HFSS) o con consumo de oxigeno menor de 14 ml/Kg/minuto
I	trasplante cardiaco
C	terapia estándar
O	mortalidad tasa de hospitalización estado funcional calidad de vida
T	a 1 año

38. Seguimiento en programa de clínica

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada
I	seguimiento en un programa de clínica de falla cardiaca
C	no hacerlo
O	mortalidad tasa de hospitalización estancia hospitalaria
T	a 1 año

39. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35%

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con FE <35%
I	revascularización miocárdica con o sin cirugía de reconstrucción ventricular
C	terapia estándar
O	mortalidad tasa de hospitalización infarto de miocardio
T	a 1 año

40. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% con base en viabilidad miocárdica

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con FE <35%
I	revascularización miocárdica con base en la evaluación de viabilidad miocárdica por cualquier método (ecocardiografía, SPECT, PET o RMN)
C	terapia estándar
O	mortalidad tasa de hospitalización
T	a 1 año

41. Cirugía valvular

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 30%
I	cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular)
C	terapia estándar
O	mortalidad tasa de hospitalización
T	a 1 año

42. Inotrópicos intravenosos

P	En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estadio D
I	inotrópicos intravenosos en forma periódica
C	terapia estándar
O	mortalidad calidad de vida
T	a 1 año

43. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y fracción de eyección <25%

P	En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica optima no candidatos a trasplante cardiaco, con fracción de eyección menor del 25% y consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min
I	dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino
C	terapia estándar
O	mortalidad calidad de vida
T	a 1 año

44. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs prueba de caminata de 6 minutos vs VO2 pico

P	En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca
I	prueba de esfuerzo cardiopulmonar
C	test de 6 minutos
O	precisión diagnóstica para la evaluación funcional

P	En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca
I	test de 6 minutos
C	consumo pico de O2 seguimiento a largo plazo
O	predice las hospitalizaciones por todas las causas la mortalidad por todas las causas
T	1 y 5 años después

45. Efectividad y seguridad del ejercicio en pacientes con falla cardiaca estable

P	En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca estable
I	ejercicio
C	no hacerlo
O	capacidad funcional, calidad de vida, disminuir las rehospitalizaciones, episodios de descompensación agudos, mortalidad, evitar el edema pulmonar agudo, episodio coronario agudo arritmias malignas
T	2 y 6 meses

46. Dosificación del ejercicio en pacientes con falla cardiaca estable

P	En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca estable
I	ejercicio con intervalos ejercicio de intensidad leve ejercicio aeróbico más ejercicios de fuerza
C	ejercicio continuo, ejercicio de intensidad moderada o alta, ejercicio aeróbico
O	re-hospitalizaciones mortalidad, descompensación aguda arritmias malignas
T	2 y 6 meses después de iniciar el programa de RC

47. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRC-CDI

P	En pacientes con falla cardíaca con dispositivos TRC, CDI y TRC-CDI (terapia de resincronización cardiaca, cardiodesfibrilador implantable)
I	ejercicio protocolizado
C	manejo estándar no hacerlo
O	capacidad funcional, calidad de vida adherencia, rehospitalizaciones mortalidad descompensación aguda arritmias malignas
T	2 y 6 meses después de iniciar el programa de RC

48. Ejercicio supervisado vs. Ejercicio en casa

P	En pacientes con falla cardíaca
I	ejercicio supervisado
C	ejercicio en casa
O	capacidad funcional, calidad de vida adherencia, rehospitalizaciones mortalidad descompensación aguda arritmias malignas
T	2 y 6 meses después de iniciar el programa de RC

49. Programa de rehabilitación cardiaca de ejercicio vs. Programa Integral

P	En pacientes con falla cardíaca
I	programa de rehabilitación cardíaca basado en el ejercicio
C	programa integral (educación, intervención psicológica y cuidados ergonómicos)
O	capacidad funcional, calidad de vida adherencia, rehospitalizaciones mortalidad descompensación aguda arritmias malignas
T	2 y 6 meses después de iniciar el programa de RC

50. Escalas de calidad de vida

P	En pacientes con falla cardíaca
I	escala Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
C	escala de calidad de vida SF36 escala Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
O	precisión diagnóstica en términos de validez de constructo, criterio, contenido, confiabilidad y sensibilidad al cambio

Calificación de desenlaces

Cada uno de los integrantes del GDG evalúo independientemente los desenlaces. Se presenta la calificación consolidada.

DESENLACE	MEDIANA	DESENLACE	FINAL
Disminución mortalidad	9	Mortalidad	9
Reducción disnea	7	Disnea	7
Mejoría calidad de vida	8	Calidad de vida	8
Mejor estado funcional	7	Estado funcional	7
Disminución rehospitalización	7	Rehospitalización	7
Disminución Intubación	6	Intubación	6
Disminución estancia hospitalaria	5	Estancia hospitalaria	5
Reducción progresión a falla cardiaca estadío C/D	7	Progresión a falla cardiaca estadío C/D	7
Disminución hospitalización	7	Hospitalización	7
Reducción re-infarto	7	Re-infarto	7
Reducción Episodio coronario agudo	7	Episodio coronario agudo	7
No aumento de peso	5	Peso	5
Reducción episodio de descompensación aguda	7	Episodio de descompensación aguda	7
Disminución edema pulmonar agudo	7	Edema pulmonar agudo	7
Disminución Arritmias malignas	7	Arritmias malignas	7
Reducción adherencia a intervenciones	6	Adherencia a intervenciones	6
Preservación función renal	7	Falla renal	7
Reducción hiperkalemia	6	Hiperkalemia	6
Proporción falsos positivos	6	Falso positivo	6
Proporción falsos negativos	6	Falso negativo	6
Sensibilidad	6	Sensibilidad	6
Especificidad	6	Especificidad	6
LR positivo	6	LR positivo	6
LR negativo	6	LR negativo	6

Anexo 3
Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica

Estrategia de búsqueda de GPC

Para la identificación de guías y para el reconocimiento del campo bibliográfico de los temas cubiertos por la Guía, se realizaron búsquedas exploratorias en PubMed con terminología amplia, filtros de tipo de documento para recuperar guías de los últimos cinco años, periodo definido por el GDG para las búsquedas teniendo en consideración la actualidad del contenido.

Los resultados de la estrategia presentada corresponden a búsquedas realizadas en PubMed durante marzo de 2014.

Tipología	Estrategia	Resultados
GPC	heart failure[MeSH] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("last 5 years"[PDat])	98

Fuentes y recursos consultados

		Organización	URL
ORGANISMOS COMPILADORES, REGISTROS, O CLEARINGHOUSE	1	NCG National Guideline Clearinghouse	www.guideline.gov
	2	NeLH National Electronic Library for Health	http://www.evidence.nhs.uk/search?q=guideline
	3	Infectious Disease Society of America	http://www.idsociety.org/default.aspx
	4	Medical Journal of Australia	http://www.mja.com.au/public/guides/guides.html
	5	Handbook of United Kingdom and European clinical guidelines for primary and shared car	http://www.eguidelines.co.uk/
	6	CMA Infobase, Canadian Medical Association	www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
	7	Patient	http://www.patient.co.uk/guidelines.asp
	8	Guía Salud	www.guiasalud.es/home.asp
	9	AEZQ/AQuMed German Agency for Quality in Medicine	http://www.leitlinien.de/leitlinien-finden/thema
	10	CISMeF Catalog and Index of French-language health resources	
	11	Francophones / Catalog and Index of French -language health resources	http://doccismef.chu-rouen.fr/CISMeFBPTR.html

ORGANISMOS ELABORADORES	12	NHMRC NationalHealth and Medical Research Council	http://www.clinicalguidelines.gov.au/
	13	NICE National Institute for Clinical Excellence	www.nice.org.uk/Guidance/Topic
	14	GPC de la American Academy of Pediatrics	http://aappolicy.aappublications.org/
	15	GPC Universidad California	http://medicine.ucsf.edu/search/
	16	Guidelines International Network - promoting systematic development of clinical practice guidelines	http://www.g-i-n.net
	17	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	http://www.gradeworkinggroup.org/links.htm
	18	NZGG New Zeland Guidelines Group	www.nzgg.org.nz/index.cfm
	19	SING Scottish Intercollegiate Network	www.sing.ac.uk
	20	ICSI Institute for Clinical Systems Imprevement	www.icsi.org/guidelines_and_more/
	21	South African Departament of Health	http://www.doh.gov.za/docs/index.html
	22	AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality	www.ahrq.gov/clinic/cpgonline.htm#Products
	23	Asociación Española de Gastroenterología	http://www.guiasgastro.net/
	24	ACP American College of Physicians	www.acponline.org/clinical_information/guidelines/
	25	PNLG Piano Nazionale per le Linee Guida	http://www.snlg-iss.it/
	26	Singapore Ministery of health Guidelines	www.moh.gov.sg/mohcorp/publications.aspx?id=16934
	27	AATRM L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques	http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/Du8/index.html
	28	Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/english/home/toolbox/qualityguidelines/pebc
	29	Sociedad Española de Cardiología	www.secardiologia.es
	30	Guidelines European Society of Cardiology	http://www.escardio.org/guidelines-surveys
	31	ASCO American Society of Clinical Oncology	http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines
	32	Osatzen Sociedad Vasca de Medicina Familiar y Comunitaria	www.osatzen.com/osatzen-documentos.php
	33	British Columbia	http://www.bcguidelines.ca/gpac/
	34	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	http://www.rcog.org.uk/guidelines
	35	Monash University- Medicine, Nursing and Health Sciences	http://www.mihsr.monash.org/hfk/guidelines.html
	36	Guidelines Advisory Committee	http://www.gacguidelines.ca/
	37	European Society for paediatry gastroenterology Hepatology and Nutrition	http://espghan.med.up.pt/

BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS	38	National Center for Biotechnology Information	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
	39	EMBASE Experta Medical data base	www.embase.com
	40	LILACS Literatura Latinoamerica y del Caribe en Ciencias de la Salud	http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&-base=LILACS&lang=i&form=F
	41	CINAHL Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature	www.cinahl.com
	42	Cochrane Library Plus	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
	43	Current Controlled Trials	http://controlled-trials.com
	44	WHOLIS Sistema de información de la Biblioteca de la OMS	http://www.who.int/library/services/obtain/es/index.html
	45	PAHO Catálogo de la Biblioteca Sede de la OPS	http:publications.paho.org
	46	HTA - Heath Technology Assessment database	http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/Home.aspx?DB=HTA
	47	ADOLEC Salud en adolescencia	http://www.bireme.br/php/index.php?lang=es
	48	BDENF Base de datos de enfermería	http://www.bireme.br/php/index.php?lang=es
	49	HOMEOINDEX Bibliografia brasileña de homeopatía	http://www.bireme.br/php/index.php?lang=es
	50	LEYES Legislacion Basica de la Salud de America Latina y del Caribe	http://www.bireme.br/php/index.php?lang=es
	51	AMED Allied and complementary Medicine Database	http://www.ovid.com/site/catalog/DataBase/12.jsp
	52	MEDCARIB Literatura del Caribe en Ciencias de la Salud	www.bireme.br
BUSCADORES Y METABUSCA-DORES	53	Intute (Directorio de sitios web)	http://www.intute.ac.uk/
	54	PubMed	http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi
	55	Pubgle	http://www.pubgle.com/buscar.htm
	56	TripDatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
	57	FISTERRA	http://www.fisterra.com/recursos_web/castellano/c_guias_clinicas.asp
	58	Google Scholar	http://scholar.google.com/
	59	SCIRUS	www.scirus.com

Guías de práctica clínica identificadas

Los 98 resultados recuperados fueron revisados por el GDG por referencia y resumen, y se seleccionaron 12 guías de práctica clínica según criterios metodológicos y pertinencia con los contenidos de esta Guía, y fueron recuperadas en texto completo para la evaluación independiente de cada uno los integrantes del GDG con el instrumento AGREE. Se presentan las guías seleccionadas y los resultados consolidados de las guías evaluadas.

#	Sitio de búsqueda	Título	Grupo realizador	País	Idioma	Fecha de publicación	Fecha final de búsqueda
1	http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/06/03/CIR.0b013e31829e8776	2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure	AHA/ACC	ESTADOS UNIDOS	INGLES	2013	01/10/203
2	http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1681370	ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 Appropriate Use Criteria for Implantable Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy	ACC	ESTADOS UNIDOS	INGLES	2013	01/10/2013
3	http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X12013797	The 2012 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Acute and Chronic Heart Failure	Canadian Cardiovascular Society of Heart Failure	CANADA	INGLES	2013	01/10/2013
4	http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X12013785	Canadian Cardiovascular Society Guidelines on the Use of Cardiac Resynchronization Therapy: Evidence and Patient Selection	Canadian Cardiovascular Society of Heart Failure	CANADA	INGLES	2013	01/10/2103
5	http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/05/17/eurheartj.ehs104.full.pdf+html	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012	European Society of Cardiology	EUROPA	INGLES	2012	01/10/2013
6	http://europace.oxfordjournals.org/content/15/8/1070.extract	2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy	European Society of Cardiology	EUROPA	INGLES	2013	01/10/2013
7	http://europace.oxfordjournals.org/content/14/9/1236.full	2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management	EHRA/HRS	EUROPA-EU	INGLES	2012	01/10/2013
8	http://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164%2811%2901322-4/abstract	Indications for Cardiac Resynchronization Therapy: 2011 Update From the Heart Failure Society of America Guideline Committee	Heart Failure Society of America	ESTADOS UNIDOS	INGLES	2012	01/10/2013
9	http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2010/08/27/eurheartj.ehq337	2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure	European Society of Cardiology	EUROPA	INGLES	2013	01/10/2013
10	http://eurjhf.oxfordjournals.org/content/9/6-7/684.full	Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology	European Society of Cardiology	EUROPA	INGLES	2007	01/10/2013
11	www.mja.com.au/journal/2011/194/8/2011-update-national-heart-foundation-australia-and-cardiac-society-australia-and	2011 Update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006	Medical Association of Australia	AUSTRALIA	INGLES	2011	01/10/2006

Evaluación de la Guías seleccionadas con AGREE

Las seis guías fueron evaluadas por los integrantes del GDG aplicando el instrumento AGREE. Se presentan los resultados globales de la evaluación realizada.

Dominio 01. Alcance y Objetivo		G 01	G 02	G 03	G 04	G 05	G 06	G 07	G 08	G 09	G 10	G 11	Promedio
1	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	72%	86%	67%	67%	89%	70%	67%	74%	74%	53%	56%	70%
2	El (los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).												
3	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.												
6	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.												

Dominio 02. Participación de los implicados													Promedio
4	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	42%	64%	50%	50%	61%	56%	53%	41%	26%	14%	50%	46%
5	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).												

Dominio 03. Rigor en la elaboración		G 01	G 02	G 03	G 04	G 05	G 06	G 07	G 08	G 09	G 10	G 11	Promedio
7	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	75%	54%	51%	64%	75%	64%	51%	65%	66%	25%	18%	55%
8	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.												
9	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.												
10	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.												
11	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.												
12	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.												
13	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.												
14	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.												

Dominio 04. Claridad de la presentación													Promedio
15	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	100%	97%	94%	92%	97%	89%	75%	74%	93%	69%	8%	81%
16	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.												
17	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.												

Dominio 05. Aplicabilidad		G 01	G 02	G 03	G 04	G 05	G 06	G 07	G 08	G 09	G 10	G 11	Promedio
18	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	65%	25%	25%	23%	40%	40%	54%	43%	36%	6%	4%	36%
19	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.												
20	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.												
21	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.												

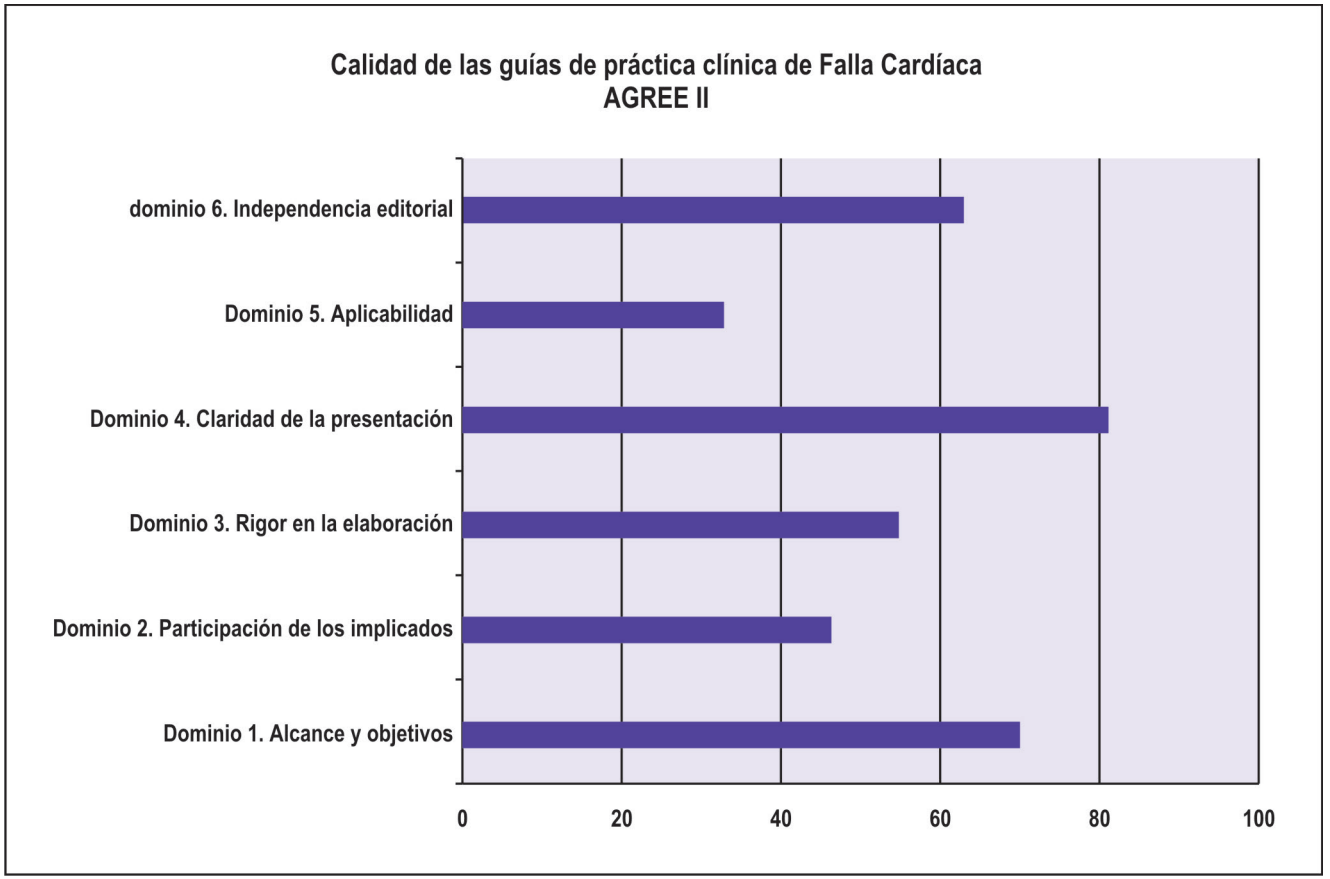
Dominio 06. Independencia editorial													Promedio
22	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	100%	92%	13%	13%	96%	86%	75%	78%	53%	33%	58%	63%
23	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.												

Evaluación Global												Promedio
Puntación global de la guía	**5.5**	**4**	**5**	**5**	**6**	**5**	**4.5**	**5**	**5**	**3**	**3**	**4.6**

Calificación por dominios de las Guías Evaluadas

GUIA	Dominio 1. Alcance y objetivos	Dominio 2. Participación de los implicados	Dominio 3. Rigor en la elaboración	Dominio 4. Claridad de la presentación	Dominio 5. Aplicabilidad	Dominio 6. Independencia editorial
1	72.2	41.7	75.0	100.0	64.4	100.0
2	86.1	63.9	54.2	97.2	25.0	91.7
3	67.7	50.0	51.0	94.4	25.0	12.5
4	67.7	50.0	63.5	91.7	22.9	12.5
5	88.9	61.1	75.0	97.2	39.6	95.8
6	70.4	55.6	63.9	88.9	40.3	86.1
7	66.7	52.8	51.0	75.0	54.2	75.0
8	74.1	40.7	64.6	74.1	43.1	77.8
9	74.1	25.9	66.0	92.6	36.1	52.8
10	53.0	14.0	25.0	69.0	6.0	33.0
11	56.6	50.0	17.7	8.3	4.2	58.3
Promedio	**70.0**	**46.0**	**55.0**	**81.0**	**33.0**	**63.0**

Calidad por dominios de las GPC evaluadas



Anexo 4
Búsqueda de la evidencia

1. Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de falla cardiaca. BNP y NT-proBNP vs ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de falla cardiaca cual es la capacidad diagnóstica del péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP, comparada con el cuadro clínico o ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR-?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart failure/diagnosis[MeSH]) AND (Natriuretic Peptide, Brain[MeSH] OR "pro-brain natriuretic peptide (1-76)"[nm] OR NT-proBNP[tiab] OR "brain natriuretic peptide"[tiab] OR BNP[tiab])) OR ((Heart failure/diagnosis[MeSH]) AND (Echocardiography[MeSH] OR Echocardiography[tiab]))) AND systematic[sb]
Embase	'heart failure' and ('brain natriuretic peptide' or 'echocardiography') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py and [2013-2015]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND ([Echocardiography] explode all trees OR [Natriuretic Peptide, Brain] explode all trees)

2. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular

¿En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para falla cardiaca, cuál es la capacidad del BNP/NT-pro-BNP para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart failure/diagnosis[MeSH]) AND (Natriuretic Peptide, Brain[MeSH] OR "pro-brain natriuretic peptide (1-76)"[nm] OR NT-proBNP[tiab] OR "brain natriuretic peptide"[tiab] OR BNP[tiab])) OR ((Heart failure/diagnosis[MeSH]) AND systematic[sb]
Embase	'heart failure' and ('brain natriuretic peptide') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py and [2013-2015]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Natriuretic Peptide, Brain] explode all trees)

3. Resonancia Magnética vs biopsia endomiocárdica y ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca de etiología desconocida, cual es la capacidad diagnostica de la RMN comparado con el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica, la ecocardiografía y entre ellas en serie o en paralelo, en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR+ y LR-?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart failure[MeSH]) AND ((Magnetic Resonance Imaging[MeSH] OR MRI[tiab]) OR (Biopsy[MeSH] OR biopsy[tiab]) OR (Echocardiography[MeSH] OR echocardiography[tiab]))) AND systematic[sb]) OR (((Heart failure[MeSH]) AND ((Magnetic Resonance Imaging[MeSH] OR MRI[tiab]) OR (Biopsy[MeSH] OR biopsy[tiab]) OR (Echocardiography[MeSH] OR echocardiography[tiab]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('echocardiography' or 'biopsy' or 'nuclear magnetic resonance imaging') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND ([Echocardiography] explode all trees) OR [Biopsy] explode all trees OR [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees

4. Indicación de angiografía coronaria en falla cardiaca

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con sospecha de enfermedad coronaria, cuál es la utilidad de la realización de angiografía coronaria comparada con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la mortalidad a 12 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Coronary Angiography"[MeSH] OR coronary angiography[ti] OR "diagnostic catheter angiography"[tiab] OR "invasive coronary angiography"[tiab] OR "coronary angiogram"[tiab]) OR ("Coronary Artery Disease"[MeSH] OR "suspected coronary artery disease"[tiab] OR CAD[tiab])) AND ("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((((("Coronary Angiography"[MeSH] OR coronary angiography[ti] OR "diagnostic catheter angiography"[tiab] OR "invasive coronary angiography"[tiab] OR "coronary angiogram"[tiab]) OR ("Coronary Artery Disease"[MeSH] OR "suspected coronary artery disease"[tiab] OR CAD[tiab])) AND ("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('angiographic catheter' or 'angiocardiography') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Coronary Angiography] explode all trees

Falla Cardíaca Aguda

5. Ventilación mecánica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar disminuye la tasa de intubación, la disnea y la mortalidad intrahospitalaria?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (("Noninvasive Ventilation"[MeSH] OR "Positive-Pressure Respiration"[MeSH] OR "Ventilator Weaning"[MeSH] OR "noninvasive ventilation"[tiab] OR "noninvasive positive pressure ventilation"[tiab] OR "positive airway pressure ventilation"[tiab] OR NIV[tiab] OR NPPV[tiab] OR NIPPV[tiab] OR ("Oxygen Inhalation Therapy"[MeSH] OR "Ventilator Weaning"[MeSH] OR "oxygen therapy"[tiab] OR "high-flow nasal cannula therapy"[tiab] OR "high-flow therapy"[tiab] OR HFT[tiab]))
Embase	'heart failure' and ('noninvasive ventilation' or 'positive end expiratory pressure') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Noninvasive Ventilation] explode all trees OR [Positive-Pressure Respiration] explode all trees

6. Diuréticos en falla cardiaca con síntomas congestivos

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda, con síntomas congestivos la utilización de diuréticos de ASA comparada con no hacerlo disminuye la disnea y el peso, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria, sin aumentar la tasa de falla renal o producir alteraciones electrolíticas?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	"Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab] AND Diuretics[MeSH] OR diuretics[tiab] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[MeSH]
Embase	'acute heart failure' and 'diuretic agent' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Diuretics] explode all trees

7. Diuréticos en bolo intravenoso vs infusión en falla cardíaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de diuréticos de ASA intravenoso en bolos comparado con infusión, disminuye la sensación de disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	"Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab] AND Diuretics[MeSH] OR diuretics[tiab] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[MeSH]
Embase	'acute heart failure' and 'diuretic agent' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Diuretics] explode all trees

8. Vasodilatadores en falla cardíaca aguda. Nitroglicerina y nitroprusiato intravenoso

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, la utilización de vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato, serelaxin intravenoso, comparado con placebo y entre ellos, disminuye la disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (Vasodilator Agents[MeSH] OR Nitroglycerin[MeSH] OR Nitroprusside[MeSH] OR nitroglycerin[tiab] OR nitroprusside[tiab] OR relaxin[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (Vasodilator Agents[MeSH] OR Nitroglycerin[MeSH] OR Nitroprusside[MeSH] OR nitroglycerin[tiab] OR nitroprusside[tiab] OR relaxin[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	'acute heart failure' and 'vasodilator agent' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Vasodilator Agents] explode all trees

9. Vasopresores en falla cardíaca aguda. Dopamina vs Norepinefrina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda, la utilización de vasopresores como dopamina comparado con norepinefrina disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab] OR "Arrhythmias, Cardiac"[MeSH] OR "Shock, Cardiogenic"[MeSH]) AND ((Dopamine[MeSH] OR dopamine[tiab]) OR (Norepinephrine[MeSH] OR norepinephrine[tiab]))) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab] OR "Arrhythmias, Cardiac"[MeSH] OR "Shock, Cardiogenic"[MeSH]) AND ((Dopamine[MeSH] OR dopamine[tiab]) OR (Norepinephrine[MeSH] OR norepinephrine[tiab]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab]-OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2010/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	'acute heart failure' and ('dopamine' or 'norepinephrine') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Dopamine] explode all trees OR [Norepinephrine] explode all trees

10. Inotrópicos en falla cardiaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad intrahospitalaria y mejora la calidad de vida a seis meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (levosimendan[tiab] OR simendan[tiab] OR dextrosimendan[tiab] OR Milrinone[MeSH] OR milrinone[tiab] OR Dobutamine[MeSH] OR dobutamin*[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (levosimendan[tiab] OR simendan[tiab] OR dextrosimendan[tiab] OR Milrinone[MeSH] OR milrinone[tiab] OR Dobutamine[MeSH] OR dobutamin*[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'acute heart failure' and ('levosimendan' or 'simendan' or 'dextrosimendan' or 'milrinone' or 'dobutamine') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Dobutamine] explode all tres OR [Milrinone] explode all trees

11. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca en tratamiento ambulatorio con betabloqueadores que presentan descompensación aguda, la continuación del betabloqueador comparada con su suspensión, disminuye la disnea, la estancia hospitalaria, la tasa de rehospitalización y la mortalidad a 90 días?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (Adrenergic beta-Antagonists[MeSH Terms] OR beta-adrenoblockers[tiab] OR beta-blocker[tiab] OR beta-Blockers[tiab]) AND (Drug Utilization[MeSH] OR Dose-Response Relationship, Drug[MeSH] OR administration[tiab] OR dosage[tiab] OR doses[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (Adrenergic beta-Antagonists[MeSH Terms] OR beta-adrenoblockers[tiab] OR beta-blocker[tiab] OR beta-Blockers[tiab]) AND (Drug Utilization[MeSH] OR Dose-Response Relationship, Drug[MeSH] OR administration[tiab] OR dosage[tiab] OR doses[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'acute heart failure' and ('Adrenergic beta-Antagonists' or 'beta-blocker') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Acute Heart Failure] explode all trees AND [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees

12. Catéter Swan Ganz

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz) comparado con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria a 6 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND ("Catheterization, Swan-Ganz"[MeSH] OR "pulmonary artery catheter"[tiab] OR "pulmonary artery catheterization"[tiab] OR Swan-Ganz[tiab] OR SGC[-tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND ("Catheterization, Swan-Ganz"[MeSH] OR "pulmonary artery catheter"[tiab] OR "pulmonary artery catheterization"[tiab] OR Swan-Ganz[tiab] OR SGC[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'acute heart failure' and ('Swan-Ganz ' or 'pulmonary artery catheter') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees [Catheterization, Swan-Ganz] explode all trees

Falla Cardíaca Crónica Estadio B

13. ARA II / IECAS

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de ARA II/IECAS comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardiaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardiaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (class B[tiab] OR class C[tiab] OR class D[tiab] OR stage B[tiab] OR stage C[tiab] OR stage D[tiab] OR ACC/AHA[tiab]) AND (Angiotensins[MeSH] OR "Receptors, Angiotensin"[MeSH] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[MeSH] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[MeSH] OR angiotensin*[tiab] OR receptor blockers[tiab] OR ARB[tiab] OR ARBs[tiab] OR converting enzyme[tiab] OR ACE[tiab] OR ACEI*[tiab])
Embase	'acute heart failure' and ('angiotensin derivative' or 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor' or 'angiotensin converting enzyme 2' or 'angiotensin receptor antagonist') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Angiotensins] explode all trees

14. Betabloqueadores

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de betabloqueadores comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardiaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardiaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Adrenergic beta-Antagonists[MeSH Terms] OR beta-adrenoblockers[tiab] OR beta-blocker[tiab] OR beta-Blockers[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Adrenergic beta-Antagonists[MeSH Terms] OR beta-adrenoblockers[tiab] OR beta-blocker[tiab] OR beta-Blockers[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND ((“2012/01/01”[PDat] : “3000/12/31”[PDat]))
Embase	‘heart failure’ and (‘Adrenergic beta-Antagonists‘ or ‘beta-blocker’) and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees

15. Cardiodesfibrilador después de revascularización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (“Defibrillators, Implantable”[MeSH] OR “Cardioverter-defibrillator”[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (“Defibrillators, Implantable”[MeSH] OR “Cardioverter-defibrillator”[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND ((“2012/01/01”[PDat] : “3000/12/31”[PDat]))
Embase	‘heart failure’ and (‘Cardioverter-defibrillator‘) and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Defibrillators, Implantable] explode all trees

Falla Cardíaca Crónica Estadio C

16. Medidas no farmacológicas. Restricción de líquidos y sal

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la utilización de medidas no farmacológicas: restricción de líquidos, restricción de sal comparada con no utilizarlos, mejoran el estado funcional, tasa de rehospitalización y disminuye los síntomas congestivos a corto plazo (30 días)?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Diuretics[MeSH] OR diuretics[ti])) AND systematic[sb]) OR (((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Diuretics[MeSH] OR diuretics[ti])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	'heart failure' and 'diuretics' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Diuretics] explode all trees

17. Péptido natriurético cerebral para optimizar el tratamiento

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, el tratamiento con base en los niveles de péptido natriurético cerebral comparado con la evolución clínica y las dosis objetivo de medicamentos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a 6 a 12 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND ("Natriuretic Peptide, Brain"[MeSH] OR "natriuretic peptide"[tiab] OR NT-BNP[tiab] OR NT-proBNP[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND ("Natriuretic Peptide, Brain"[MeSH] OR "natriuretic peptide"[tiab] OR NT-BNP[tiab] OR NT-proBNP[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	'heart failure' and ('Natriuretic Peptide, Brain' or 'natriuretic peptide') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Natriuretic Peptide, Brain] explode all trees

18. Betabloqueadores en falla cardíaca crónica: metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol

Betabloqueadores vs placebo

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparado con placebo o entre ellos disminuye la tasa de hospitalización, la mortalidad y la tasa de rehospitalización; y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses de tratamiento?

Betabloqueadores comparados entre ellos

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparado con placebo o entre ellos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses de tratamiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Metoprolol[MeSH] OR "metoprolol succinate"[tiab] OR carvedilol[all] OR Bisoprolol[MeSH] OR bisoprolol[tiab] OR nebivolol[all])) AND systematic[sb]) OR (((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Metoprolol[MeSH] OR "metoprolol succinate"[tiab] OR carvedilol[all] OR Bisoprolol[MeSH] OR bisoprolol[tiab] OR nebivolol[all])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	'heart failure' and ('Adrenergic beta-Antagonists' or 'beta-blocker') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees

19. Inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina comparado con placebo o con bloqueadores del receptor de angiotensina o combinados con éste último disminuye la mortalidad, la tasa de reinfarto, y de rehospitalizaciones y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (class B[tiab] OR class C[tiab] OR class D[tiab] OR stage B[tiab] OR stage C[tiab] OR stage D[tiab] OR ACC/AHA[tiab]) AND (Angiotensins[MeSH] OR "Receptors, Angiotensin"[MeSH] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[MeSH] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[MeSH] OR angiotensin*[tiab] OR receptor blockers[tiab] OR ARB[tiab] OR ARBs[tiab] OR converting enzyme[tiab] OR ACE[tiab] OR ACEI*[tiab])
Embase	'heart failure' and ('angiotensin derivative' or 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor' or 'angiotensin converting enzyme 2' or 'angiotensin receptor antagonist') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Angiotensins] explode all trees

20. Diuréticos de asa en falla cardiaca crónica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la administración de diuréticos de asa comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[-tiab]) AND (Diuretics[MeSH] OR diuretics[tiab] OR "loop diuretics"[tiab] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[MeSH])) AND systematic[sb]) OR ((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Diuretics[MeSH] OR diuretics[tiab] OR "loop diuretics"[tiab] OR "Sodium Potassium Chloride Symporter Inhibitors"[MeSH])) AND systematic[sb]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	('heart failure'/exp or 'heart failure') and ('loop diuretic agent'/exp or 'loop diuretic agent') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Diuretics] explode all trees

21. Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección reducida la utilización de medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Aldosterone[MeSH] OR Spironolactone[MeSH] OR eplerenone[tiab] AND aldosterone[tiab] OR spironolactone[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Aldosterone[MeSH] OR Spironolactone[MeSH] OR eplerenone[tiab] AND aldosterone[tiab] OR spironolactone[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	('heart failure'/exp or 'heart failure') and ('aldosterone ' or spironolactone' or 'eplerenone') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Aldosterone] explode all tres OR [Spironolactone] explode all trees

22. Betametildigoxina o digoxina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de betametildigoxina o digoxina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses, sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Digoxin[MeSH] OR "Digitalis Glycosides"[MeSH] OR digoxin[tiab] OR metildigoxin[tiab] OR medigoxin[tiab] OR digitalis[tiab] OR digitoxin[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Digoxin[MeSH] OR "Digitalis Glycosides"[MeSH] OR digoxin[tiab] OR metildigoxin[tiab] OR medigoxin[tiab] OR digitalis[tiab] OR digitoxin[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	('heart failure'/exp or 'heart failure') and 'digoxin' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Digoxin] explode all trees

23. Trimetazidina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de trimetazidina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Trimetazidine[MeSH] OR trimetazidine[tiab] OR TMZ[tiab])
Embase	('heart failure'/exp or 'heart failure') and 'trimetazidine' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Trimetazidine] explode all trees

24. Ivabradina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores o con frecuencia cardiaca mayor de 70 latidos por minuto luego de manejo medico optimo la utilización de ivabradina comparado con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la admisión hospitalaria por infarto de miocardio a 12-24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Benzazepines[Mesh] OR ivabradine[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Benzazepines[Mesh] OR ivabradine[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	('heart failure'/exp or 'heart failure') and 'ivabradine' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Benzazepines] explode all trees

25. Dinitrato de isosorbide-hidralazina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la administración de dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 6 a 12 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Isosorbide[MeSH] OR "Isosorbide Dinitrate"[MeSH] OR isosorbide[tiab] OR ISDN[tiab] OR Hydralazine[MeSH] OR hydralazine[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Isosorbide[MeSH] OR "Isosorbide Dinitrate"[MeSH] OR isosorbide[tiab] OR ISDN[tiab] OR Hydralazine[MeSH] OR hydralazine[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND ("last 10 years"[PDat])
Embase	('heart failure'/exp or 'heart failure') and ('isosorbide' or 'hydralazine') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Benzazepines] explode all trees

Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada

26. Betabloqueadores, IECAS/ARA II, espironolactona y digoxina en fracción de eyección preservada

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección preservada la administración de betabloqueadores IECAS/ARA II, espironolactona o digoxina comparado con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, a 12-24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((“Heart Failure”[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR HFPEF[tiab]) AND (“preserved ejection fraction”[tiab])) AND ((Digoxin[MeSH] OR “Digitalis Glycosides”[MeSH] OR digoxin[tiab] OR metildigoxin[tiab] OR medigoxin[tiab] OR digitalis[tiab] OR digitoxin[tiab]) OR (Angiotensins[MeSH] OR “Receptors, Angiotensin”[MeSH] OR “Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors”[MeSH] OR “Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers”[MeSH] OR angiotensin*[tiab] OR receptor blockers[tiab] OR ARB[tiab] OR ARBs[tiab] OR converting enzyme[tiab] OR ACE[tiab] OR ACEI*[tiab]))
Embase	‘heart failure’ and (‘digoxin’ OR (‘angiotensin derivative’ or ‘dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor’ or ‘angiotensin converting enzyme 2’ or ‘angiotensin receptor antagonist’) and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Angiotensins] explode all trees OR [Digoxin] explode all trees

Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica

27. Dispositivo de resincronización cardiaca en NYHA I-II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA I-II con QRS >120 milisegundos y FE <35%, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12 a 24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND (“Cardiac Resynchronization Therapy”[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR “Cardiac Resynchronization Therapy Devices”[MeSH] OR “Defibrillators, Implantable”[MeSH] OR “Cardioverter-defibrillator”[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND (“Cardiac Resynchronization Therapy”[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR “Cardiac Resynchronization Therapy Devices”[MeSH] OR “Defibrillators, Implantable”[MeSH] OR “Cardioverter-defibrillator”[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	‘heart failure’ and (‘cardiac resynchronization therapy’ or ‘Cardiac Resynchronization Therapy Devices’ or ‘cardioverter-defibrillator’) and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Defibrillators, Implantable] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy Devices] explode all trees

28. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III-IV ambulatorio con QRS >120 milisegundos y FE <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])))
Embase	'heart failure' and ('cardiac resynchronization therapy' or 'Cardiac Resynchronization Therapy Devices' or 'cardioverter-defibrillator') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Defibrillators, Implantable] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy Devices] explode all trees

29. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con ritmo de fibrilación auricular con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Atrial Fibrillation[MeSH] OR atrial fibrillation[tiab] OR AF[tiab] OR A-fib[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Atrial Fibrillation[MeSH] OR atrial fibrillation[tiab] OR AF[tiab] OR A-fib[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])))
Embase	'heart failure' and ('cardiac resynchronization therapy' or 'Cardiac Resynchronization Therapy Devices' or 'cardioverter-defibrillator') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Defibrillators, Implantable] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy Devices] explode all trees

30 y 31. Marcapasos vs. Dispositivo de resincronización

30. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección <50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con el marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (50[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (50[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('cardiac resynchronisation' or 'pacemaker' or 'heart pacing') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2014]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Cardiac Pacing, Artificial] explode all trees AND [Pacemaker, Artificial] explode all trees 639

31. ¿En pacientes mayores de 18 años portadores de marcapasos definitivo y con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con la continuación de la estimulación del marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND (("Cardiac Pacing, Artificial"[MeSH] OR "Pacemaker, Artificial"[MeSH] OR pacemaker[tiab] OR cardiac pacing[tiab]) OR ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab]))) AND systematic[sb]) OR ((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND (("Cardiac Pacing, Artificial"[MeSH] OR "Pacemaker, Artificial"[MeSH] OR pacemaker[tiab] OR cardiac pacing[tiab]) OR ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('cardiac resynchronisation' or 'pacemaker' or 'heart pacing') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2014]/py
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Cardiac Pacing, Artificial] explode all trees AND [Pacemaker, Artificial] explode all trees 639

32. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de His y fracción de eyección menor del 35% la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a 12 a 24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Bundle-Branch Block[MeSH] OR "right bundle branch block"[tiab] OR RBBB[tiab] OR "Bundle of His"[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Atrial Fibrillation[MeSH] OR atrial fibrillation[tiab] OR AF[tiab] OR A-fib[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('cardiac resynchronization therapy' or 'Cardiac Resynchronization Therapy Devices' or 'cardioverter-defibrillator') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Defibrillators, Implantable] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy Devices] explode all trees

33. Estimulación apical vs no apical del dispositivo de resincronización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA I-IV con QRS>120 ms y fracción de eyección <35%, la estimulación del dispositivo de resincronización en una región epicárdica no apical comparado con la apical disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12 a 24 meses?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (apical[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (Atrial Fibrillation[MeSH] OR atrial fibrillation[tiab] OR AF[tiab] OR A-fib[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('cardiac resynchronization therapy' or 'Cardiac Resynchronization Therapy Devices' or 'cardioverter-defibrillator') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Defibrillators, Implantable] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy Devices] explode all trees

34. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, cardiomiopatía no isquémica con FE <35%, con al menos con tres meses de manejo médico óptimo, la implantación de un CDI comparado con no hacerlo, disminuye la mortalidad a 12 a 24 meses de tratamiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('cardiac resynchronization therapy' or 'Cardiac Resynchronization Therapy Devices' or 'cardioverter-defibrillator') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Defibrillators, Implantable] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy Devices] explode all trees

35. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12 a 24 meses de tratamiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	(((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND ("Death, Sudden"[MeSH] OR "sudden death"[tiab] OR Arrhythmias, Cardiac MeSH OR arrhythmia[tiab] OR arrythmia[tiab] OR Syncope[MeSH] OR syncope[tiab]) AND ("Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND ("Death, Sudden"[MeSH] OR "sudden death"[tiab] OR Arrhythmias, Cardiac MeSH OR arrhythmia[tiab] OR arrythmia[tiab] OR Syncope[MeSH] OR syncope[tiab]) AND ("Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab])) AND systematic[sb]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('cardiac resynchronization therapy' or 'Cardiac Resynchronization Therapy Devices' or 'cardioverter-defibrillator') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Defibrillators, Implantable] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy Devices] explode all trees

36. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III secundario a infarto agudo de miocardio con FE <35%, medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12 a 24 meses de tratamiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((((Heart Failure MeSH OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND (NYHA[tiab])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[MeSH] OR cardiac resynchronization therapy[tiab] OR CRT[tiab] OR "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[MeSH] OR "Defibrillators, Implantable"[MeSH] OR "Cardioverter-defibrillator"[tiab] OR ICD[tiab] OR CRT-D[tiab] OR CRT-Ds[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('cardiac resynchronization therapy' or 'Cardiac Resynchronization Therapy Devices' or 'cardioverter-defibrillator') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Defibrillators, Implantable] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees OR [Cardiac Resynchronization Therapy Devices] explode all trees

Falla Cardíaca Avanzada

37. Trasplante cardiaco

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada y alto riesgo por Heart Failure Survival Score (HFSS) o Seattle Heart Failure Model (SHFM) con consumo de oxigeno menor de 14 ml/Kg/minuto la realización de trasplante cardiaco comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a un año de seguimiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (Heart Transplantation[MeSH] OR Transplantation[tiab])) AND systematic[sb]) OR (((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (Heart Transplantation[MeSH] OR Transplantation[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	'heart failure' and 'Heart Transplantation' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Heart Transplantation] explode all trees

38. Seguimiento en programa de clínica

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada, el seguimiento en un programa de clínica de falla cardiaca comparado con no hacerlo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la estancia hospitalaria a un año?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR Heart Failure/therapy[MAJR]) AND ("Comprehensive Health Care"[MeSH] OR "Disease Management"[MeSH] OR "clinic follow-up"[tiab] OR "disease management"[tiab] OR "HFDM"[tiab] OR "management program"[tiab] OR "DMP"[tiab] OR CHF-MP[tiab] OR "clinic based management"[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR Heart Failure/therapy[MAJR]) AND ("Comprehensive Health Care"[MeSH] OR "Disease Management"[MeSH] OR "clinic follow-up"[tiab] OR "disease management"[tiab] OR "HFDM"[tiab] OR "management program"[tiab] OR "DMP"[tiab] OR CHF-MP[tiab] OR "clinic based management"[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND ("last 5 years"[PDat])
Embase	'heart failure' and ('disease management' or 'disease management') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Disease Management] explode all tres OR [Managed Care Programs] explode all trees

39. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35%

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35% la revascularización miocárdica con o sin cirugía de reconstrucción ventricular comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y de infarto de miocardio a un año de seguimiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (50[tiab])) AND (Myocardial Revascularization[MeSH] OR revascularization[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
Embase	'heart failure' and 'myocardial revascularization' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Myocardial Revascularization] explode all trees

40. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% con base en viabilidad miocárdica

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35% la revascularización miocárdica con base en la evaluación de viabilidad miocárdica por cualquier método (ecocardiografía, SPECT, PET o RMN) comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (35[tiab])) AND (Myocardial Revascularization[MeSH] OR revascularization[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])
Embase	'heart failure' and 'myocardial revascularization' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	[Heart Failure] explode all trees AND [Myocardial Revascularization] explode all trees

41. Cirugía valvular

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 30%, la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (Cardiac Valve Annuloplasty[MeSH] OR Mitral Valve Annuloplasty[MeSH] OR Heart Valve Prosthesis Implantation[MeSH] OR Heart Valve Prosthesis[MeSH] OR Mitral Valve Annuloplasty[MeSH] OR Mitral Valve Insufficiency[MeSH] OR valve annul*[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (Cardiac Valve Annuloplasty[MeSH] OR Mitral Valve Annuloplasty[MeSH] OR Heart Valve Prosthesis Implantation[MeSH] OR Heart Valve Prosthesis[MeSH] OR Mitral Valve Annuloplasty[MeSH] OR Mitral Valve Insufficiency[MeSH] OR valve annul*[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('mitral valve regurgitation'/exp or 'mitral annuloplasty'/exp) and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	Heart failure AND [Mitral Valve Insufficiency] OR [Mitral Valve Annuloplasty]

42. Inotrópicos intravenosos

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estadio D, la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica comparada con la terapia estándar, disminuye la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (Cardiotonic Agents[MeSH] OR cardiotonic[tiab] OR inotrop*[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR "acute heart failure"[tiab] OR AHF[tiab]) AND (Cardiotonic Agents[MeSH] OR cardiotonic[tiab] OR inotrop*[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	'heart failure' and ('cardiotonic agent'/exp or 'inotropic agent') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	Heart failure AND [Cardiotonic Agents] explode all trees

43. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y fracción de eyección <25%

¿En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica optima no candidatos a trasplante cardiaco, con fracción de eyección <25% y consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, la utilización de dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino comparado con terapia estándar reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (Heart-Assist Devices[MeSH] OR ventricular assist[tiab] OR ventricular assist[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (Heart-Assist Devices[MeSH] OR ventricular assist[tiab] OR ventricular assist[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	'heart failure' and 'heart assist Devices'/exp and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	Heart failure AND [Heart-Assist Devices] explode all trees

Rehabilitación Cardiaca

44. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs prueba de caminata de 6 minutos vs VO2 pico

¿Cuál es la precisión diagnóstica (verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos) de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar comparada con el test de 6 minutos para la evaluación funcional de los pacientes con falla cardíaca?

¿En pacientes con falla cardíaca el test de la caminata de 6 minutos comparado con el consumo pico de O2 y el seguimiento a largo plazo predice las hospitalizaciones por todas las causas y la mortalidad por todas las causas 1 y 5 años después?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (Exercise Test[MeSH] OR Exercise Tolerance[MeSH] OR exercise test[tiab] OR cardiopulmonary exercise test[tiab] OR 6 min test[tiab] OR 6MWT[tiab] OR 6 min walk test[tiab] OR six minute walk test[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (Exercise Test[MeSH] OR Exercise Tolerance[MeSH] OR exercise test[tiab] OR cardiopulmonary exercise test[tiab] OR 6 min test[tiab] OR 6MWT[tiab] OR 6 min walk test[tiab] OR six minute walk test[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND (("2012/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))
Embase	'heart failure' and ('cardiopulmonary exercise test ' or '6 min walk test') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	Heart failure AND [Exercise Test] explode all trees

45. Efectividad y seguridad del ejercicio en pacientes con falla cardiaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca estable cuál es la efectividad y seguridad del ejercicio comparado con no hacerlo para mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, disminuir las rehospitalizaciones, los episodios de descompensación agudos, la mortalidad, evitar el edema pulmonar agudo, el episodio coronario agudo o las arritmias malignas, dos y seis meses después?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR Heart Failure/therapy[MAJR]) AND ("Exercise Therapy"[MeSH] OR Exercise[MeSH] OR exercise training[tiab] OR exercise based rehabilitation[tiab] OR cardiac rehabilitation[tiab] OR exercise therap*[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR Heart Failure/therapy[MAJR]) AND ("Exercise Therapy"[MeSH] OR Exercise[MeSH] OR exercise training[tiab] OR exercise based rehabilitation[tiab] OR cardiac rehabilitation[tiab] OR exercise therap*[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND ("last 5 years"[PDat])
Embase	'heart failure' and ('exercise therapy' or 'exercise training') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	Heart failure AND [Exercise Therapy] explode all trees

46. Dosificación del ejercicio en pacientes con falla cardiaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio con intervalos comparado con el continuo, el ejercicio de intensidad leve comparada con la moderada o alta, o el ejercicio aeróbico más ejercicios de fuerza comparado con el aeróbico solo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida, y la adherencia, disminuye las re-hospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((“Heart Failure”[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (“Resistance Training”[MeSH] OR “resistance training”[tiab] OR “aerobic training”[tiab] OR “interval exercise”[tiab] OR “exercise training”[tiab] OR “interval training”[tiab])) AND systematic[sb]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) OR (((“Heart Failure”[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (“Resistance Training”[MeSH] OR “resistance training”[tiab] OR “aerobic training”[tiab] OR “interval exercise”[tiab] OR “exercise training”[tiab] OR “interval training”[tiab])) AND systematic[sb])
Embase	‘heart failure’ and (‘resistance training ‘ or ‘aerobic training’ or ‘interval training’) and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	Heart failure AND [Exercise Therapy] explode all trees

47. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRC-CDI

¿En pacientes con falla cardíaca con dispositivos TRC, CDI y TRC-CDI (terapia de resincronización cardiaca, cardiodesfibrilador implantable) el ejercicio protocolizado comparado con el manejo estándar o no hacerlo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye las rehospitalizaciones y la mortalidad, y, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((((“Heart Failure”[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (“Resistance Training”[MeSH] OR “resistance training”[tiab] OR “aerobic training”[tiab] OR “interval exercise”[tiab] OR “exercise training”[tiab] OR “interval training”[tiab])) AND systematic[sb]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) OR (((“Heart Failure”[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND (“Resistance Training”[MeSH] OR “resistance training”[tiab] OR “aerobic training”[tiab] OR “interval exercise”[tiab] OR “exercise training”[tiab] OR “interval training”[tiab])) AND systematic[sb])
Embase	‘heart failure’ and (‘resistance training ‘ or ‘aerobic training’ or ‘interval training’) and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	Heart failure AND [Exercise Therapy] explode all trees

48. Ejercicio supervisado vs. Ejercicio en casa

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio supervisado vs el ejercicio en casa mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND ((home[tiab] OR hospital[tiab]) AND ("Exercise Therapy"[MeSH] OR Exercise[MeSH] OR exercise[tiab]))) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND ((home[tiab] OR hospital[tiab]) AND ("Exercise Therapy"[MeSH] OR Exercise[MeSH] OR exercise[tiab]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('exercise therapy' or 'exercise training') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	Heart failure AND [Exercise Therapy] explode all trees

49. Programa de rehabilitación cardiaca de ejercicio vs. Programa Integral

¿En pacientes con falla cardíaca un programa de rehabilitación cardíaca basado en el ejercicio comparado con un programa integral (educación, intervención psicológica y cuidados ergonómicos) mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye re hospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	**((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND ("Exercise Therapy"[MeSH] OR Exercise[MeSH] OR exercise based rehabilitation[tiab] OR exercise therap*[tiab] OR comprehensive rehabilitation[tiab] OR rehabilitation program*[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab] OR heart decompensation[tiab]) AND ("Exercise Therapy"[MeSH] OR Exercise[MeSH] OR exercise based rehabilitation[tiab] OR exercise therap*[tiab] OR comprehensive rehabilitation[tiab] OR rehabilitation program*[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) AND ("last 5 years"[PDat])**
Embase	**'heart failure' and ('exercise therapy' or 'exercise training') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)**
Cochrane	Heart failure AND [Exercise Therapy] explode all trees

50. Escalas de calidad de vida

¿En pacientes adultos con falla cardíaca cuál es la precisión diagnóstica de la escala Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire comparada con la escala de calidad de vida SF36 y la escala Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, en términos de validez de constructo, criterio, contenido, confiabilidad y sensibilidad al cambio?

Base de datos	ESTRATEGIA
PubMed	((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND ("Minnesota Living"[tiab] OR "MLHF-Q"[tiab] OR "Minnesota Quality"[tiab] OR CHFQ[tiab] OR MLHFQ[tiab] OR "short form health survey"[tiab] OR "SF36"[tiab] OR "Duke Activity Status Index"[tiab] OR "DUKE"[tiab] OR DASI[tiab])) AND systematic[sb]) OR ((("Heart Failure"[MeSH] OR heart failure[tiab] OR cardiac failure[tiab] OR myocardial failure[tiab]) AND ("Minnesota Living"[tiab] OR "MLHF-Q"[tiab] OR "Minnesota Quality"[tiab] OR CHFQ[tiab] OR MLHFQ[tiab] OR "short form health survey"[tiab] OR "SF36"[tiab] OR "Duke Activity Status Index"[tiab] OR "DUKE"[tiab] OR DASI[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
Embase	'heart failure' and ('Minnesota' or 'SF36' or 'Duke') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim)
Cochrane	Heart failure AND [SF36] OR [Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire] OR [Duke Activity Status Index]

Anexo 5
Flujogramas de búsqueda

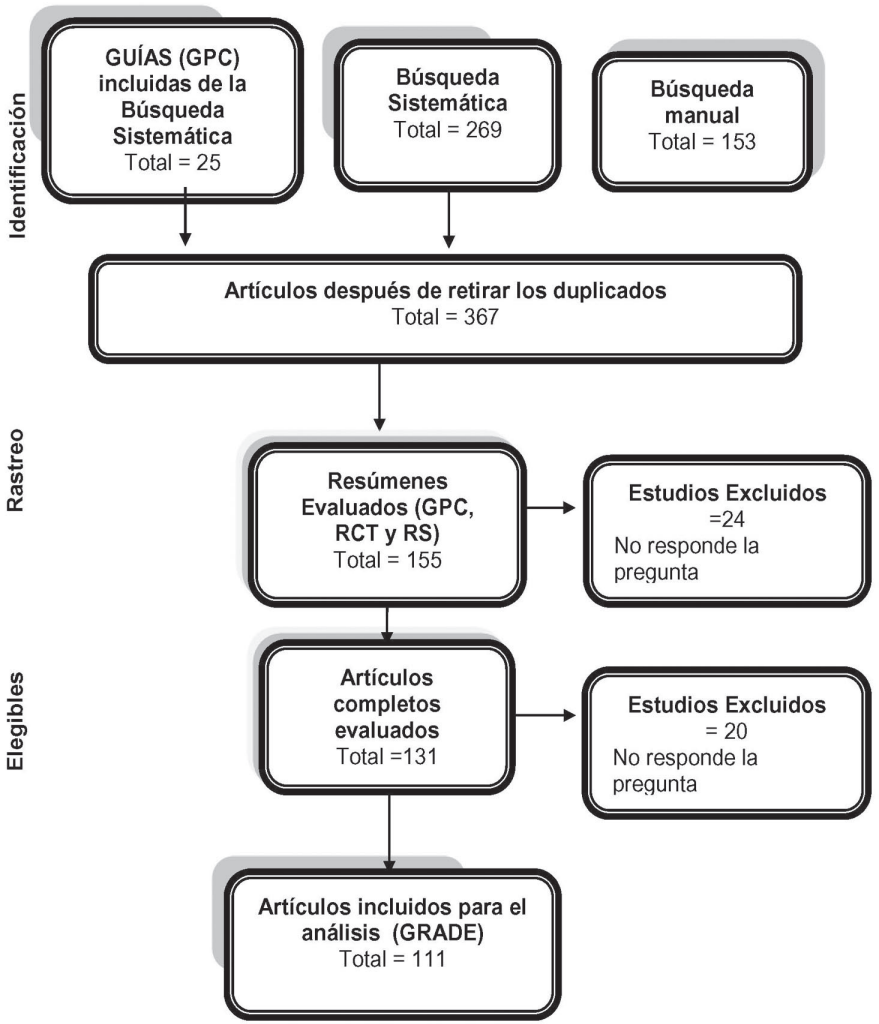
Se establecieron, criterios de inclusión de los artículos con respecto a diseño metodológico, población y características mínimas de calidad. Buscando inicialmente RSL y metaanálisis (estudios secundarios o agregativos), que analizaran estudios primarios relacionados con la pregunta. Adicionalmente, se identificaron ensayos clínicos y estudios observacionales. Inicialmente se excluyen los resúmenes de artículos no relacionados con el tema, revisiones narrativas o editoriales.
Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión para los estudios:

- No contesta la pregunta (población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos)
- Hay mejor evidencia disponible (Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta)
- Hay evidencia más reciente. (Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos).

Falla Cardiaca. Diagnóstico

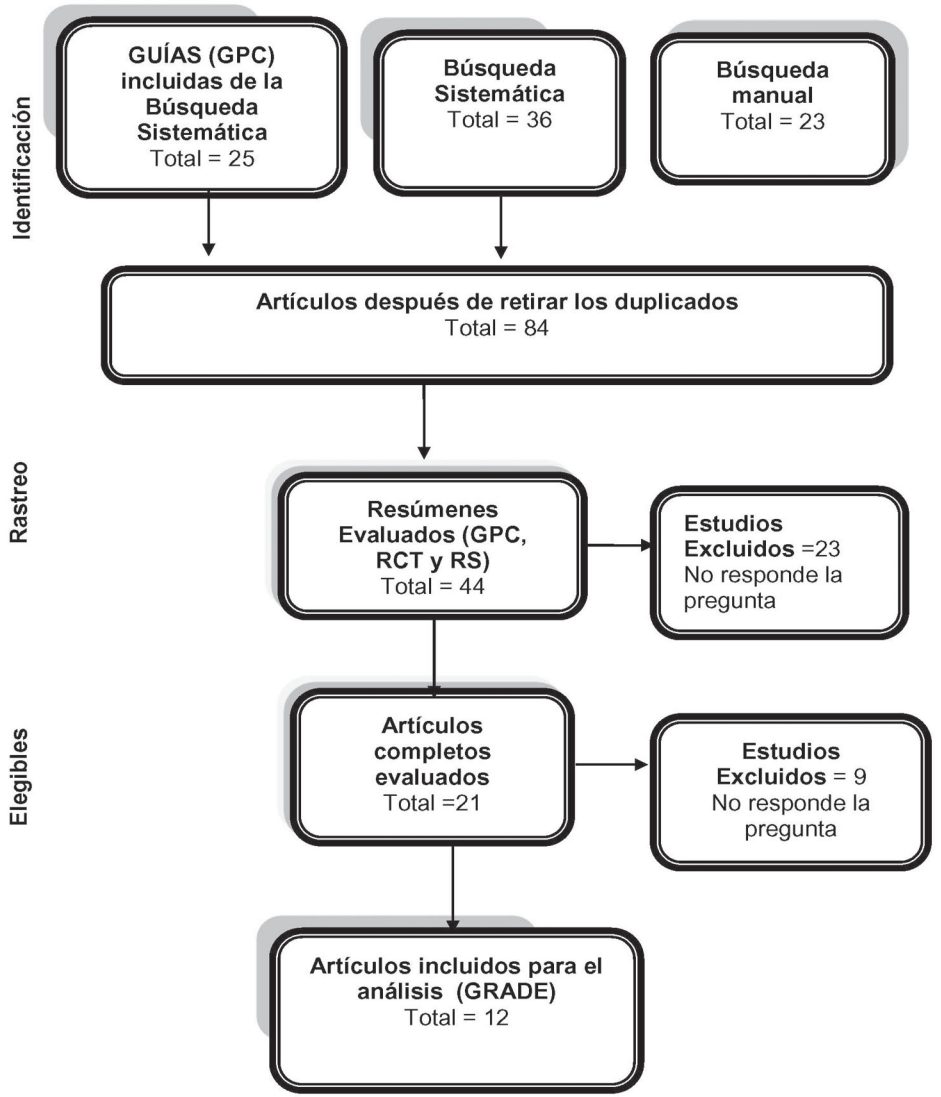
1. Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de falla cardiaca. BNP y NT-proBNP vs ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de falla cardiaca cual es la capacidad diagnóstica del péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP, comparada con el cuadro clínico o ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR-?



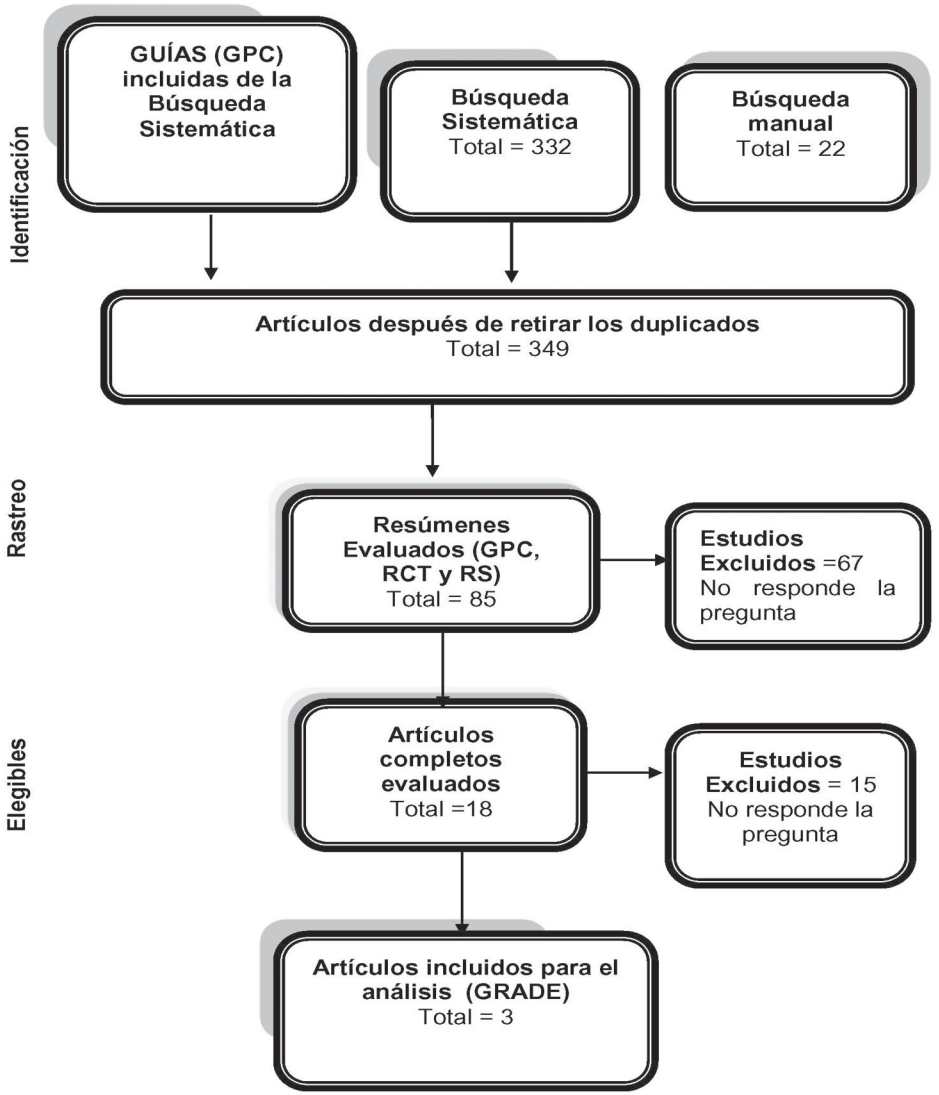
2. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular

¿En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para falla cardiaca, cuál es la capacidad del BNP/NT-pro-BNP para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda?



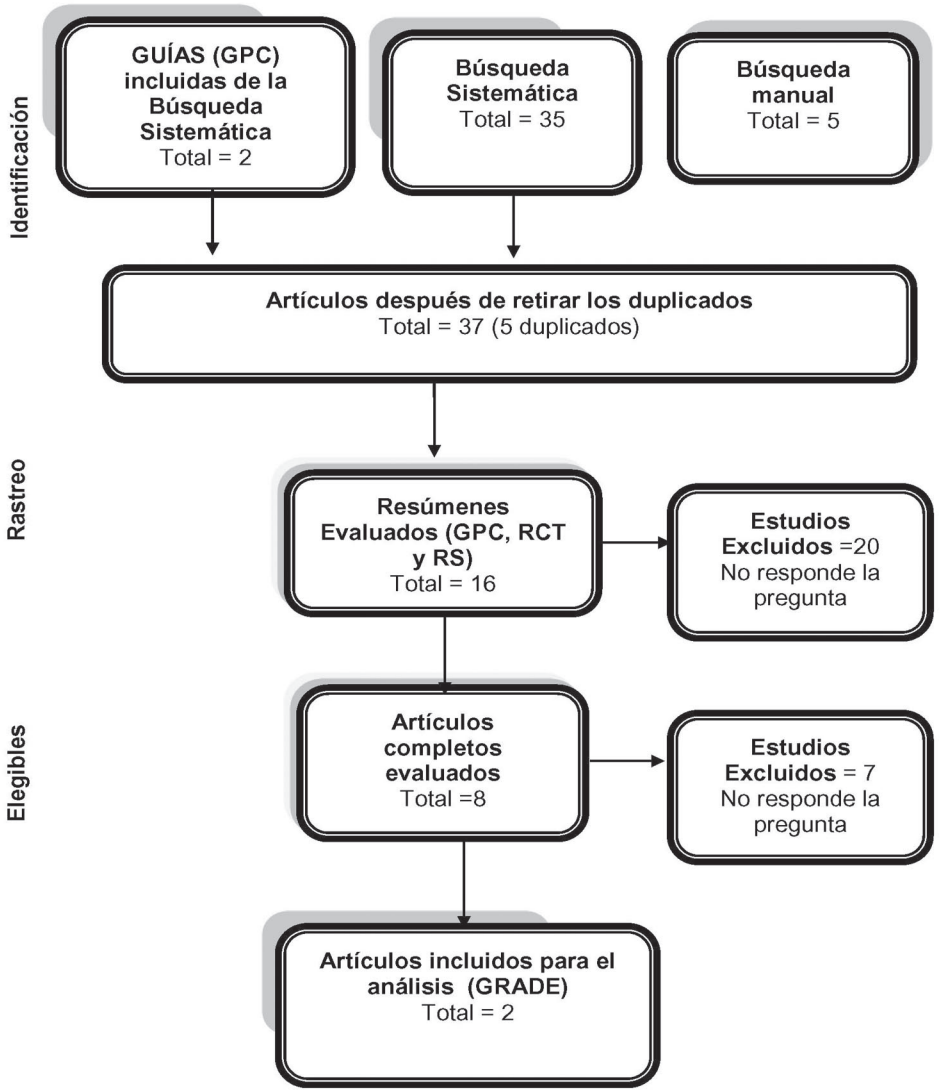
3. Resonancia magnética vs biopsia endomiocárdica y ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca de etiología desconocida, cual es la capacidad diagnostica de la RMN comparado con el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica, la ecocardiografía y entre ellas en serie o en paralelo, en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR+ y LR-?



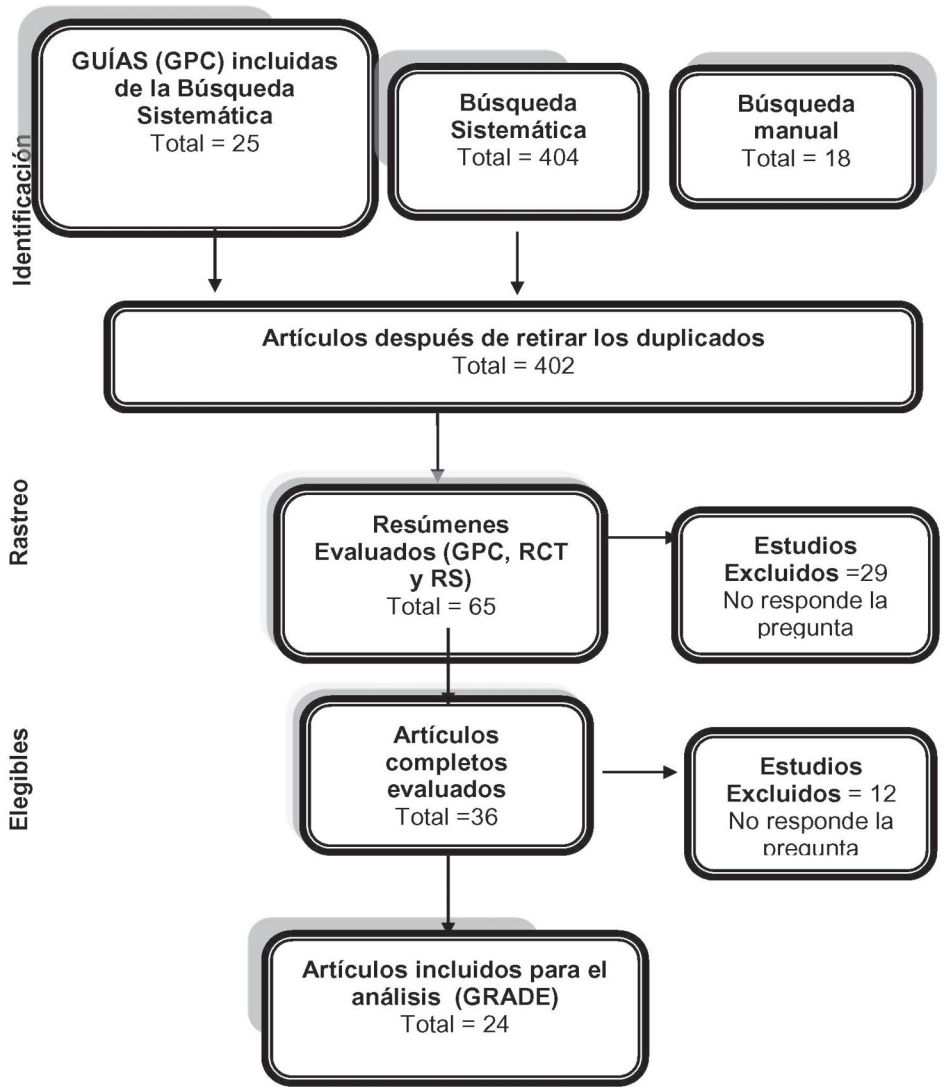
4. Indicación de angiografía coronaria en falla cardiaca

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con sospecha de enfermedad coronaria, cuál es la utilidad de la realización de angiografía coronaria comparada con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la mortalidad a 12 meses?



5. Ventilación mecánica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar disminuye la tasa de intubación, la disnea y la mortalidad intrahospitalaria?

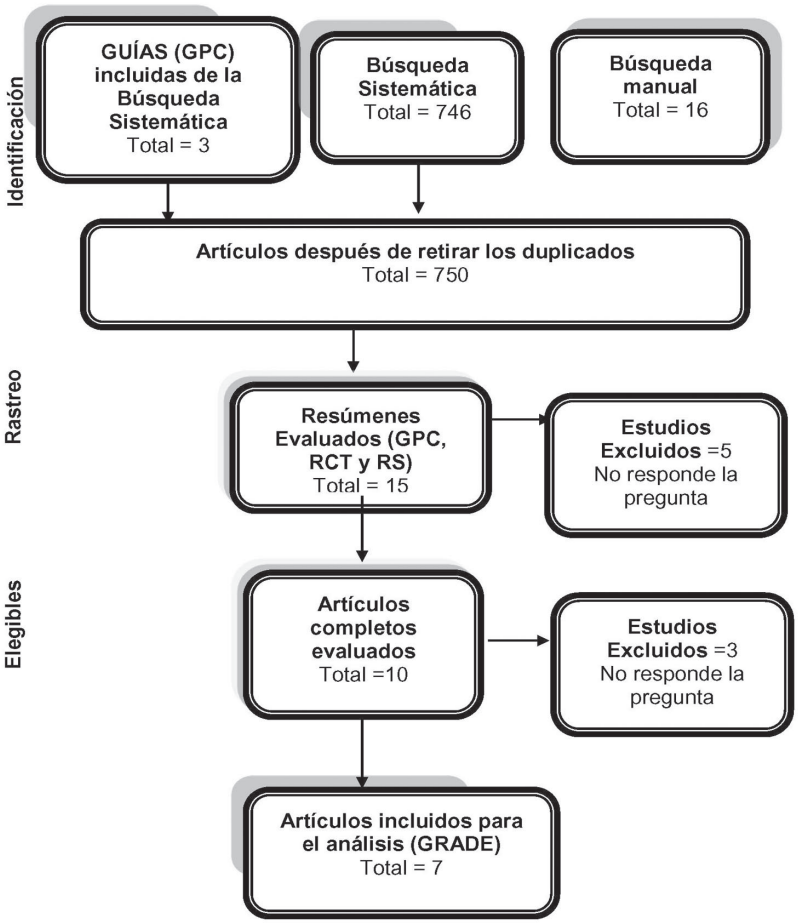


6. Diuréticos en falla cardiaca con síntomas congestivos

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda, con síntomas congestivos la utilización de diuréticos de ASA comparada con no hacerlo disminuye la disnea y el peso, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria, sin aumentar la tasa de falla renal o producir alteraciones electrolíticas?

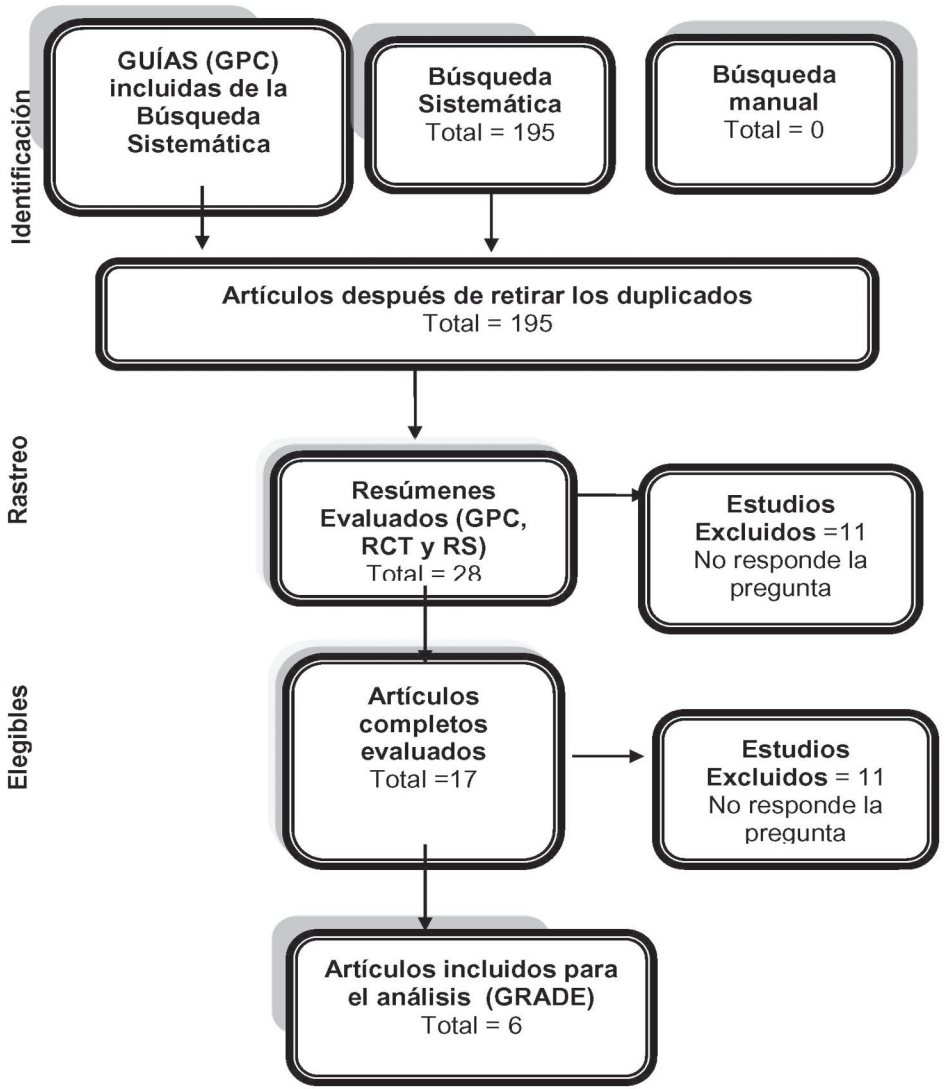
7. Diuréticos en bolo intravenoso vs infusión en falla cardíaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de diuréticos de ASA intravenoso en bolos comparado con infusión, disminuye la sensación de disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?



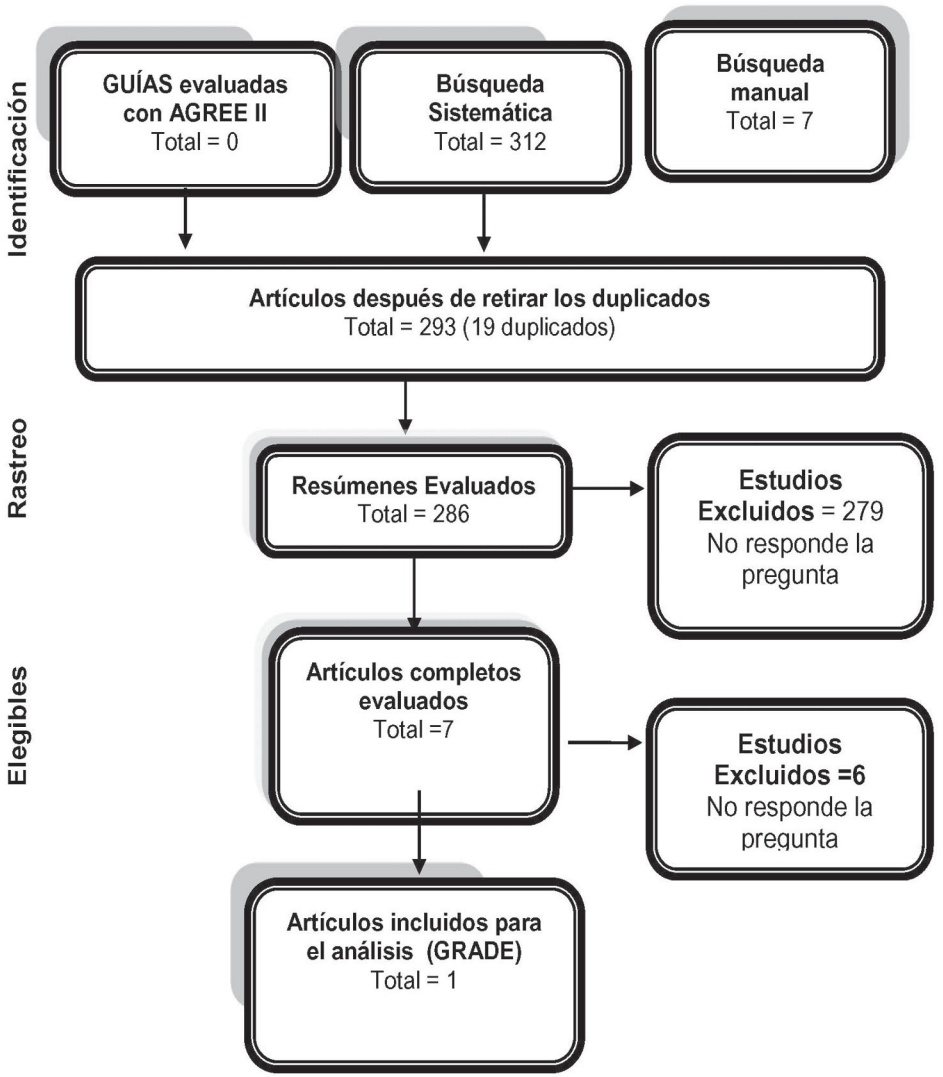
8. Vasodilatadores en Falla Cardíaca Aguda. Nitroglicerina y nitroprusiato intravenoso

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, la utilización de vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato, serelaxin intravenoso, comparado con placebo y entre ellos, disminuye la disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?



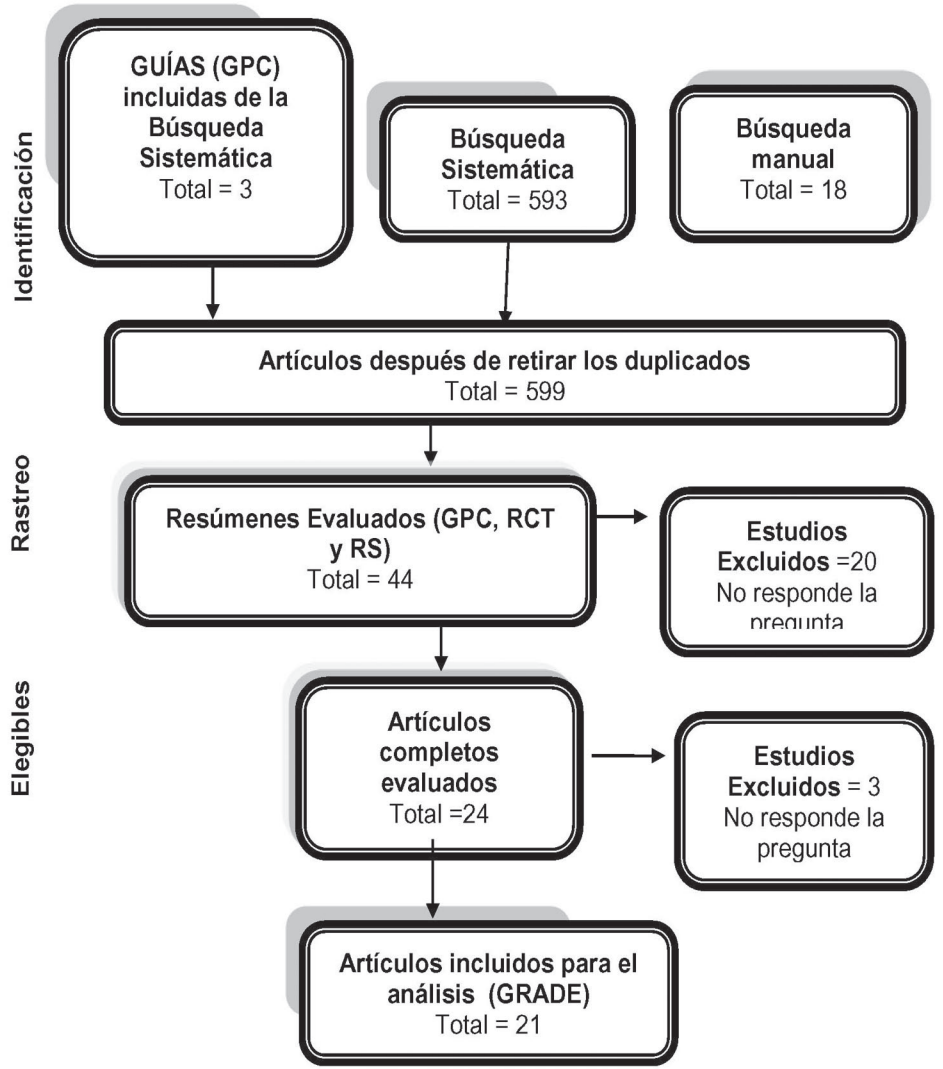
9. Vasopresores en falla cardíaca aguda. Dopamina vs Norepinefrina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda, la utilización de vasopresores como dopamina comparado con norepinefrina disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?



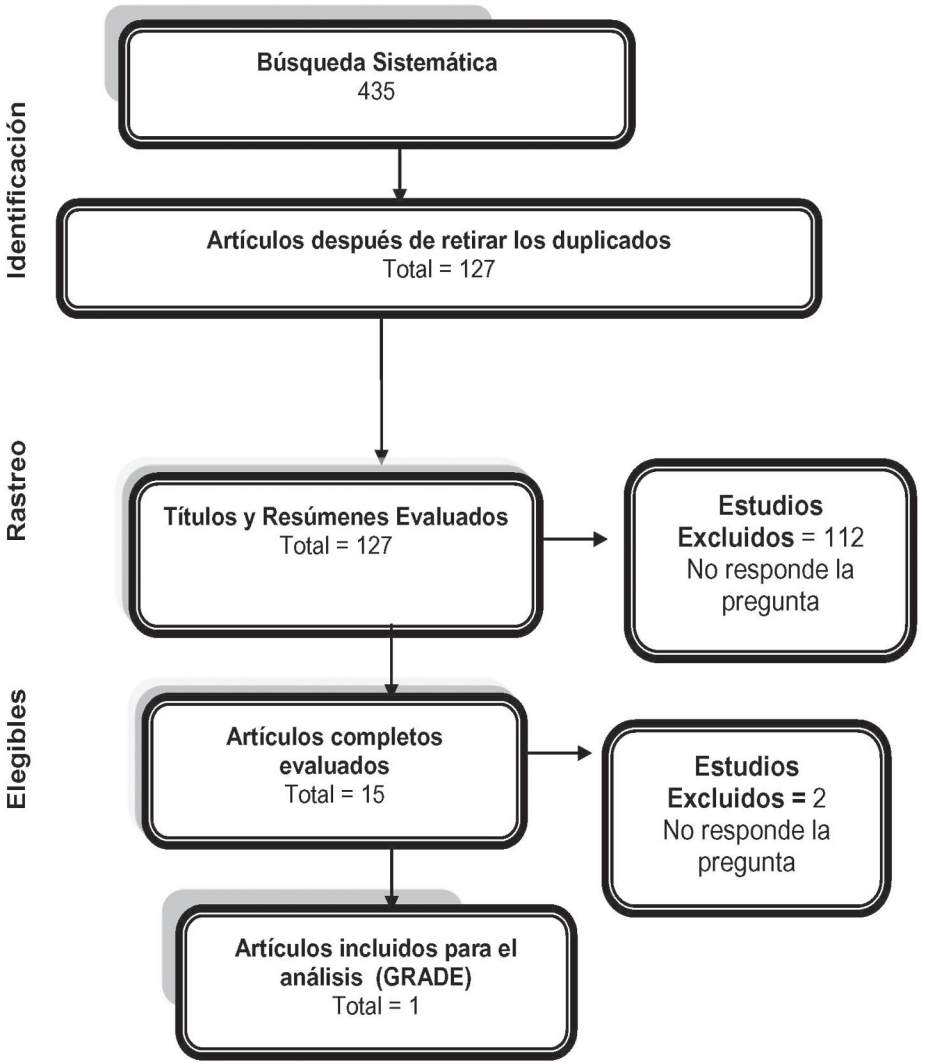
10. Inotrópicos en falla cardiaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad intrahospitalaria y mejora la calidad de vida a seis meses?



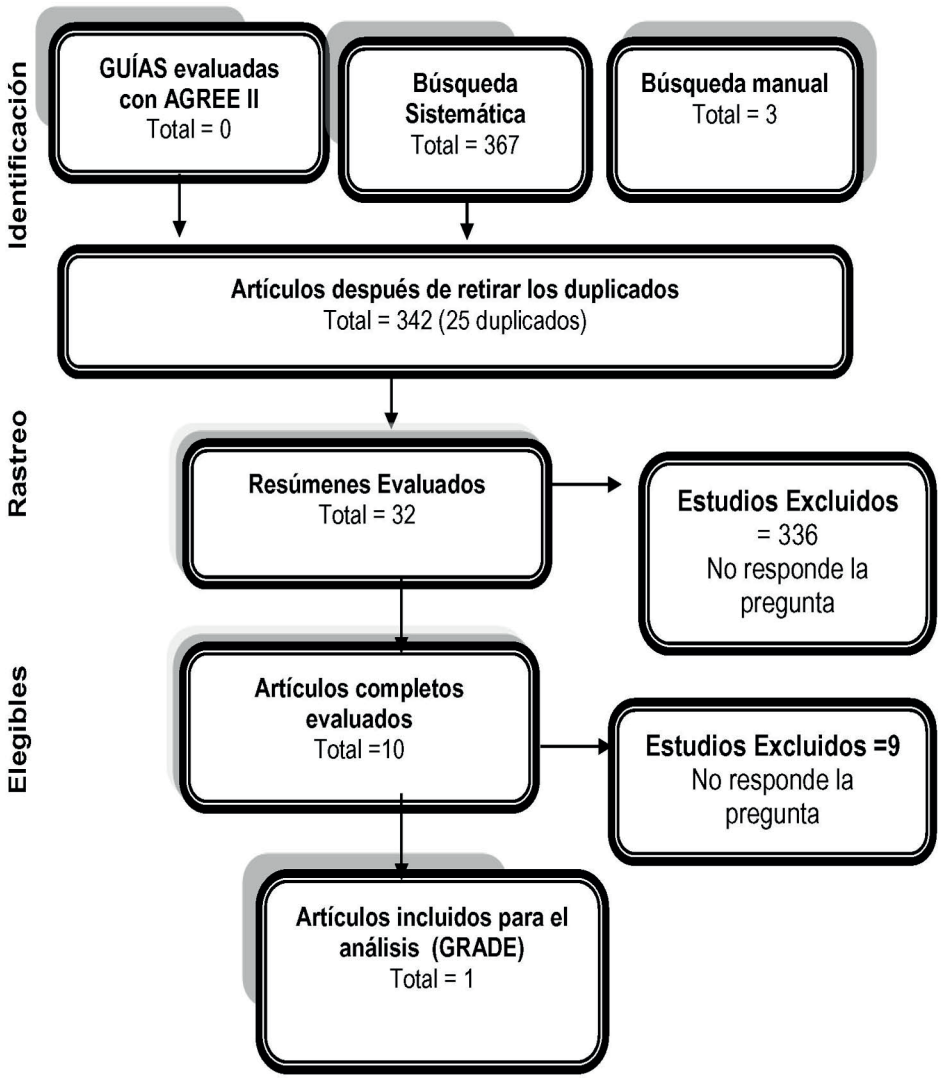
11. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda, que venían recibiendo betabloqueadores su continuación, la modificación de la dosis comparada con su suspensión, disminuye la disnea, la estancia hospitalaria, la tasa de rehospitalización y la mortalidad a 90 días?



12. Catéter Swan Ganz

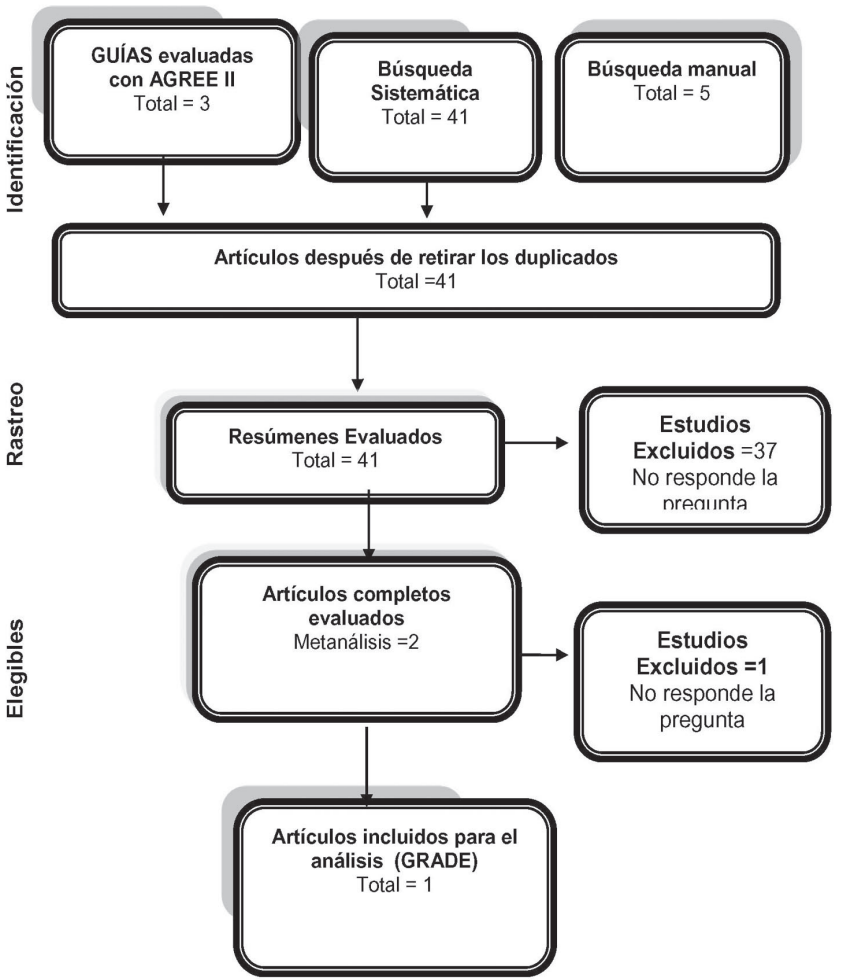
¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz) comparado con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria a 6 meses?



Falla Cardíaca Crónica Estadio B

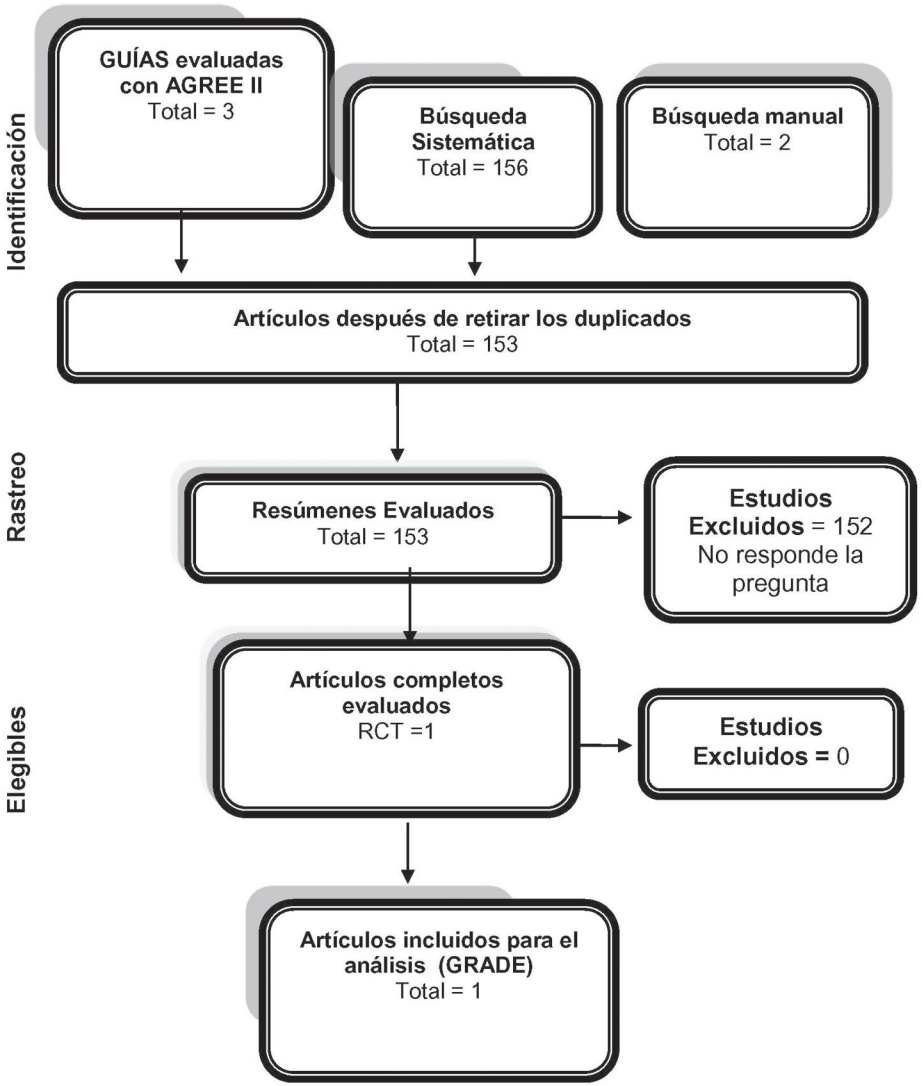
13. ARA II / IECAS

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de ARA II/IECAS comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardiaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardiaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?



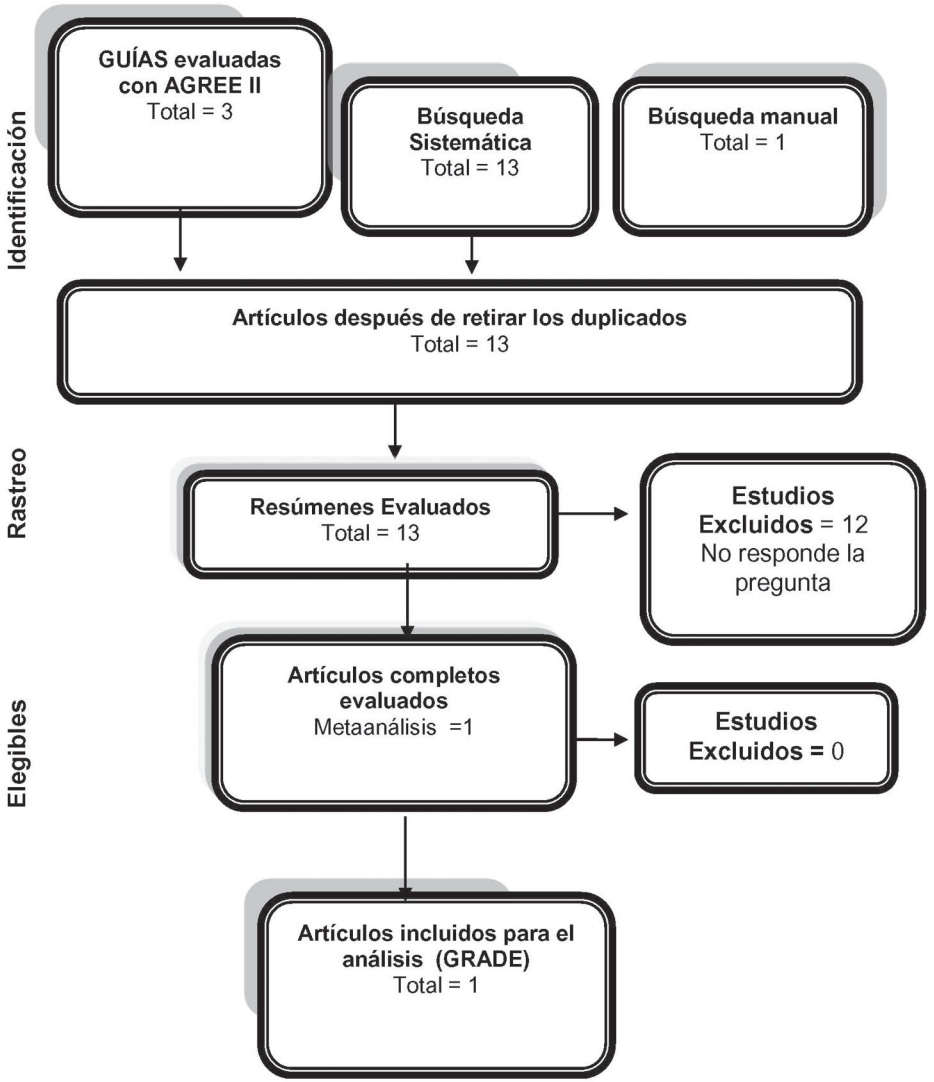
14. Betabloqueadores

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de betabloqueadores comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardiaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardiaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?



15. Cardiodesfibrilador después de revascularización

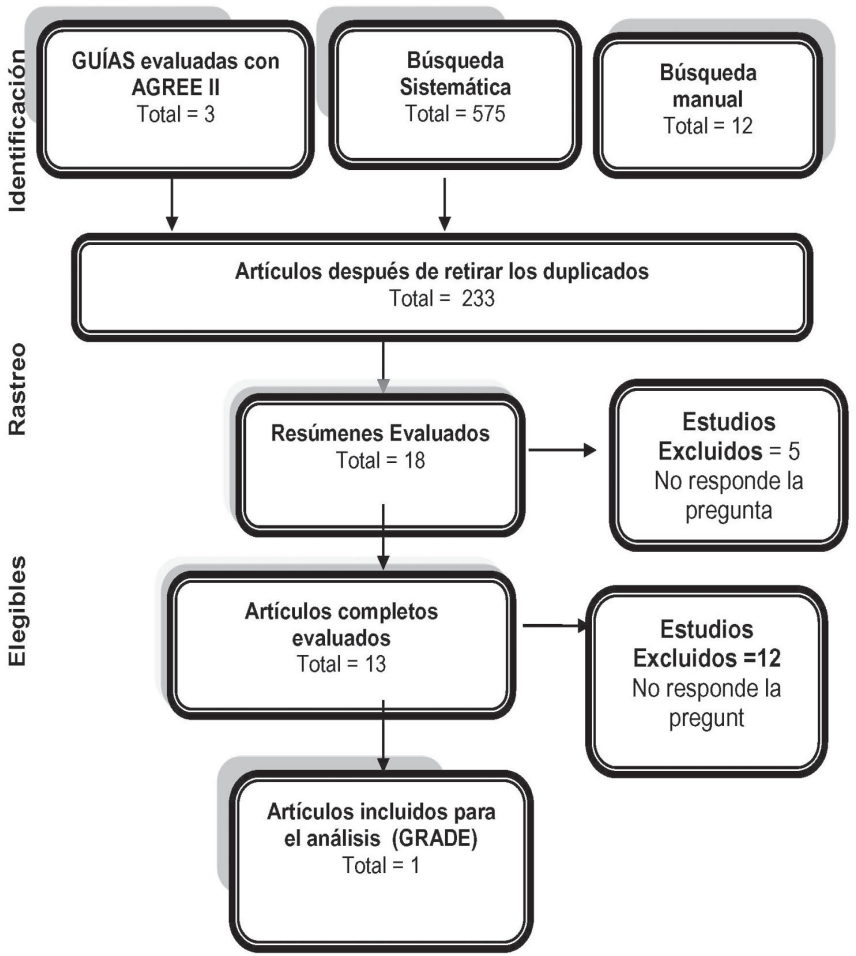
¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?



Falla Cardíaca Crónica Estadio C

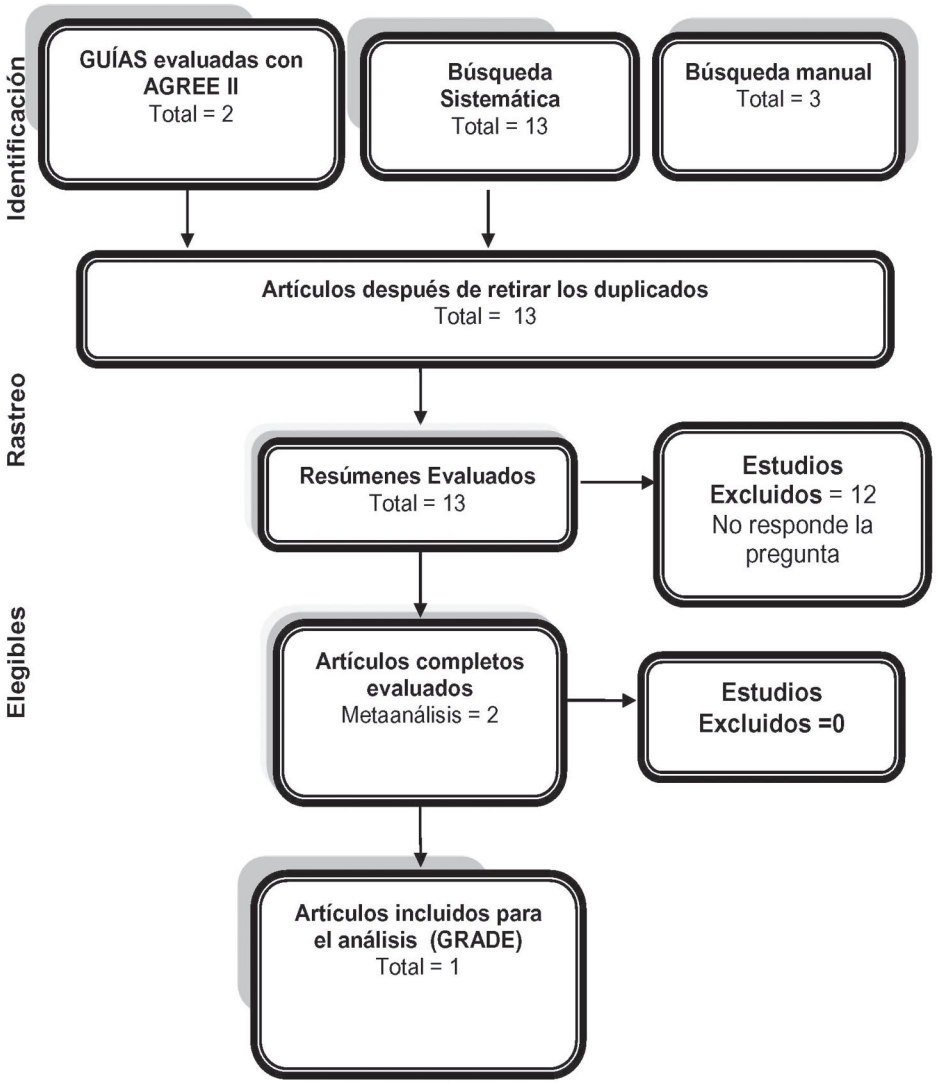
16. Medidas no farmacológicas. Restricción de líquidos y sal

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la utilización de medidas no farmacológicas: restricción de líquidos, restricción de sal comparada con no utilizarlos, mejoran el estado funcional, tasa de rehospitalización y disminuye los síntomas congestivos a corto plazo (30 días)?



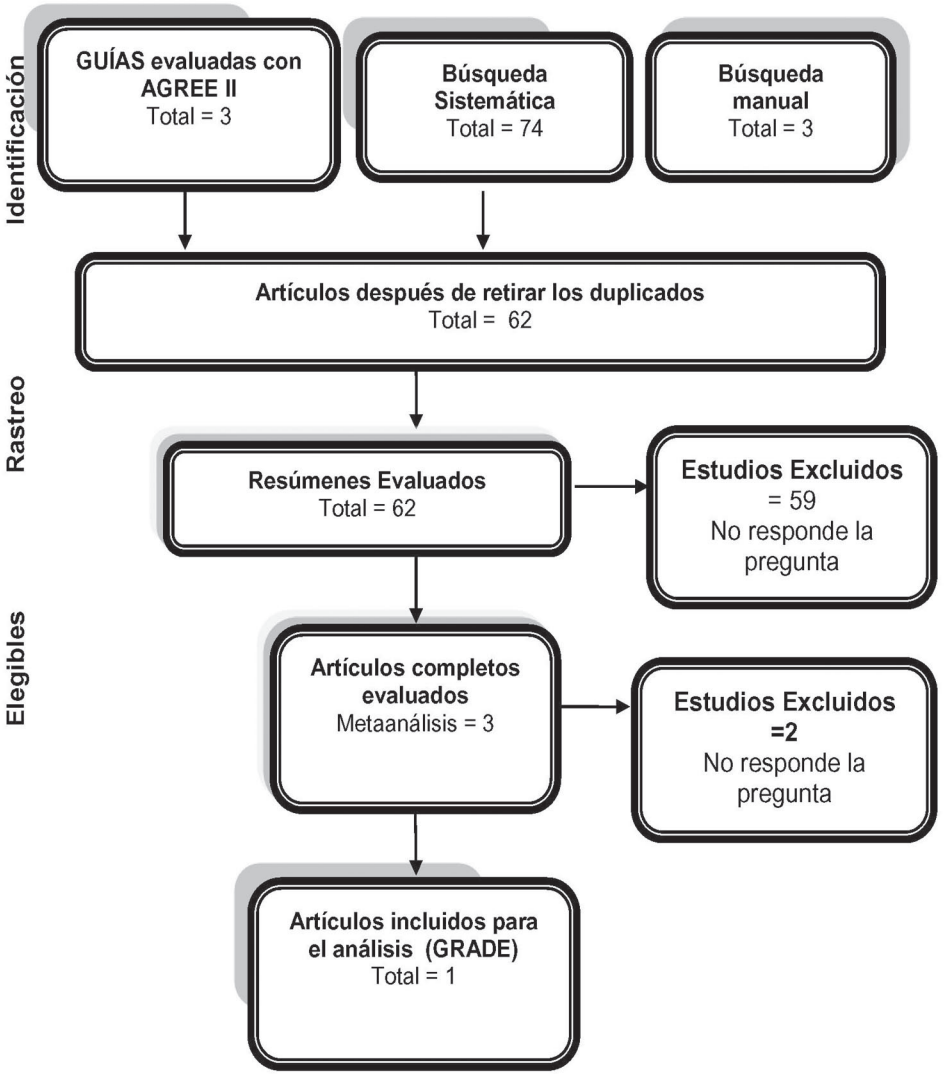
17. Péptido natriurético cerebral para optimizar el tratamiento

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, el tratemiento con base en los niveles de péptido natriurético cerebral comparada con la evolución clínica y las dosis objetivo de medicamentos de péptido natriurético cerebral, disminuyen la mortalidad y la tasa de hospitalización a 6-12 meses?



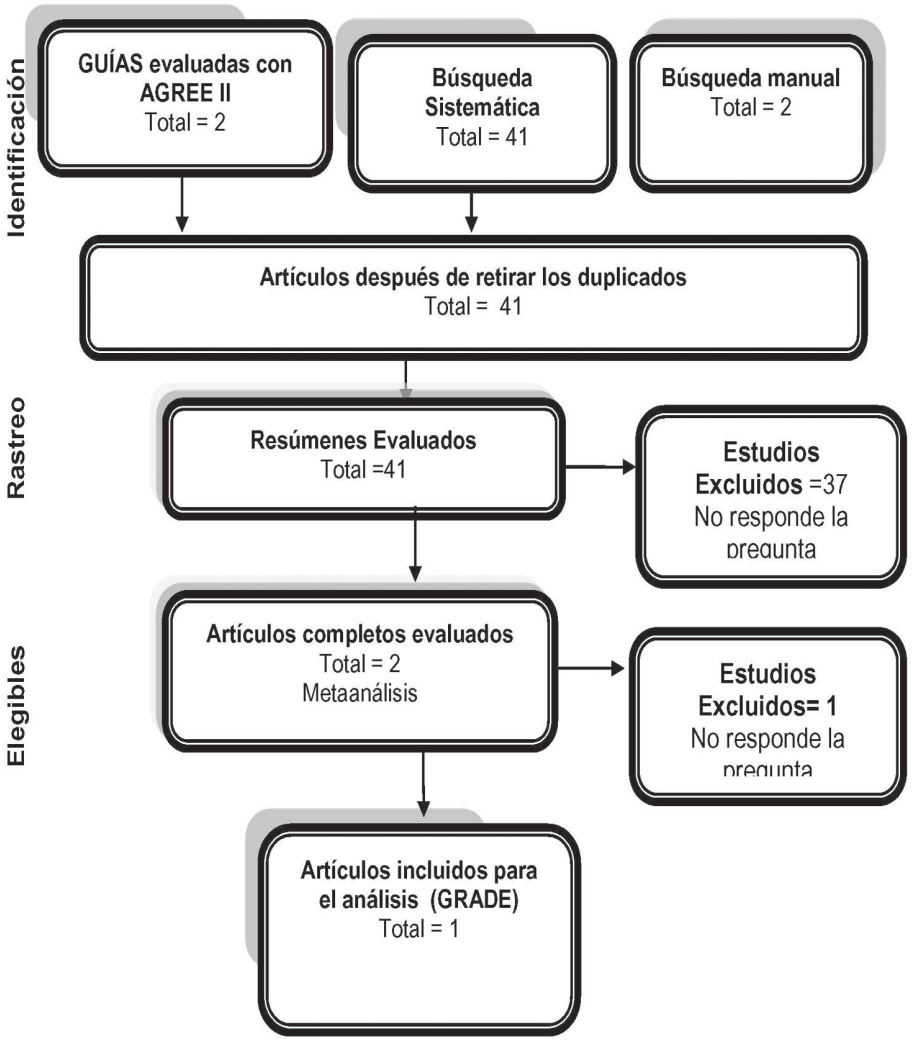
18. Betabloqueadores en falla cardíaca crónica: metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparado con placebo o entre ellos disminuye la tasa de hospitalización, la mortalidad y la tasa de rehospitalización; y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses de tratamiento ?



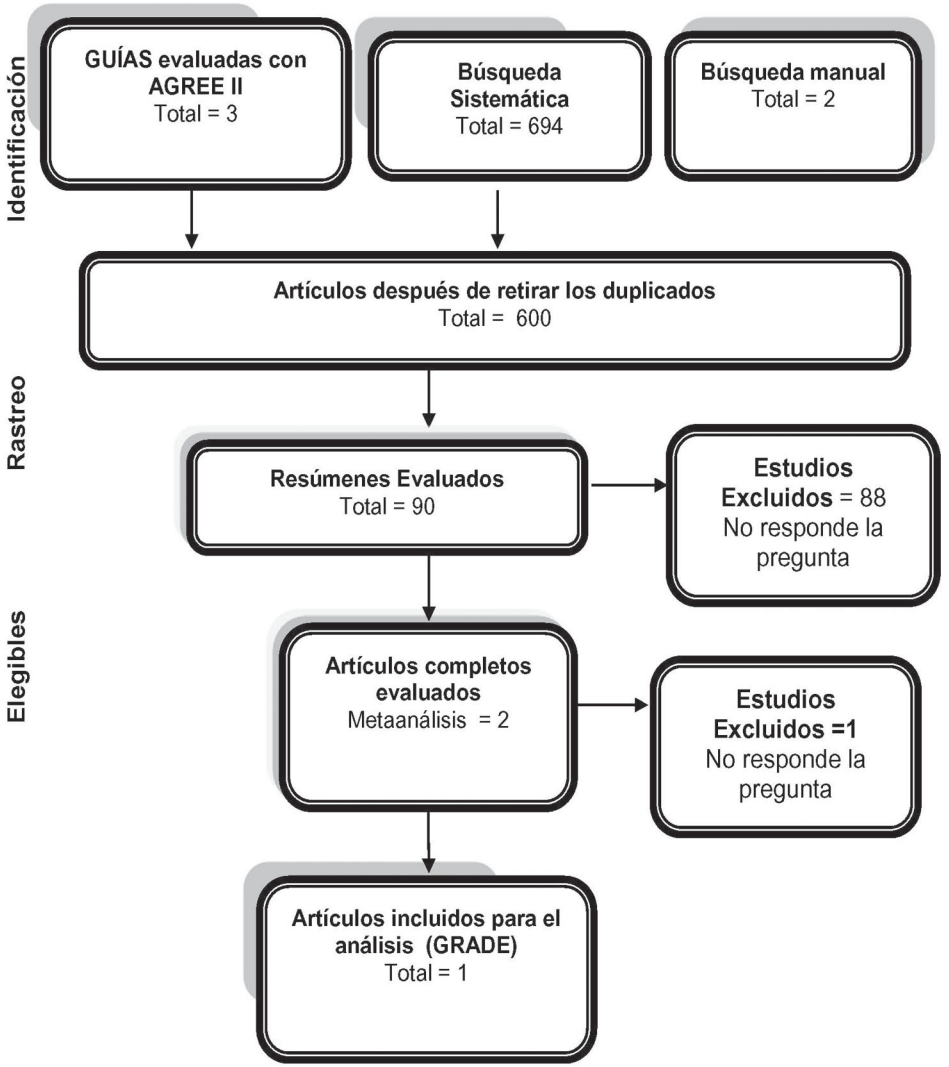
19. Inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina comparado con placebo o con bloqueadores del receptor de angiotensina o combinados con éste último disminuye la mortalidad, la tasa de reinfarto, y de rehospitalizaciones y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 y 24 meses?



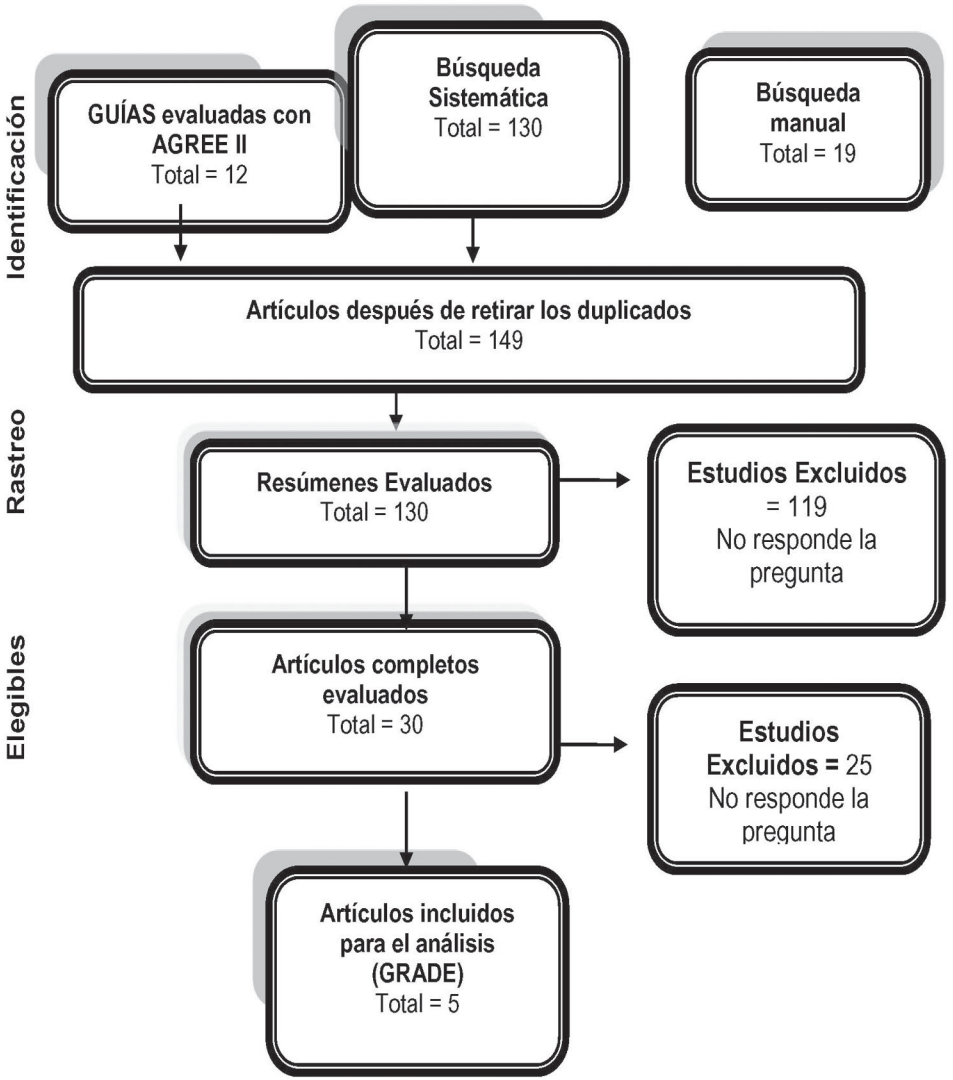
20. Diuréticos de asa en falla cardiaca crónica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la administración de diuréticos de asa comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 - 24 meses?



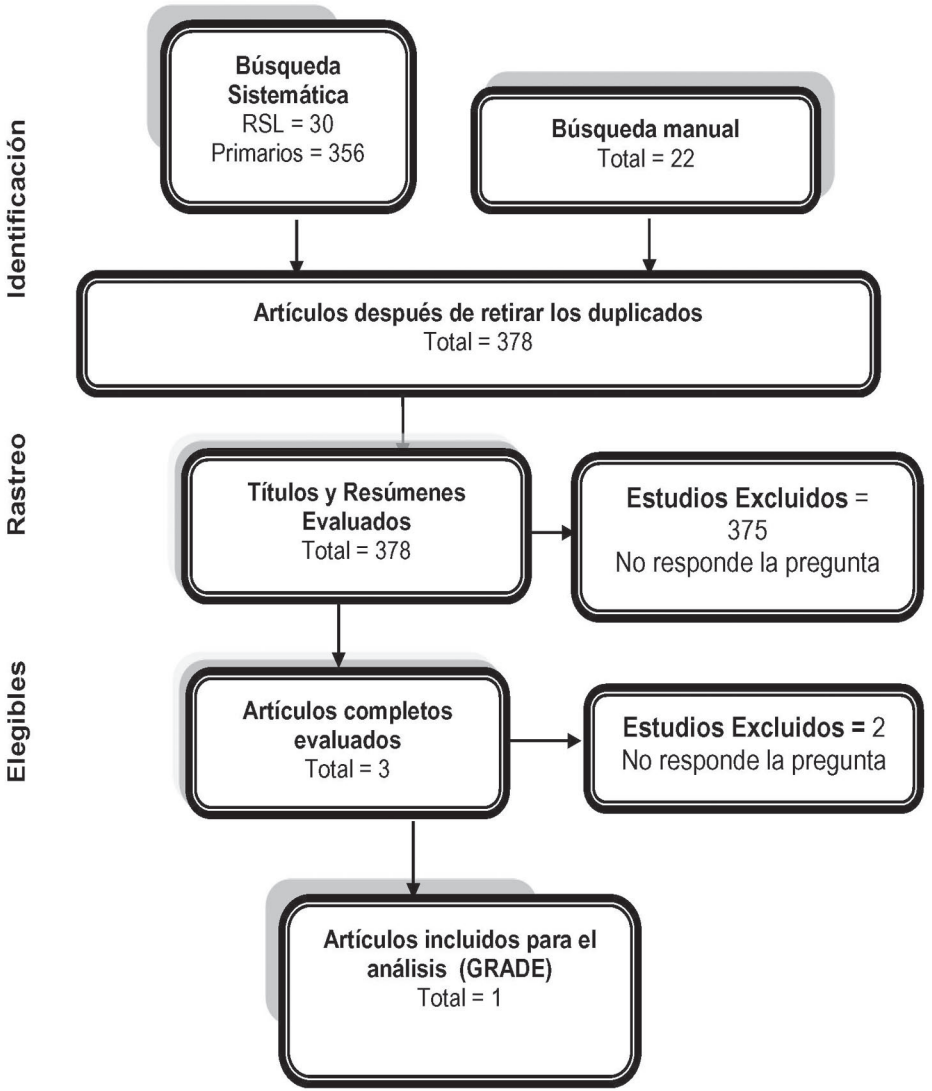
21. Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección reducida la utilización de medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?



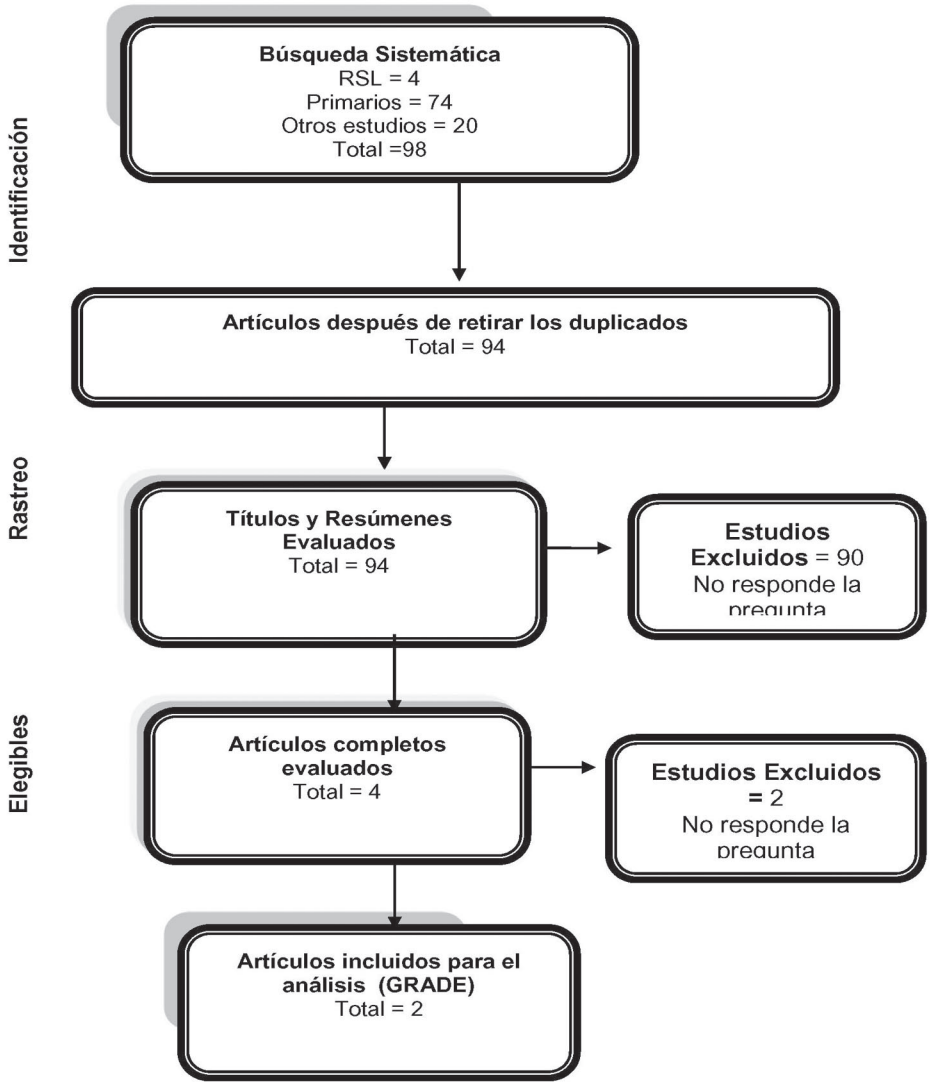
22. Betametildigoxina o digoxina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de betametildigoxina o digoxina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses, sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad?



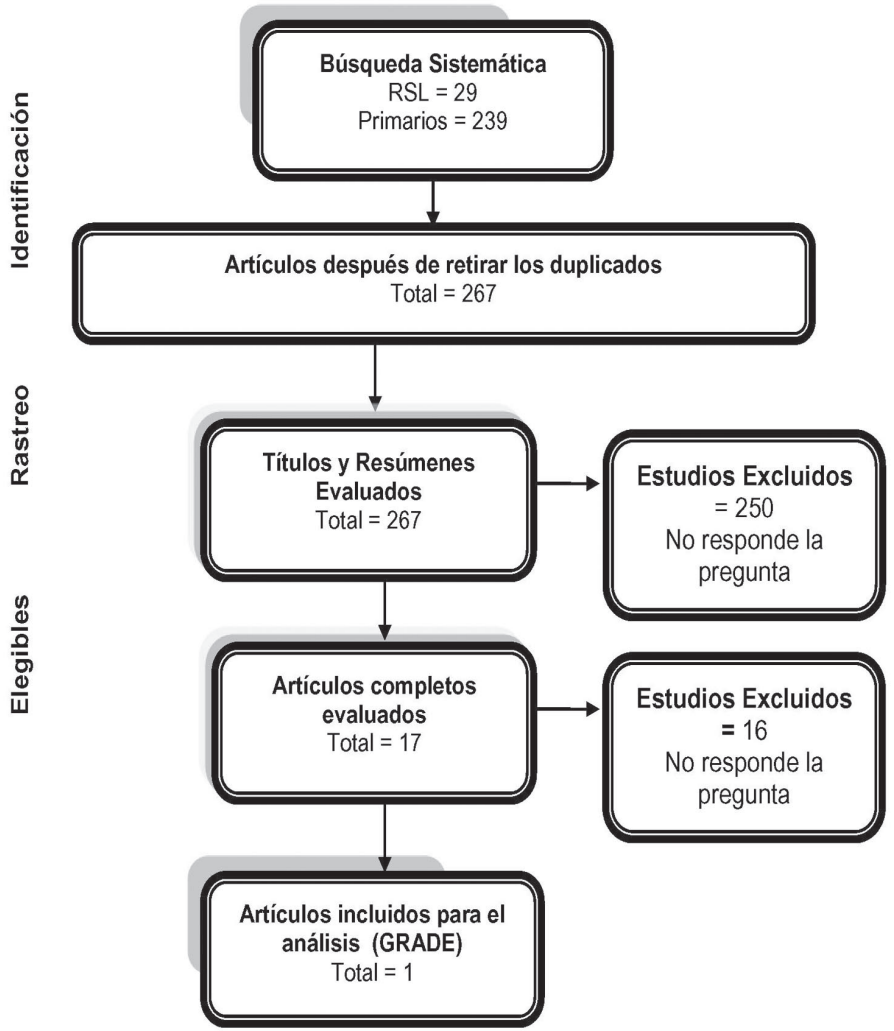
23. Trimetazidina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de trimetazidina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?



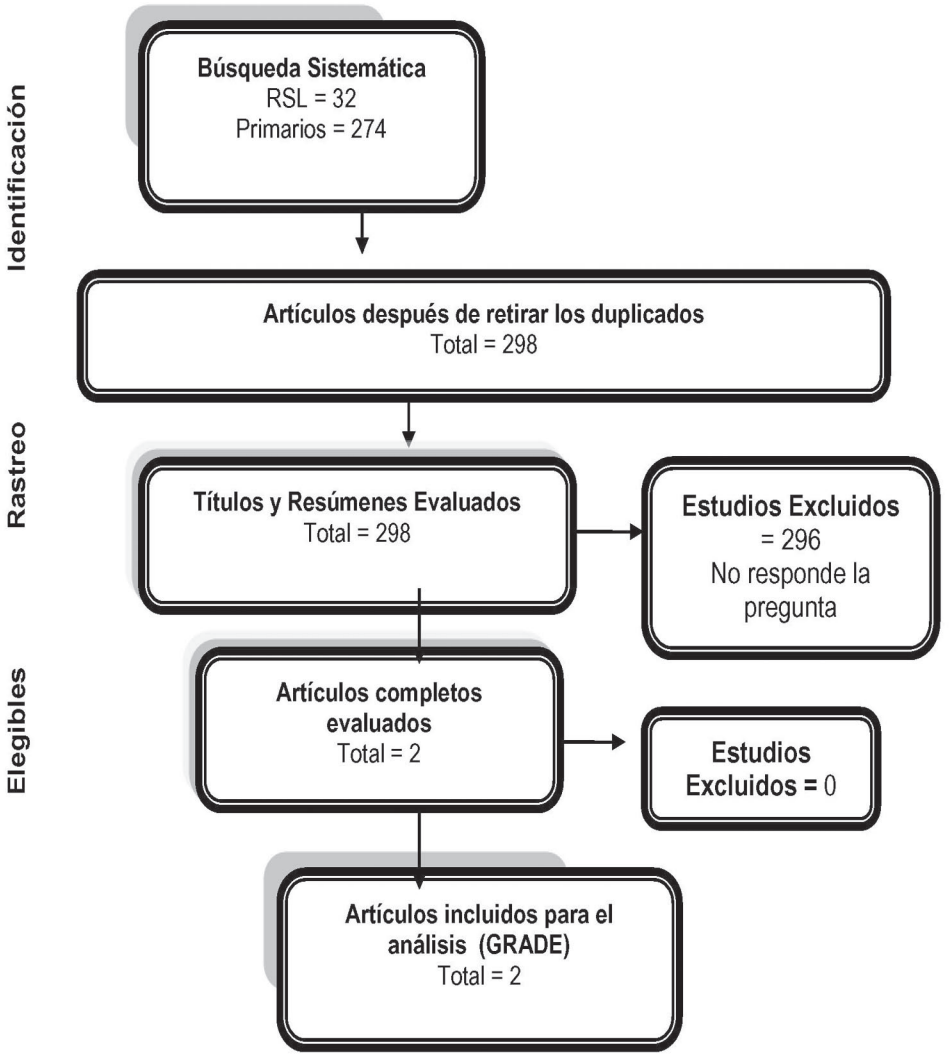
24. Ivabradina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores o con frecuencia cardiaca mayor de 70 latidos por minuto luego de manejo medico optimo la utilización de ivabradina comparado con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la admisión hospitalaria por infarto de miocardio a 12-24 meses?



25. Dinitrato de isosorbide-hidralazina

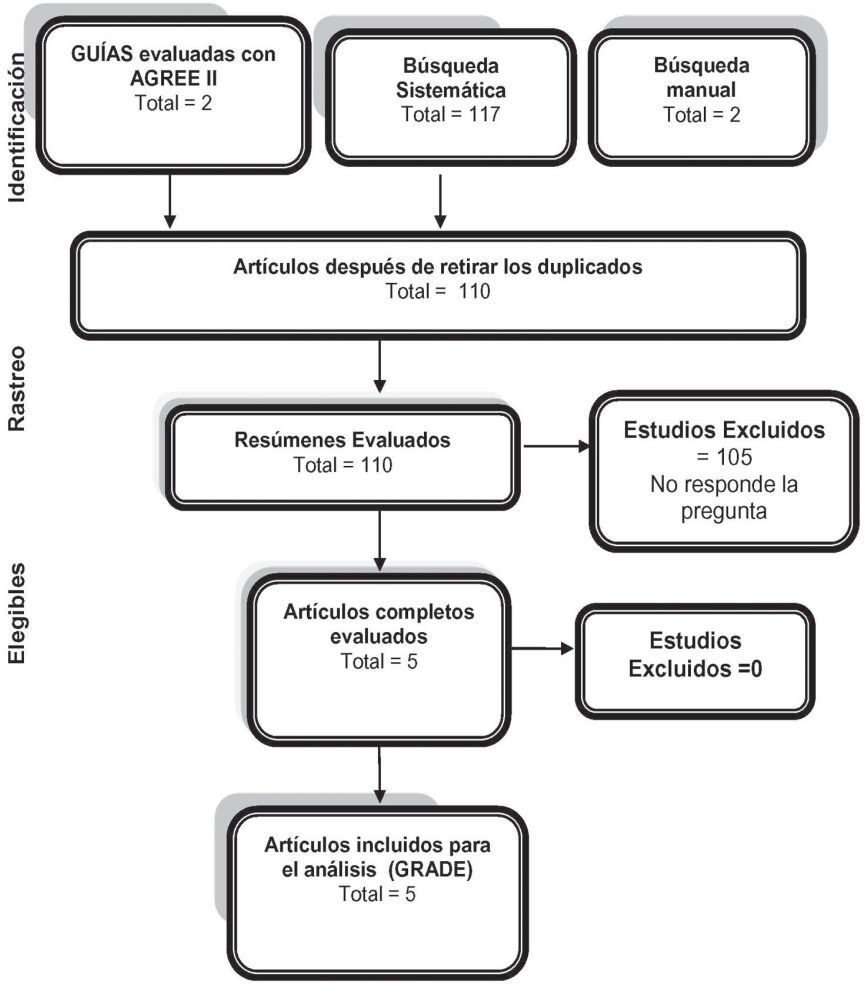
¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la administración de dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 6-12 meses?



Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada

26. Betabloqueadores, IECAS/ARA II, espironolactona y digoxina en fracción de eyección preservada

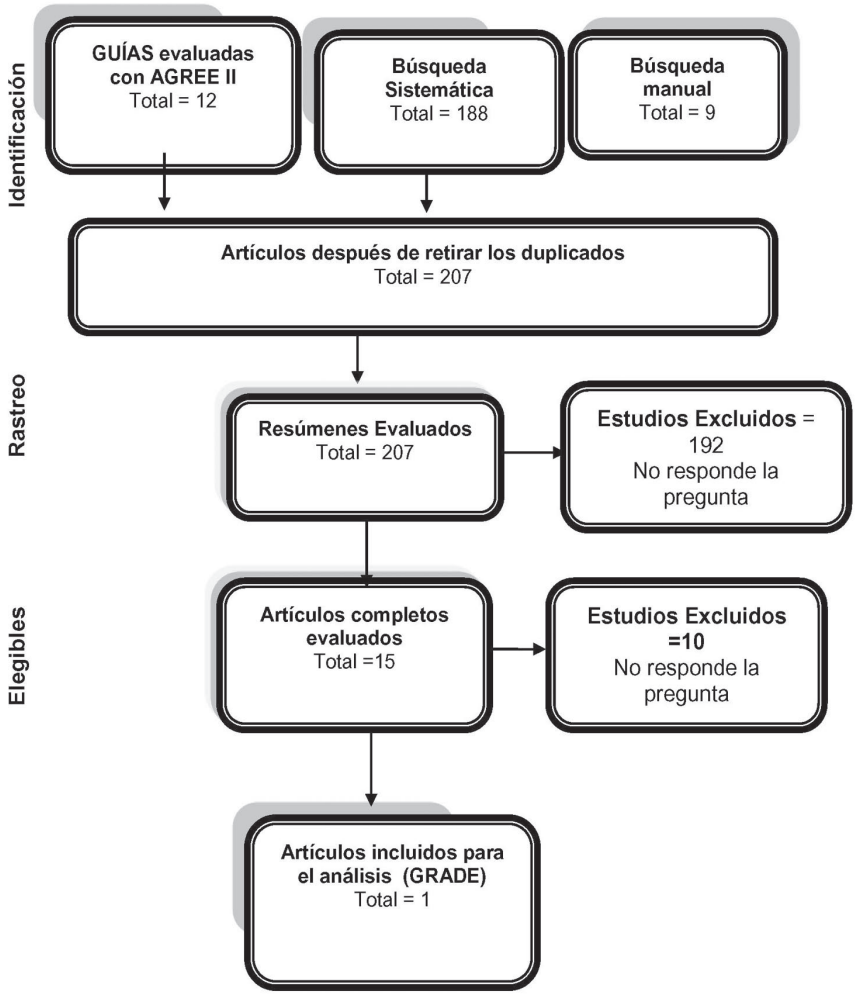
¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección preservada la administración de betabloquadores IECAS/ARA II, espironolactona o digoxina comparado con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, a 12-24 meses?



Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica

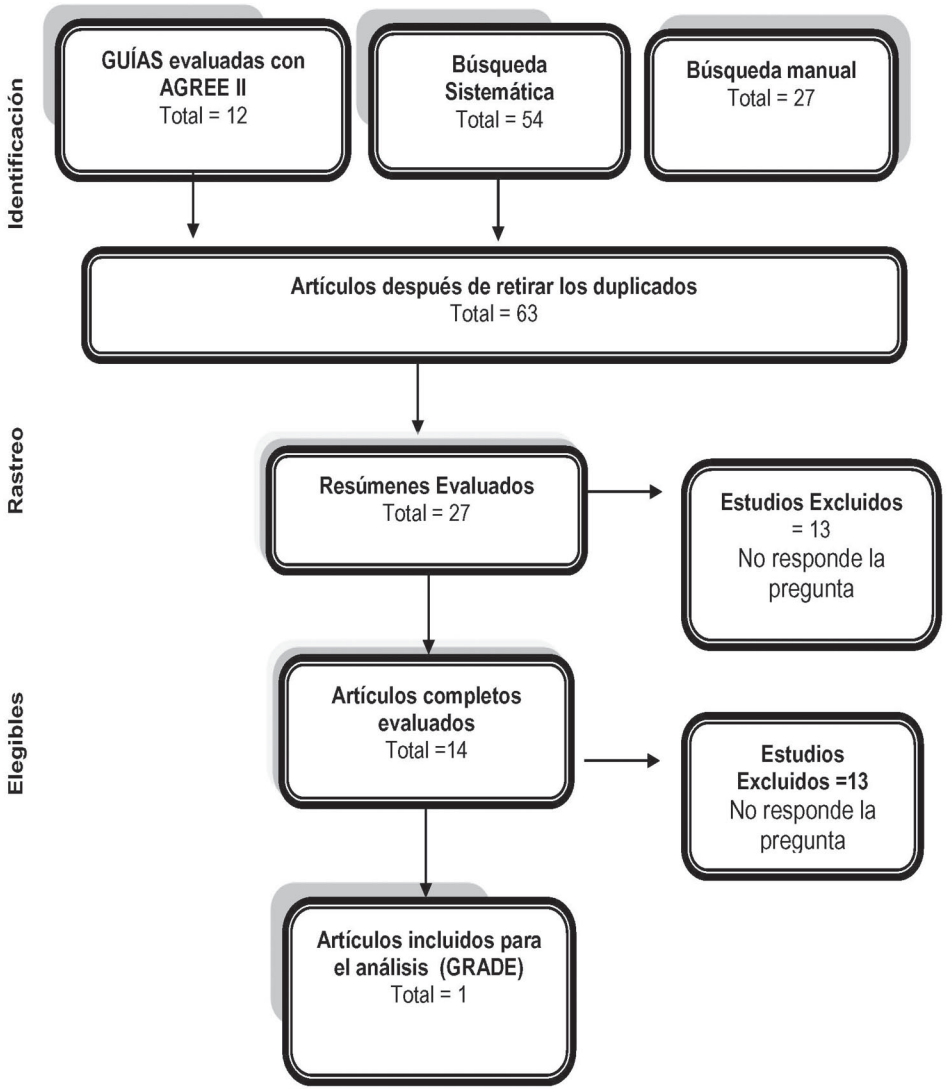
27. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA I-II con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35%, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?



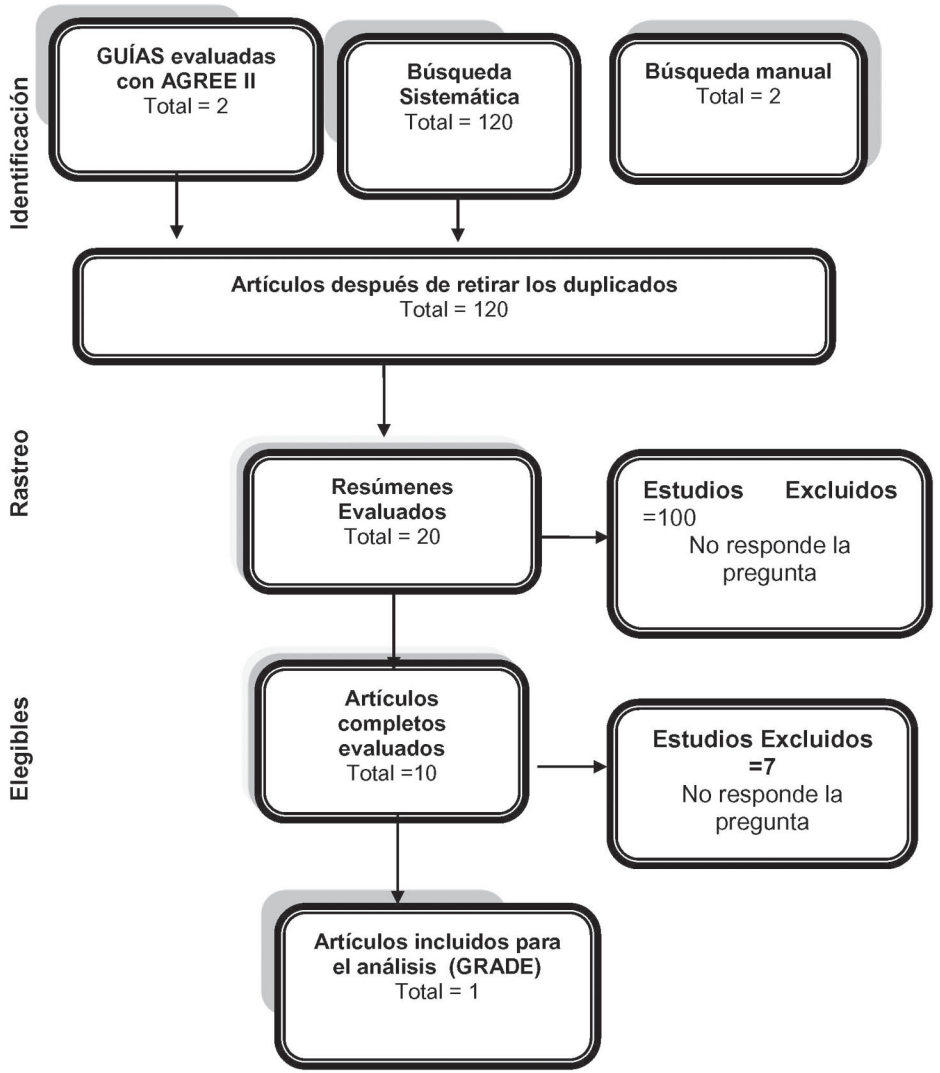
28. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III-IV ambulatorio con QRS >120 milisegundos y FE <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?



29. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular

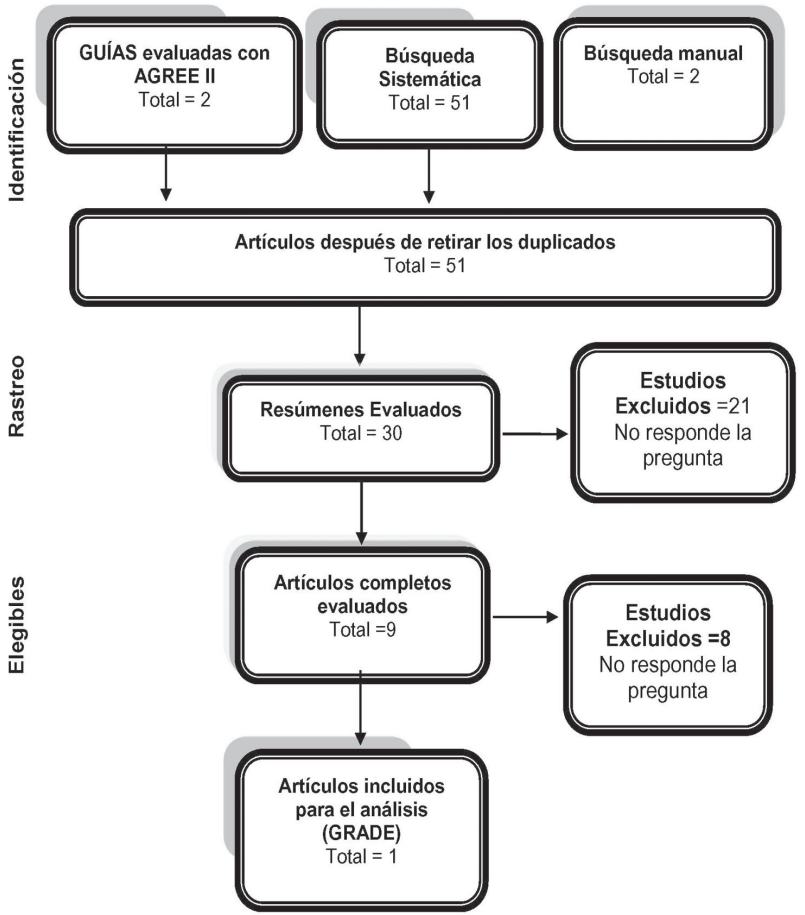
¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con ritmo de fibrilación auricular con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?



30 y 31. Marcapasos vs Dispositivo de resincronización

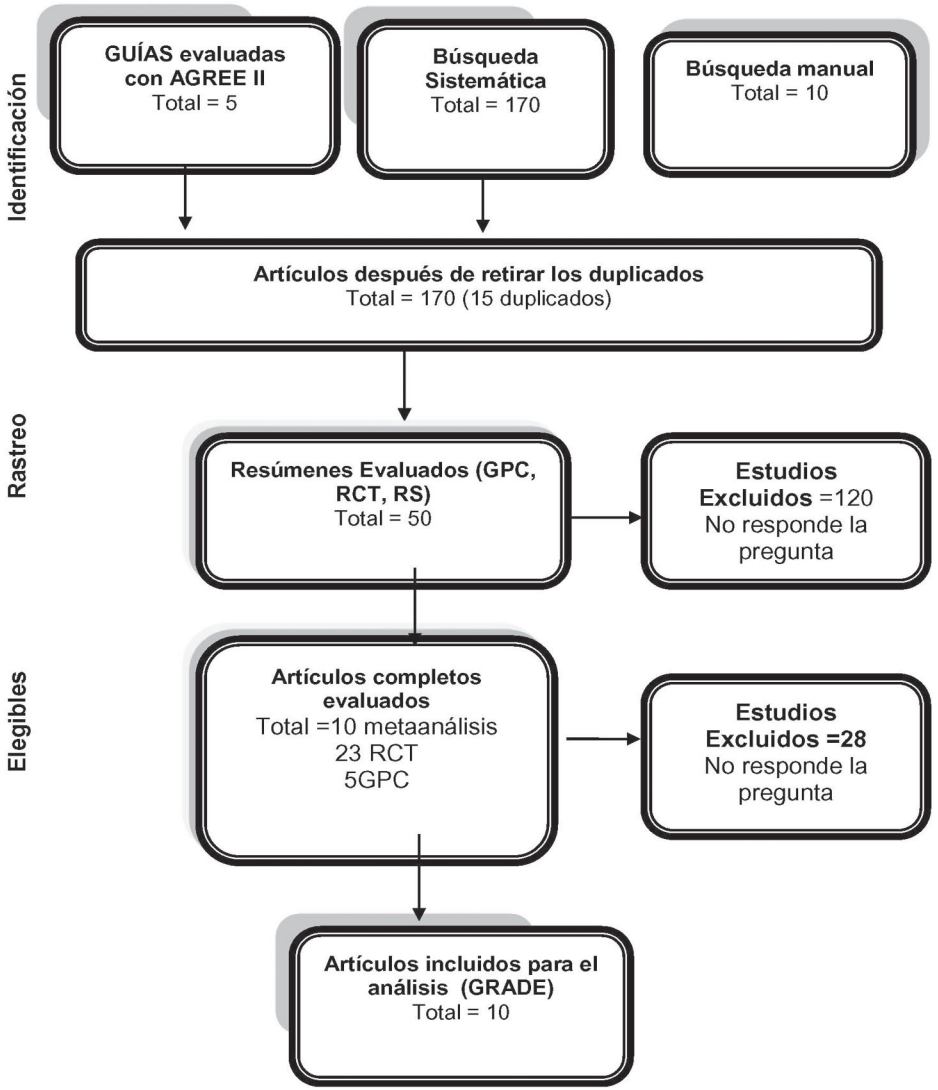
¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con ritmo de fibrilación auricular con QRS >120 milisegundos y FE <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

¿En pacientes mayores de 18 años portadores de marcapasos definitivo ycon síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con QRS >120 milisegundos y FE <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronizacion comparada con la continuación de la estimulación del marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?



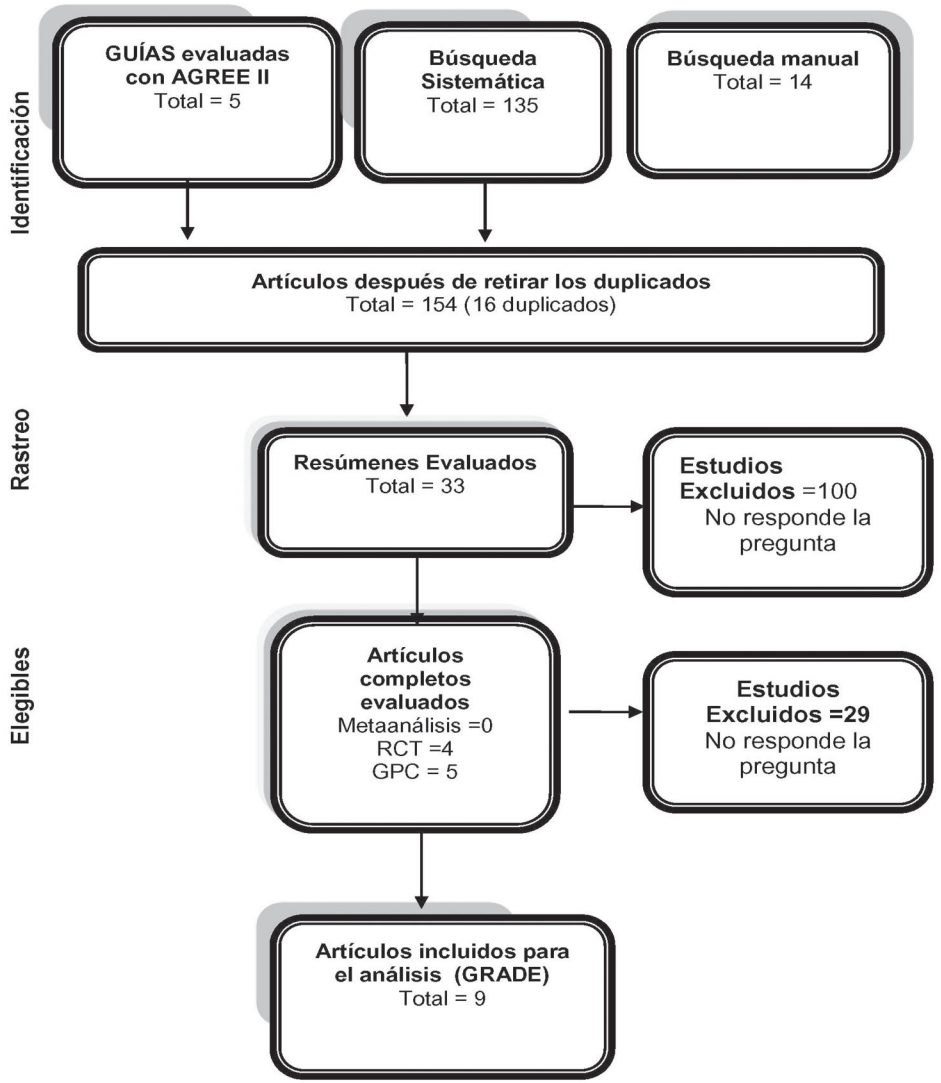
32. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de his y fracción de eyección menor del 35% la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a 12-24 meses?



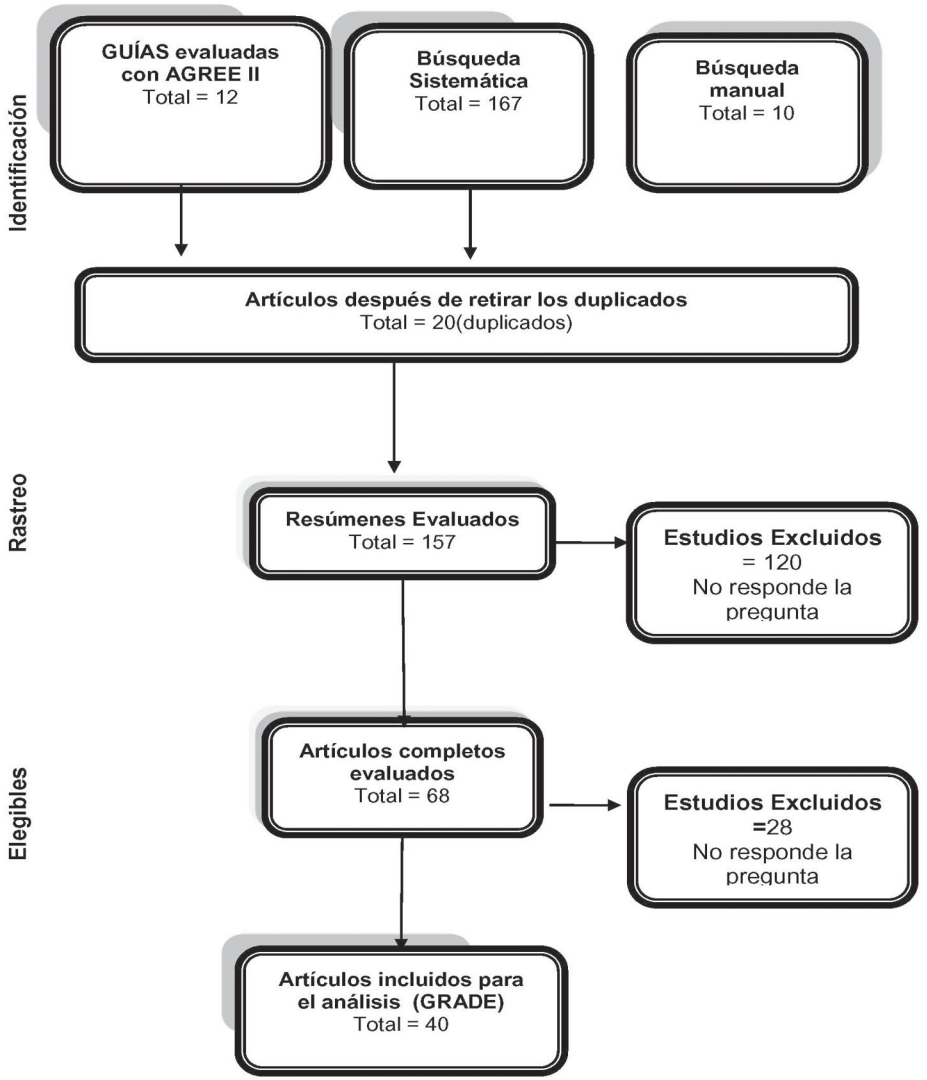
33. Estimulación apical vs no apical del dispositivo de resincronización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA I-IV con QRS>120 ms y fracción de eyección menor a 35% la estimulación del dispositivo de resincronización en una región epicardica no apical comparado con la apical disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?



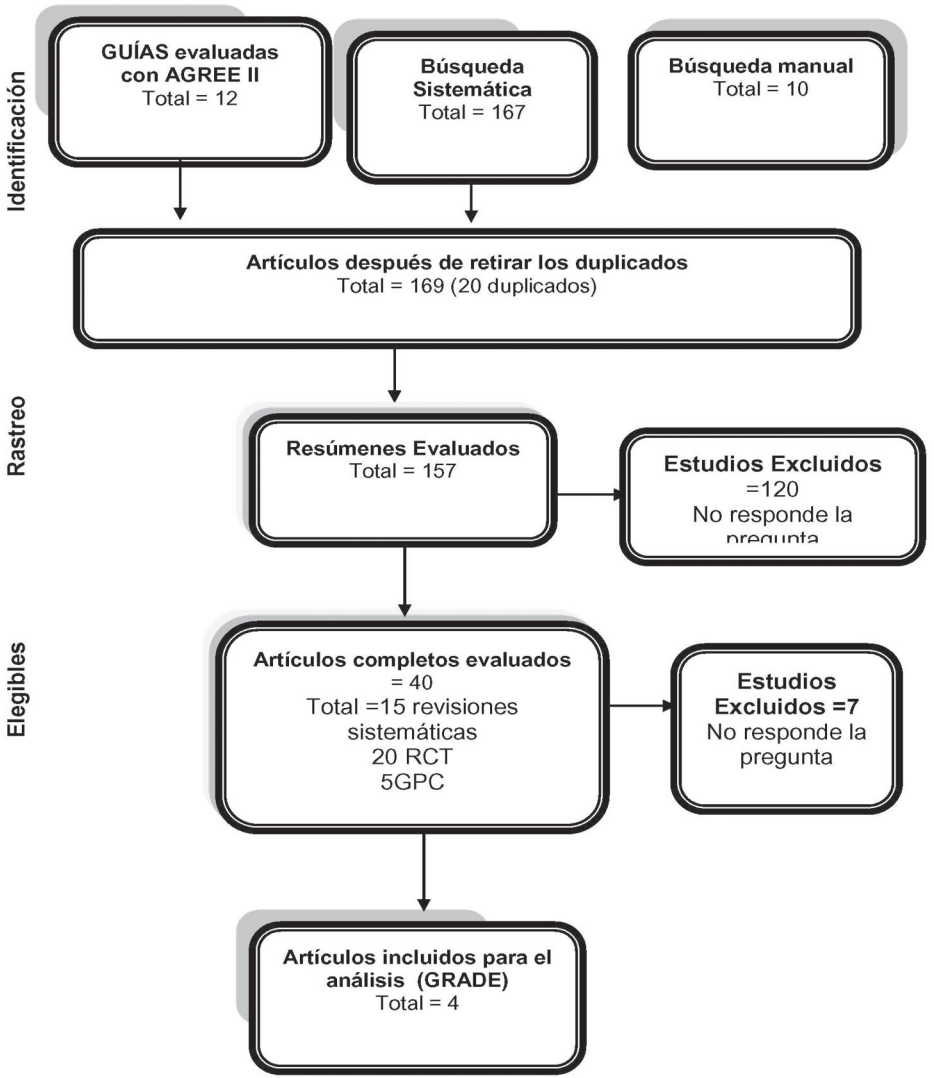
34. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, cardiomiopatía no isquémica con fracción de eyección menor del 35%, con al menos con tres meses de manejo médico óptimo, la implantación de un CDI comparado con no hacerlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?



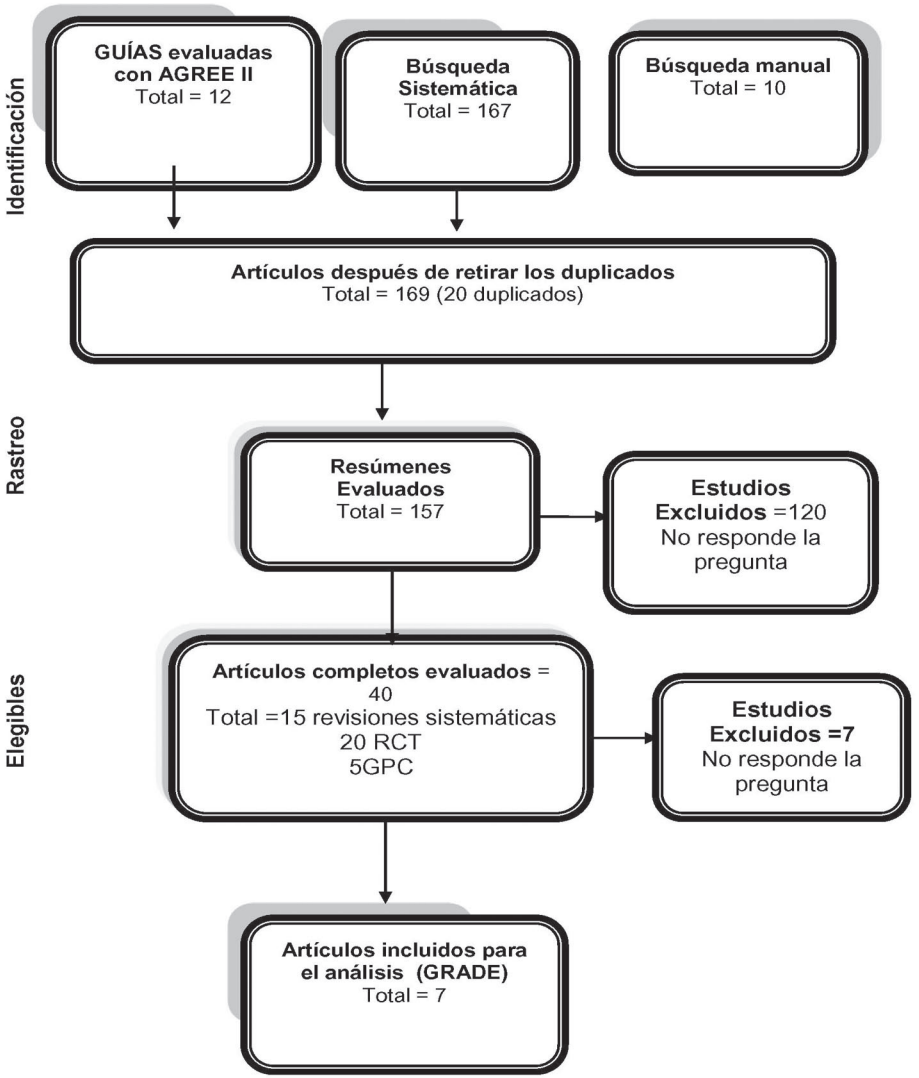
35. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?



36. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III

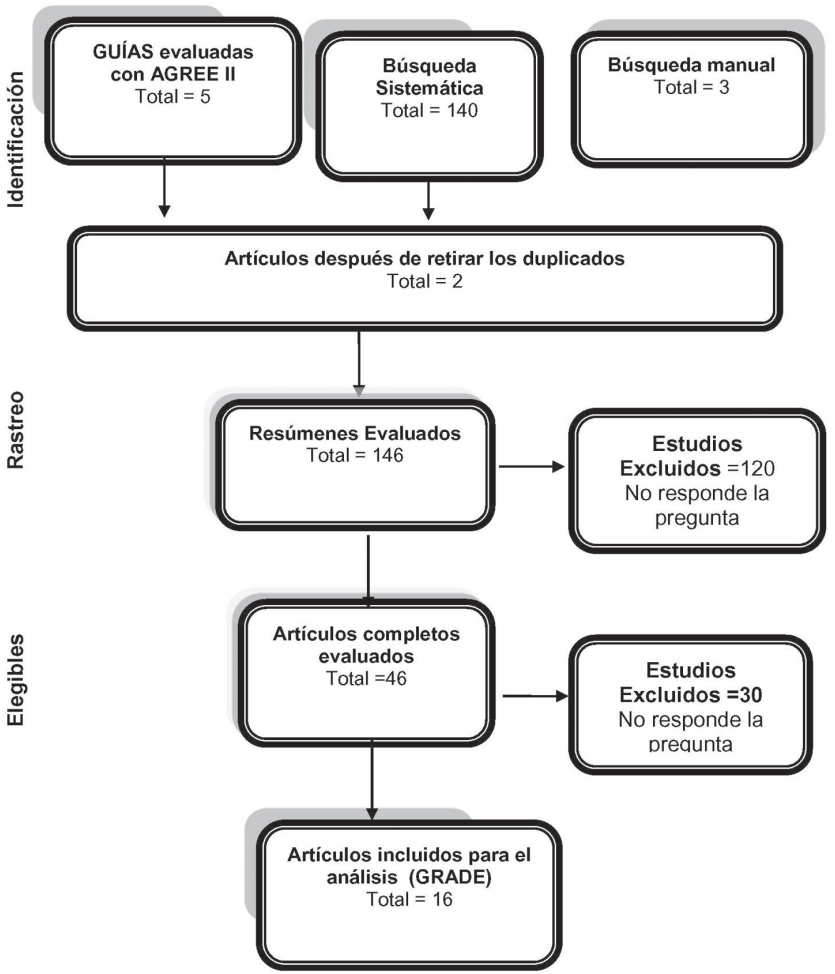
¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III secundario a infarto agudo de miocardio con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 dias después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?



Falla Cardíaca Avanzada

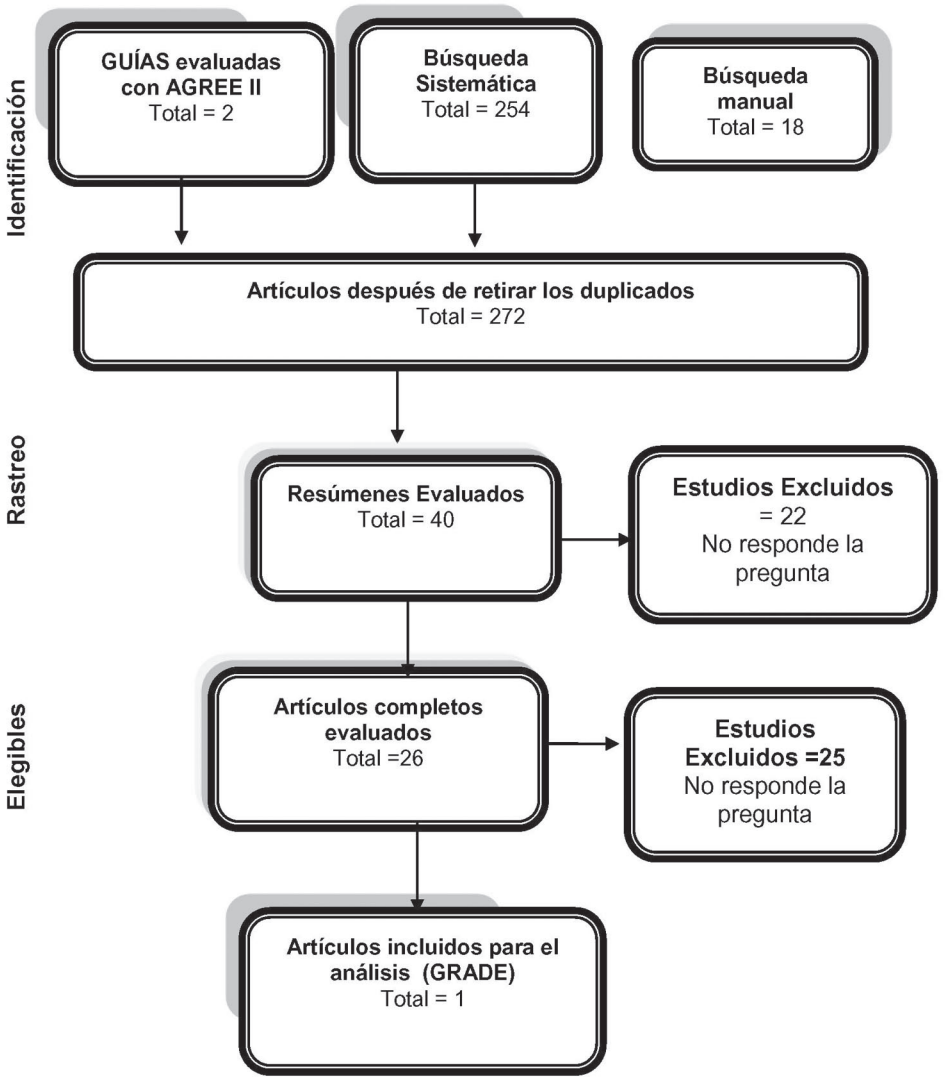
37. Trasplante cardiaco

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada y alto riesgo por Heart Failure Survival Score (HFSS) o Seattle Heart Failure Model (SHFM) con consumo de oxigeno menor de 14 ml/Kg/minuto la realización de trasplante cardiaco comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a un año de seguimiento?



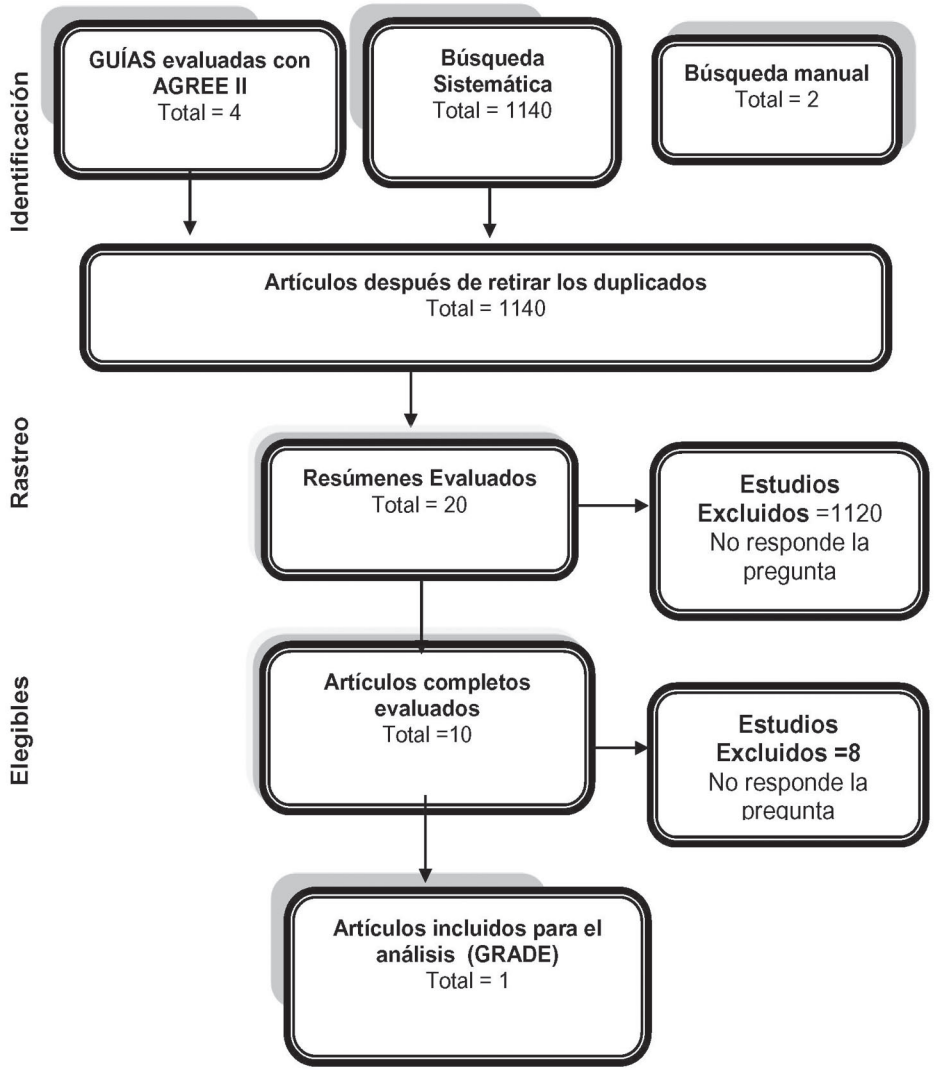
38. Seguimiento en programa de clínica

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada, el seguimiento en un programa de clínica de falla cardiaca comparado con no hacerlo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la estancia hospitalaria a un año?



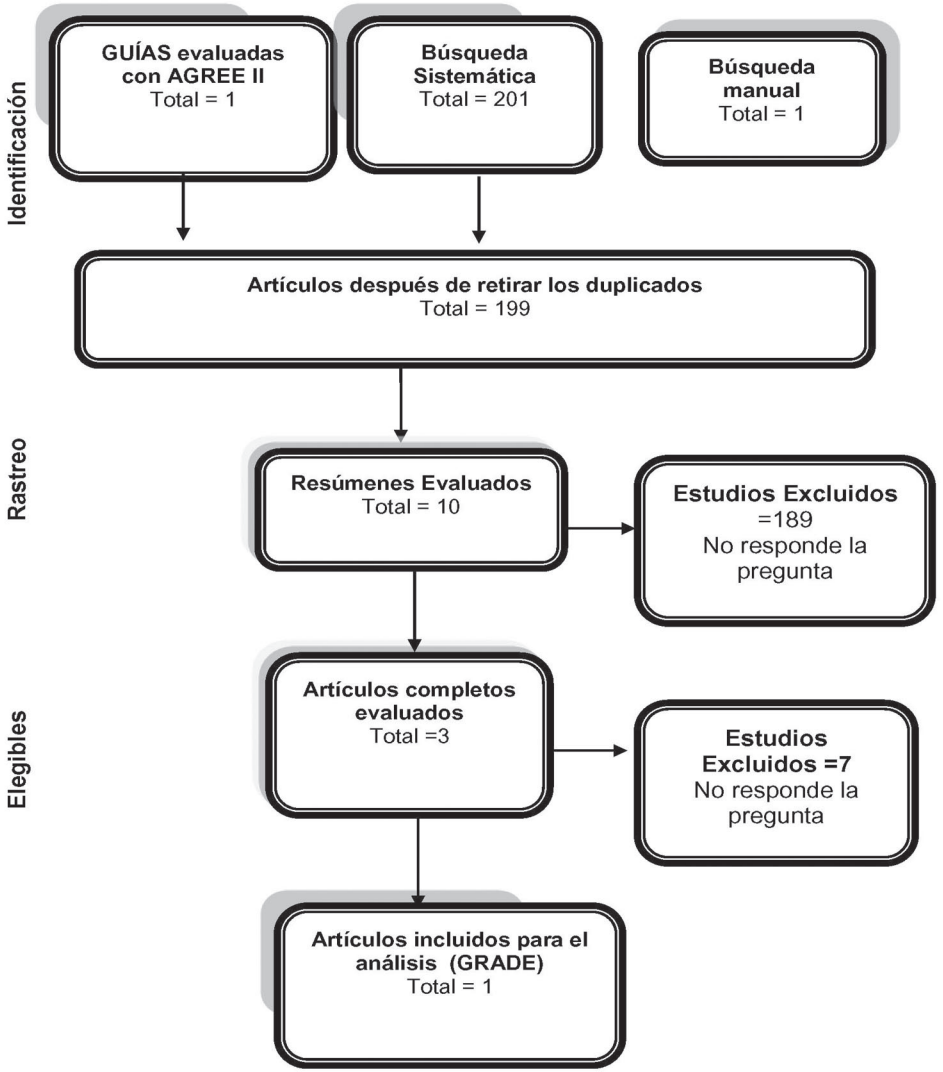
39. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35%

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección menor del 35% la revascularización miocárdica con o sin cirugía de reconstrucción ventricular comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y de infarto de miocardio a un año de seguimiento?



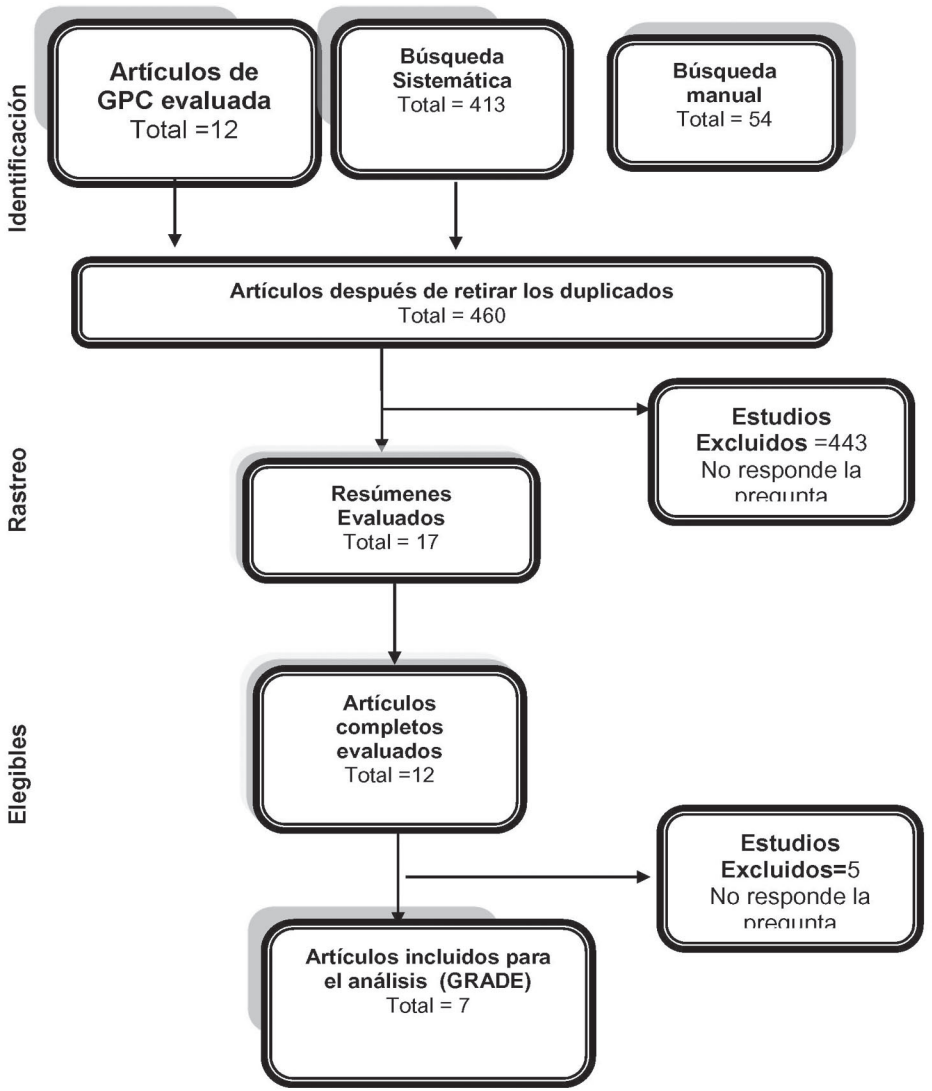
40. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% con base en viabilidad miocárdica

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35% la revascularización miocárdica con base en la evaluación de viabilidad miocárdica por cualquier método (ecocardiografía, SPECT, PET o RMN) comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?



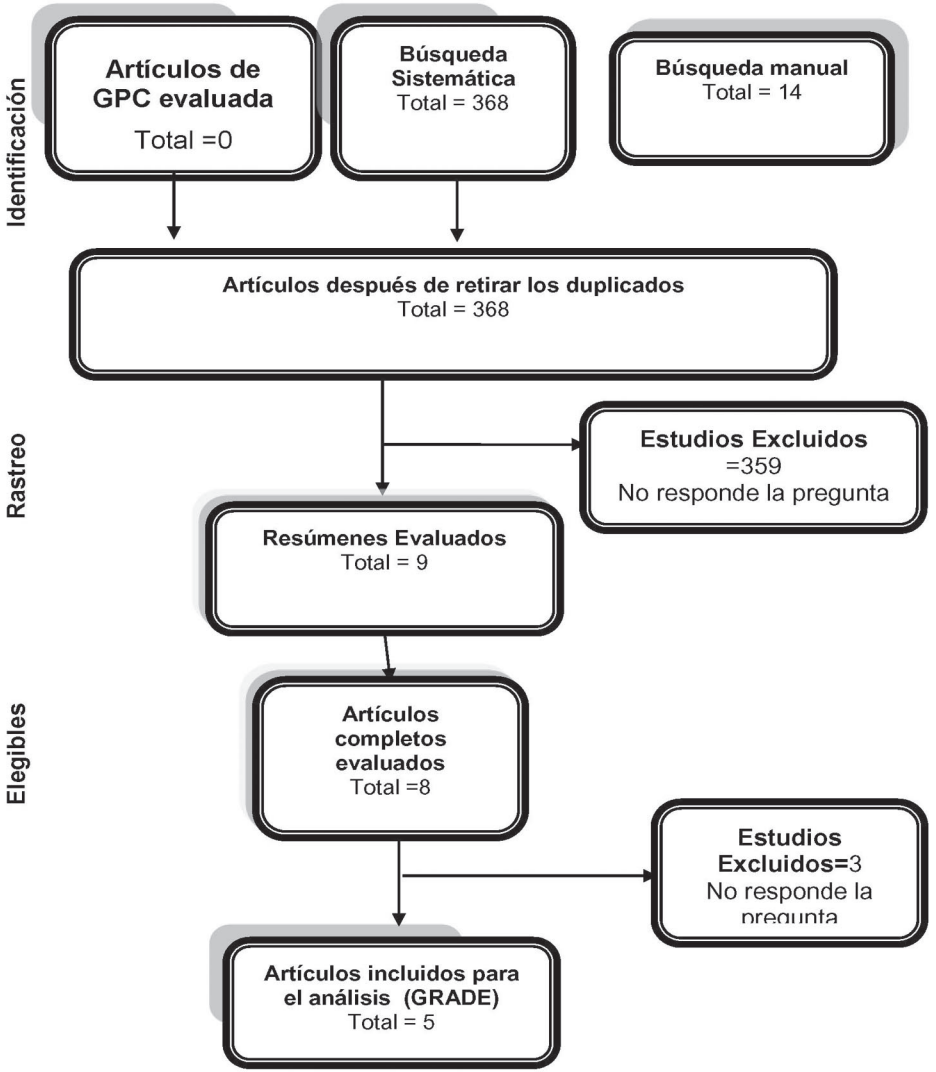
41. Cirugía valvular

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 30%, la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?



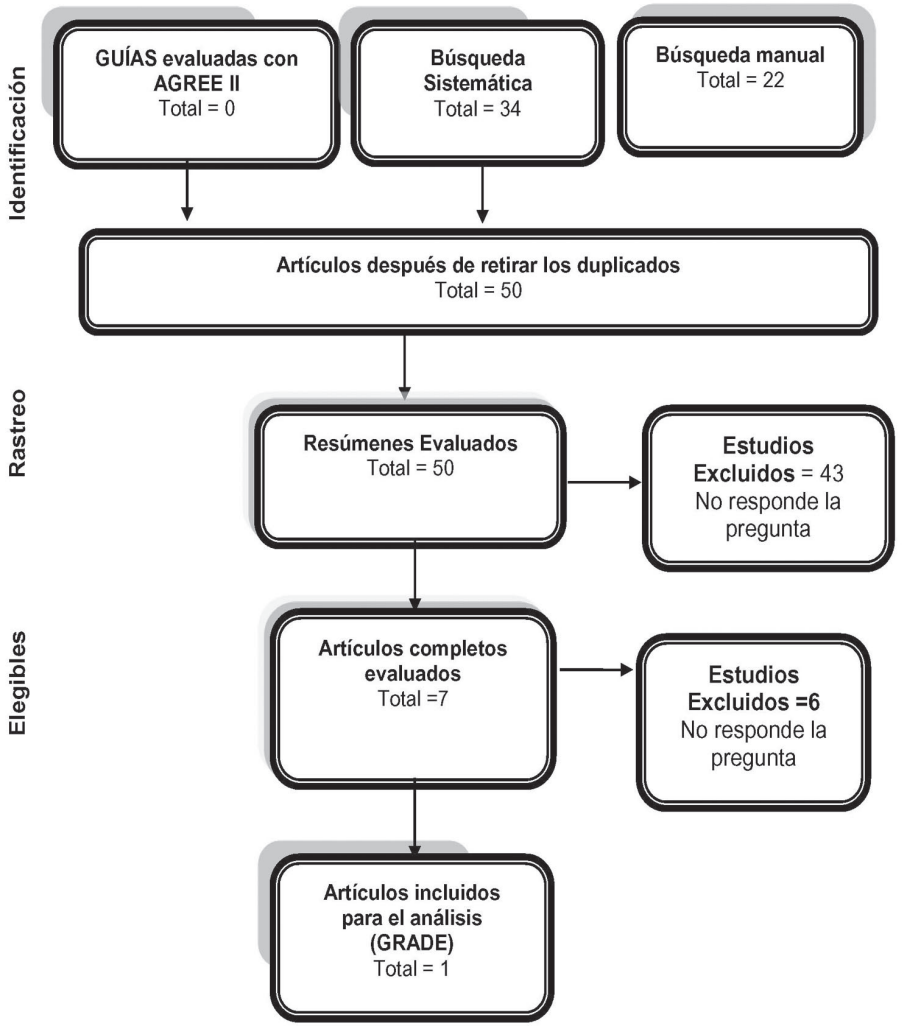
42. Inotrópicos intravenosos

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estadio D, la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica comparada con la terapia estándar, disminuye la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?



43. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y fracción de eyección <25%

¿En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica optima no candidatos a trasplante cardiaco, con fracción de eyección menor del 25% y consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, la utilización de dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino comparado con terapia estándar reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

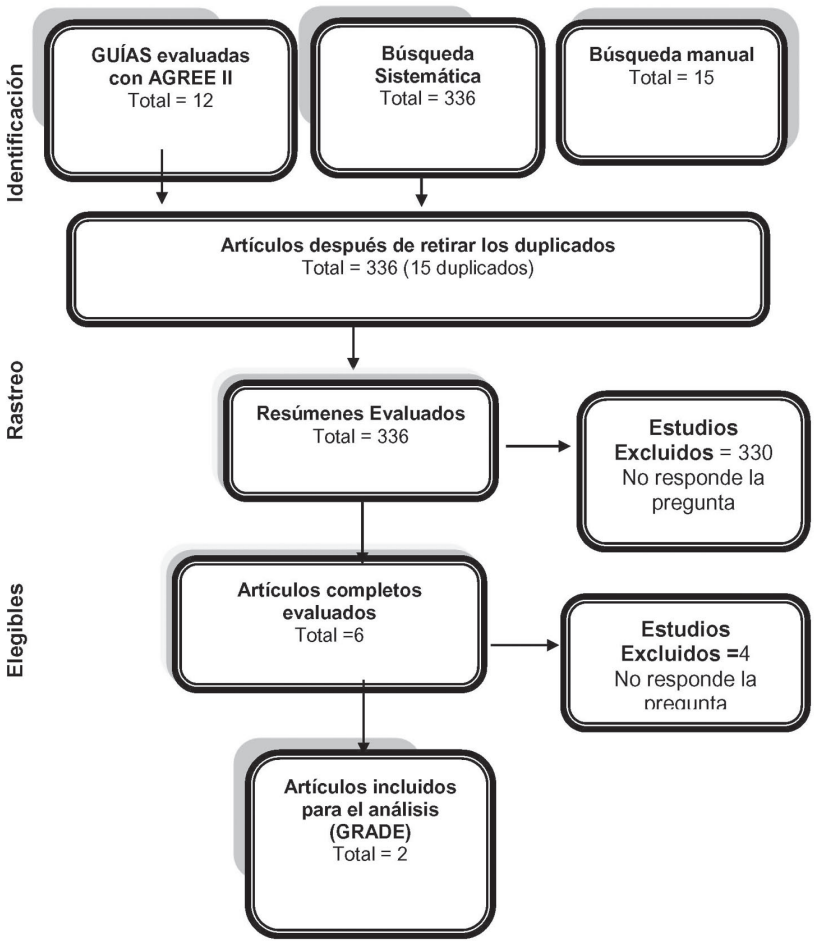


Rehabilitación

44. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs prueba de caminata de 6 minutos vs VO2 pico

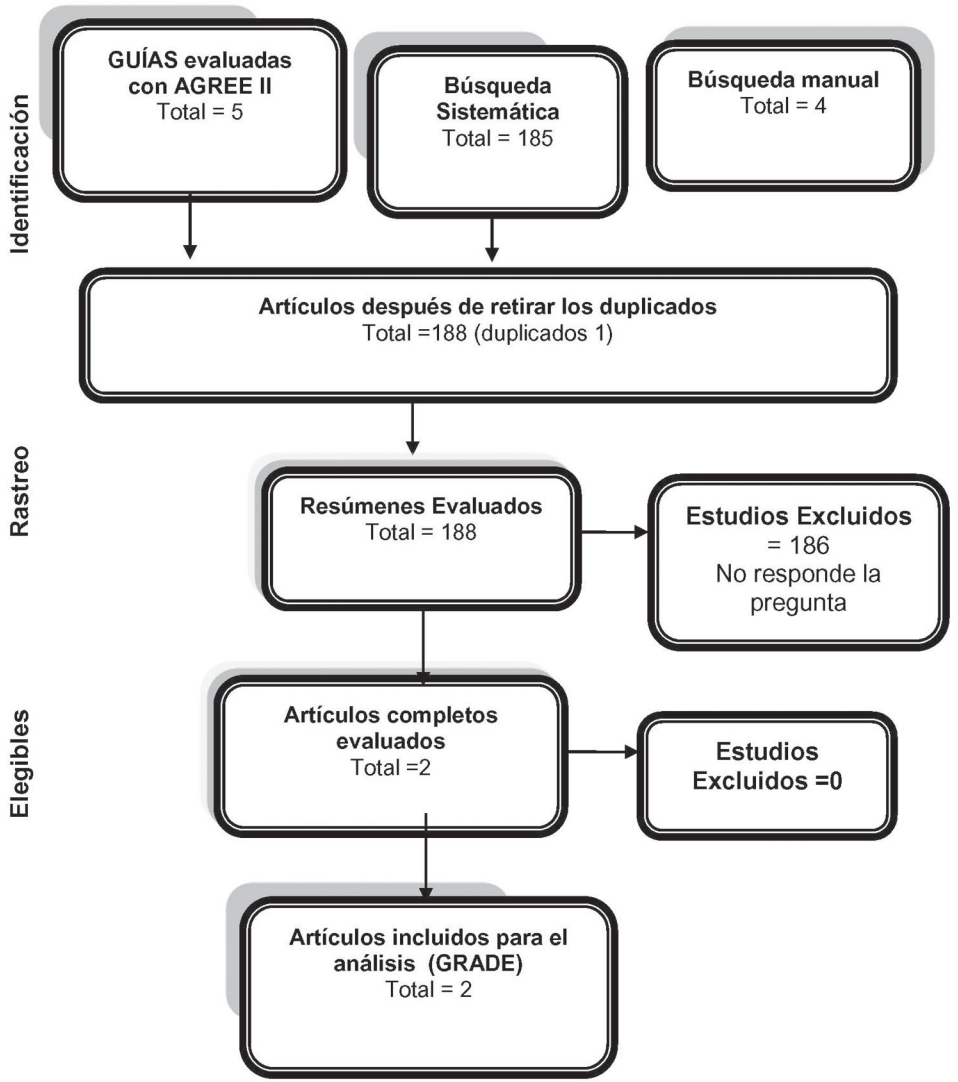
¿Cuál es la precisión diagnóstica (verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos) de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar comparada con el test de 6 minutos para la evaluación funcional de los pacientes con falla cardíaca?

¿En pacientes con falla cardíaca el test de la caminata de 6 minutos comparado con el consumo pico de O2 y el seguimiento a largo plazo predice las hospitalizaciones por todas las causas y la mortalidad por todas las causas 1 y 5 años después?



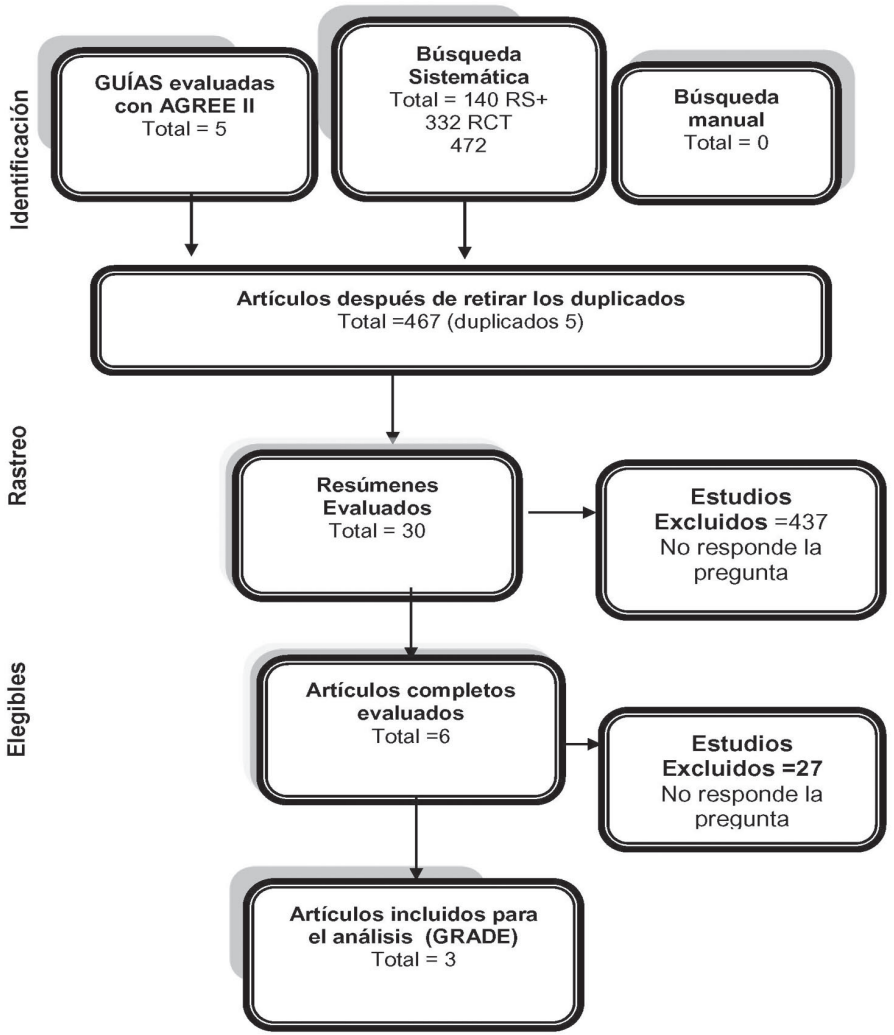
45. Efectividad y seguridad del ejercicio en pacientes con falla cardiaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca estable cuál es la efectividad y seguridad del ejercicio comparado con no hacerlo para mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, disminuir las re-hospitalizaciones, los episodios de descompensación agudos, la mortalidad, evitar el edema pulmonar agudo, el episodio coronario agudo o las arritmias malignas, dos y seis meses después?



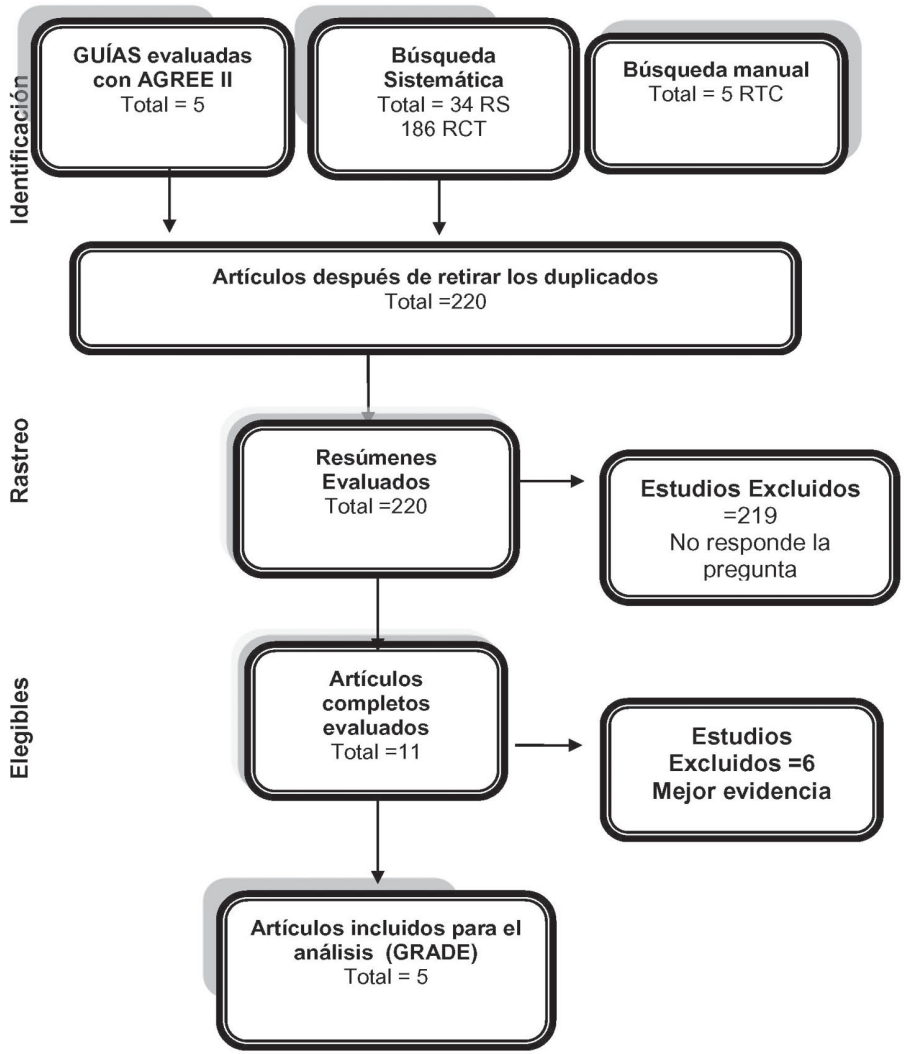
46. Dosificación del ejercicio en pacientes con falla cardiaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio con intervalos comparado con el continuo, el ejercicio de intensidad leve comparada con la moderada o alta, o el ejercicio aeróbico más ejercicios de fuerza comparado con el aeróbico solo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida, y la adherencia, disminuye las re-hospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?



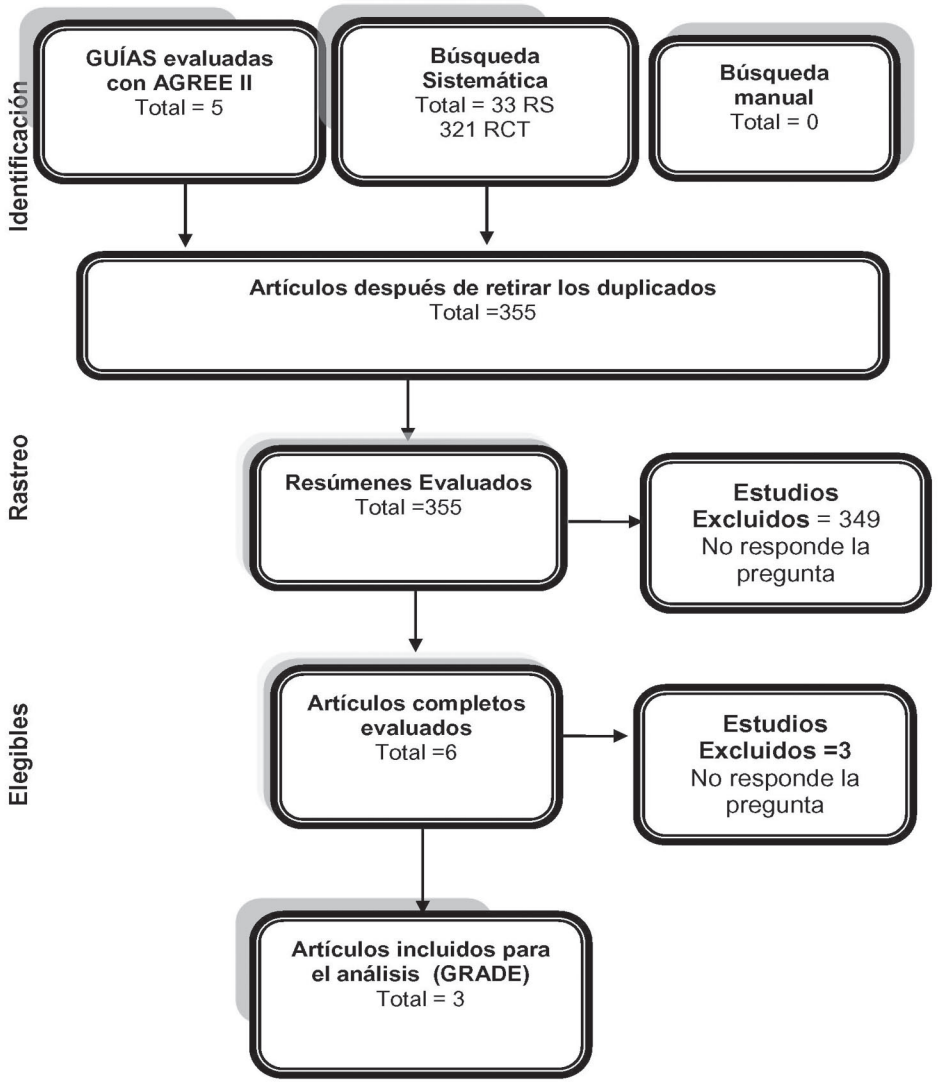
47. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRC-CDI

¿En pacientes con falla cardíaca con dispositivos TRC, CDI y TRC-CDI (terapia de resincronización cardiaca, cardiodesfibrilador implantable) el ejercicio protocolizado comparado con el manejo estándar o no hacerlo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye las rehospitalizaciones y la mortalidad, y, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?



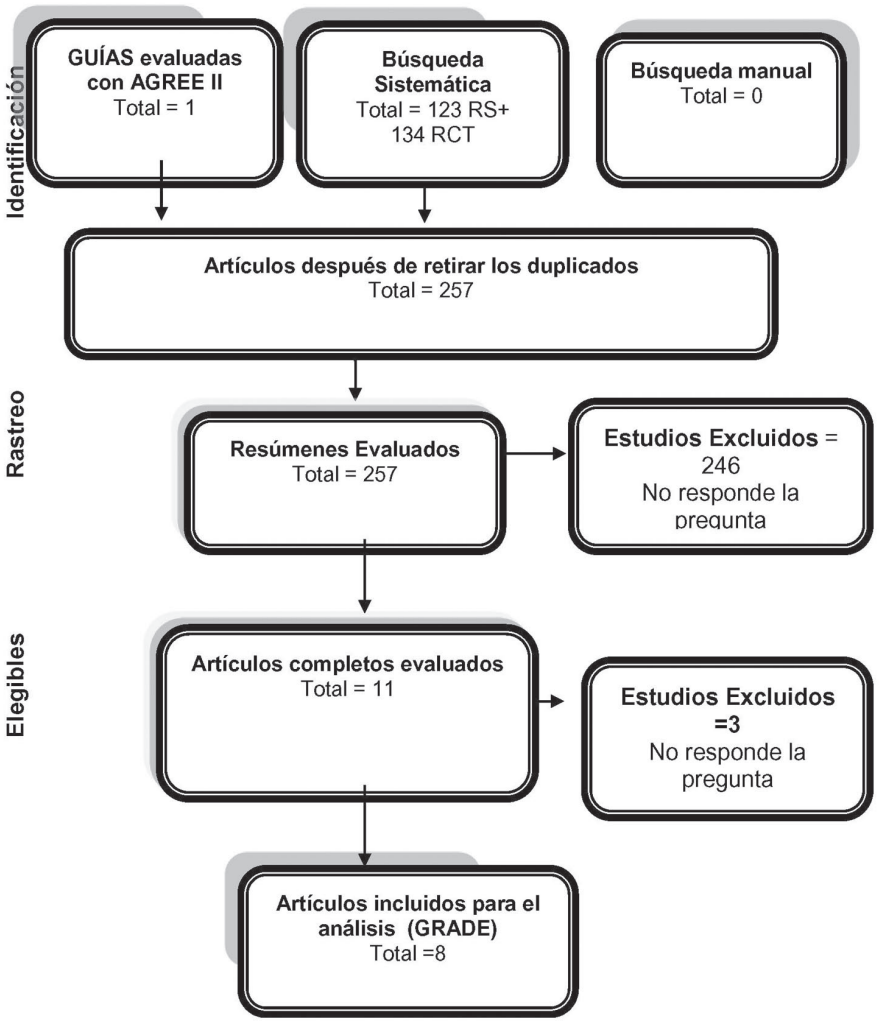
48. Ejercicio supervisado vs. Ejercicio en casa

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio supervisado vs el ejercicio en casa mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?



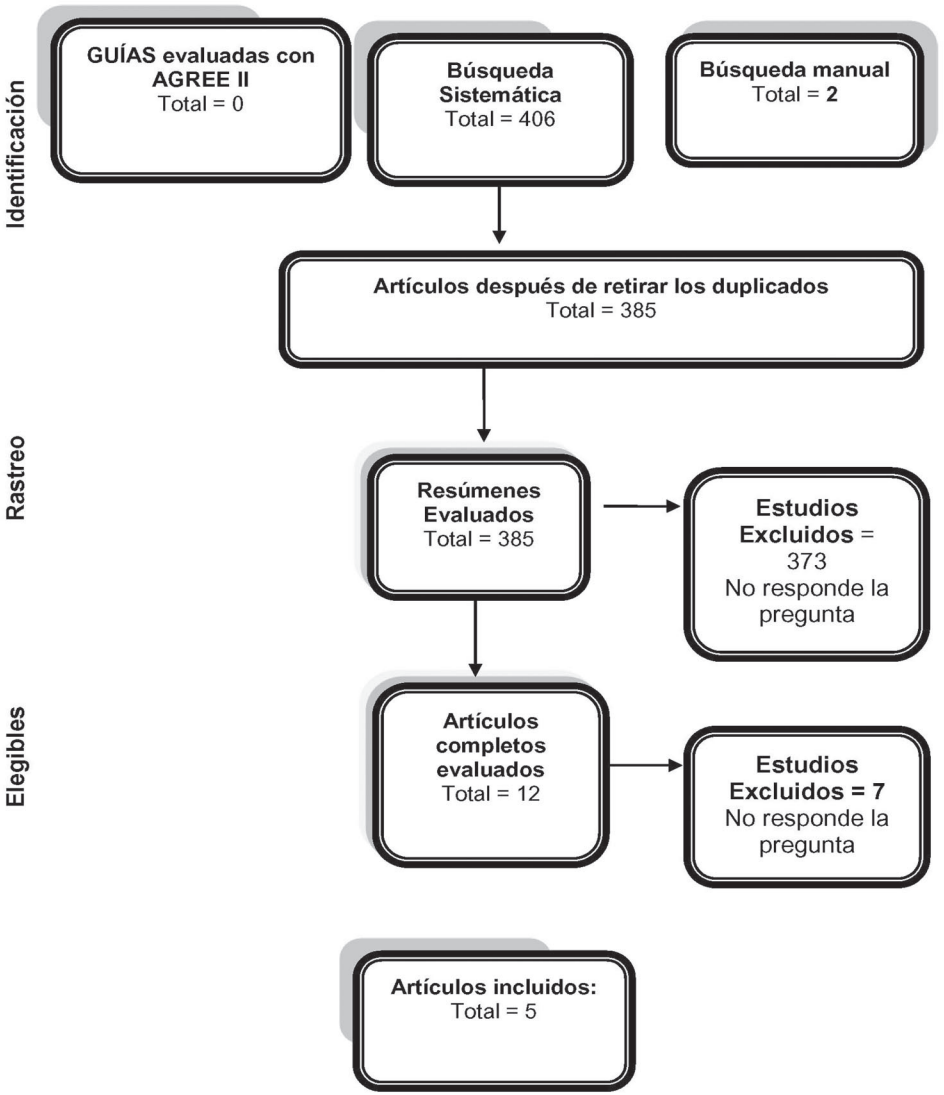
49. Programa de rehabilitación cardiaca de ejercicio vs. Programa Integral

¿En pacientes con falla cardíaca un programa de rehabilitación cardíaca basado en el ejercicio comparado con un programa integral (educación, intervención psicológica y cuidados ergonómicos) mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye re hospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?



50. Escalas de calidad de vida

¿En pacientes adultos con falla cardíaca cuál es la precisión diagnóstica de la escala Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire comparada con la escala de calidad de vida SF36 y la escala Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, en términos de validez de constructo, criterio, contenido, confiabilidad y sensibilidad al cambio?



Anexo 6
Evaluación de calidad de los estudios

9. Vasopresores en falla cardiaca aguda. Dopamina vs. norepinefrina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda, la utilización de vasopresores como dopamina comparado con norepinefrina disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

SOAP 2010.
De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779-89.

CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. Inadecuada generación de la secuencia		X		
2. Falta de ocultamiento de la asignación (se refiere a las técnicas utilizadas para implementar la secuencia, no para generarla)		X		
3. Falta de cegamiento	X			
4. Contabilidad incompleta de los pacientes / eventos (Las pérdidas durante el seguimiento y la falta de adhesión al principio de análisis por intención de tratar cuando esté indicado)		X		
5. Informe selectivo de los desenlaces (Presentación de informes de algunos resultados y no otros)		X		
5. Otras limitaciones. (Ejemplos: parar temprano para beneficio observado en los ensayos aleatorios, en particular en la ausencia de reglas de detención adecuadas. • Uso de desenlaces informados por los pacientes no validados. • Efectos de arrastre en los ensayos cruzados • Sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorios grupales)		X		

Calidad de la evidencia: moderada

Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Müllner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database Syst Rev. 2011(5):CD003709.

AMSTAR CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. ¿Hubo un diseño previo siempre? La pregunta de investigación y criterios de inclusión deben establecerse antes de la realización del análisis.	X			
2. ¿Fue realizada por duplicado la selección de los estudios y la extracción de datos? Debe haber al menos dos personas independientes y debe haber establecido un procedimiento de consenso en caso de desacuerdos.	X			
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura? Al menos dos fuentes electrónicas deben ser buscadas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ejemplo, central, EMBASE y MEDLINE). Palabras clave y / o términos MESH deben ser declaradas y siempre que sea posible deberá indicarse la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben complementarse mediante la consulta de reseñas, libros de texto, registros especializados o de expertos en la campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias de los estudios encontrados.	X			
4. ¿El estado de la publicación (Ej. literatura gris, idioma, estudios en curso) se utiliza como criterio de inclusión? Los autores deben declarar que buscaron informes independientemente de su tipo de publicación. Los autores deben indicar si se excluyen los estudios en función de su estado de publicación, idioma, etc.	X			
5. ¿Se presenta una lista de los estudios (incluidos y excluidos)? La RS debe proporcionar una lista de los estudios incluidos y excluidos	X			
6. ¿Fueron presentadas las características de los estudios incluidos? La tabla con los datos de los estudios originales debe mostrar: participantes, las intervenciones y resultados. Se debe reportar los rangos de características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos pertinentes, enfermedad estado, la duración, la gravedad u otras enfermedades.				
7. ¿Fue la calidad científica de los estudios evaluada y documentada? Se debe proporcionar los métodos de evaluación a priori para cada tipo de estudio (por ejemplo, para estudios de eficacia debe aparecer si el autor (s) optó por incluir sólo estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, placebo u ocultación de la asignación como criterios de inclusión).	X			
8. ¿La calidad científica de los estudios incluidos fue usada adecuadamente en la formulación de las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica deben considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y debe ser indicada explícitamente en la formulación de las recomendaciones.		X		
9. ¿Los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios fueron adecuados? Para los resultados combinados, una prueba se debe hacer para asegurar que los estudios eran combinables, para evaluar su homogeneidad (es decir, la prueba de Chi-cuadrado para la homogeneidad, I^2). Si la heterogeneidad existe un modelo de efectos aleatorios deben ser utilizados y / o la idoneidad clínica de la combinación debe ser tomada en consideración (es decir, ¿es sensato combinar?)				X
10. Fue el riesgo de sesgo de publicación evaluado? Una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de la ayuda gráfica (Ej. funnel plot, otras pruebas disponibles) y / o pruebas estadísticas (ejemplo, prueba de Egger).	X			
11. ¿El conflicto de intereses fue establecido? Las fuentes potenciales de apoyo se deben reconocer con claridad tanto para la revisión sistemática y de los estudios incluidos.	X			

Calidad de la evidencia: moderada

12. Catéter Swan Ganz

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz) comparado con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria a 6 meses?

Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. JAMA. 2005;294(13):1625-33.

CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. Inadecuada generación de la secuencia		X		
2. Falta de ocultamiento de la asignación (se refiere a las técnicas utilizadas para implementar la secuencia, no para generarla)			X	
3. Falta de cegamiento	X			
4. Contabilidad incompleta de los pacientes / eventos (Las pérdidas durante el seguimiento y la falta de adhesión al principio de análisis por intención de tratar cuando esté indicado)		X		
5. Informe selectivo de los desenlaces (Presentación de informes de algunos resultados y no otros)		X		
5. Otras limitaciones. (Ejemplos: parar temprano para beneficio observado en los ensayos aleatorios, en particular en la ausencia de reglas de detención adecuadas. • Uso de desenlaces informados por los pacientes no validados. • Efectos de arrastre en los ensayos cruzados • Sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorios grupales)	X			

Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9484):472-7.

CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. Inadecuada generación de la secuencia		X		
2. Falta de ocultamiento de la asignación (se refiere a las técnicas utilizadas para implementar la secuencia, no para generarla)	X			
3. Falta de cegamiento	X			
4. Contabilidad incompleta de los pacientes / eventos (Las pérdidas durante el seguimiento y la falta de adhesión al principio de análisis por intención de tratar cuando esté indicado)	X			
5. Informe selectivo de los desenlaces (Presentación de informes de algunos resultados y no otros)		X		
5. Otras limitaciones. (Ejemplos: parar temprano para beneficio observado en los ensayos aleatorios, en particular en la ausencia de reglas de detención adecuadas. • Uso de desenlaces informados por los pacientes no validados. • Efectos de arrastre en los ensayos cruzados •Sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorios grupales)	X			

Calidad: Muy baja

Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD003408.

AMSTAR CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. ¿Hubo un diseño previo siempre? La pregunta de investigación y criterios de inclusión deben establecerse antes de la realización del análisis.	X			
2. ¿Fue realizada por duplicado la selección de los estudios y la extracción de datos? Debe haber al menos dos personas independientes y debe haber establecido un procedimiento de consenso en caso de desacuerdos.	X			
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura? Al menos dos fuentes electrónicas deben ser buscadas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ejemplo, central, EMBASE y MEDLINE). Palabras clave y / o términos MESH deben ser declaradas y siempre que sea posible deberá indicarse la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben complementarse mediante la consulta de reseñas, libros de texto, registros especializados o de expertos en la campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias de los estudios encontrados.	X			
4. ¿El estado de la publicación (Ej. literatura gris, idioma, estudios en curso) se utiliza como criterio de inclusión? Los autores deben declarar que buscaron informes independientemente de su tipo de publicación. Los autores deben indicar si se excluyen los estudios en función de su estado de publicación, idioma, etc.		X		
5. ¿Se presenta una lista de los estudios (incluidos y excluidos)? La RS debe proporcionar una lista de los estudios incluidos y excluidos	X			
6. ¿Fueron presentadas las características de los estudios incluidos? La tabla con los datos de los estudios originales debe mostrar: participantes, las intervenciones y resultados. Se debe reportar los rangos de características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos pertinentes, enfermedad estado, la duración, la gravedad u otras enfermedades.	X			
7. ¿Fue la calidad científica de los estudios evaluada y documentada? Se debe proporcionar los métodos de evaluación a priori para cada tipo de estudio (por ejemplo, para estudios de eficacia debe aparecer si el autor (s) optó por incluir sólo estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, placebo u ocultación de la asignación como criterios de inclusión).	X			
8. ¿La calidad científica de los estudios incluidos fue usada adecuadamente en la formulación de las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica deben considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y debe ser indicada explícitamente en la formulación de las recomendaciones.		X		
9. ¿Los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios fueron adecuados? Para los resultados combinados, una prueba se debe hacer para asegurar que los estudios eran combinables, para evaluar su homogeneidad (es decir, la prueba de Chi-cuadrado para la homogeneidad, I^2). Si la heterogeneidad existe un modelo de efectos aleatorios deben ser utilizados y / o la idoneidad clínica de la combinación debe ser tomada en consideración (es decir, es sensato combinar?)		X		
10. Fue el riesgo de sesgo de publicación evaluado? Una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de la ayuda gráfica (Ej. funnel plot, otras pruebas disponibles) y / o pruebas estadísticas (ejemplo, prueba de Egger).	X			
11. ¿El conflicto de intereses fue establecido? Las fuentes potenciales de apoyo se deben reconocer con claridad tanto para la revisión sistemática y de los estudios incluidos.	X			

15. Cardiodesfibrilador después de revascularización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Theuns D, Smith T, Hunink M, Bardy G, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace (2010) 12, 1564–1570.

AMSTAR CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. ¿Hubo un diseño previo siempre? La pregunta de investigación y criterios de inclusión deben establecerse antes de la realización del análisis.	x			
2. ¿Fue realizada por duplicado la selección de los estudios y la extracción de datos? Debe haber a.dos.	x			
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura? Al menos dos fuentes electrónicas deben ser buscadas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ejemplo, central, EMBASE y MEDLINE). Palabras clave y / o términos MESH deben ser declaradas y siempre que sea posible deberá indicarse la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben complementarse mediante la consulta de reseñas, libros de texto, registros especializados o de expertos en la campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias de los estudios encontrados.	x			
4. ¿El estado de la publicación (Ej. literatura gris, idioma, estudios en curso) se utiliza como criterio de inclusión? Los autores deben declarar que buscaron informes independientemente de su tipo de publicación. Los autores deben indicar si se excluyen los estudios en función de su estado de publicación, idioma, etc.		x		
5. ¿Se presenta una lista de los estudios (incluidos y excluidos)? La RS debe proporcionar una lista de los estudios incluidos y excluidos	x			
6. ¿Fueron presentadas las características de los estudios incluidos? La tabla con los datos de los estudios originales debe mostrar: participantes, las intervenciones y resultados. Se debe reportar los rangos de características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos pertinentes, enfermedad estado, la duración, la gravedad u otras enfermedades.	x			
7. ¿Fue la calidad científica de los estudios evaluada y documentada? Se debe proporcionar los métodos de evaluación a priori para cada tipo de estudio (por ejemplo, para estudios de eficacia debe aparecer si el autor (s) optó por incluir sólo estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, placebo u ocultación de la asignación como criterios de inclusión).	*			
8. ¿La calidad científica de los estudios incluidos fue usada adecuadamente en la formulación de las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica deben considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y debe ser indicada explícitamente en la formulación de las recomendaciones.		x		
9. ¿Los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios fueron adecuados? Para los resultados combinados, una prueba se debe hacer para asegurar que los estudios eran combinables, para evaluar su homogeneidad (es decir, la prueba de Chi-cuadrado para la homogeneidad, I^2). Si la heterogeneidad existe un modelo de efectos aleatorios deben ser utilizados y / o la idoneidad clínica de la combinación debe ser tomada en consideración (es decir, es sensato combinar?)	x			
10. Fue el riesgo de sesgo de publicación evaluado? Una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de la ayuda gráfica (Ej. funnel plot, otras pruebas disponibles) y / o pruebas estadísticas (ejemplo, prueba de Egger).		x		
11. ¿El conflicto de intereses fue establecido? Las fuentes potenciales de apoyo se deben reconocer con claridad tanto para la revisión sistemática y de los estudios incluidos.	x			

21. Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección reducida la utilización de medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?

Ezekowitz J a, McAlister F a. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. Eur Heart J. 2009 Feb; 30(4):469–77.

AMSTAR CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. ¿Hubo un diseño previo siempre? La pregunta de investigación y criterios de inclusión deben establecerse antes de la realización del análisis.	X			
2. ¿Fue realizada por duplicado la selección de los estudios y la extracción de datos? Debe haber al menos dos personas independientes y debe haber establecido un procedimiento de consenso en caso de desacuerdos.	X			
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura? Al menos dos fuentes electrónicas deben ser buscadas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ejemplo, central, EMBASE y MEDLINE). Palabras clave y / o términos MESH deben ser declaradas y siempre que sea posible deberá indicarse la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben complementarse mediante la consulta de reseñas, libros de texto, registros especializados o de expertos en la campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias de los estudios encontrados.	X			
4. ¿El estado de la publicación (Ej. literatura gris, idioma, estudios en curso) se utiliza como criterio de inclusión? Los autores deben declarar que buscaron informes independientemente de su tipo de publicación. Los autores deben indicar si se excluyen los estudios en función de su estado de publicación, idioma, etc.		X		
5. ¿Se presenta una lista de los estudios (incluidos y excluidos)? La RS debe proporcionar una lista de los estudios incluidos y excluidos	X			
6. ¿Fueron presentadas las características de los estudios incluidos? La tabla con los datos de los estudios originales debe mostrar: participantes, las intervenciones y resultados. Se debe reportar los rangos de características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos pertinentes, enfermedad estado, la duración, la gravedad u otras enfermedades.	X			
7. ¿Fue la calidad científica de los estudios evaluada y documentada? **Se debe proporcionar los métodos de evaluación a priori para cada tipo de estudio (por ejemplo, para estudios de eficacia debe aparecer si el autor (s) optó por incluir sólo estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, placebo u ocultación de la asignación como criterios de inclusión).**	**X**			
8. ¿La calidad científica de los estudios incluidos fue usada adecuadamente en la formulación de las conclusiones? **Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica deben considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y debe ser indicada explícitamente en la formulación de las recomendaciones.**	**X**			
9. ¿Los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios fueron adecuados? Para los resultados combinados, una prueba se debe hacer para asegurar que los estudios eran combinables, para evaluar su homogeneidad (es decir, la prueba de Chi-cuadrado para la homogeneidad, I^2). Si la heterogeneidad existe un modelo de efectos aleatorios deben ser utilizados y / o la idoneidad clínica de la combinación debe ser tomada en consideración (es decir, es sensato combinar?)	**X**			
10. Fue el riesgo de sesgo de publicación evaluado? Una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de la ayuda gráfica (Ej. funnel plot, otras pruebas disponibles) y / o pruebas estadísticas (ejemplo, prueba de Egger).	**X**			
11. ¿El conflicto de intereses fue establecido? Las fuentes potenciales de apoyo se deben reconocer con claridad tanto para la revisión sistemática y de los estudios incluidos.	**X**			

Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011 Jan 6; 364(1):11–21.

CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. Inadecuada generación de la secuencia		X		
2. Falta de ocultamiento de la asignación (se refiere a las técnicas utilizadas para implementar la secuencia, no para generarla)		X		
3. Falta de cegamiento		X		
4. Contabilidad incompleta de los pacientes / eventos (Las pérdidas durante el seguimiento y la falta de adhesión al principio de análisis por intención de tratar cuando esté indicado)		X		
5. Informe selectivo de los desenlaces (Presentación de informes de algunos resultados y no otros)		X		
5. Otras limitaciones. (Ejemplos: parar temprano para beneficio observado en los ensayos aleatorios, en particular en la ausencia de reglas de detención adecuadas. • Uso de desenlaces informados por los pacientes no validados. • Efectos de arrastre en los ensayos cruzados •Sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorios grupales)		X		

22. Betametildigoxina o digoxina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de betametildigoxina o digoxina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses, sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad?

Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD002901.

AMSTAR CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. ¿Hubo un diseño previo siempre? La pregunta de investigación y criterios de inclusión deben establecerse antes de la realización del análisis.	X			
2. ¿Fue realizada por duplicado la selección de los estudios y la extracción de datos? Debe haber al menos dos personas independientes y debe haber establecido un procedimiento de consenso en caso de desacuerdos.		X		
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura? Al menos dos fuentes electrónicas deben ser buscadas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ejemplo, central, EMBASE y MEDLINE). Palabras clave y / o términos MESH deben ser declaradas y siempre que sea posible deberá indicarse la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben complementarse mediante la consulta de reseñas, libros de texto, registros especializados o de expertos en la campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias de los estudios encontrados.	X			
4. ¿El estado de la publicación (Ej. literatura gris, idioma, estudios en curso) se utiliza como criterio de inclusión? Los autores deben declarar que buscaron informes independientemente de su tipo de publicación. Los autores deben indicar si se excluyen los estudios en función de su estado de publicación, idioma, etc.	X			
5. ¿Se presenta una lista de los estudios (incluidos y excluidos)? La RS debe proporcionar una lista de los estudios incluidos y excluidos	X			
6. ¿Fueron presentadas las características de los estudios incluidos? La tabla con los datos de los estudios originales debe mostrar: participantes, las intervenciones y resultados. Se debe reportar los rangos de características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos pertinentes, enfermedad estado, la duración, la gravedad u otras enfermedades.	X			
7. ¿Fue la calidad científica de los estudios evaluada y documentada? Se debe proporcionar los métodos de evaluación a priori para cada tipo de estudio (por ejemplo, para estudios de eficacia debe aparecer si el autor (s) optó por incluir sólo estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, placebo u ocultación de la asignación como criterios de inclusión).	X			

8. ¿La calidad científica de los estudios incluidos fue usada adecuadamente en la formulación de las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica deben considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y debe ser indicada explícitamente en la formulación de las recomendaciones.	X			
9. ¿Los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios fueron adecuados? Para los resultados combinados, una prueba se debe hacer para asegurar que los estudios eran combinables, para evaluar su homogeneidad (es decir, la prueba de Chi-cuadrado para la homogeneidad, I^2). Si la heterogeneidad existe un modelo de efectos aleatorios deben ser utilizados y / o la idoneidad clínica de la combinación debe ser tomada en consideración (es decir, es sensato combinar?)	X			
10. Fue el riesgo de sesgo de publicación evaluado? Una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de la ayuda gráfica (Ej. funnel plot, otras pruebas disponibles) y / o pruebas estadísticas (ejemplo, prueba de Egger).		X		
11. ¿El conflicto de intereses fue establecido? Las fuentes potenciales de apoyo se deben reconocer con claridad tanto para la revisión sistemática y de los estudios incluidos.	X			

23. Trimetazidina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de trimetazidina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses?

Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? PLoS One. 2014;9(5):e94660.

AMSTAR CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. ¿Hubo un diseño previo siempre? La pregunta de investigación y criterios de inclusión deben establecerse antes de la realización del análisis.			X	
2. ¿Fue realizada por duplicado la selección de los estudios y la extracción de datos? Debe haber al menos dos personas independientes y debe haber establecido un procedimiento de consenso en caso de desacuerdos.	X			
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura? Al menos dos fuentes electrónicas deben ser buscadas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ejemplo, central, EMBASE y MEDLINE). Palabras clave y / o términos MESH deben ser declaradas y siempre que sea posible deberá indicarse la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben complementarse mediante la consulta de reseñas, libros de texto, registros especializados o de expertos en la campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias de los estudios encontrados.		X		
4. ¿El estado de la publicación (Ej. literatura gris, idioma, estudios en curso) se utiliza como criterio de inclusión? Los autores deben declarar que buscaron informes independientemente de su tipo de publicación. Los autores deben indicar si se excluyen los estudios en función de su estado de publicación, idioma, etc.	X			
5. ¿Se presenta una lista de los estudios (incluidos y excluidos)? La RS debe proporcionar una lista de los estudios incluidos y excluidos		X		
6. ¿Fueron presentadas las características de los estudios incluidos? La tabla con los datos de los estudios originales debe mostrar: participantes, las intervenciones y resultados. Se debe reportar los rangos de características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos pertinentes, enfermedad estado, la duración, la gravedad u otras enfermedades.	X			
7. ¿Fue la calidad científica de los estudios evaluada y documentada? Se debe proporcionar los métodos de evaluación a priori para cada tipo de estudio (por ejemplo, para estudios de eficacia debe aparecer si el autor (s) optó por incluir sólo estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, placebo u ocultación de la asignación como criterios de inclusión).	X			
8. ¿La calidad científica de los estudios incluidos fue usada adecuadamente en la formulación de las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica deben considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y debe ser indicada explícitamente en la formulación de las recomendaciones.	X			

9. ¿Los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios fueron adecuados? Para los resultados combinados, una prueba se debe hacer para asegurar que los estudios eran combinables, para evaluar su homogeneidad (es decir, la prueba de Chi-cuadrado para la homogeneidad, I^2). Si la heterogeneidad existe un modelo de efectos aleatorios deben ser utilizados y / o la idoneidad clínica de la combinación debe ser tomada en consideración (es decir, es sensato combinar?)	X			
10. Fue el riesgo de sesgo de publicación evaluado? Una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de la ayuda gráfica (Ej. funnel plot, otras pruebas disponibles) y / o pruebas estadísticas (ejemplo, prueba de Egger).		X		
11. ¿El conflicto de intereses fue establecido? Las fuentes potenciales de apoyo se deben reconocer con claridad tanto para la revisión sistemática y de los estudios incluidos.	X			

Winter JL, Castro PF, Quintana JC, Altamirano R, Enriquez A, Verdejo HE, et al. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: A randomized study. J Card Fail. 2014; 20(3):149–54.

CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. Inadecuada generación de la secuencia		X		
2. Falta de ocultamiento de la asignación (se refiere a las técnicas utilizadas para implementar la secuencia, no para generarla)	X			
3. Falta de cegamiento	X			
4. Contabilidad incompleta de los pacientes / eventos (Las pérdidas durante el seguimiento y la falta de adhesión al principio de análisis por intención de tratar cuando esté indicado)		X		
5. Informe selectivo de los desenlaces (Presentación de informes de algunos resultados y no otros)		X		
5. Otras limitaciones. (Ejemplos: parar temprano para beneficio observado en los ensayos aleatorios, en particular en la ausencia de reglas de detención adecuadas. • Uso de desenlaces informados por los pacientes no validados. • Efectos de arrastre en los ensayos cruzados •Sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorios grupales)		X		

24. Ivabradina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores o con frecuencia cardiaca mayor de 70 latidos por minuto luego de manejo medico optimo la utilización de ivabradina comparado con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la admisión hospitalaria por infarto de miocardio a 12-24 meses?

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376(9744):875–85.

CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. Inadecuada generación de la secuencia		X		
2. Falta de ocultamiento de la asignación (se refiere a las técnicas utilizadas para implementar la secuencia, no para generarla)		X		
3. Falta de cegamiento		X		
4. Contabilidad incompleta de los pacientes / eventos (Las pérdidas durante el seguimiento y la falta de adhesión al principio de análisis por intención de tratar cuando esté indicado)		X		
5. Informe selectivo de los desenlaces (Presentación de informes de algunos resultados y no otros)		X		
5. Otras limitaciones. (Ejemplos: parar temprano para beneficio observado en los ensayos aleatorios, en particular en la ausencia de reglas de detención adecuadas. • Uso de desenlaces informados por los pacientes no validados. • Efectos de arrastre en los ensayos cruzados •Sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorios grupales)		X		

25. Dinitrato de isosorbide-hidralazina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la administración de dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 6 a 12 meses?

Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986 Jun 12;314(24):1547–52.

CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. Inadecuada generación de la secuencia		X		
2. Falta de ocultamiento de la asignación (se refiere a las técnicas utilizadas para implementar la secuencia, no para generarla)			X	
3. Falta de cegamiento		X		
4. Contabilidad incompleta de los pacientes / eventos (Las pérdidas durante el seguimiento y la falta de adhesión al principio de análisis por intención de tratar cuando esté indicado)		X		
5. Informe selectivo de los desenlaces (Presentación de informes de algunos resultados y no otros)			X	
5. Otras limitaciones. (Ejemplos: parar temprano para beneficio observado en los ensayos aleatorios, en particular en la ausencia de reglas de detención adecuadas. • Uso de desenlaces informados por los pacientes no validados. • Efectos de arrastre en los ensayos cruzados •Sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorios grupales)		X		

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004 Nov 11;351(20):2049–57.

CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. Inadecuada generación de la secuencia		X		
2. Falta de ocultamiento de la asignación (se refiere a las técnicas utilizadas para implementar la secuencia, no para generarla)		X		
3. Falta de cegamiento		X		
4. Contabilidad incompleta de los pacientes / eventos (Las pérdidas durante el seguimiento y la falta de adhesión al principio de análisis por intención de tratar cuando esté indicado)		X		
5. Informe selectivo de los desenlaces (Presentación de informes de algunos resultados y no otros)		X		
5. Otras limitaciones. (Ejemplos: parar temprano para beneficio observado en los ensayos aleatorios, en particular en la ausencia de reglas de detención adecuadas. • Uso de desenlaces informados por los pacientes no validados. • Efectos de arrastre en los ensayos cruzados •Sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorios grupales)		X		

44. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs. Test 6 minutos vs. VO2 pico

¿Cuál es la precisión diagnóstica (verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos) de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar comparada con el test de 6 minutos para la evaluación funcional de los pacientes con falla cardíaca?

Examination of the Six Minute Walk Test to Determine Functional Capacity in People with Chronic Heart Failure: A Systematic Review. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, Tych M, Newton RA. Cardiopulm Phys Ther J. 2010 Mar; 21(1):13-21.

AMSTAR CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA	Cumple criterios			
	SI	NO	No puede responderse	No aplicable
1. ¿Hubo un diseño previo siempre? La pregunta de investigación y criterios de inclusión deben establecerse antes de la realización del análisis.	X			
2. ¿Fue realizada por duplicado la selección de los estudios y la extracción de datos? Debe haber al menos dos personas independientes y debe haber establecido un procedimiento de consenso en caso de desacuerdos.	X			
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura? Al menos dos fuentes electrónicas deben ser buscadas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ejemplo, central, EMBASE y MEDLINE). Palabras clave y / o términos MESH deben ser declaradas y siempre que sea posible deberá indicarse la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben complementarse mediante la consulta de reseñas, libros de texto, registros especializados o de expertos en la campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias de los estudios encontrados.	X			
4. ¿El estado de la publicación (Ej. literatura gris, idioma, estudios en curso) se utiliza como criterio de inclusión? Los autores deben declarar que buscaron informes independientemente de su tipo de publicación. Los autores deben indicar si se excluyen los estudios en función de su estado de publicación, idioma, etc.		X		
5. ¿Se presenta una lista de los estudios (incluidos y excluidos)? La RS debe proporcionar una lista de los estudios incluidos y excluidos	X			
6. ¿Fueron presentadas las características de los estudios incluidos? La tabla con los datos de los estudios originales debe mostrar: participantes, las intervenciones y resultados. Se debe reportar los rangos de características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos pertinentes, enfermedad estado, la duración, la gravedad u otras enfermedades.	X			
7. ¿Fue la calidad científica de los estudios evaluada y documentada? Se debe proporcionar los métodos de evaluación a priori para cada tipo de estudio (por ejemplo, para estudios de eficacia debe aparecer si el autor (s) optó por incluir sólo estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, placebo u ocultación de la asignación como criterios de inclusión).	X			

8. ¿La calidad científica de los estudios incluidos fue usada adecuadamente en la formulación de las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica deben considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y debe ser indicada explícitamente en la formulación de las recomendaciones.				X
9. ¿Los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios fueron adecuados? Para los resultados combinados, una prueba se debe hacer para asegurar que los estudios eran combinables, para evaluar su homogeneidad (es decir, la prueba de Chi-cuadrado para la homogeneidad, I^2). Si la heterogeneidad existe un modelo de efectos aleatorios deben ser utilizados y / o la idoneidad clínica de la combinación debe ser tomada en consideración (es decir, es sensato combinar?)				X
10. Fue el riesgo de sesgo de publicación evaluado? Una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de la ayuda gráfica (Ej. funnel plot, otras pruebas disponibles) y / o pruebas estadísticas (ejemplo, prueba de Egger).				X
11. ¿El conflicto de intereses fue establecido? Las fuentes potenciales de apoyo se deben reconocer con claridad tanto para la revisión sistemática y de los estudios incluidos.		X		

QUADAS 2

Estudios Revisión Sistemática	Población	Comparación	Puntaje
			Quadas/14
Cahalin, 1996 339	45 pacientes pre trasplante cardiaco promedio de fracción de eyección de 20%	Caminata de 6 minutos vs prueba cardiopulmonar ergometríca	13
Green, 2001 340	7 pacientes pre trasplante cardiaco clase funcional II-IV , fracción de eyección promedio menor al 35 %	Caminata de 6 minutos vs prueba de la caminara de la lanzadera vs prueba cardiopulmonar en banda	11
Guyatt, 1985 341	18 pacientes clase funcional II-IV	Caminata de 6 minutos vs prueba cardiopulmonar ergometríca repetida 6 veces cada dos semanas	7
Guyatt, 1985 342	43 pacientes con falla cardiaca y enfermedad pulmonar	Caminata de 6 minutos vs prueba cardiopulmonar ergometríca repetida 6 veces cada dos semanas	10
Lipkin, 1986 343	26 paciente con falla cardiaca II y III y 10 normales	Caminata de 6 minutos vs prueba cardiopulmonar en banda	10
Lucas, 1999 344	307 pacientes con fracción de eyección menor del 35%	Caminata de 6 minutos vs prueba cardiopulmonar ergometríca	12
Morales, 1999 345	46 Pacientes clase funcional II-IV con fracción de eyección promedio menor del 23+-8%	Caminata de 6 minutos vs prueba de la caminara de la lanzadera vs prueba cardiopulmonar ergometríca	11
Myers, 2006 346	41 pacientes masculinos con falla cardiaca estable, fracción de eyección menor del 40%	Cuestionarios de calidad de vida vs caminata de 6 minutos vs prueba cardiopulmonar en banda	9
O'Keefe, 347	60 pacientes clase funcional I-IV promedio de edad de 82 años (72-94 años)	Cuestionario de calidad de vida the chronic heart failure questionnaire (CHQ) vs prueba de 6 minutos	8
Peters, 1996 348	37 pacientes con clase funcional II y III	Caminata de 6 minutos vs prueba cardiopulmonar en banda	10
Pulz , 2008 349	53 pacientes clase funcional III a IV con fracción de eyección menor del 35%	Caminata de 6 minutos vs prueba de la caminara de la lanzadera vs prueba cardiopulmonar en banda	11
Riley , 1992 350	16 pacientes clase funcional II a IV y fracción de eyección promedio de 26%	Caminata de 6 minutos vs prueba cardiopulmonar en banda	10
Roul, 1998 351	121 pacientes con clase funcional II y III	Caminata de 6 minutos vs prueba en banda	9
Zugck, 2000 352	113 pacientes estables clase funcional ii a III con fracción de eyección menor del 35 %	Caminata de 6 minutos vs prueba cardiopulmonar ergometríca	11

Anexo 7
Tablas de evidencia GRADE

Falla Cardiaca Diagnóstico

1. Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de falla cardiaca. BNP y NT-proBNP vs ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de falla cardiaca cual es la capacidad diagnóstica del péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP, comparada con el cuadro clínico o ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR-?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: En pacientes que consultan al Servicio de Urgencias
Bibliografía: Balion C, Don-Wauchope A, Hill S, Santaguida P, Booth R, Brown J, et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure. Comparative Effectiveness Review No. 126. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290- 2007-10060-I.) [Internet]. AHRQ Publication No. 13(14)-EHC118-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.

Pregunta 1a: ¿Debe ser utilizado el BNP para el diagnóstico de la falla cardiaca?

Evaluación de la calidad							No pacientes	Efecto (IC 95%)	Calidad	Importancia
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones				
Sensibilidad agrupada										
21	Transversales (n=20), Ensayo clínico (n=1)	no serio	no serio	no serio	no serio	no	9.584	0.95 (0.93 – 0.96)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Especificidad agrupada										
21	Transversales (n=20), Ensayo clínico (n=1)	no serio	seria[1]	no serio	no serio	no	9.584	0.64 (0.57 – 0.71)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE

1 El rango de estimaciones fue muy amplio entre los estudios

Pregunta 1b: ¿Debe ser utilizado el NT-proBNP para el diagnóstico de la falla cardiaca?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. PACIENTES	EFECTO (IC 95%)	CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones				
Sensibilidad agrupada										
10	Transversales (n=10)	no serio	no serio	no serio	no serio	no	3.349	0.99 (0.98 – 1.00)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Especificidad agrupada										
10	Transversales (n=10)	no serio	seria[1]	no serio	no serio	no	3.349	0.43 (0.24 – 0.65)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE

1 El rango de estimaciones fue muy amplio

Pregunta 1c: ¿Debe ser utilizado el BNP para el diagnóstico de la falla cardiaca?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. PACIENTES	EFECTO (IC 95%)	CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones				
Sensibilidad agrupada										
8	Transversales (n=7), cohorte (n=1)	no serio	no serio	no serio	seria[2]	no	3089	0.76 (0.59 – 0.87)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE
Especificidad agrupada										
8	Transversales (n=7), cohorte (n=1)	no serio	seria[1]	no	seria[2]	no	3089	0.71 (0.52 – 0.85)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

1. Los intervalos de confianza son amplios
2. El rango de estimaciones es muy amplio

Pregunta 1d: ¿Debe ser utilizado el NT-proBNP para el diagnóstico de la falla cardiaca?

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. PACIENTES	EFECTO (IC 95%)	CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones				
Sensibilidad agrupada										
11	Series de casos (n=9), Cohorte (n=1), Desconocido (n=1)	no	seria[1]	no serio	no	no	3321	0.88 (0.81 – 0.93)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE
Especificidad agrupada										
11	Series de casos (n=9), Cohorte (n=1), Desconocido (n=1)	no	seria[1]	no serio	seria[2]	no	3321	0.61 (0.47 – 0.74)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Complicaciones										
0	No evidencia disponible									IMPORTANTE

1. El rango de estimaciones fue muy amplio
2. Intervalos de confianza muy amplios

2. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular

¿En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para falla cardiaca, cuál es la capacidad del BNP/NT-pro-BNP para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: población ambulatoria con factores de riesgo para disfunción ventricular izquierda
Bibliografía: Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA 2013 Jul 3; 310(1):66–74.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras	BNP	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Falla cardiaca (seguimiento promedio 4.2 años; definida como: síntomas de falla cardiaca confirmada)												
1	Ensayo clínico	no serio	no serio	serio[1]	no serio	no	14/677 (2.1%)	7/697 (1%)	OR 0.48 (0.20 a 1.2)	5 menos por 1000 (desde 8 menos hasta 2 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICO
Disfunción ventricular izquierda asintomática (seguimiento promedio 4.2 años; definida como: fracción de expulsión menor a 50% o disfunción diastólica)												
1	Ensayo clínico	no serio	no serio	serio[1]	no serio	no	30/697 (4.3%)	45/677 (6.6%)	OR 0.57 (0.37 a 0.88)	27 menos por 1000 (desde 8 menos hasta 41 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICO
Falla cardiaca ó disfunción ventricular izquierda (seguimiento promedio 4.2 años; definido como: desenlace compuesto por los dos anteriores)												
1	Ensayo clínico	no serio	no serio	serio[1]	no serio	no	37/697 (5.3%)	59/677 (8.7%)	OR 0.55 (0.37 a 0.82)	37 menos por 1000 (desde 15 menos hasta 53 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICO

1. El estudio fu hecho en una población específica (irlandesa) con un sistema de salud diferente.

3. Resonancia magnética vs biopsia endomiocárdica y ecocardiografía

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca de etiología desconocida, cual es la capacidad diagnostica de la RMN comparado con el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica, la ecocardiografía y entre ellas en serie o en paralelo, en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR+ y LR-?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Should Resonancia nuclear cardiaca vs Biopsia endomiocárdica be used in Cardiomiopatía hipertrófica
Bibliografía: Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2013;15(2):166-75.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras	Resonancia nuclear cardiaca	Biopsia endomiocárdica	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Falla cardiaca (seguimiento promedio 4.2 años; definida como: síntomas de falla cardiaca confirmada)												
1	Observational studies	muy serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	no	29/36 (80.6%)	27/0 (0%)	rTPF 0.93 (0.69 a 1.26)		⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Disfunción ventricular izquierda asintomática (seguimiento promedio 4.2 años; definida como: fracción de expulsión menor a 50% o disfunción diastólica)												
1	Observational studies	muy serio[1]	no serio	no serio	muy serio[2]	no	98/100 (98%)	94/100 (94%)	rTPF 3 (0.48 a 18.54)	1000 more per 1000 (from 489 fewer to 1000 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Falla cardiaca ó disfunción ventricular izquierda (seguimiento promedio 4.2 años; definido como: desenlace compuesto por los dos anteriores)												
1	Observational studies	muy serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	no	126/136 (92.6%)	121/136 (89%)		890 more per 1000 (from 890 fewer to 890 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

1. La biopsia endomiocárdica es un estándar de referencia imperfecto, los investigadores hacen un estándar compuesto que incluye las pruebas diagnósticas en estudio. Se hizo una comparación independiente de la biopsia endomiocárdica y la resonancia, sin embargo el criterio para solicitar la biopsia (confirmar etiología) fue distinto del criterio para solicitar la resonancia (a todos los que no tuvieras contraindicaciones).
2. La precisión de los intervalos de confianza para las razones de falsos positivos y falsos negativos atraviesan la unidad en su gran mayoría.

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Should Resonancia nuclear cardiaca be used in cuadro clínico, biopsia endomiocárdica o resultados de patología?
Bibliografía: Dassen WR, Gorgels AP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. J Am Coll Cardiol. 2005;45(10):1683-90.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras	Resonancia nuclear cardiaca	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Falla cardiaca (seguimiento promedio 4.2 años; definida como: síntomas de falla cardiaca confirmada)												
1	Observational studies[1]	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	no	12 cases 46 controls	0.1%	Sensibilidad 100 (78 to 100)	99 more per 1000 (from 770 more to 990 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Disfunción ventricular izquierda asintomática (seguimiento promedio 4.2 años; definida como: fracción de expulsión menor a 50% o disfunción diastólica)												
1	Observational studies[2]	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio	no	12 cases 46 controls	0%	Especificidad 78 (64 to 89)		⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Falla cardiaca ó disfunción ventricular izquierda (seguimiento promedio 4.2 años; definido como: desenlace compuesto por los dos anteriores)												
1	Observational studies[2]	muy serio[1]	no serio	no serio	no serio[2]	no	12 cases 46 controls	0%	Accuracy 83 (0 to 0)		⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

1. El estándar de referencia no es el mismo para todos y la biopsia endomiocárdica es un estándar de referencia imperfecto.
2. Case-control

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Should Resonancia nuclear cardiaca vs Biopsia endomiocárdica be used in Sarcoidosis cardiaca?
Bibliografía: Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2013;15(2):166-75.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras	Resonancia nuclear cardiaca	Biopsia endomiocárdica	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Falla cardiaca (seguimiento promedio 4.2 años; definida como: síntomas de falla cardiaca confirmada)												
1	Observational studies	muy serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	no	13/17 (76.5%)	6/17 (35.3%) 0%	rTPF 0.46 (0.20 a 1.07)	191 more per 1000 (from 282 fewer to 25 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Disfunción ventricular izquierda asintomática (seguimiento promedio 4.2 años; definida como: fracción de expulsión menor a 50% o disfunción diastólica)												
1	Observational studies	muy serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	no	122/136 (89.7%)	125/136 (91.9%) 0%		919 more per 1000 (from 919 fewer to 919 fewer)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Falla cardiaca ó disfunción ventricular izquierda (seguimiento promedio 4.2 años; definido como: desenlace compuesto por los dos anteriores)												
1	Observational studies	muy serio[1]	no serio	no serio	serio[2]	no	109/119 (91.6%)	119/119 (100%) 0%		1000 more per 1000 (from 1000 fewer to 1000 fewer)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

1. La biopsia endomiocárdica es un estándar de referencia imperfecto, los investigadores hacen un estándar compuesto que incluye las pruebas diagnósticas en estudio. Se hizo una comparación independiente de la biopsia endomiocárdica y la resonancia, sin embargo el criterio para solicitar la biopsia (confirmar etiología) fue distinto del criterio para solicitar la resonancia (a todos los que no tuvieras contraindicaciones).
2. La precisión de los intervalos de confianza para las razones de falsos positivos y falsos negativos atraviesan la unidad en su gran mayoría.

4. Indicación de angiografía coronaria en falla cardiaca

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con sospecha de enfermedad coronaria, cuál es la utilidad de la realización de angiografía coronaria comparada con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la mortalidad a 12 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografia: Flaherty JD1, Rossi JS, Fonarow GC, Nunez E, Stough WG, Abraham WT, et al. Influence of coronary angiography on the utilization of therapies in patients with acute heart failure syndromes: findings from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Am Heart J. 2009 Jun;157(6):1018-25.

EVALUACIÓN DE CALIDAD						RESUMEN DE DATOS						
No. de estudios	Limitaciones	Inconsistencia	Comparaciones Indirectas	Imprecisión (IC 95%)	Sesgo de Publicación	No.de pacientes		Efecto en RR-OR-HR (IC95%)	Riesgo absoluto		CALIDAD	IMPORTANCIA
						I	Control		Riesgo control	Diferencia riesgo (IC 95%)		
Desenlace 1: Mortalidad												
2	moderado	no	si	Si-límite	incierto	48.612		(HR 0.31 [95% IC 0.14-0.70], p=.004)	(0.29 95% IC 0.09-0.92; p=0.036)		⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Desenlace 2: Rehospitalización												
2	alto	no	si	Si	?	13656		(OR 0.65 95% IC 0.5-0.86 p=0.03)	(HR 13.08 95% IC 10,95-15.62; p<0.001)		⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE-NO CRÍTICO

Falla Cardíaca Aguda

5. Ventilación mecánica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar disminuye la tasa de intubación, la disnea y la mortalidad intrahospitalaria?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: Hospitalario
Bibliografía: Acute heart failure: diagnosing and managing acute heart failure in adults [CG187]. National Institute for Health and Care Excellence 2014.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NO DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	VMNI	Tratamiento estándar	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad intrahospitalaria (incluyendo a 7 días)												
19	ensayos clínicos	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[1]	129/1323 (9.8%)	131/930 (14.1%)	RR 0.72 (0.57 a 0.90)	39 menos por 1000 (desde 14 menos a 61 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICO
Mortalidad a 30 días												
2	ensayos clínicos	no serio	no serio	no serio	no serio	sesgo de publicación[1]	113/762 (14.8%)	67/429 (15.6%)	RR 0.93 (0.70 a 1.23)	11 menos por 1000 (desde 47 menos a 36 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICO
Tasa de intubación												
19	ensayos clínicos	no serio	serio[2]	no serio	no serio	sesgo de publicación[1]	87/1398 (6.2%)	132/961 (13.7%)	RR 0.52 (0.41 a 0.67)	66 menos por 1000 (desde 45 menos a 81 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Estancia hospitalaria												
1	ensayo	no serio	no serio	no serio	no serio	n		367	-		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Cambio promedio de la disnea (medido con: Escala visual análoga (0 - 10); Valores bajos son mejor)												
1	ensayo clínico	no serio	no serio	no serio	no serio	ninguno	702	367	-	MD 0.7 mayor (0.2 a 1.3 mayor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

1. Funnel plot asimétrico, los estudios de menor tamaño tienden a beneficiar la VMNI
2. Los estimados puntuales de los estudios individuales se encuentran a ambos lados del punto de no efecto.

7. Diuréticos en bolo intravenoso vs infusión en falla cardíaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de diuréticos de ASA intravenoso en bolos comparado con infusión, disminuye la sensación de disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: ¿Furosemida en bolos vs furosemida en infusión continua en falla cardiaca aguda?
Bibliografía: Felker GM, Lee KL, Bull DA. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364(9):797-805.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Furosemida en bolos	Furosemida en infusión continua	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad (follow-up mean 60 days)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	serious	none	13/156 (8.3%	16/152 (10.5%)	RR 0.79 (0.39 to 1.59)	22 fewer per 1000 (from 64 fewer to 62 more)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
Rehospitalización (follow-up mean 60 days)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	serious	none	50/156 (32.1%)	42/152 (27.6%)	RR 1.16 (0.82 to 1.64)	44 more per 1000 (from 50 fewer to 177 more)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
Número de pacientes que consultan al servicio de urgencias (follow-up mean 60 days)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	serious	none	16/156 (10.3%)	21/152 (13.8%)	RR 0.74 (0.4 to 1.37)	36 fewer per 1000 (from 83 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE
Disnea (follow-up mean 72 hours-descharge)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	serious	none	n=156 4456 (1468)	n=152 4669 (1573)	-	MD 243 lower (583 lower to 97 higuer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA

Pérdida de peso (follow-up mean 72 hours-discharge)												
3	randomised trials	serious	no serious	no serious	no serious	none	n=207 -1,64 (2,34) -3,08 (5,38) -5,1 (4,6)	n=198 -2,66 (2,44) -3,67 (4,67) -6,8 (6,1)	-	MD 0,78 higuer (0,03 to 1,54 higuer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTAN-TE
Estancia hospitalaria												
2	randomised trials	serious	serious	no serious	serious	none	n=51 8,86 (3,82) 10,9 (8,3)	n=46 9,85 (11,72) 6,9 (3,7)	-	MD 1,98 higuer (2,82 lower to 6,78 higuer)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANT
Gasto urinario total												
4	randomised trials	serious	serious	no serious	serious	none	n=114 Estudio en cruce y paralelo con datos combinados usando varianza inversa genérica		-	Varianza inversa genérica MD 346,19 lower (1231,75 lower to 731,13 higuer)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTAN-TE
Función renal - cambio en creatinina (mg/dl) (follow-up mean 72 hours-descharge)												
3	randomised trials	serious	serious	no serious	serious	none	n=207 -0,02 (0,39) 0,05 (0,3) 0,36 (0,29)	n=198 0,13 (0,34) 0,07 (0,3) 0,19 (0,29)	-	MD 0,01 higuer (0,14 lower to 0,16 higuer)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRITICA
Efectos adversos (follow-up mean 60 days)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	serious	none	65/156 (41.7%)	67/152 (44.1%)	RR 1 (0.78 to 1.29)	0 fewer per 1000 (from 97 fewer to 128 more)-	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTAN-TE

8. Vasodilatadores en falla cardíaca aguda. Nitroglicerina y nitroprusiato intravenoso

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, la utilización de vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato, serelaxin intravenoso, comparado con placebo y entre ellos, disminuye la disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2013;8:CD005151.

EVALUACIÓN DE CALIDAD						RESUMEN DE DATOS						
No. de estudios	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión (IC 95%)	Sesgo de Publicación	No. de pacientes		Efecto en RR-OR-HR (IC95%)	Riesgo absoluto		CALIDAD	IMPORTANCIA
						Intervención (nitroprusiato)	Control		Riesgo control	Diferencia riesgo (IC 95%)		
Desenlace 1: Mortalidad por todas las causas (resultado crítico. Evaluado a partir de registros de defunciones hospitalarias)												
175 (1 estudio) 25.7 meses	Serio[1]	Serio[2]	no serio[3]	no serio	sospecha fuerte	23/78 (29.5%)	43/97 (44.3%)	OR 0.48 (95% IC 0.29-0.8)	443. Mortalidad por 1000	167 mortalidad por 1000 (54-256 menos)	⊕○○○ MUY BAJA[12356] debido a riesgo de sesgos, inconsistencia, sesgo de publicación y tamaño del efecto	CRÍTICO
Desenlace 2: ejercicio, calidad de vida												
2	alto 2-	NA	no	no		215	218	No reportado por pérdidas de seguimiento			⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

1. Se baja 1 nivel por limitaciones: al ser un estudio retrospectivo, tiene riesgo de sesgo de selección porque el médico era quien definía según su criterio, quien recibía o no el nitroprusiato. Adicionalmente pudo haber riesgo de sesgo de medición, ya que la dosis del medicamento, el seguimiento y la duración del tatamiento y la obtención de metas hemodinámicas, fueron diferentes en ambos grupos.
2. Se baja un nivel por limitaciones: como no se trata de un estudio agregativo, la consistencia se evaluó a partir de la similitud de la población, intervención y desenlace del estudio con la población blanco y a la de otros estudios sobre vasodilatadores. En este caso, la población era mucho más enferma, las dosis mayores y tuvieron mayor probabilidad de recibir co-intervenciones.
3. Las dosis de nitroprusiato fueron mayores de las usuales.
4. Solo se encuentra este estudio disponible. Actualmente no hay otra fuente de información con la que se pueda comparar los resultados.
5. La mortalidad por todas las causas tuvo un OR de 0.48 (029-0.8). Según lo hallado en la literatura, este es un resultado considerable.
6. Debido a algunos sesgos, es posible que en población menos enferma el efecto es menor. Además se debe interpretar con cautela el desenlace de mortalidad, ya que no es lo mismo su origen cardiovascular que incluir todas las causas. Sin embargo los investigadores intentaron ajustar estadisticamente el posible efecto de variables secundarias conocidas que tuvieron diferencias significativas en el efecto protector del nitroprusiato.

Nitroglicerina

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. J Am Coll Cardiol. 2008;52(3):200-7.

EVALUACIÓN DE CALIDAD						RESUMEN DE DATOS						
No.de estudios	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión (IC 95%)	Sesgo de Publicación	No. de pacientes		Efecto en RR-OR-HR (IC95%)	Riesgo absoluto		CALIDAD	IMPORTANCIA
						Intervención (nitroglicerina)	Control		Riesgo control	Diferencia riesgo (IC 95%)		
Desenlace 1: mejoría de la disnea ha los 30 minutos (resultado crítico. Evaluado a partir de un score[1])												
69 (1 estudio) 16 meses	Muy serio[2]	Serio[3]	serio[4]	serio[5]	sospecha fuerte	37	32	-	2.6 puntos en el score	0.3 puntos (0-0.3 el más alto)	⊕○○○ MUY BAJA [23456] debido a riesgo de sesgos, inconsistencia, sesgo de publicación y tamaño del efecto	CRÍTICO
Desenlace 2: hipotensión (evaluado con la medición de la presión arterial)												
489 (1 estudio) 16 meses	no serio	no serio	no serio	serio[6]	sospecha fuerte	27/216 (12.5%)	35/273 (12.8%)	-	84 asintomáticos x 1000, 44 sintomáticos x 1000	84 asintomáticos x 1000. 44 sintomáticos x 1000(44-44)	⊕⊕○○ BAJA debido a imprecisión y sesgos de publicación	IMPORTANTE NO CRÍTICO

1. El score es utilizado en otro estudio (Flammang 1990) pero no tiene validación. Puntúade 0-3, siendo 3 disnea en posición sedente.
2. Se baja un nivel por limitaciones: tiene riesgo de sesgos de medición al usar una escala no validada. No queda claro cómo se hizo la asignación aleatoria ni el ocultamiento de la asignación y pudo sumarse un sesgo de selección. Finalmente la asignación a la intervención no fue ciega y pudo aumentar el sesgo de medición.
3. Es un único estudio. A pesar de que se encuentra incluido n un meta-análisis, no fue posible agrupar los resultados con el de otro estudio (VMAC 2002) porque no utilizaron la misma escala.Este último estudio si mostró mejoría de la disnea en quienes recibieron nitroglicerina.
4. Poblaciones diferentes ya que para la pregunta los pacientes de interés tenían edema pulmonar y no solo falla cardiaca como los del estudio. Además las comparaciones son diferentes: furosemida/morfina vs nitroglicerina /N_acetil-cisteína.
5. Las diferencias en el socre con el que miden la disena no fueron significativas estadisticamente entre los grupos.
6. Solo 1 estudio. A pesar de estar en un meta-análisis no fue posible agruparlo. No hay evidencia adicional.
7. No explicaciones o información adicional.

Serelaxin

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;381(9860):29-39.

EVALUACIÓN DE CALIDAD						RESUMEN DE DATOS							
No. de estudios	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión (IC 95%)	Sesgo de Publicación	No. de pacientes Intervención (nitroglicerina) Control		Efecto en RR-OR-HR (IC95%)	Riesgo absoluto			CALIDAD	IMPORTANCIA
									Riesgo control	Diferencia riesgo (IC 95%)			
Desenlace 1: mortalidad antes de 30 días (resultado crítico. Evaluado a partir de registros de defunción[1])													
1161 (1 estudio[1]) 180 días		No serio	No serio	No serio	No serio	No detectado	12/581 (2.1%)	19/580 (3,3%)	RR 0.63 (0.30-1.29)	33 muertes antes de 30 d x 1000	12 x 1000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Desenlace 2: disnea (evaluado con la escala visual análoga -EVA-)													
1161 (1 estudio[1]) 180 días		no serio	no serio	no serio	serio[2]	No detectado	581	580	-	21 en EVA	3.4 (0.6-7.4)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [2]. Debido a imprecisión	CRÍTICO

1. Este estudio no se incluye para hacer la recomendación porque el medicamento aun no ha sido aprobado por la FDA ni el INVIMA. Continúa en fase experimental.
2. El cambio fue medido a las 6 y 12 horas y 1,2, 5 y 14 días después. El mayor cambio estadísticamente significativo fue al día 14.

9. Vasopresores en falla cardíaca aguda. Dopamina vs Norepinefrina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda, la utilización de vasopresores como dopamina comparado con norepinefrina disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779-89.

EVALUACIÓN DE CALIDAD						RESUMEN DE DATOS						
No. de estudios	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión (IC 95%)	Sesgo de Publicación	No. de pacientes		Efecto en RR-OR-HR (IC95%)	Riesgo absoluto		CALIDAD	IMPORTANCIA
						Intervención	Control		Riesgo control	Diferencia riesgo (IC 95%)		
Desenlace 1: Mortalidad												
1	Bajo	NO	NO	SI	NO	3612		RR 1.08 (95% IC 0.84 to 1.38)	(0.29 95% IC 0.09-0.92; p=0.036)		⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Desenlace 2: días de hospitalización												
2	Bajo	NO	NO	SI	NO	3612		menos 0,80 (IC 95% -2.71 to 1.12)			⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE, NO CRÍTICO

1. Se baja calificación por imprecisión, dado que el efecto no fue significativo para el desenlace
2. Se baja calificación por imprecisión, dado que el efecto no fue significativo para el desenlace

10. Inotrópicos en falla cardiaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad intrahospitalaria y mejora la calidad de vida a seis meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: Hospitalario
Bibliografía: Metanálisis propio del Grupo Desarrollador de la Guía

Levosimendan vs placebo

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Levosimendan	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto		
Mortalidad por todas las causas												
9	Ensayos clinicos	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	sesgo publicación[3]	167/1128 (14.8%)	109/704 (15.5%)	OR 0.82 (0.62 a 1.09)	15 menos por 1000 (desde 32 menos a 7 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO

1. Varios estudios sin ocultamiento de la asignación, sin intención de tratar y sin cegamiento.
2. Resultados contradicatorios entre los estudios de mejor calidad metodológica.
3. Alto riesgo de sesgo de publicación, los resultados del estudio CASINO no ha sido publicados por completo.

Levosimendan vs dobutamina

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Levosimendan	Dobutamina	Relativo (IC95%)	Absoluto		
Mortalidad por todas las causas												
10	Ensayos clinicos	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	sesgo publicación[3]	232/1084 (21.4%)	279/1008 (27.6%)	OR 0.77 (0.63 a 0.94)	19 menos por 1000 (desde 5 menos a 31 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO
Días de estancia hospitalaria												
1	Ensayo clinico	Serio[4]	No serio	Serio[5]	no serio		20 (3±1 días)	20 (5±1 días)		Diferencia medias -2 (-2.62 a -1.38)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO

1. Varios estudios sin ocultamiento de la asignación, sin intención de tratar y sin cegamiento.
2. Resultados contradicatorios entre los estudios de mejor calidad metodológica.
3. Alto riesgo de sesgo de publicación, los resultados del estudio CASINO no ha sido publicados por completo.
4. Estudio abierto.
5. El estudio fue diseñado para evaluar solo pacientes tratados crónicamente con carvedilol

Dobutamina vs placebo

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Dobutamina	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto		
Mortalidad por todas las causas												
5	Ensayos clinicos	serio[1]	serio[2]	no serio	no serio	sesgo publicación[3]	49/194 (25.2%)	32/212 (15%)	OR 1.85 (1.09 a 3.15)	64 más por 1000 (desde 7 más a 146 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO

1. Varios estudios sin ocultamiento de la asignación, sin intención de tratar y sin cegamiento.
2. Resultados contradicatorios entre los estudios de mejor calidad metodológica.
3. Alto riesgo de sesgo de publicación, los resultados del estudio CASINO no ha sido publicados por completo.

Milrinone vs placebo

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Milrinone	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto		
Mortalidad por todas las causas												
2	Ensayos clinicos	serio	No serio	no serio	serio[1]	no serio	49/474 (10.3%)	41/463 (8.8%)	RR 1.17 (0.79 a 1.73)	15 más por 1000 (desde 19 menos a 65 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICO
Días de estancia hospitalaria												
1	Ensayo clinico	No serio	No serio	serio[2]	No serio	no serio	477 (7±6.2 días)	472 (7±6.6 días)		Diferencia medias 0 (-0.81 a 0.81)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICO

1. El intervalo de confianza no indica un efecto clinico claro.
2. Los pacientes de este estudio no tenian indicación de inotropicos

Milrinone vs dobutamina

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras consideraciones	Milrinone	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto		
Días de estancia hospitalaria												
1	Ensayo clinico	Serio[1]	No serio	serio[2]	Serio[3]	no serio	19 (50±46 días)	17 (63±45 días)		Diferencia medias -13 (-42.8 a 16.8)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRITICO

1. Estudio abierto
2. Pacientes hospitalizados en espera para trasplante cardiaco
3. Intervalo de confianza muy amplio, impreciso

11. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca en tratamiento ambulatorio con betabloqueadores que presentan descompensación aguda, la continuación del betabloqueador comparada con su suspensión, disminuye la disnea, la estancia hospitalaria, la tasa de rehospitalización y la mortalidad a 90 días?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2007;153(6):1021-8.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estuidios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Suspender betabloqueador	Continuar betabloqueador	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad a 3 meses												
1	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	serious[2]	none	6/78 (7.7%)	6/69 (8.7%)	RR 0.88 (0.3 to 2.62)	10 fewer per 1000 (from 61 fewer to 141 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Rehospitalización por falla cardiaca a 3 meses												
1	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	no serious	none	24/78 (30.8%)	15/69 (21.7%)	RR 1.42 (0.81 to 2.47)	91 more per 1000 (from 41 fewer to 320 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Mejoría de la disnea y sentirse bien a 8 días (evaluado por el médico)												
1	randomised trials	serious[3]	no serious	no serious	no serious	none	74/78 (94.9%)	66/69 (95.7%)	RR 0.99 (0.92 to 1.07)	10 fewer per 1000 (from 77 fewer to 67 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Mejoria de la disnea y sensación de bienestar a 8 días (autoreportada)												
1	randomised trials	serious[3]	no serious	no serious	no serious	none	74/78 (94.9%)	65/69 (94.2%)	RR 1.01 (0.93 to 1.09)	9 more per 1000 (from 66 fewer to 85 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Estancia hospitalaria (días)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	no serious	none	10.4 días (SD 9.7)	11.5 días (SD 8.3)		MD 1.10 menos (menos 4.01 a más 1.81)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

1. Es un estudio diseñado para demostrar no inferioridad para el desenlace disnea y estado general; además la tasa de pérdidas fue cercana al 13%.
2. Los intervalos de confianza del estimado puntual son muy amplios.
3. Se utilizó una escala no validada para medir el desenlace.

12. Catéter Swan Ganz

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz) comparado con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria a 6 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. JAMA. 2005;294(13):1625-33.

EVALUACIÓN DE CALIDAD						RESUMEN DE DATOS						
No. de estudios	Limitaciones	Inconsistencia	Comparaciones Indirectas	Imprecisión (IC 95%)	Sesgo de Publicación	No. de pacientes		Efecto en RR-OR-HR (IC95%)	Riesgo absoluto		CALIDAD	IMPORTANCIA
						Intervención	Control		Riesgo control	Diferencia riesgo (IC 95%)		
Desenlace 1: Número de días vivo en 6 meses del alta												
1	alto 1-	NA	no	0.82-1.21; (p=0.99)	no	215	218	RR 1.00 (95% IC 0.82-1.21)			⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Desenlace 2: ejercicio, calidad de vida												
2	alto 2-	NA	no	no	no	215	218	No reportado por pérdidas de seguimiento			⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

1. Se baja 1 nivel por limitaciones: riesgo de sesgos debido a falta de cegamiento lo que conllevó heterogeneidad en tratamiento médico. Pérdidas de seguimiento

2- Se baja un nivel por limitaciones: riesgo de sesgos por pérdida de seguimiento, el no cegamiento pudo generar errores en la medición

Falla Cardíaca Crónica Estadio B

14. Betabloqueadores

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de betabloqueadores comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardiaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardiaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myo- cardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001;357:1385–1390.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Beta bloqueadores	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad todas las causas (seguimiento: mean 1.3 years)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [1]	no es serio	none	116/975 (11.9%)	151/984 (15.3%)	HR 0.77 (0.60 a 0.98)	33 menos por 1000 (de 3 menos a 58 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Mortalidad cardiovascular (seguimiento: mean 1.3 years)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [1]	no es serio	none	104/975 (10.7%)	139/984 (14.1%)	HR 0.75 (0.58 a 0.96)	33 menos por 1000 (de 5 menos a 57 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Hospitalización por falla cardiaca (seguimiento: mean 1.3)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [1]	no es serio	none	118/975 (12.1%)	138/984 (14.0%)	HR 0.86 (0.67 a 1.09)	18 menos por 1000 (de 12 más a 44 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE

MD–Diferencia de medias, RR–riesgo relativo
1. Solo incluye pacientes con falla cardiaca B postinfarto, no se analizan todos los desenlaces planteados en la pregunta

15. Cardiodesfibrilador en cardiopatía de etiología isquémica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografia: Theuns D, Smith T, Hunink M, Bardy G, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace (2010) 12, 1564–1570.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Implantable defibrillator	FE < 35% post MI	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad ICC isquemica (follow up: range 27-45 months)												
3	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	240/1268 (18.9%)	297/1044 (28.4%) 20%	RR 0.67 (0.51 to 0.88)	94 fewer per 1000 (from 34 fewer to 139 fewer) 66 fewer per 1000 (from 24 fewer to 98 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Mortalidad ICC cualquier causa (follow up: range 27-66 months)												
7	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	350/1996 (17.5%)	446/1773 (25.2%) 20%	RR 0.73 (0.64 to 0.82)	68 fewer per 1000 (from 45 fewer to 91 fewer) 54 fewer per 1000 (from 36 fewer to 72 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk.

Falla Cardíaca Crónica Estadio C

16. Medidas no farmacológicas. Restricción de líquidos y sal

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la utilización de medidas no farmacológicas: restricción de líquidos, restricción de sal comparada con no utilizarlos, mejoran el estado funcional, tasa de rehospitalización y disminuye los síntomas congestivos a corto plazo (30 días)?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Philipson H, Ekman I, Forslund HB, Swedberg K, Schaufelberger M. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2013;15(11):1304-10.

EVALUACIÓN DE CALIDAD						RESUMEN DE DATOS						
No. de estudios	Limitaciones	Inconsistencia	Comparaciones Indirectas	Imprecisión (IC 95%)	Sesgo de Publicación	No. de pacientes		Efecto en RR-OR-HR (IC95%)	Riesgo absoluto		CALIDAD	IMPORTANCIA
						I	Control		Riesgo control	Diferencia riesgo (IC 95%)		
Desenlace 1: NYHA HOSP												
2	ALTO	no	NO	NO	NA	49	48	(51% vs. 16%; P, 0,001)			⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Desenlace 2: EA												
2	ALTO	no	NO	NO							⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE-NO CRÍTICO

Riesgo de sesgos: falta de cegamiento a todo nivel. Desenlaces con mediciones “difíciles”

17. Péptido natriurético cerebral para optimizar el tratamiento

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, el tratamiento con base en los niveles de péptido natriurético cerebral comparado con la evolución clínica y las dosis objetivo de medicamentos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a 6 a 12 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. PLoS One. 2013;8(3):e58287.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Terapia basada en peptidos natriuréticos	Terapia guiada por síntomas	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad todas las causas, terapia guiada por BNP (follow up: range 3-36 months; assessed with: OR)												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.81 (0.52 to 1.28)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Mortalidad todas las causas, terapia guiada por BNP o NT prp BNP (follow up: range 3-36 months)												
12	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.738 (0.596 to 0.91)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Mortalidad todas las causas, terapia guiada por NT pro BNP (follow up: range 3-36 months)												
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.74 (0.6 to 0.91)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

Hospitalizacion por falla cardiaca, trapia guiada por BNP o NT pro BNP (follow up: range 03-36 months; assessed with: OR)												
9	randomi-sed trials	not se-rious	serious [4]	not se-rious	not se-rious	none	0/0	0/0 0/0	OR 0.554 (0.399 to 0.769)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
Hospitalización por falla cardiaca, terapia guiada por BNP (follow up: mean 1 years)												
3	randomi-sed trials	not se-rious	serious [2]	not se-rious	serious [1]	none	0/0	0/0 0/0	OR 0.6 (0.3 to 1.19)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICA
Hospitalización por falla cardiaca, terapia guiada por NT pro BNP (follow up: range 3-36 months)												
5	randomi-sed trials	not se-rious	serious [3]	not se-rious	not se-rious	none	0/0	0/0 0/0	OR 0.53 (0.35 to 0.81)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Intervalo de confianza impreciso
2. Heterogeneidad I2 del 68%
3. Heterogeneidad I2 del 62%
4. Heterogeneidad I2 58%

Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada

18. Betabloqueadores en falla cardíaca crónica: metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparado con placebo o entre ellos disminuye la tasa de hospitalización, la mortalidad y la tasa de rehospitalización; y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses de tratamiento?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Beta bloqueadores comparado con Placebo para Falla cardiaca B, FE < 35%
Bibliografía: Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013;346:f55.
Philippe Lechat, Milton Packer, Stephan Chalon, Michel Cucherat, Tarek Arab and Jean-Pierre Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trials Clinical Effects of b-Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539. Circulation. 1998; 98:1184-1191

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Beta bloqueadores	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad total (follow up: range 3-58 months; assessed with: n)												
21	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1732/11911 (14.5%)	2138/11211 (19.1%)	RR 0.71 (0.64 to 0.8)	55 fewer per 1000 (from 38 fewer to 69 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								20%		58 fewer per 1000 (from 40 fewer to 72 fewer)		
Mortalidad CV (follow up: range 3-58 months)												
13	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/0	0/0	RR 0.76 (0.7 to 0.84)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		

Muerte subita (follow up: range 3-58 months)												
12	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	not se-rious	not se-rious	none	0/0	0/0 0%	RR 0.73 (0.61 to 0.88)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Cambio LVEF (follow up: range 3-58 months)												
10	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	not se-rious	not se-rious	none	0/0	0/0 0%	% 4.2 (3.1 to 4.9)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Mejoria clase funcional (follow up: range 03-18 months)												
61	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	not se-rious	not se-rious	none	412/1965 (21.0%)	265/1285 (20.6%) 0%	RR 1.32 (1.1 to 1.74)	66 more per 1000 (from 21 more to 153 more) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Hospitalizacion por FC (follow up: range 03-18 months)												
18	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	not se-rious	not se-rious	none	166/1718 (9.7%)	223/1305 (17.1%) 0% 00%	RR 0.59 (0.48 to 0.74)	70 fewer per 1000 (from 44 fewer to 89 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 82 fewer per 1000 (from 52 fewer to 104 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk

Betabloqueadores comparados entre ellos

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Bisoprolol compared to Carvedilol for Falla Cardiaca
Bibliografía: Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013;346:f55.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Bisoprolol	Carvedilol	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad total (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 1.15 (0.79 to 1.69)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Mortalidad CV (follow up: range 6-58 months)												
13	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	serious [2]	none	0/0	0/0 0%	OR 1.42 (0.46 to 4.85)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Discontinuación (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 1.15 (0.83 to 1.54)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Metanalisis en red con comparaciones indirectas
2. IC amplios

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Bisoprolol compared to Metoprolol for Falla cardiaca
Bibliografía: Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013;346:f55.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	Bisoprolol	Metoprolol	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad total (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.93 (0.61 to 1.39)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Mortalidad CV (follow up: range 6-58 months)												
13	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.84 (0.2 to 3.06)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Discontinuación (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 1.12 (0.77 to 1.56)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Metanalisis en red con comparaciones indirectas

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Bisoprolol compared to Nebivolol for Falla cardiaca
Bibliografía: Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013;346:f55.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Bisoprolol	Nebivolol	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad total (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious [1]	none	0/0	0/0 0%	OR 0.76 (0.44 to 1.23)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Mortalidad CV (follow up: range 6-58 months)												
13	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.83 (0.21 to 3.1)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Discontinuación (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.91 (0.61 to 1.41)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Metanalisis en red con comparaciones indirectas

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Carvedilol compared to Metoprolol for Falla cardiaca
Bibliografía: Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013;346:f55

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Carvedilol	Metoprolol	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad total (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.8 (0.59 to 1.08)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Mortalidad CV (follow up: range 6-58 months)												
13	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.59 (0.2 to 1.31)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Discontinuación (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0 0%	OR 0.99 (0.75 to 1.23)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Metanalisis en red con comparaciones indirectas

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Carvedilol compared to Nebivolol for Falla cardiaca
Bibliografía: Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013;346:f55.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Carvedilol	Nebivolol	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad total (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0	OR 0.66 (0.39 to 1.02)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
Mortalidad CV (follow up: range 6-58 months)												
13	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0	OR 0.58 (0.16 to 3.7)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
discontinuación (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0	OR 0.79 (0.56 to 1.2)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Metanalisis en red con comparaciones indirectas

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Metoprolol compared to Nebivolol for Falla cardiaca
Bibliografía: Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ. 2013;346:f55.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	Metoprolol	Nebivolol	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Motalidad total (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0	OR 0.82 (0.49 to 1.32)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
Mortalidad CV (follow up: range 6-58 months)												
13	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0	OR 0.98 (0.25 to 4.06)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
Discontinuacion (follow up: range 6-58 months)												
21	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	not serious	none	0/0	0/0	OR 0.8 (0.57 to 1.28)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Metanalisis en red con comparaciones indirectas

19. Inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina comparado con placebo o con bloqueadores del receptor de angiotensina o combinados con éste último disminuye la mortalidad, la tasa de reinfarto, y de rehospitalizaciones y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: BRA compared to Placebo for Falla cardiaca > 18 años
Bibliografía: Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18; 4:CD003040.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsis-tencia	Indirect-ness	Impresi-ción	Otras Considera-ciones	BRA	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad si FE < 40% (follow up: range 3-33 months)												
9	randomi-sed trials	not se-rious [1]	not serious	not serious	not serious	none	300/2838 (10.6%)	319/1805 (17.7%)	RR 0.87 (0.76 to 1)	23 fewer per 1000 (from 0 fewer to 42 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								20%		26 fewer per 1000 (from 0 fewer to 48 fewer)		
Mortalidad CV si FE < 40% (follow up: range 3-33 months)												
4	randomi-sed trials	not se-rious [2]	not serious	not serious	not serious	none	234/1968 (11.9%)	257/1414 (18.2%)	RR 0.88 (0.75 to 1.03)	22 fewer per 1000 (from 5 more to 45 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								20%		24 fewer per 1000 (from 6 more to 50 fewer)		

Infarto si FE < 40% (follow up: range 3-33 months)												
2	randomi-sed trials	not se-rious [2]	not serious	not serious	not serious	none	80/1192 (6.7%)	53/1106 (4.8%)	RR 1.44 (1.03 to 2.01)	21 more per 1000 (from 1 more to 48 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								00%		440 more per 1000 (from 30 more to 1010 more)		
Hospitalizaciones totales < 40% (follow up: range 3-33 months)												
2	randomi-sed trials	not se-rious [2]	not serious	not serious	not serious	none	633/1192 (53.1%)	660/1106 (59.7%)	RR 0.94 (0.88 to 1.01)	36 fewer per 1000 (from 6 more to 72 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								60%		36 fewer per 1000 (from 6 more to 72 fewer)		
Hosp por FC si FE < 40% (follow up: range 3-33 months)												
3	randomi-sed trials	not se-rious [2]	not serious	not serious	not serious	none	230/1340 (17.2%)	314/1250 (25.1%)	RR 0.71 (0.61 to 0.82)	73 fewer per 1000 (from 45 fewer to 98 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								30%		87 fewer per 1000 (from 54 fewer to 117 fewer)		
WDAE si FE < 40% (follow up: range 3-33 months)												
6	randomi-sed trials	not se-rious [2]	not serious	not serious	not serious	none	296/2229 (13.3%)	225/1537 (14.6%)	RR 1.14 (0.97 to 1.3)	20 more per 1000 (from 4 fewer to 44 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
								20%		28 more per 1000 (from 6 fewer to 60 more)		

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Patient selection bias: “Exclusion criteria included previous intolerance to an angiotensin-receptor blocker;...” Funding source is manufacturer of irbesartan and candesartan
2. Funding source is manufacturer of BRA

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: BRA compared to iECAs for Falla cardiaca
Bibliografía: Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18; 4:CD003040.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	BRA	iECAs	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad total (follow up: range 3-18 months)												
8	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	331/2889 (11.5%)	295/2312 (12.8%)	RR 1.05 (0.91 to 1.22)	6 more per 1000 (from 11 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								15%		8 more per 1000 (from 13 fewer to 33 more)		
Mortalidad CV (follow up: range 3-18 months)												
4	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	247/2078 (11.9%)	227/2053 (11.1%)	RR 1.08 (0.91 to 1.28)	9 more per 1000 (from 10 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								15%		12 more per 1000 (from 13 fewer to 42 more)		
Infarto (follow up: median 12 months)												
2	randomised trials	not serious [2]	not serious	not serious	not serious	none	32/1930 (1.7%)	32/1944 (1.6%)	RR 1 (0.62 to 1.63)	0 fewer per 1000 (from 6 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								5%		0 fewer per 1000 (from 19 fewer to 31 more)		

Hospitalizaciones totales (follow up: mean 12 months)												
3	randomised trials	not serious [2]	not serious	not serious	not serious	none	824/2257 (36.5%) 0% 50%	772/2053 (37.6%)	RR 1 (0.92 to 1.08)	0 fewer per 1000 (from 30 fewer to 30 more) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 40 fewer to 40 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Hospitalizaciones por FC (follow up: median 12 months)												
3	randomised trials	not serious [2]	not serious	not serious	not serious	none	333/2257 (14.8%) 0% 20%	321/2053 (15.6%)	RR 0.96 (0.83 to 1.11)	6 fewer per 1000 (from 17 more to 27 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 8 fewer per 1000 (from 22 more to 34 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
WDAE (follow up: median 12 months)												
6	randomised trials	not serious [2]	not serious	not serious	not serious	none	164/1856 (8.8%) 10%	246/1655 (14.9%)	RR 0.63 (0.52 to 0.76)	55 fewer per 1000 (from 36 fewer to 71 fewer) 37 fewer per 1000 (from 24 fewer to 48 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Patient selection bias: One of exclusion criteria was intolerance of ACEI or ARBs Funding source ismanufacturer of BRA
2. Funding source ismanufacturer of BRA

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: BRA + iECA compared to iECA solo for Falla cardiaca
Bibliografía: Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18; 4:CD003040.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	BRA + iECA	iECA solo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad total (follow up: range 4-36 months)												
7	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	903/4265 (21.2%)	901/3995 (22.6%)	RR 0.98 (0.9 to 1.06)	5 fewer per 1000 (from 14 more to 23 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								25%		5 fewer per 1000 (from 15 more to 25 fewer)		
mortalidad CV (follow up: range 24-36 months)												
2	randomised trials	not serious [2]	not serious	not serious	not serious	none	564/3787 (14.9%)	605/3771 (16.0%)	RR 0.93 (0.84 to 1.03)	11 fewer per 1000 (from 5 more to 26 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								15%		10 fewer per 1000 (from 5 more to 24 fewer)		

Infarto (follow up: median 36 months)												
1	randomised trials	not serious [2]	not serious	not serious	not serious	none	44/1276 (3.4%)	69/1272 (5.4%)	RR 0.64 (0.44 to 0.92)	20 fewer per 1000 (from 4 fewer to 30 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								10%		36 fewer per 1000 (from 8 fewer to 56 fewer)		
Hospitalizaciones totales (follow up: range 36-48 months)												
2	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	932/1608 (58.0%)	882/1381 (63.9%)	RR 0.99 (0.94 to 1.05)	6 fewer per 1000 (from 32 more to 38 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								60%		6 fewer per 1000 (from 30 more to 36 fewer)		
Hosp por FC (follow up: range 4-48 months)												
4	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	688/4176 (16.5%)	819/3932 (20.8%)	RR 0.81 (0.74 to 0.89)	40 fewer per 1000 (from 23 fewer to 54 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								20%		38 fewer per 1000 (from 22 fewer to 52 fewer)		

WDAE (follow up: range 4-48 months)												
4	randomi-sed trials	not se-rious [2]	not se-rious	not se-rious	not se-rious	none	564/3862 (14.6%)	419/3841 (10.9%)	RR 1.34 (1.19 to 1.51)	37 more per 1000 (from 21 more to 56 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
								10%		34 more per 1000 (from 19 more to 51 more)		

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Missing outcome data, i.e. total hospitalisations. Funding source is manufacturer of BRA.
2. Funding source is manufacturer of BRA.

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: IECAs compared to Placebo in Falla cardiaca C mayores de 18 años
Bibliografía: Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet 2000; 355(9215): 1575–81.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	iECAs	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad general 12 m (follow up: median 12 months)												
4	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious [1]	not serious	none	724/6391 (11.3%)	828/6372 (13.0%) 0%	OR 0.85 (0.76 to 0.94)	17 fewer per 1000 (from 7 fewer to 28 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
Mortalidad general 24 meses (follow up: median 24 months)												
4	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious [1]	not serious	none	1038/6391 (16.2%)	1248/6372 (19.6%) 0%	OR 0.79 (0.72 to 0.86)	34 fewer per 1000 (from 23 fewer to 47 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
Reinfarto (follow up: range 15-42 months)												
4	randomised trials	serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	571/6391 (8.9%)	703/6372 (11.0%) 0%	OR 0.79 (0.7 to 0.89)	21 fewer per 1000 (from 11 fewer to 30 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA

Rehospitalizaciones (follow up: range 15-42 months)												
4	randomi-sed trials	serious [1]	not se-rious	not se-rious [1]	not se-rious	none	876/6391 (13.7%)	1202/6372 (18.9%) 0%	OR 0.67 (0.61 to 0.74)	54 fewer per 1000 (from 42 fewer to 64 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Hipotension (follow up: range 15-44 months)												
4	randomi-sed trials	serious [1]	not se-rious	not se-rious [1]	not se-rious	none	791/5387 (14.7%)	466/5390 (8.6%) 0%	OR 1.85 (1.65 to 2.1)	63 more per 1000 (from 49 more to 79 more) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Falla renal (follow up: range 15-44 months)												
4	randomi-sed trials	serious [1]	not se-rious [1]	not se-rious	not se-rious	none	281/5387 (5.2%)	194/5390 (3.6%) 0%	OR 1.49 (1.23 to 1.79)	17 more per 1000 (from 8 more to 27 more) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Difieren en etiologia de la falla, criterios de inclusión, fármaco utilizado y titulación. manejo concomitante

20. Diuréticos de asa en falla cardiaca crónica

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la administración de diuréticos de asa comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Diuréticos comparado con Placebo para Falla cardiaca (Diureticos cochrane)
Bibliografía: Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82(2):149-58.

Evaluación de la calidad							No. de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Diuréticos	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad (seguimiento: range 4-52 weeks)												
3	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	serio [2]	serio [3]	none	3/101 (3.0%)	12/101 (11.9%)	OR 0.24 (0.07 a 0.83)	87 menos por 1000 (de 18 menos a 109 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Empeoramiento de la falla cardiaca (seguimiento: range 4-52 weeks)												
2	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	serio [2]	serio [3]	none	0/81 (0.0%)	13/88 (14.8%)	OR 0.07 (0.01 a 0.52)	136 menos por 1000 (de 65 menos a 146 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

MD–Diferencia de Medias, RR–riesgo relativo
1. No clara asignación de pacientes, ni como fue el ciego, desenlaces no ciegos, seguimiento insuficiente para desenlaces duros
2. No todos diureticos de asa
3. Tamaño muestral insuficiente

Pregunta: Diuréticos compared to Placebo for Heart failure
Bibliografía: Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82(2):149-58.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	Diuréticos	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad (follow up: range 4-12 weeks)												
3	randomised trials	not serious	not serious [1]	not serious	serious [2]	publication bias strongly suspected [1]	3/111 (2.7%)	12/110 (10.9%) 10%	OR 0.25 (0.07 to 0.84)	79 fewer per 1000 (from 16 fewer to 101 fewer) 73 fewer per 1000 (from 15 fewer to 92 fewer)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Empeoramiento de la falla cardiaca al suspender diuréticos (follow up: range 4-12 weeks)												
4	randomised trials	not serious	serious [3]	not serious	serious [2]	publication bias strongly suspected [1]	10/225 (4.4%)	34/223 (15.2%) 15%	OR 0.31 (0.15 to 0.62)	100 fewer per 1000 (from 52 fewer to 126 fewer) 98 fewer per 1000 (from 51 fewer to 124 fewer)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Capacidad de ejercicio (follow up: range 4-12 weeks; assessed with: minutos)												
5	randomised trials	not serious	not serious	serious [4]	not serious [1]	publication bias strongly suspected [1]	115	113	-	mean 0.37 higher (0.1 higher to 0.64 higher)	⊕⊕○○ BAJA	

MD – mean difference, RR – relative risk
1. No explanation was provided
2. Intervalos de confianza amplio
3. Heterogeneidad
4. No contra placebo sino contra otro tratamiento: captopril, digoxina o ibopamina

21. Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección reducida la utilización de medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Should Antialdosterónicos vs Placebo be used for Insuficiencia Cardiaca?
Escenario: Atención de pacientes en cualquier nivel de complejidad
Bibliografía: Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. Eur Heart J. 2009;30(4):469-77.
Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011 Jan 6; 364(1):11–21.

EVALUACIÓN DE CALIDAD							No. de Pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Incosistencia	Comparacion indirecta	Impresición	Otras consideraciones	Antialdosterónicos	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Mortalidad por Cualquier Causa (Mediana de seguimiento: 6 meses; evaluado con: Número de Eventos)												
18	Ensayos clínicos controlados	No[1]	No i seria	No	No seria[2]	Ninguna	975/6929 (14.1%)	1207/6573 (18.4%)	RR 0.80 (0.75 to 0.86)	37 menos por cada 1000 (desde 26 menos hasta 46 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Hospitalización por Cualquier Causa (Mediana de seguimiento: 6 meses; evaluado con: Número de Eventos)												
6	Ensayos clínicos controlados	No1	No seria	No	No seria	Ninguna	1759/6358 (27.7%)	1814/6107 (29.7%)	RR 0.90 (0.85 to 0.95)	30 menos por cada 1000 (desde 15 menos hasta 45 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Hipercalemia (Mediana de seguimiento: 6 meses; evaluado con: Número de Eventos)												
18	Ensayos clínicos controlados	No1	No seria	No	No seria	Ninguna	420/6774 (6.2%)	198/6316 (3.1%)	RR 1.96 (1.47 to 2.61)	30 más por cada 1000 (desde 15 más hasta 50 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Insuficiencia Renal (Mediana de seguimiento: 6 meses; evaluado con: Número de Eventos)												
11	Ensayos clínicos controlados	No	Muy seria[3]	No	Muy seria[4]	Ninguna 120/2319 (5.2%)		52/2023 (2.6%)	RR 2.12 (0.79 to 5.67)	29 más por cada 1000 (desde 5 más hasta 120 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA

Ginecomastia (Mediana de seguimiento: 6 meses; evaluado con: Número de Eventos)												
16	Ensayos clínicos controla-dos	No	Muy seria[5]	No	Muy seria[4]	Ninguna	98/6751 (1.5%)	40/6291 (0.64%)	RR 2.24 (0.83 to 6.03)	8 más por cada 1000 (desde 1 más hasta 32 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA

1. Se realizó valoración por escala de JADAD, aunque se muestra el puntaje de cada estudio, se encuentra que la mayor parte tuvieron un puntaje de 3 o menos.
2. Se encontró una reducción del riesgo relativo de un 20% con un intervalo de confianza muy preciso
3. Se encontró un I2 del 77%. Además se encuentra un reporte selectivo de esta variable por los ensayos clínicos.
4. El número de eventos no superó los 300, además el estimador incluyó el valor nulo y un valor estimado de riesgo de más del 25%.
5. Se encuentra una alta heterogeneidad con I2 de 72% y los estimadores varían a lo largo de ambos lados de l valor nulo.

22. Betametildigoxina o digoxina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de betametildigoxina o digoxina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses, sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad?

Bibliografía: Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD002901.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	Digitálicos	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad (follow-up 1.5 a 6 months; assessed with: Número de Eventos)												
8	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious	none	1197/3883 (30.8%)	1211/3883 (31.2%)	OR 0.98 (0.89 to 1.09)	4 fewer per 1000 (from 24 fewer to 19 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Hospitalización (follow-up 1.5 a 6 months; assessed with: Número de Eventos)												
4	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious	none	918/3620 (25.4%)	1206/3642 (33.1%)	OR 0.68 (0.61 to 0.75)	79 fewer per 1000 (from 60 fewer to 99 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

23. Trimetazidina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de trimetazidina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 a 24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Should Trimetazidina be used for Falla Cardiaca?
Escenario: Todos los niveles de atención
Bibliografía: Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? PLoS One. 2014;9(5):e94660.
Winter JL, Castro PF, Quintana JC, Altamirano R, Enriquez A, Verdejo HE, et al. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study. J Card Fail. 2014;20(3):149-54

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Trimetazidina	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad (follow-up 3 a 24 months; assessed with: Número de eventos)												
4	randomised trials	serious[1]	serious[2]	serious[3]	serious[4]	reporting bias[5]	14/189 (7.4%)	43/190 (22.6%)	RR 0.59 (0.16 to 2.14)	93 fewer per 1000 (from 190 fewer to 258 more)	⊕○○○ MUYBAJA	CRITICA
Hospitalización por cualquier causa (follow-up 3 a 24 months; assessed with: Número de eventos)												
5	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	reporting bias[5]	10/100 (10%)	19/106 (17.9%)	RR 0.55 (0.28 to 1.09)	81 fewer per 1000 (from 129 fewer to 16 more)	⊕○○○ MUYBAJA	CRITICA
Clase funcional NYHA (follow-up 3 a 24 months; measured with: NYHA; Better indicated by lower values)												
9	randomised trials	serious[1]	serious[6]	serious[3]	serious[4]	reporting bias[5]	264	245	-	MD 0.49 lower (0.75 to 0.24 lower)	⊕○○○ MUYBAJA	IMPORTANTE

Capacidad de Ejercicio (follow-up 3 a 24 months; measured with: Distancia caminada en 6 minutos; Better indicated by lower values)												
7	randomi-sed trials	serious[1]	serious[2]	serious[3]	serious[4]	reporting bias[5]	219	178	-	MD 13.66 higher (33.12 lower to 60.44 higher)	⊕○○○ MUYBAJA	IMPORTANTE

1. Los estudios incluidos en este desenlace tienen un moderado o alto riesgo de sesgos.
2. La dirección del efecto varía entre los estudios sin sobreposición de intervalos de confianza y se presenta un I2 del 60%
3. El seguimiento de la población es muy variable y no responde la pregunta que está formulada para seguimiento de 12 a 24 meses.
4. Se presentó un muy bajo número de eventos en ambos grupos, y el criterio de información (OIS) calculado es mayor al presentado.
5. No se ofrece información respecto al sesgo de publicación y la búsqueda no incluyó las fuentes no electrónicas de la literatura.
6. La dirección del efecto varía entre los estudios sin sobreposición de intervalos de confianza y se presenta un I2 del 87%

24. Ivabradina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores o con frecuencia cardiaca mayor de 70 latidos por minuto luego de manejo medico optimo la utilización de ivabradina comparado con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la admisión hospitalaria por infarto de miocardio a 12-24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Ibravadina comparado con placebo para falla cardíaca
Bibliografía: Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ibravadina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: median 22,9 months; evaluado con : Número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguna	503/3241 (15.5%)	552/3264 (16.9%)	HR 0.90 (0.80 a 1.02)	16 menos por 1000 (de 3 más a 31 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Hospitalización por cualquier causa (seguimiento: median 22,9 months; evaluado con : Número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguna	1231/3241 (38.0%)	1356/3264 (41.5%)	HR 0.89 (0.82 a 0.96)	36 menos por 1000 (de 13 menos a 59 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Hospitalización por empeoramiento de falla cardíaca (seguimiento: median 22,9 months; evaluado con : Número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguna	514/3241 (15.9%)	672/3264 (20.6%)	HR 0.74 (0.66 a 0.83)	49 menos por 1000 (de 32 menos a 65 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Rehospitalización por falla cardíaca (a partir de la segunda en el seguimiento) (evaluado con : Número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguna	189/3241 (5.8%)	283/3264 (8.7%)	HR 0.66 (0.55 a 0.79)	29 menos por 1000 (de 18 menos a 38 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

MD–Diferencia de medias, RR–riesgo relativo

25. Dinitrato de isosorbide-hidralazina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la administración de dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 6 a 12 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Should Hidralazina - Isosorbide vs Placebo be used for Falla cardiaca?
Bibliografía: Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351(20):2049-57.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		Quality	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Hidralazina - Isosorbide	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad - A-HeFT (follow-up median 10 months; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	no serious	none[1]	32/518 (6.2%)	54/532 (10.2%)	RR 0.60 (0.4 to 0.93)	41 fewer per 1000 (from 7 fewer to 61 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Primera Hospitalización - A-HeFT (follow-up mean 10 months; assessed with: Número de Eventos)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	no serious	none[1]	85/518 (16.4%)	130/532 (24.4%)	RR 0.68 (0.53 to 0.86)	78 fewer per 1000 (from 34 fewer to 115 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Calidad de Vida - A-HeFT (follow-up mean 10 months; measured with: Escala de calidad de vida de Minnesota; range of scores: 0-105; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	serious[2]	none	518	531	-	MD 2.9 higher (0.37 to 5.43 higher)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE

1. El estudio fue patrocinado por la casa farmacéutica
2. La intervención esta por debajo del MID

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Should Hidralazina - Isosorbide vs Placebo be used for Falla cardiaca?
Bibliografía: Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986;314(24):1547-52.
Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351(20):2049-57.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	Hidralazina - Isosorbide	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad - A-HeFT (follow-up median 10 months; assessed with: Número de eventos)												
1	randomised trials	no serious	no serious	serious[1]	no serious	none[2]	32/518 (6.2%)	54/532 (10.2%)	RR 0.60 (0.4 to 0.93)	41 fewer per 1000 (from 7 fewer to 61 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Mortalidad V-HeFT (follow-up mean 2.3 years; assessed with: Número de Eventos)												
1	randomised trials	serious[3]	no serious	serious[4]	serious[5]	none	78/186 (41.9%)	139/273 (50.9%)	RR 0.82 (0.67 to 1.01)	92 fewer per 1000 (from 168 fewer to 5 more)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Primera Hospitalización - A-HeFT (follow-up mean 10 months; assessed with: Número de Eventos)												
1	randomised trials	no serious	no serious	serious[1]	no serious	none[2]	85/518 (16.4%)	130/532 (24.4%)	RR 0.68 (0.53 to 0.86)	78 fewer per 1000 (from 34 fewer to 115 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Calidad de Vida - A-HeFT (follow-up mean 10 months; measured with: Escala de calidad de vida de Minnesota; range of scores: 0-105; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious	no serious	serious[1]	serious[6]	none	518	531	-	MD 2.9 higher (0.37 to 5.43 higher)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANT

1. La población de objeto se limitó únicamente a personas autodenominadas como Negras.
2. El estudio fue patrocinado por la casa farmacéutica
3. El proceso de enmascaramiento de la intervención es deficiente para el evaluador.
4. Se evaluaron únicamente hombres.
5. Al calcular el RR a los dos años se encuentra que el intervalo de confianza atravieza el valor de no diferencia.
6. La intervención esta por debajo del MID

Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada

26. Betabloqueadores, IECAS/ARA II, digoxina

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección preservada la administración de betabloqueadores IECAS/ARA II, espironolactona o digoxina comparado con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, a 12-24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: BETA BLOQUEADORES compared to PLACEBO for FALLA CARDIACA CON FE PRESERVADA
Bibliography: Liu F., Chen Y., Feng X, Teng, Z, Yuan Y,Bin J. Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. Plos One 9 (3): 1- 11.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	BETA BLOQUEADORES	PLACEBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad todas las causas (follow up: range 6-60 months; assessed with: RR)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious [2]	serious [1]	none			RR 0.95 (0.69 to 1.3)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Hospitalización todas las causas (follow up: range 6-60 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious [2]	serious [1]	none			RR 0.71 (0.55 to 0.93)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Hospitalización por falla cardiaca (follow up: range 6-60 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious [2]	serious [1]	none			RR 0.83 (0.58 to 0.93)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Intervalo de confianza amplio por tamaño muestral reducido
2. Edad promedio 73 años, no control de terapias concomitantes, SENIORS es un subestudio del original

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: BETA BLOQUEADORES compared to PLACEBO for FALLA CARDIACA CON FE PRESERVADA
Bibliografía: Liu F., Chen Y., Feng X, Teng, Z, Yuan Y,Bin J. Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. Plos One 9 (3): 1- 11.

EVALUACION DE LA CALIDAD							№ de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	BETA BLOQUEADORES	PLACEBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad todas las causas (follow up: range 6-60 months; assessed with: RR)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious [2]	serious [1]	none			RR 0.95 (0.69 to 1.3)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICA
Hospitalización todas las causas (follow up: range 6-60 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious [2]	serious [1]	none			RR 0.71 (0.55 to 0.93)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICA
Hospitalización por falla cardiaca (follow up: range 6-60 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious [2]	serious [1]	none			RR 0.83 (0.58 to 1.21)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Intervalo de confianza amplio por tamaño muestral reducido
2. Edad promedio 73 años, no control de terapias concomitantes, SENIORS es un subestudio del original

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: BRA compared to PLACEBO FOR FALLA CARDIACA > 18 años
Bibliografía: Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD003040.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	BRA	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad si FE > 40% (follow up: range 36-45 months)												
2	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	689/3581 (19.2%)	673/3570 (18.9%)	RR 1.02 (0.93 to 1.12)	4 more per 1000 (from 13 fewer to 23 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								20%		4 more per 1000 (from 14 fewer to 24 more)		
Mortalidad CV si FE > 40% (follow up: range 36-45 months)												
2	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	481/3581 (13.4%)	472/3570 (13.2%)	RR 1.02 (0.9 to 1.14)	3 more per 1000 (from 13 fewer to 19 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								20%		4 more per 1000 (from 20 fewer to 28 more)		
Infarto si FE > 40%												
0							0/0	0/0	not estimable	not estimable		CRITICA
								0%		not estimable		

Hospitalizaciones totales si FE > 40% (follow up: range 36-45 months)												
2	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	2064/3581 (57.6%)	2048/3570 (57.4%)	RR 0 (0 to 1.05)	574 fewer per 1000 (from 29 more to 574 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								60%		600 fewer per 1000 (from 30 more to 600 fewer)		
Hosp por FC si FE > 40% (follow up: range 33-45 months)												
2	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious	not serious	not serious	555/3581 (15.5%)	615/3570 (17.2%)	RR 0.9 (0.81 to 1)	17 fewer per 1000 (from 0 fewer to 33 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								20%		20 fewer per 1000 (from 0 fewer to 38 fewer)		
WDAE si FE > 40% (follow up: range 33-45 months)												
2	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious	not serious	none	601/3581 (16.8%)	492/3570 (13.8%)	RR 1.22 (1.09 to 1.36)	30 more per 1000 (from 12 more to 50 more)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
								20%		44 more per 1000 (from 18 more to 72 more)		

MD – mean difference, RR – relative risk

1. Patient selection bias: “Exclusion criteria included previous intolerance to an angiotensin-receptor blocker;...” Funding source is manufacturer of irbesartan and candesartan

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Digoxina compared to placebo for falla cardiaca con fe preservada
Bibliografía: Hashim T, Elbaz S, Patel k, Morgan C, Fonarow G, Fleg J,et al. Digoxin and 30-day All-cause Hospital Admission in Older Patients with Chronic Diastolic Heart Failure. Am J of Med 2014; 127: 132-139.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	DIGOXINA	PLACEBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad todas las causas > 65 años (follow up: mean 12 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	serious [2]	none	27/320 (8.4%)	27/311 (8.7%)	HR 1.03 (0.61 to 1.76)	2 more per 1000 (from 33 fewer to 61 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Hospitalización todas las causas < 65 años (follow up: median 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [3]	serious [2]	none	13/176 (7.4%)	11/181 (6.1%)	HR 0.8 (0.36 to 1.79)	12 fewer per 1000 (from 38 fewer to 45 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Hospitalización todas las causas > 65 años (follow up: mean 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [3]	serious [2]	none	12/320 (3.8%)	28/311 (9.0%)	HR 2.46 (1.25 to 4.83)	117 more per 1000 (from 21 more to 276 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Hospitalización causa cardiovascular < 65 años (follow up: mean 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [3]	serious [2]	none	9/176 (5.1%)	6/181 (3.3%)	HR 0.63 (0.23 to 1.78)	12 fewer per 1000 (from 25 fewer to 25 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Hospitalización causa cardiovascular > 65 años (follow up: mean 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [3]	serious [2]	none	7/320 (2.2%)	19/311 (6.1%)	HR 2.82 (1.18 to 6.69)	102 more per 1000 (from 11 more to 283 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

MD – mean difference, RR – relative risk 1. Subestudio del estudio DIG y población solo > 65 años
1. IC amplio por tamaño muestral reducido
2. Subestudio del DIG, población restringida por edad, seguimiento solo 3 meses

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Espironolactona compared to placebo for falla cardiaca con FE preservada
Bibliography: Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1383-92.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	ESPIRONOLACTONA	PLACEBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Muerte cardiovascular (follow up: mean 72 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	160/1722 (9.3%)	176/1723 (10.2%) 10%	HR 0.9 (0.73 to 1.12)	10 fewer per 1000 (from 12 more to 27 fewer) 10 fewer per 1000 (from 11 more to 26 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Hospitalización por falla cardiaca (follow up: mean 72 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	206/1722 (12.0%)	245/1723 (14.2%) 15%	HR 0.83 (0.69 to 0.99)	23 fewer per 1000 (from 1 fewer to 42 fewer) 24 fewer per 1000 (from 1 fewer to 44 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Muerte de cualquier causa (follow up: mean 72 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	252/1722 (14.6%)	274/1723 (15.9%) 15%	HR 0.91 (0.77 to 1.08)	13 fewer per 1000 (from 12 more to 34 fewer) 13 fewer per 1000 (from 11 more to 32 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

Hospitalización de cualquier causa (follow up: mean 72 months)												
1	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	not se-rious	not se-rious	none	766/1722 (44.5%)	792/1723 (46.0%) 40%	HR 0.94 (0.85 to 1.04)	20 fewer per 1000 (from 13 more to 52 fewer) 19 fewer per 1000 (from 12 more to 48 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Infarto miocardio (follow up: mean 72 months)												
1	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	not se-rious	serious [1]	none	65/1722 (3.8%)	64/1723 (3.7%) 5%	HR 1 (0.7 to 1.42)	0 fewer per 1000 (from 11 fewer to 15 more) 0 fewer per 1000 (from 15 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	

MD – mean difference, RR – relative risk. 1. Bajo número de desenlaces

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: IECAs compared to Placebo for FALLA CARDIACA CON FE PRESERVADA
Bibliografía: Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27(19):2338–45.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	IECAs	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad todas las causas (follow up: mean 12 months)												
1	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious [2]	serious [3]	none	17/424 (4.0%)	19/426 (4.5%)	HR 0.86 (0.46 to 1.75)	6 fewer per 1000 (from 24 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Mortalidad cardiovascular (follow up: range 6-60 months)												
1	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious [2]	serious [3]	none	97/424 (22.9%)	106/426 (24.9%)	HR 0.9 (0.65 to 1.23)	22 fewer per 1000 (from 48 more to 79 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Hospitalización por falla cardiaca (follow up: mean 12 months)												
1	randomised trials	not serious [1]	not serious	not serious [2]	serious [3]	none	34/424 (8.0%)	53/426 (12.4%)	HR 0.61 (0.39 to 0.97)	47 fewer per 1000 (from 3 fewer to 74 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Seguimiento de desenlaes y perdidas, sesgo de selección en 3 de los estudios
2. Cointervenciones no aleatorizadas, algunos no comparados con placebo.
3. Intervalo amplio por pocos desenlaces

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Digoxina compared to placebo for falla cardiaca con FE preservada
Bibliografía: Hashim T, Elbaz S, Patel K, Morgan CJ, Fonarow GC, Fleg JL, McGwin G, Cutter GR, Allman RM, Prabhu SD, Zile MR, Bourge RC, Ahmed A. Digoxin and 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic diastolic heart failure. Am J Med. 2014 Feb; 127(2):132-9.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	DIGOXINA	PLACEBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad todas las causas > 65 años (follow up: mean 12 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious [1]	serious [2]	none	27/320 (8.4%)	27/311 (8.7%)	HR 1.03 (0.61 to 1.76)	2 more per 1000 (from 33 fewer to 61 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Hospitalización todas las causas < 65 años (follow up: median 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [3]	serious [2]	none	13/176 (7.4%)	11/181 (6.1%)	HR 0.8 (0.36 to 1.79)	12 fewer per 1000 (from 38 fewer to 45 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Hospitalización todas las causas > 65 años (follow up: mean 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [3]	serious [2]	none	12/320 (3.8%)	28/311 (9.0%)	HR 2.46 (1.25 to 4.83)	117 more per 1000 (from 21 more to 276 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Hospitalización causa cardiovascular < 65 años (follow up: mean 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [3]	serious [2]	none	9/176 (5.1%)	6/181 (3.3%)	HR 0.63 (0.23 to 1.78)	12 fewer per 1000 (from 25 fewer to 25 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Hospitalización causa cardiovascular > 65 años (follow up: mean 3 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [3]	serious [2]	none	7/320 (2.2%)	19/311 (6.1%)	HR 2.82 (1.18 to 6.69)	102 more per 1000 (from 11 more to 283 more)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

MD – mean difference, RR – relative risk
1. Su estudio del estudio DIG y población solo > 65 años.
2. IC amplio por tamaño maestral reducido
3. Su estudio del DIG, población restringida por edad, seguimiento solo 3 meses

Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica

27. Dispositivo de resincronización cardiaca en NYHA I-II

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA I-II con QRS >120 milisegundos y FE <35%, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12 a 24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Should RCT On vs RCT off be used in Sindrome de falla cardiaca.
Bibliografía: Casella M, Bartoletti S, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol. 2011;32(2):125-35.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	RCT On	RCT off	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad (follow-up median 5 years)												
1	randomised trials	no serious	no serious	serious[1]	serious	strong association[2]	271/2487 (10.9%)	293/1927 (15.2%) 0%	OR 0.78 (0.63 to 0.97)	29 fewer per 1000 (from 4 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
Hospitalizacion (follow-up mean 5 years)												
1	randomised trials	no serious	no serious	serious[3]	serious[3]	strong association[3]	282/2487 (11.3%)	355/1927 (18.4%) 0%	OR 0.63 (0.52 to 0.76)	60 fewer per 1000 (from 38 fewer to 79 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
Progresion falla (follow-up mean 5 years)												
1	randomised trials	no serious	no serious	serious[3]	serious[3]	strong association[3]	84/504 (16.7%)	71/292 (24.3%) 0%	OR 0.61 (0.39 to 0.95)	79 fewer per 1000 (from 9 fewer to 132 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA

1. Mayoria de pacientes en estado funcional II
2. Estimativos bajos con IC relativamente estrechos, aunque termina siendo amplios en el metaanálisis
3. No explanation was provided

28. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III-IV ambulatorio con QRS >120 milisegundos y FE <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: McAlister F, Ezekowitz J, Hooton N et al. Cardiac resynchronization therapya for patients with left ventricular dysfunction. A systematic Review. JAMA 2007; 297:2502-2514.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	TRC	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad total (follow-up mean 12 months)												
1	randomised trials	no serious	no serious [1]	no serious	serious[2]	none	278/2108 (13.2%)	266/1717 (15.5%) 0%	RR 0.78 (0.67 to 0.91)	34 fewer per 1000 (from 14 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Hospitalizaciones (follow-up mean 12 months)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	serious[2]	none	212/1145 (18.5%)	302/1125 (26.8%) 0%	RR 0.63 (0.43 to 0.93)	99 fewer per 1000 (from 19 fewer to 153 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

1 Estimativos puntuales difieren entre los estudios
2 IC amplios; no alcanza OIS; numero de eventos bajo con potencia de 0.70

29. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con ritmo de fibrilación auricular con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J. 2011;32(19):2420-9.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Resincronizacion	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Desenlace combinado: muerte FC, hospitalizaciòn FC, enpeoramiento FC (follow-up median 29 months)												
1	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	very serious[1]	serious[2]	none	11/97 (11.3%)	23/89 (25.8%) 0%	HR 0.37 (0.18 to 0.73)	154 fewer per 1000 (from 62 fewer to 206 fewer)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Empeormaiento de la FC (follow-up median 20 months)												
1	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	very serious[1]	serious[2]	none	-	0%	HR 0.27 (0.12 to 0.58)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Hospitalización por FC (follow-up median 20 months)												
1	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	very serious[1]	serious[2]	none	3/97 (3.1%)	12/89 (13.5%) 0%	HR 0.20 (0.06 to 0.72)	106 fewer per 1000 (from 36 fewer to 126 fewer)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Muerte por FC (follow-up median 20 months)												
1	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	very serious[1]	serious[2]	none	3/97 (3.1%)	4/89 (4.5%) 0%	-	45 fewer per 1000 (from 45 fewer to 45 fewer)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA

Muerte total (follow-up median 20 months)												
1	randomi-sed trials	no serious	no serious inconsis-tency	very serious[1]	serious[2]	none	-	0%	HR 1.57 (0.58 to 4.27)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Combinado FE<35% QRS > 120 mseg y NYHA III-IV (follow-up median 20 months)												
1	randomi-sed trials	serious[3]	no serious inconsis-tency	very serious[1]	serious[2]	none	-	0%	HR 0.32 (0.11 to 0.94)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA

1. Estudio realizado en pacientes con FA y abalcion del nodo AV. Aunque la población en su mayoria tiene falla cardiaca
2. IC amplios
3. No especifican número de sujetos con el evento por grupo. Sesgo de reprote selectivo.

30 y 31. Marcapasos vs. Dispositivo de resincronización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección <50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con el marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

¿En pacientes mayores de 18 años portadores de marcapasos definitivo y con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < del 35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con la continuación de la estimulación del marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?

Dada la evidencia disponible se determinó por consenso del grupo y el panel de expertos desarrollar la misma recomendación en ambos escenarios.

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med. 2013;368(17):1585-93.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Terapia de RCT	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Compuesto: muerte,consulta urgente, hospitalizacion por falla (follow-up median 37 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	serious[2]	none	160/349 (45.8%)	190/34 (558.8%)	HR 0.74 (0.60 to 0.90)	-	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Muerte o consulta urgente (follow-up median 37 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	serious[2]	none	117/349 (33.5%)	115/342 (33.6%)	HR 0.73 (0.57 to 0.92)	78 fewer per 1000 (from 22 fewer to 128 fewer)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
								0%		-		

Combinado:muerte u Hospitalizacion por falla (follow-up median 37 months)												
1	randomi-sed trials	serious[1]	no serious	no serious	serious[2]	none	115/349 (33%)	129/342 (37.7%)	HR 0.78 (0.61 to 0.99)	7 fewer per 100 (from 0 fewer to 13 fewer)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Muerte (follow-up median 37 months)												
1	randomi-sed trials	serious[1]	no serious	no serious	serious[2]	none	75/349 (21.5%)	90/342 (26.3%)	HR 0.83 (0.61 to 1.14)	39 fewer per 1000 (from 93 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Hospitalizacion por falla cardiaca (follow-up median 37 months)												
1	randomi-sed trials	serious[1]	no serious	no serious	serious[2]	none	76/349 (21.8%)	90/342 (26.3%)	HR 0.7 (0.52 to 0.93)	71 fewer per 1000 (from 16 fewer to 116 fewer)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
								0%		-		

1. Sesgo de selección
2. IC amplios

32. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de His y fracción de eyección menor del 35% la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a 12 a 24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circ Heart Fail. 2013;6(6):1190-8.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No.de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	La TCR	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad por cualquier causa. (follow up: mean 4 years)												
1	randomised trials	not serious	serious [2]	serious [2]	serious [3]	Reporte de análisis posthoc, no encontrado en el MADIT-CRT			OR 0.52 (0.29-0.96)		⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA

MD – mean difference, RR – relative risk
1. No explanation was provided
2. No incluye específicamente la pregunta
3. Hay distintos meta-análisis con resultados diferentes

33. Estimulación apical vs no apical del dispositivo de resincronización

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA I-IV con QRS>120 ms y FE <35%, la estimulación del dispositivo de resincronización en una región epicárdica no apical comparado con la apical disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12 a 24 meses?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía

Bibliografía: Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. Circulation. 2011;123:1159–66.
Wilton SB, Exner D V., Healey JS, Birnie D, Arnold MO, Sapp JL, et al. Left Ventricular Lead Position and Outcomes in the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Can J Cardiol. Canadian Cardiovascular Society; 2014;30(4):413–9.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgos de sesgos	Incosistencia	Indirecto	Impreciso	Otras consideraciones	La TCR	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad o hospitalización (Seguimiento a 4 años)												
2	ECC	Serios, análisis de subgrupos no pre-especificados	Serio, datos parciales en algunos estudios	Serio. No hay ECC comparando apical vs. Guiado por Eco [2]	Serio, intervalos amplios y cercano al no efecto [3]	Hay gradiente dosis –respuesta			RR 1.47 ()1.05-2.04)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA

34. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, cardiomiopatía no isquémica con FE <35%, con al menos con tres meses de manejo médico óptimo, la implantación de un CDI comparado con no hacerlo, disminuye la mortalidad a 12 a 24 meses de tratamiento?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Bansch D. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation. 2002 Mar 18;105(12):1453–8.
Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator:randomized trial in patients with nonischemicdilated cardiomyopathy and asymptomaticnonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol. 2003 May;41(10):1707–12.
Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes N a M, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2151–8.
Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):225–37

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	CDI	Manejo estándar	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
New outcome (follow up: mean 36 months)												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	dose response gradient			RR 0.76 (0.65 to 0.88)	64 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) [1]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

35. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12 a 24 meses de tratamiento?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía

Bibliografía: McAnulty J, Halperin B. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med. 1997;337:1576–83.
Kuck K-H, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest : The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000 Aug 15;102(7):748–54.
Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) : A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. Circulation. 2000 Mar 21;101(11):1297–302.
Siebels J, Kuck K, Investigators C. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). Am Heart J. 1994;127(1139):1139–44.
Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. Circulation. 1995.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	CDI	Tratamiento médico	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (follow up: mean 3 years; assessed with: mortalidad)												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	211/1022 (20.6%)	324/1116 (29.0%)	RR 0.75 (0.65 to 0.87)	73 fewer per 1000 (from 38 fewer to 102 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

36. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III secundario a infarto agudo de miocardio con FE <35%, medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12 a 24 meses de tratamiento?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: Pacientes adultos, sin isquemía activa y por lo menos 1 mes después del infarto o 3 meses de la revascularización quirúrgica
Bibliografía: Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):225–37
Moss A, Zareba W, Hall W. PROPHYLACTIC IMPLANTATION OF A DEFIBRILLATOR IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND REDUCED EJECTION FRACTION. N Engl J Med. 2002;346(12):877–83.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	El CDI	Tratamiento médico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad pos-IAM por todas las causas												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	none	225/1173 (19.2%)	258/943 (27.4%)	RR 0.75 (0.65 a 0.88)	68 menos por 1000 (de 33 menos a 96 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
								27.7%		69 menos por 1000 (de 33 menos a 97 menos)		

MD–Diferencia de medias, RR–riesgo relativo

Falla Cardíaca Avanzada

37. Trasplante cardiaco

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada y alto riesgo por Heart Failure Survival Score (HFSS) o Seattle Heart Failure Model (SHFM) con consumo de oxigeno menor de 14 ml/Kg/minuto la realización de trasplante cardiaco comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a un año de seguimiento?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: paciente ambulatorio y hospitalizado
Bibliografía: Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya A, Benden C, Chistie J, Dipchand A, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report. J Hear lung Transplant. 2012;31(10):1052–64.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	trasplante cardiaco	tratamiento estandar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Nuevo desenlace												
1	estudios observacionales	serio [1]	no es serio	serio [1]	no es serio	asociación muy fuerte todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	10000/100000 (10.0%)	570/1000 (57.0%)	RR 0.17 (0.16 a 0.18)	473 menos por 1000 (de 467 menos a 479 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	

MD–Diferencia de medias, RR–riesgo relativo
1. Efecto de cohorte, sesgo de publicación

38. Seguimiento en programa de clínica de falla cardiaca

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzadas, el seguimiento en un programa de clínica de falla cardiaca comparado con no hacerlo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la estancia hospitalaria a un año?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: Una hospitalizacion previa
Bibliography: Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD002752.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTACIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsis-tencia	Indirect-ness	Im-presición	Otras consid-eraciones	Clinica de Falla Car-diaca	Cuidado estandar	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad total (follow-up mean 12 months; assessed with: OR)												
1	randomi-sed trials	no serious	no serious	no serious	no serious	none	547/2986 (18.3%)	590/2685 (22%)	OR 0.74 (0.60 to 0.90)	47 fewer per 1000 (from 18 fewer to 75 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		-		
Readmisiones FC (follow-up mean 12 months; assessed with: OR)												
1	randomi-sed trials	no serious	no serious	no serious	no serious	none	447/1718 (26%)	529/1417 (37.3%)	OR 0.57 (0.43 to 0.75)	120 fewer per 1000 (from 65 fewer to 169 fewer)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
								0%		-		

Mortality case vs usual care (follow-up mean 12 months; assessed with: OR)												
1	randomi-sed trials	no serious	no serious	no serious	serious	none	253/1393 (18.2%)	351/1408 (24.9%) 0%	OR 0.66 (0.47 to 0.91)	70 fewer per 1000 from 17 fewer to 114 fewer) -	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
Readmisiòn Case vs Usual (follow-up mean 12 months; assessed with: OR)												
1	randomi-sed trials	no serious	no serious	no serious	serious1	none	220/855 (25.7%)	325/871 (37.3%) 0%	OR 0.47 (0.30 to 0.76)	155 fewer per 1000 (from 62 fewer to 222 fewer) -	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA

1. IC amplios, aunque el estimativo es bajo

39. Revascularización miocárdica en cardiopatía isquémica con FE <35%

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con FE <35% la revascularización miocárdica con o sin cirugía de reconstrucción ventricular comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y de infarto de miocardio a un año de seguimiento?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: FE<35%
Bibliography: Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. JACC Heart Fail. 2013;1(5):400-8.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Revascularizacion	Médico	Relative (95% CI)	Absolute		
Muerte de cualquier causa (follow-up median 59 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	serious[2]	none	218/610 (35.7%)	244/602 (40.5%)	HR 0.86 (0.72 to 1.04)	405 fewer per 1000 (from 405 more to 405 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
								0%		-		
Muerte causa cardiovascular (follow-up median 59 months)												
1	randomised trials	serious[1,3]	no serious	no serious	no serious[2]	none	168/610 (27.5%)	201/602 (33.4%)	HR 0.81 (0.66 to 1)	53 fewer per 1000 (from 99 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
								0%		-		

Muerte + hospitalizacion por falla (follow-up median 59 months)												
1	randomi-sed trials	serious[1,3]	no serious	no serious	no se-rious[2]	none	351/610 (57.5%)	411/602 (68.3%)	HR 0.84 (0.71 to 0.98)	64 fewer per 1000 (from 7 fewer to 125 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Muerte + hospitalizacion causa CV (follow-up median 59 months)												
1	randomi-sed trials	serious[1,3]	no serious	no serious	no serious	none	351/610 (57.5%)	411/602 (68.3%)	HR 0.74 (0.64 to 0.85)	110 fewer per 1000 (from 60 fewer to 162 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Muerte + hospitalizacion (follow-up median 59 months)												
1	randomi-sed trials	serious[1,3]	no serious	no serious	no serious	none	399/610 (65.4%)	442/602 (73.4%)	HR 0.81 (0.71 to 0.93)	76 fewer per 1000 (from 26 fewer to 125 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
								0%		-		
Angina >1 (follow-up mean 12 months)												
1	randomi-sed trials	serious[1,3]	no serious	no serious	serious[4]	none	64/610 (10.5%)	126/602 (20.9%)	OR 0.44 (0.20 to 0.94)	105 fewer per 1000 (from 10 fewer to 159 fewer)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
								0%		-		

1. No enmascaramiento
2. IC amplio, a lado y lado, aunque el tamaño de muestra es grande, al igual que el numero de eventos
3. No descripción de asignación aleatoria ni ocultamiento de la secuencia.
4. IC amplio aunque no pasa el 1

40. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% con base en viabilidad miocárdica

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con FE <35% la revascularización miocárdica con base en la evaluación de viabilidad miocárdica por cualquier método (ecocardiografía, SPECT, PET o RMN) comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: Falla cardiaca cronica FE <355
Bibliografía: Beanlands R, Nichol G, Ruddy TD, deKemp RA, Hendry P, Humen D, et al. Evaluation of outcome and cost-effectiveness using an FDG PET-guided approach to management of patients with coronary disease and severe left ventricular dysfunction (PARR-2): rationale, Diseño, and methods. Control Clin Trials. 2003;24(6):776-94.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	Terapia guiada por viabilidad	Manejo estandar	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad (follow-up mean 12 months)												
1	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	65/218 (29.8%)	77/212 (36.3%) 0%	RR 0.82 (0.59 to 1.14)	65 fewer per 1000 (from 149 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Muerte origen CV (follow-up mean 12 months)												
1	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	19/218 (8.7%)	26/212 (12.3%) 0%	HR 0.72 (0.4 to 1.3)	33 fewer per 1000 (from 72 fewer to 34 more)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

1. IC amplio

42. Inotrópicos intravenosos

¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estadio D, la administración de inotrópicos intravenoso en forma periódica comparada con la terapia estándar, disminuye la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Fecha: 2015-04-20
Pregunta: Inotrópicos venosos periódicos en Falla cardiaca avanzada
Bibliografía: Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. Eur J Heart Fail. 2014;16(8):898-906.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Inotropicos venosos periodicos	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
supervivencia (follow-up median 180 days)												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious	no serious	no serious	none	0/63 (0%)	0/57 (0%)	HR 0.5 (0.24 to 1.05)	-	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Capacidad Funcional y Calidad de Vida (follow-up mean 24 weeks; assessed with: mejoría ≥20% en la prueba de marcha de 6 min y un aumento del puntaje ≥15% en el Cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City)												
1	randomised trials	no serious	no serious	very serious[2]	no serious	none	12/63 (19%)	9/57 (15.8%)	RR 1.25 (0.44 to 3.59)	39 more per 1000 (from 88 fewer to 409 more)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA

1. Desenlace secundario, tamaño de muestra calculado para otro desenlace primario.
2. Desenlace compuesto

43. Dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino en falla cardiaca, estado funcional NYHA IV y FE<25%

¿En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica optima no candidatos a trasplante cardiaco, con fracción de eyección menor del 25% y consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, la utilización de dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino comparado con terapia estándar reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Escenario: Dependiente de inotrópicos
Bibliografía: Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345(20):1435-43.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Asistencia ventricular	Tratamiento medico	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad (follow-up mean 24 months; assessed with: Kaplan Meier)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	serious[2]	none	41/61 (67.2%)	54/68 (79.4%) 0%	-	794 fewer per 1000 (from 794 fewer to 794 fewer)	ÅÅOO BAJA	CRITICA
Estado Funcional NYHA I-II (follow-up mean 12 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	no serious	none	24/24 (100%)	7/11 (63.6%)	-	636 fewer per 1000 (from 636 fewer to 636 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
SF-36 mejoria funcion fisica (follow-up median 12 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	no serious	none	23/24 (95.8%)	6/11 (54.5%) 0%	-	545 fewer per 1000 (from 545 fewer to 545 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Eventos adversos (follow-up mean 12 months; assessed with: Tasa de eventos)												
1	randomised trials	no serious	no serious	no serious	no serious	none	-	0%	RR 2.35 (1.86 to 2.95)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

1. Es imposible el enmascaramiento o al menos no se utilizó un protocolo simulado posiblemente por el costo
2. Variacion del HR > 25%

45. Efectividad y seguridad del ejercicio en pacientes con falla cardiaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca estable cuál es la efectividad y seguridad del ejercicio comparado con no hacerlo para mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, disminuir las rehospitalizaciones, los episodios de descompensación agudos, la mortalidad, evitar el edema pulmonar agudo, el episodio coronario agudo o las arritmias malignas, dos y seis meses después?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM,et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Int J Cardiol. 2012;162(1):6-13.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No.de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Ejercicio	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Capacidad funcional (follow-up 12 - 24 weeks; measured with: consumo máximo de oxígeno ; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	very serious[1]	no serious	no serious	no serious	none	0	-	-	MD 2.96 higher (2.36 to 3.56 higher)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Calidad de vida (follow-up 12 - 24 weeks; measured with: Minnesota Living with Heart Failure; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious2	no serious	no serious	no serious	none	0	-	-	MD 7.3 lower (11.4 to 3.3 lower)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Función diastólica (follow-up 12 - 24 weeks; measured with: E/A ratio; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	very serious3	no serious	no serious	no serious	none	0	-	-	MD 0.02 lower (0.11 lower to 0.06 higher)	⊕⊕○○ BAJA	NO IMPORTANTE

1. Este desenlace incluyó dos ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria, un ensayo controlado sin asignación aleatoria y un estudio de intervención pre-post.
2. Este desenlace incluyó 3 ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y un estudio de intervención pre-post.
3. Este desenlace incluyó 1 ensayo clínicos controlados con asignación aleatoria, 1 sin asignacion aleatoria y 1 estudio de intervención pre-post.

46. Dosificación del ejercicio en pacientes con falla cardiaca estable

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio con intervalos comparado con el continuo, el ejercicio de intensidad leve comparada con la moderada o alta, o el ejercicio aeróbico más ejercicios de fuerza comparado con el aeróbico solo, mejora la capacida funcional, la calidad de vida, y la adherencia, disminuye las re-hospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía:

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Ejercicio aerobico a intervalos	Ejercicio aerobico a intervalos mas fuerza (combinado)	Relative (95% CI)	Absolute		
Capacidad funcional (follow-up 112-16 weeks; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious	no serious	no serious	reporting bias[2]	55	59	-	MD 1.10 lower (1.83 to 0.37 lower)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICA

1. Los estudios primarios ninguno tuvo ocultamiento de la asignacion aleatoria, ni cegamiento.
2. Sesgo de publicación en el funnel plot

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Pregunta: Should Intensidad del ejercicio be used for Falla cardiaca.
Bibliografía:

EVALUACION DE LA CALIDAD							No. de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
No. de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Impresición	Otras Consideraciones	Intensidad del ejercicio	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
ALTA INTENSIDAD Cambio en la capacidad funcional (measured with: Cambio del VO2 pico; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	no serious	serious[1]	no serious	no serious	reporting bias[2]	58	56	-	MD 3.33 higher (0.53 to 6.13 higher)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICA
VIGOROSA INTENSIDAD Cambio en la capacidad funcional (measured with: Cambio del VO2 pico; Better indicated by lower values)												
29	randomised trials	no serious	serious3	no serious	no serious	none	1765	1655	-	MD 2.27 higher (1.7 to 2.84 higher)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
MODERADA INTENSIDAD Cambio en la capacidad funcional (measured with: Cambio del VO2 pico; Better indicated by lower values)												
20	randomised trials	no serious	serious4	no serious	no serious	none	423	356	-	MD 2.17 higher (1.34 to 2.99 higher)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRITICA
BAJA INTENSIDAD Cambio en la capacidad funcional (measured with: Cambio del VO2 pico; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious	serious5	no serious	no serious	reporting bias2	39	31	-	MD 1.04 higher (2.5 lower to 4.57 higher)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICA

1. Heterogeneidad del 70%
2. Riesgo minimo en el funnel plot para estudios con alta intensidad y baja intensidad principalmente.
3. Heterogeneidad del 84%
4. Heterogeneidad del 87%
5. Heterogeneidad del 96%

47. Ejercicio protocolizado en pacientes con terapia de resincronización, cardiodesfibrilador o combinado (TRC, CDI y TRC-CDI)

¿En pacientes con falla cardíaca con dispositivos TRC, CDI y TRC-CDI (terapia de resincronización cardiaca, cardiodesfibrilador implantable) el ejercicio protocolizado comparado con el manejo estándar o no hacerlo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye las rehospitalizaciones y la mortalidad, y, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía

Bibliografía: Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, Scipione P, Georgiou D. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13(5):818-25.
O'Connor, Christopher M. et al. 2009. "Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial." JAMA : the journal of the American Medical Association 301(14):1 439–50.
Conraads VM, Vanderheyden M, Paelinck B, Verstreken S, Blankoff I, Miljoen H, et al. The effect of endurance training on exercise capacity following cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients: a pilot trial. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14(1):99-106.
Patwala AY, Woods PR, Sharp L, Goldspink DF, Tan LB, Wright DJ. Maximizing patient benefit from cardiac resynchronization therapy with the addition of structured exercise training: a randomized controlled study. J Am Coll Cardiol. 2009;53(25):2332-9.
B Berg SK, Pedersen PU, Zwisler AD, Winkel P, Gluud C, Pedersen BD, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation improves outcome for patients with implantable cardioverter defibrillator. Findings from the COPE-ICD randomised clinical trial. Eur J Cardiovasc Nurs. 2015;14(1):34-44.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							№ de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el ejercicio protocolizado	cuidado usual o no ejercicio	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Pico VO2 (Belardineli) (seguimiento: mean 8 weeks; evaluado con : ml/kg por minuto)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1,2]	no es serio	no es serio	muy serio [3]	none	30	22	-	MD 2.7 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

Calidad de vida (ICD + CRT Vs ICD) (Belardineli) (seguimiento: mean 8 weeks; evaluado con : MLHFQ)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1,2,4]	no es serio	no es serio	muy serio [3]	none	15	15	-	MD 10 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Descargas del ICD (HF-ACTION) (seguimiento: median 2,2 years; evaluado con : Número de eventos)												
1	ensayos aleatorios	serio [5]	no es serio	no es serio	no es serio	none	108/546 (19.8%)	113/507 (22.3%)	HR 0.90 (0.69 a 1.18)	20 menos por 1000 (de 34 más a 63 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Pico VO2 (Conraads) (seguimiento: mean 5 months; evaluado con : ml/kg por minuto)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1,2,4]	no es serio	no es serio	muy serio [3]	none	8	9	-	MD 6.1 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

Calidad de vida (Conraads) (seguimiento: mean 5 months; evaluado con : MLHFQ)												
1	ensayos aleatorios	muy serio [1,2,4]	no es serio	no es serio	muy serio [3]	none	8	9	-	MD 6 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Clase funcional NYHA (Patwala) (seguimiento: mean 3 months; evaluado con : Cambio de categoría)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio 1	none	25 25		-	MD 1 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Pico VO2 (Patwala) (seguimiento: mean 3 months; evaluado con : ml/kg por minuto)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio 1	none	25	25	-	MD 1.38 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

Calidad de vida (Patwala) (seguimiento: mean 3 months; evaluado con : MLHFQ)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio 1	none	25	25	-	MD 10 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Pico VO2 (Berg) (seguimiento: mean 3 months; evaluado con : ml/kg por minuto)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio 1	none	99	97	-	MD 2.12 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Tiempo de ejercicio (Berg) (seguimiento: mean 3 months; evaluado con : Segundos)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio 1	none	99	97	-	MD 56 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADA	MPORTANTE
Salud general (Berg) (seguimiento: median 9 months; evaluado con : SF-36)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio 1	none	99	97	-	MD 2.2 más alto. (0 más alto. a 0 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

48. Ejercicio supervisado vs. Ejercicio en casa

¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio supervisado vs el ejercicio en casa mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Ejercicio en casa vs. Ejercicio Supervisado
Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Cowie A, Thow MK, Granat MH, Mitchell SL. A comparison of home and hospital-based exercise training in heart failure: immediate and long-term effects upon physical activity level. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18(2):158-66.
Karapolat H, Demir E, Bozkaya YT, Eyigor S, Nalbantgil S, Durmaz B, et al. Comparison of hospital-based versus home-based exercise training in patients with heart failure: effects on functional capacity, quality of life, psychological symptoms, and hemodynamic parameters. Clin Res Cardiol. 2009;98(10):635-42.
Daskapan A, Arikan H, Caglar N, Tunali N, Ataman S. Comparison of supervised exercise training and home-based exercise training in chronic heart failure. Saudi Med J. 2005;26(5):842-7.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
	Diseño	Riesgo de sesgos	Iconsistencia	Indirectness	Imprecisión	Otras Consideraciones	Ejercicio en casa	Ejercicio supervisado	Relative (95% CI)	Absolute		
Cowie y cols. (follow-up median 8 weeks; measured with: Distancia de caminata - Número de pasos - Calidad de vida; Better indicated by lower values)												
	randomised trials	very serious[1,2,3]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Karapalot y cols. (follow-up median 8 weeks; measured with: Calidad de vida - Ansiedad y Depresión - Caminata - Consumo de Oxigeno; Better indicated by lower values)												
	randomised trials	very serious[1,2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Daskapan y cols. (follow-up median 12 weeks; measured with: Variables fisiológicas y hemodinámicas - Consumo de oxigeno; Better indicated by lower values)												
	randomised trials	very serious[1,2,5]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[4]	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA

1. Se presentó conteo incompleto de pacientes, no se aplicó análisis de intención de tratamiento.
2. Se presentó reporte parcial de desenlaces.
3. Los desenlaces no tienen clara validez respecto a la clase funcional, especialmente el número de pasos
4. El número de pacientes en la muestra no cumple el criterio de información estadística (OIS)
5. No se explica el método de aleatorización de pacientes ni el ocultamiento de la secuencia de pacientes.

Ejercicio en Casa

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Chien, Chen-Lin, Chii-Ming Lee, Yen-Wen Wu, Tzu-An Chen, and Ying-Tai Wu. 2008. “Home-Based Exercise Increases Exercise Capacity but Not Quality of Life in People with Chronic Heart Failure: A Systematic Review.” Australian Journal of Physiotherapy 54(2):87–93.

EVALUACION DE LA CALIDAD							No de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTAN-CIA
		Riesgo de ses-gos	Iconsis-tencia	Indirect-ness	Impresi-ción	Otras Conside-raciones	Ejercicio en casa	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Consumo pico de oxigeno (follow-up 1.5 a 9 months; measured with: Volumen de Oxigeno Consumido; Better indicated by lower values)												
		serious[1]	serious[2]	no serious	serious[3]	reporting bias[4]	5	-	-	mean 2.7 higher (0.7 to 4.7 higher)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Distancia de caminata (follow-up 1.5 a 9 months; measured with: Prueba de caminata de 6 minutos; Better indicated by lower values)												
		serious[1]	no serious inconsis-tency	no serious	serious[6]	reporting bias[4]	7	-	-	MD 41 higher (19 to 63 higher)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Calidad de Vida (follow-up 1.5 a 9 months; measured with: MHFQ; Better indicated by lower values)												
		serious[1]	no serious inconsis-tency	no serious	serious[6]	reporting bias[4]	8	-	-	MD 0.5 higher (4.4 lower to 5 higher)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Hospitalización (follow-up 1.5 a 9 months; assessed with: Número de eventos)												
		serious[1]	no serious inconsis-tency	no serious	serious[6]	reporting bias[4]	-	0%	OR 0.75 (0.19 to 2.92)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL

1. No se incluyó todos los estudios independientes de su estado de publicación y los artículos estuvieron limitados a aquellos en idioma inglés.
2. Los estudios tienen intervalos de confianza que no se sobreponen entre si.
3. El intervalo de confianza en su lìmite inferior se encuentra muy cerca del valor de no diferencia.
4. No se reportó el sesgo de publicación del estudio
5. En total fueron 355 participantes, no se reporta la distribución por grupo
6. No se cumplio el criterio de información estadística (OIS)
7. En total fueron 320 participantes, aunque no se especìfica por cada grupo.
8. En total fueron 198 participantes, no se especìfican los grupos

49. Programa de rehabilitación cardiaca de ejercicio vs. Programa Integral

¿En pacientes con falla cardíaca un programa de rehabilitación cardíaca basado en el ejercicio comparado con un programa integral (educación, intervención psicológica y cuidados ergonómicos) mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye re hospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?

Autor: Grupo Desarrollador de la Guía
Bibliografía: Metaanálisis realizado por el grupo desarrollador de la guía tomando los siguientes estudios:

Zwisler AD, Schou L, Soja AM, Brønnum-Hansen H, Gluud C, Iversen L, et al. A randomized clinical trial of hospital-based, comprehensive cardiac rehabilitation versus usual care for patients with congestive heart failure, ischemic heart disease, or high risk of ischemic heart disease (the DANREHAB trial)--design, intervention, and population. Am Heart J. 2005;150(5):899.
Davidson PM, Cockburn J, Newton PJ, Webster JK, Betihavas V, Howes L, et al. Can a heart failure-specific cardiac rehabilitation program decrease hospitalizations and improve outcomes in high-risk patients? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(4):393-402.
Gary RA, Dunbar SB, Higgins MK, Musselman DL, Smith AL. Combined exercise and cognitive behavioral therapy improves outcomes in patients with heart failure. J Psychosom Res. 2010;69(2):119-31.
Myers, J. et al. 2000. “Exercise Training and Myocardial Remodeling in Patients with Reduced Ventricular Function: One-Year Follow-up with Magnetic Resonance Imaging.” American heart journal 139(2 Pt 1):252–61.
Nilsson BB, Westheim A, Risberg MA. Long-term effects of a group-based high-intensity aerobic interval-training program in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol. 2008;102(9):1220-4.
Pozehl B, Duncan K, Hertzog M. The effects of exercise training on fatigue and dyspnea in heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs. 2008;7(2):127-32.
Witham MD, Fulton RL, Greig CA, Johnston DW, Lang CC, van der Pol M, et al. Efficacy and cost of an exercise program for functionally impaired older patients with heart failure: a randomized controlled trial. Circ Heart Fail. 2012;5(2):209-16.
Jónsdóttir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2006;8(1):97-101.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							№ de pacientes		Efecto		CALIDAD	IMPORTANCIA
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rehabilitación cardíaca integral	cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por cualquier causa hasta los 12 meses (seguimiento: range 0 a 12 months; evaluado con : Número de eventos)												
7	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	serio [2]	none	13/236 (5.5%)	20/226 (8.8%)	RR 0.65	31 menos por 1000 (de 19 más a 58 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Hospitalización por cualquier causa a 12 meses (seguimiento: range 0 a 12 months; evaluado con : Número de eventos)												
3	ensayos aleatorios	serio [1]	serio [3]	no es serio	serio [2]	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [4]	38/127 (29.9%)	51/128 (39.8%)	RR 0.74	104 menos por 1000 (de 8 más a 183 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Calidad de vida medida por cualquier escala (seguimiento: range 0 a 12 months; evaluado con : Diferencia estandarizadas de medias)												
6	ensayos aleatorios	serio [1]	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación [4]	140	130	-	SMD 0.31 menor (0.55 menor a 0.07 menor)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

Anexo 8
Tablas de implementación de la GPC (Herramienta 13)

Pregunta	Recomendación	Puntos de buena Práctica clínica	Factibilidad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/efectividad	Dimensión de Priorización											
				Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							Priorizada?
				Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.	
A. Falla Cardíaca Diagnóstico															
1. BNP y NT-proBNP vs ecocardiografía en urgencias ¿En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de falla cardíaca cual es la capacidad diagnóstica del péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP, comparada con el cuadro clínico o ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR-?	**1. BNP y NT-proBNP vs ecocardiografía en urgencias.** Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL o el NT-proBNP con un punto de corte de 300 pg/mL como ayuda al cuadro clínico en pacientes mayores de 18 años que consultan al servicio de urgencias con signos o síntomas sugestivos de falla cardíaca para descartar la falla cardíaca como causa de los síntomas. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada	Se recomienda evaluación de síntomas y signos sugestivos de falla cardíaca durante el contacto inicial del paciente con el profesional de salud. Describir claramente los factores de riesgo asociados, si se han alcanzado metas en su manejo y las intervenciones recibidas. Utilizar la clasificación de la NYHA y por etapas: A, B, C y D Realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones y una radiografía de tórax previo a la medición de los niveles séricos de péptido natriurético.	BNP y NT-proBNP No están incluidos en el POS	Si	Si	Si	Si	No hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si

	2. BNP y NT-proBNP vs ecocardiografía en consulta ambulatoria. Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL, como ayuda al cuadro clínico en pacientes mayores de 18 años que consultan de manera ambulatoria con signos o síntomas sugestivos de falla cardíaca para descartar la falla cardíaca como causa de los síntomas. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada		BNP y NT-proBNP No están incluidos en el POS	Si	Si	Si	Si	No hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
2. **Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular.** ¿En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para falla cardíaca, cuál es la capacidad del BNP/NT-pro-BNP para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda?	**3. Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular.** Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) para tamización de disfunción ventricular izquierda en pacientes mayores de 40 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular, definido como la presencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, enfermedad vascular coronaria o periférica, diabetes, arritmias o enfermedad valvular. Los pacientes con valores mayores a 50 pg/mL deben ser llevados a ecocardiografía y valoración especializada en caso de ser necesario. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.		BNP y NT-proBNP No están incluidos en el POS	No	No	Si	Si	No hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	No	No

3. Resonancia magnética vs biopsia endomiocárdica y ecocardiografía ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca de etiología desconocida, cual es la capacidad diagnostica de la RMN comparada con el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica, la ecocardiografía y entre ellas en serie o en paralelo, en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR+ y LR-?	**4. Resonancia magnética vs biopsia endomiocárdica y ecocardiografía** Se recomienda realizar resonancia magnética cardíaca en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca de etiología no isquémica, si con la historia clínica y la ecocardiografía no se ha precisado la etiología. Recomendación fuerte a favor. Consenso de expertos.	Proporcionar información sobre la tasa de complicaciones relacionadas con la realización de la biopsia endomiocárdica, en caso de estar indicada	Resolución 5592 de Dic de 2015 Anexo 2 "Listado de Procedimientos en Salud del Plan de Beneficios en Salud coi cargo a la UPC". Código 88.1,2. ECOGRAFÍA DEL TÓRAX Y ÓRGANOS TORÁCICOS Código 88.3.3 Resonancia Nuclear Magnética de Torax No. 2143 Código 88.3.9 Estudios de resonancia nuclear magnéticano clasificados bajo otro concepto.	No	No	Si	Si	No hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
4. Indicación de angiografía coronaria en falla cardíaca ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con sospecha de enfermedad coronaria, cuál es la utilidad de la realización de angiografía coronaria comparada con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la mortalidad a 12 meses?	**5. Indicación de angiografía coronaria en falla cardíaca** Se recomienda la realización de angiografía coronaria invasiva en pacientes con falla cardíaca y sospecha de enfermedad coronaria que sean potenciales candidatos a revascularización miocárdica. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja.	Proporcionar información sobre la tasa de complicaciones relacionadas con la realización de la angiografía coronaria y las posibilidades de intervención percutánea o quirúrgica. Proporcionar información detallada de las posibilidades de acceso vascular arterial por vía radial versus femoral.	Resolucion 5592 de 2015 Procedimiento Código 87.6.2 ANGIOCARDIOGRAFIAS	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

Falla Cardiaca Aguda														
5. Ventilación mecánica ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar disminuye la tasa de intubación, la disnea y la mortalidad intrahospitalaria?	**6. Ventilación mecánica rutinaria** No se recomienda el uso rutinario de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar para disminuir la mortalidad o las tasas de intubación endotraqueal en mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda. Recomendación fuerte en contra. Calidad de la evidencia moderada.		Oxigeno y ventilacion mecanica incluidos en el POS. Resolucion 5592 de 2015, ARTÍCULO 26. ATENCIÓN CON INTERNACIÓN. El Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC cubre la atención en salud con internación en los servicios y unidades habilitadas para tal fin, según la normatividad vigente. PARÁGRAFO 3. El Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC cubre la internación en las unidades de cuidados intensivos, intermedios y de quemados, de conformidad con el criterio del médico responsable de la unidad o del médico tratante.	No	No	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
	7. Ventilación mecánica. Se sugiere considerar la ventilación mecánica no invasiva como ayuda al tratamiento estándar para disminuir la disnea o la acidemia en caso de no mejoría con el tratamiento inicial. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia alta.	Aceptación por parte del paciente del uso de la técnica antes de iniciarla. Evaluar que el Glasgow sea mayor de 9. Asegurar la sincronía paciente-ventilador. Asegurar secreciones escasas y descartar neumonía asociada. Evaluar la respuesta una hora después del inicio del tratamiento, corrección de acidosis e hipoxemia, para determinar en forma precoz la necesidad de intubación.		Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
6. Diuréticos en falla cardíaca aguda con síntomas congestivos. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, con síntomas congestivos la utilización de diuréticos de ASA comparada con no hacerlo disminuye la disnea y el peso, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria, sin aumentar la tasa de falla renal o producir alteraciones electrolíticas?	**8. Diuréticos en falla cardíaca con síntomas congestivos.** Se recomienda el uso de diuréticos de ASA por vía intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda y síntomas y signos congestivos. Se debe vigilar de manera estrecha la función renal y los electrolitos. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja.	Solicitar nivel de electrolitos, BUN y creatinina al inicio y control cada tercer día. Considerar controles más frecuentes en pacientes ancianos (>65 años). Reducir la dosis en caso de retención de azohados y considerar otra estrategia para el manejo de la sobrecarga de volumen.	Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamenteo No. 258 Código C03CA0101 FUROSEMIDA Inyectable	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

7. Diuréticos en bolo intravenoso vs infusión en falla cardiaca aguda ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de diuréticos de ASA intravenoso en bolos comparado con infusión, disminuye la sensación de disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?	**9. Diuréticos en falla cardíaca. Bolos vs infusión** Se recomienda el uso de diuréticos de asa (furosemida) en bolos intravenosos sobre la infusión continua intravenosa en pacientes con falla cardíaca aguda. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada		Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamento No. 258 Código C03CA0101 FUROSEMIDA Inyectable	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
8. Vasodilatadores en Falla Cardíaca Aguda. Nitroglicerina y nitroprusiato intravenoso ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, la utilización de vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato, serelaxina intravenosa, comparado con placebo y entre ellos, disminuye la disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?	**10. Vasodilatadores en falla cardíaca aguda: Nitropr**usiato Se sugiere la utilización de nitroprusiato en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda sin hipotensión, además del manejo estándar para mejoría de parámetros hemodinámicos. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja	Vigilancia de signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática. Se desarrolla tolerancia con infusiones continuas por más de 24 horas.	Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamento No 424 Código C01DA0201 TRINITRATO DE GLICERILO / NITROGLICERINA	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
	11. Vasodilatadores en falla cardíaca aguda: Nitroglicerina Se sugiere la utilización de nitroglicerina en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda en condiciones hemodinámicamente estables para disminuir la disnea a los 30 minutos de tratamiento. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja			Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
9. Vasopresores en falla cardiaca aguda. Dopamina vs Norepinefrina ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, la utilización de vasopresores como dopamina comparado con norepinefrina disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?	**12. Dopamina vs norepinefrina en falla cardíaca aguda.** Se recomienda en pacientes con falla cardíaca aguda, que requieren vasopresores usar norepinefrina en lugar de dopamina para disminuir la mortalidad y riesgo de arritmias. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja.	Administrar por vena central La infusión no debe ser administrada por la misma vía para medición de parámetros hemodinámicos.	Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamento No 196 Código C01CA0401 DOPAMINA / DOPAMINA CLORHIDRATO Medicamento No 425 Código C01CA0301 NOREPINEFRINA	Si	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

10. Inotrópicos en falla cardíaca aguda ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad intrahospitalaria y mejora la calidad de vida a seis meses?	**13. Inotrópicos en falla cardíaca aguda uso rutinario** No se recomienda el uso rutinario de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca aguda para disminuir la mortalidad. Recomendación fuerte en contra. Calidad de la evidencia muy baja	Vigilar signos vitales para detectar hipotensión y taquicardia inducida por el uso de inodilatadores Considerar la no utilización del bolo inicial si se utiliza milrinone o levosimendán en pacientes con presión arterial sistólica < 90 mmHg. No utilizar milrinone en falla cardíaca aguda secundaria a cardiopatía de etiología isquémica. Vigilancia continua de ritmo cardíaco por el aumento de la frecuencia de arritmias con su uso. Considerar uso de catéter en arteria pulmonar	No aplica	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
	14. Inotrópicos en falla cardíaca aguda Se sugiere el uso de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca descompensada y signos de hipoperfusión, hipotensión, acidosis metabólica o choque y con causas potencialmente reversibles de la descompensación para mejorar las variables hemodinámicas; mientras se brindan otras terapias que permitan la recuperación del paciente. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja		Resolución 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamento No. 194 Código C01CA0701 DOBUTAMINA, Medicamentos Levosimendán y Milrinone No están incluidos en el POS	Si	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
11. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda, que venían recibiendo betabloqueadores su continuación, la modificación de la dosis comparada con su suspensión, disminuye la disnea, la estancia hospitalaria, la tasa de rehospitalización y la mortalidad a 90 días?	**15. Continuación de betabloqueadores en la descompensación aguda** Se recomienda continuar el tratamiento betabloqueador en pacientes con falla cardíaca crónica que reciben este tipo de medicamentos y presentan una descompensación aguda, a menos que presenten hipotensión, bloqueo AV avanzado o bradicardia. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.	Vigilancia de signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática y otros efectos adversos. Considerar la reducción de la dosis o suspensión en caso de hipotensión. Suspender su utilización en caso de requerir vasopresor en infusión.	Resolución 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamento No. 385 Código C07AB0201 METOPROLOL / METOPROLOL SUCCINATO Medicamento 386 Código C07AB0202 METOPROLOL/ METOPROLOL TARTRATO (inyectable) Medicamento No. 387 Código CO7AB0203 METOPROLOL/ METOPROLOL TARTRATO tabletas	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

12. Catéter Swan Ganz ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter Swan Ganz) comparado con no hacerlo, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria a 6 meses?	**16. Catéter Swan Ganz en falla cardíaca aguda** No se recomienda usar de rutina el catéter de arteria pulmonar en pacientes con falla cardíaca aguda para disminución de mortalidad, estancia hospitalaria ni mejoría de clase funcional. Recomendación fuerte en contra. Calidad de la evidencia moderada.	Solicitar radiografía de tórax posterior a su implantación para determinar posición del catéter y detectar complicaciones. En caso de acceso fallido en un lado, descartar complicaciones antes de puncionar el lado contralateral. Evaluar la respuesta de los parámetros hemodinámicos con el uso de inodilatadores solos o combinados. Evaluar la respuesta de los parámetros hemodinámicos con el uso de dispositivos de asistencia ventricular. Evitar tiempos prolongados de inflado del balón del catéter. Revisar el acceso vascular frecuentemente para detectar infección.	Resolución 5592 de 2015 Anexo 2: Procedimiento Código 37.2.1 Cateterismo cardiaco del lado derecho del corazon	No	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
	17. Catéter Swan Ganz en choque cardiogénico Se sugiere considerar el uso del catéter de arteria pulmonar en pacientes con choque cardiogénico refractario a terapia médica óptima, soporte inotrópico, soporte ventricular o candidatos a trasplante cardíaco. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.			Si	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

Falla Cardíaca Crónica Estadio														
13. ARA II / IECAS ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de ARA II/IECAS comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardíaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	**18. ARA II / IECAS en falla cardíaca** Se recomienda el uso de Inhibidores de la ECA en pacientes con falla cardíaca estadío B para disminuir la progresión de la falla cardíaca. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.		Resolución 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamento No. 202 Código CO9BA0201 ENALAPRIL Y DIURÉTICOS Medicamento No. 355 Código CO-9CA0101 LOSARTÁN/ LOSARTÁN POTÁSICO Los Medicamentos CAPTOPRIL , FOSINOPRIL, QUINAPRIL , LISINOPRIL, TRANDOLAPRIL, RAMIPRIL Valsartan Candesartán no están cubiertos por el POS, aunque algunos estaban aprobados en la Resolución 5521 de 2013	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
	19. ARA II / IECAS en postinfarto Se recomienda el uso de inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes postinfarto con disfunción ventricular asintomática para disminuir la progresión de la falla cardíaca. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.			Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
14. Betabloqueadores ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de betabloqueadores comparado con placebo, disminuyen la progresión a falla cardíaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardíaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	**20. Betabloqueadores en falla cardíaca B** Se recomienda el uso de betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca estadío B para reducir la mortalidad. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.	Vigilancia de signos vitales para detectar el desarrollo de hipotensión sintomática y otros efectos adversos.	Resolución 5592 de 2015 Anexo 1. Medicamento No 105 Código CO7AG0201 CARVEDILOL Medicamento 385 Código CO7AB0201 METOPROLOL/ METOPROLOL SUCCINATO Los medicamentos BISOPROLOL y NEBIVOLOL no se encuentran incluidos en el POS	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

15. Cardiodesfibrilador después de revascularización ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	**21. Cardiodesfibrilador después de revascularización** Se recomienda la implantación de un CDI para reducir la mortalidad en pacientes con falla cardíaca de origen isquémico, clasificación B en terapia farmacológica óptima, con FE <35%, 40 días después de un infarto o 3 meses después de un procedimiento de revascularización miocárdica, con una expectativa de vida mayor a un año y con buen estado funcional. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.	Esto debe realizarse por grupo especializado multidisciplinario	Resolución 5592 de 2015 Procedimiento 37.9.4. IMPLANTACIÓN.DE CARDIOVERSOR O DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	Si
16. Medidas no farmacológicas. Restricción de líquidos y sal ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, la utilización de medidas no farmacológicas: restricción de líquidos, restricción de sal comparada con no utilizarlos, mejoran el estado funcional, la tasa de rehospitalización y disminuye los síntomas congestivos a corto plazo (30 días)?	**22. Restricción de sal y líquidos** Se recomienda la restricción de sal entre 3 a 5 gr día y de líquidos de 1.5L-2L día en pacientes con falla cardíaca clase funcional NYHA III-IV para mejorar los signos y síntomas congestivos y disminuir hospitalizaciones. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja.	No se recomiendan restricciones severas Preguntar diariamente al paciente por la presencia de sensación de sed y realizar ajustes de los líquidos de acuerdo a esta.	No aplica	Si	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	Si	No	No	No	No
	23. Restricción de sal y líquidos mínimos No se recomienda la restricción de sal a menos de 3 gr día ni de líquidos menos de 1.2 L día, en pacientes con falla cardíaca clase funcional NYHA III-IV por riesgo de disfunción renal, aumento de la sensación de sed y reducción de la calidad de vida. Recomendación fuerte en contra. Calidad de la evidencia baja.		No aplica	Si	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	Si	No	No	No	No

17. Péptido natriurético cerebral para optimizar el tratamiento ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, el tratamiento con base en los niveles de péptido natriurético cerebral comparado con la evolución clínica y las dosis objetivo de medicamentos, disminuyen la mortalidad y la tasa de hospitalización a 6-12 meses?	**24. Dosis objetivo de la terapia farmacológica** Se recomienda lograr las dosis objetivo de la terapia farmacológica, sin el monitoreo de péptidos natriuréticos. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.		Péptidos Natriuréticos no se encuentran incluidos en el POS	Si	No	Si	No	No hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
	25. Péptidos natriuréticos Se sugiere utilizar diferentes estrategias en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca para favorecer que se logren las dosis objetivo de la terapia farmacológica, una de las cuales puede ser la terapia guiada por BNP o NT pro BNP. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.		El exámen de Péptidos Natriuréticos no se encuentra incluido en el POS	Si	No	Si	No	No hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
18. Betabloquedadores en falla cardiaca crónica: metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparado con placebo o entre ellos disminuye la tasa de hospitalización, la mortalidad y la tasa de rehospitalización; y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses de tratamiento ?	**Parte 1. 26. Betabloqueadores vs placebo** Se recomienda el uso de betabloqueadores en los pacientes con falla cardíaca estadío C o D para disminuir la mortalidad, las hospitalizaciones y evitar el deterioro funcional. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.	El efecto de estos medicamentos no es de grupo, por lo que se debe utilizar alguno de los betabloqueadores recomendados.	Resolución 5592 de 2015 Anexo 1. Medicamento No 105 Código CO7AG0201 CARVEDILOL Medicamento 385 Código CO7AB0201 METOPROLOL/ METOPROLOL SUCCINATO Los medicamentos BISOPROLOL y NEBIVOLOL no se encuentran incluidos en el POS	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	Si
	Parte 2. 27. Betabloqueadores entre ellos Se recomienda el uso de alguno de los siguientes betabloqueadores: carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol o nebivolol en pacientes con falla cardíaca y FE menor o igual a 40%, en dosis e intervalos recomendados. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada			Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	Si	Si

19. Inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los receptores de angiotensina II ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina comparado con placebo o con bloqueadores del receptor de angiotensina o combinados con éste último disminuye la mortalidad, la tasa de reinfarto, y de rehospitalizaciones y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 y 24 meses?	**28. IECAS en Falla Cardíaca C y D** Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en los pacientes con falla cardíaca C y D con fracción de eyección menor al 35%. En los pacientes que no toleran el inhibidor de enzima convertidora se recomienda el uso de bloqueadores del receptor de angiotensina. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.	La combinación de estos medicamentos debe considerarse solo por grupos especializados en manejo de falla cardíaca. Monitorizar función renal y electrolitos previo al inicio y en el seguimiento.	Resolución 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamento No. 202 Código CO9BA0201 ENALAPRIL Y DIURÉTICOS Medicamento No. 355 Código CO-9CA0101 LOSARTÁN/ LOSARTÁN POTÁSICO Los Medicamentos CAPTOPRIL , FOSINOPRIL, QUINAPRIL , LISINOPRIL, TRANDOLAPRIL, RAMIPRIL Valsartan Candesartán no están cubiertos por el POS, aunque algunos estaban aprobados en la Resolución 5521 de 2013	No	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	Si
	29. IECAS en intolerancia a antialdosterónico Se sugiere el uso simultáneo de inhibidores de enzima convertidora y bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes que continúan sintomáticos y no toleran antialdosterónicos. Esta terapia debe ser realizada por grupos especializados en el manejo de falla cardíaca. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.			No	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
20. Diuréticos de asa en falla cardíaca crónica ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, la administración de diuréticos de asa comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12 - 24 meses?	**30. Diuréticos de asa en falla cardíaca crónica** Se sugiere el uso de diuréticos de asa en pacientes con síndrome de falla cardíaca con síntomas congestivos para evitar el empeoramiento de la falla cardíaca, mejorar los síntomas congestivos y posiblemente reducir la mortalidad. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja.		Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamenteo No. 258 Código C03CA0101 FUROSEMIDA Inyectable. Los medicamentos Peritanide y Amilorida no se encuentran incluidos en el POS	No	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	Si	No	No

21. Antialdosterónicos. Espironolactona y eplerenona ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección reducida la utilización de medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?	**31. Antialdosterónicos. Espironolactona o eplerenona** Se recomienda la utilización de medicamentos antialdosterónicos en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE <40% para disminuir la mortalidad global y la incidencia de hospitalización debida a cualquier causa, en pacientes con tasa de filtración glomerular > 30mL/min/1.73 m2 y potasio <5mEq/L. Los pacientes con falla cardíaca NYHA II deben tener historia previa de hospitalización por causa cardiovascular o niveles elevados de BNP. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada	Monitorizar al inicio y en el seguimiento los niveles de potasio, función renal y la dosis de los diuréticos para minimizar el riesgo de hipercalemia y falla renal. En los pacientes con efectos colaterales por espironolactona, por ejemplo ginecomastia o mastodinia, debe considerarse el uso de eplerenona.	Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamenteo No.214 Código CO3DA0101 ESPIRONOLACTONA. La eplerenona no se encuentra incluida en el POS	No	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	Si
22. Betametildigoxina o digoxina ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca la utilización de betametildigoxina o digoxina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses, sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad?	**32. Betametildigoxina o digoxina** Se recomienda la utilización de digitálicos en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE<40%, quienes han presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea para disminuir la tasa de hospitalización debida a cualquier causa. No mejora la tasa de mortalidad. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta	Monitorizar al inicio los niveles de digoxina, 8 horas después si se utilizó por vía intravenosa o 5-7 días por vía oral. Mantener niveles entre 0.5-0.8 ng/mL Vigilar concentraciones séricas si hay deterioro clínico, alteración de la función renal, alteraciones del ritmo cardíaco, signos de intoxicación o combinación con drogas que alteren los niveles. Utilizar nomograma validado para modificar la dosis de sostenimiento.	Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamenteo No 79 Código CO1AA0801 METILDIGOXINA / BETAMETIL DIGOXINA	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

23. Trimetazidina ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca la utilización de trimetazidina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?	**33. Trimetazidina** Se sugiere la utilización de trimetazidina en pacientes con falla cardíaca con FE <40% de etiología isquémica para disminuir la tasa de hospitalización debida a causa cardiovascular, mejorar el estado funcional y la calidad de vida. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja		Trimetazidina No se encuentra incluida en el POS	Si	Si	Si	Si	No hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
24. Ivabradina ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores o con frecuencia cardíaca mayor de 70 latidos por minuto, luego de manejo médico óptimo la utilización de ivabradina comparado con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la admisión hospitalaria por infarto de miocardio a 12-24 meses?	**34. Ivabradina** Se recomienda la utilización de ivabradina en pacientes con falla cardíaca NYHA II-IV con FE <40% con intolerancia a los betabloqueadores o con frecuencia cardíaca en reposo mayor de 70 latidos por minuto a pesar de su utilización, con el objetivo de disminuir la hospitalización por causa cardiovascular o todas las causas. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta	Establecer claramente la razón de la intolerancia al betabloqueador antes de considerar el inicio de la terapia. Intentar la titulación de betabloqueador y lograr dosis recomendadas, antes de considerar la terapia combinada	Ivabradina No se encuentra incluida en el POS	Si	Si	Si	Si	No hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	No	No

25. Dinitrato de isosorbide-hidralazina ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca, la administración de dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 6-12 meses?	**35. Dinitrato de isosorbide-hidralazina** Se sugiere la utilización de la combinación dinitrato de isosorbide-hidralazina en pacientes con falla cardíaca NYHA III-IV con FE <40%, que hayan presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea, para disminuir la mortalidad por cualquier causa y la tasa de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja		Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamenteo No. 276 Código CO2D80201 HIDRALAZINA HIDRALAZINA CLORHIDRATO Medicamento No. 313 Código COIDA0801 DINITRATO DE 1SOSORBIDA / ISOSORBIDE DINITRATO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
	36. Dinitrato de isosorbide-hidralazina en afrodescendientes Se recomienda la utilización de la combinación dinitrato de isosorbide-hidralazina en pacientes afrodescendientes con falla cardíaca NYHA III–IV con FE <40%, que hayan presentado respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento convencional de primera línea, con el fin de disminuir la mortalidad por cualquier causa y la tasa de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta		Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamenteo No. 276 Código CO2D80201 HIDRALAZINA HIDRALAZINA CLORHIDRATO Medicamento No. 313 Código COIDA0801 DINITRATO DE 1SOSORBIDA / ISOSORBIDE DINITRATO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

Falla Cardíaca Crónica con Fracción de Eyección Preservada															
26. Betabloqueadores, IECAS/ARA II, espironolactona y digoxina en fracción de eyección preservada ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección preservada la administración de betabloqueadores IECAS/ARA II, espironolactona o digoxina comparado con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, a 12-24 meses?	**37. Betabloqueadores** Se sugiere el uso de betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca y FE >40% para disminuir la hospitalización por falla cardíaca. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja		Resolución 5592 de 2015 Anexo 1. Medicamento No 105 Código CO7AG0201 CARVEDILOL Medicamento 385 Código CO7AB0201 METOPROLOL/ METOPROLOL SUCCINATO. Los medicamentos BISOPROLOL y NEBIVOLOL no se encuentran incluidos en el POS	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
	38. IECAS Se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con falla cardíaca y FE >40% para disminuir la mortalidad. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja		Resolución 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamento No. 202 Código CO9BA0201 ENALAPRIL Y DIURÉTICOS Medicamento No. 355 Código CO9CA0101 LOSARTÁN/ LOSARTÁN POTÁSICO Los Medicamentos CAPTOPRIL , FOSINOPRIL, QUINAPRIL , LISINOPRIL, TRANDOLAPRIL, RAMIPRIL Valsartan Candesartán no están cubiertos por el POS, aunque algunos estaban aprobados en la Resolución 5521 de 2013	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
	39. Digoxina No se sugiere la utilización digoxina en pacientes con falla cardíaca y FE >40%. Recomendación débil en contra. Calidad de la evidencia baja		Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamenteo No 79 Código CO1AA0801 METILDIGOXINA / BETAMETIL DIGOXINA	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
	40. Espironolactona No se sugiere la utilización de espironolactona en pacientes con falla cardíaca y FE >40%. Recomendación débil en contra. Calidad de la evidencia alta		Resolucion 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamenteo No.214 Código CO3DA0101 ESPIRONOLACTONA.	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

Dispositivos en Falla Cardíaca Crónica															
27. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NYHA I-II con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35%, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	**41. Dispositivo de resincronización en NYHA I-II** Se recomienda la implantación de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, antialdosterónico y diurético, con duración de QRS >120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His y FE <35%. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada		Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS. En desarrollo del principio de integralidad establecido en el numeral 1 del artículo 3 del presente acto administrativo, las EPS o las entidades que hagan sus veces, deben garantizar (...) en general, los dispositivos médicos o quirúrgicos, sin excepción, necesarios e insustituibles para la realización o utilización de las tecnologías en salud cubiertas en el POS con cargo a la UPC...	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	Si
28. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III-IV ambulatorio con QRS >120 milisegundos y FE <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	**42. Dispositivo de resincronización en NYHA III-IV** Se recomienda la utilización de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con duración de QRS >120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y fracción de eyección <35%. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada		Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	Si

29. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con ritmo de fibrilación auricular con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección <35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	**43. Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular** Se sugiere la implantación de dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en estado funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con ritmo de fibrilación auricular con QRS>120 milisegundos y fracción de eyección <35% para disminuir el deterioro del estado funcional y la hospitalización por falla cardíaca. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja.	Se sugiere considerar ablación del nodo AV como terapia concomitante.	Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	Si	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
30 Marcapasos vs Dispositivo de resincronización ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección <50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo, la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con el marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estadofuncional a 12-24 meses?	**44. Marcapasos vs Dispositivo de resincronización.** Se sugiere la implantación de dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con FE <50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo o portadores de marcapasos definitivo que requieran cambio del dispositivo, con estimulación esperada o registrada mayor del 40%, para disminuir la tasa de hospitalización y las consultas urgentes por falla cardíaca. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.		Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	Si	Si	No	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

31. Marcapasos vs Dispositivo de resincronización ¿En pacientes mayores de 18 años portadores de marcapasos definitivo y con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < del 35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con la continuación de la estimulación del marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12- 24 meses?			Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	Si	Si	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
32. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de his y fracción de eyección menor del 35% la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a 12-24 meses?	**45. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama.** Se sugiere la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con duración de QRS >160 milisegundos por alteración de la conducción diferente al bloqueo de rama izquierda del haz de His, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y fracción de eyección <35% para disminuir la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a 12 a 24 meses. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja.		Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	Si	Si	No	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

33. Estimulación apical vs no apical del dispositivo de resincronización ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA I-IV con QRS>120 ms y fracción de eyección menor a 35% la estimulación del dispositivo de resincronización en una región epicardica no apical comparado con la apical disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	**46. Estimulación apical vs no apical del dispositivo de resincronización** Se sugiere la estimulación del dispositivo de resincronización en el ventrículo izquierdo en una región epicárdica no apical en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NHYA II-IV con QRS>120 ms y FE <35% para disminuir la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12 a 24 meses. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.	En caso de anatomía desfavorable implantar electrodo epicárdico ventricular izquierdo	Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	Si	Si	No	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
34. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, cardiomiopatía no isquémica con fracción de eyección menor del 35%, con al menos tres meses de manejo médico óptimo, la implantación de un CDI comparado con no hacerlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	**47. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NIYA II-III** Se recomienda la implantación de un CDI en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, con cardiomiopatía no isquémica y fracción de eyección menor del 35%, con al menos tres meses de manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con tres o menos comorbilidades, para disminuir la mortalidad a 24 meses. Se consideran comorbilidades: falla cardíaca clase funcional NYHA mayor de II, diabetes mellitus, fibrilación auricular, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad cerebrovascular previa, EPOC, falla renal y sincope de causa no cardiogénica. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.		Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	Si	Si	No	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

35. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	**48. Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria** Se recomienda la implantación de CDI en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica para disminuir la mortalidad a 12 a 24 meses de tratamiento. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.		Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
36. Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III secundario a infarto agudo de miocardio con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	**49 Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III** Se recomienda la terapia con cardiodesfibrilador implantable en pacientes con infarto agudo de miocardio, que quedan en falla cardíaca, clase funcional NHYA II-III y FE ≤40%, medida al menos 30 días después del infarto o después de los 90 días de la revascularización miocárdica para disminuir la mortalidad a largo plazo. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta		Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	Si

Falla Cardíaca Avanzada															
37. Trasplante cardíaco ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada y alto riesgo por Heart Failure Survival Score (HFSS) o Seattle Heart Failure Model (SHFM) con consumo de oxigeno menor de 14 ml/Kg/minuto la realización de trasplante cardíaco comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a un año de seguimiento?	**50. Trasplante cardíaco** Se recomienda el uso de escalas de medición del riesgo de mortalidad en el paciente ambulatorio con síndrome de falla cardíaca en estadio funcional NYHA III-IV y FE <30% que permanecen sintomáticos a pesar del manejo médico óptimo que al menos incluya IECAS o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, para definir el pronóstico y la remisión a un programa de trasplante con la SHFM o el HFSS y las pruebas cardiopulmonares como el VO2 pico o VE/VCO2 para definir los candidatos para trasplante cardíaco. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.		Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 129. ALTO COSTO. Sin implicar modificaciones en la cobertura del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC, entiéndase para efectos del no cobro de copago los siguientes eventos y servicios como de alto costo. A. ALTO COSTO RÉGIMEN CONTRIBUTIVO Y SUBSIDIADO: 1. Trasplante corazón	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	Si	No	No	No	No
38. Seguimiento en programa de clínica ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada, el seguimiento en un programa de clínica de falla cardíaca comparado con no hacerlo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la estancia hospitalaria a un año?	**51. Seguimiento en programa de clínica** Se recomienda la implementación de una estrategia de manejo y seguimiento ambulatorio tipo clínica de falla cardíaca en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en estado funcional NYHA III o IV para disminuir el desenlace de mortalidad y hospitalización por falla a 12 meses. En pacientes con dificultades de ingreso a un programa institucional se recomienda un programa con monitoreo en casa. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia alta.	El programa debe tener un profesional de la salud como líder, preferiblemente especialista en cardiología o medicina interna con entrenamiento en falla cardíaca. Los programas liderados por enfermera especialista en falla cardíaca deben tener relación directa con medicina interna o cardiología o con otra institución de salud que cuente con el recurso. Debe incluir como componentes básicos: monitoreo con consulta de control programadas y preferenciales, educación, estimulación del autocuidado y considerar visitas domiciliarias.	Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 93.3.6. REHABILITACIÓN CARDIACA Procedimiento código 99.0.2. EDUCACIÓN INDIVIDUAL EN SALUD Procedimiento código 99.0.1. EDUCACIÓN GRUPAL EN SALUD ARTÍCULO 3. PRINCIPIOS GENERALES PARA LA APLICACIÓN DEL POS CON CARGO A LA UPC. 1. Integralidad. Toda tecnología en salud contenida en el POS para ...tratamiento, rehabilitación... de la enfermedad, debe incluir lo necesario ... según lo prescrito por el profesional tratante... sustentado en evidencia científica.	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

39. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección menor del 35% la revascularización miocárdica con o sin cirugía de reconstrucción ventricular comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y de infarto de miocardio a un año de seguimiento?	**52. Revascularización miocárdica con FE <35%** No se sugiere revascularización miocárdica en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35%, para disminuir mortalidad, tasa de hospitalización e infarto de miocardio. Recomendación débil en contra. Calidad de la evidencia moderada.		No aplica	Si	Si	Si	No	No aplica	No	No	No	No	No	No	No
	53. Revascularización miocárdica con FE <35% Se sugiere revascularización miocárdica en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35%, para disminuir la angina con base en el criterio cínico, la anatomía coronaria, presencia de comorbilidades, preferencias del paciente y la consulta conjunta del cirujano cardiovascular y el cardiólogo intervencionista. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.		Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 36.1.0. , ANASTOMOSIS AORTOCORONARIA PARA REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA NO CLASIFICADA BAJO OTRO CONCEPTO Código 36.3.1. REVASCULARIZACIÓN CARDÍACA NO CLASIFICADA BAJO OTRO CONCEPTO	Si	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
40. Revascularización miocárdica con fracción de eyección <35% con base en viabilidad miocárdica ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35% la revascularización miocárdica con base en la evaluación de viabilidad miocárdica por cualquier método (ecocardiografía, SPECT, PET o RMN) comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?	**54. Evaluación de viabilidad miocárdica con FE <35%** No se recomienda la realización de métodos con imágenes de viabilidad miocárdica para definir la necesidad de revascularización en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección <35%. Recomendación fuerte en contra. Calidad de la evidencia moderada.		Resolución 5592 de Dic de 2015 Anexo 2 “Listado de Procedimientos en Salud del Plan de Beneficios en Salud cargo a la UPC”. Código 88.1,2. ECOGRAFÍA DEL TÓRAX Y ÓRGANOS TORÁCICOS Código 88.3.3 Resonancia Nuclear Magnética de Torax No. 2143 Código 88.3.9 Estudios de resonancia nuclear magnéticano clasificados bajo otro concepto.	Si	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No

41. Cirugía valvular ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 30%, la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?	**55. Cirugía valvular** No se recomienda la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) adicional a la terapia médica estándar, en los pacientes con falla cardíaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 25%. Recomendación fuerte en contra. Calidad de la evidencia muy baja.		No aplica	Si	Si	Si	No	No aplica	No	No	No	No	No	No	No
42. Inotrópicos intravenosos ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estadio D, la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica comparada con la terapia estándar, disminuye la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?	**56. Inotrópicos intravenosos** No se sugiere la administración de inotrópicos intravenosos en forma periódica en los pacientes con falla cardíaca avanzada para disminuir la mortalidad, capacidad funcional ni calidad de vida. Recomendación débil en contra. Calidad de la evidencia moderada		Resolución 5592 de 2015 Anexo 1: Medicamento No. 194 Código C01CA0701 DOBUTAMINA, Medicamentos Levosimendán y Milrinone No están incluidos en el POS	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
43. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y fracción de eyección <25% ¿En pacientes mayores de 18 años, con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica óptima no candidatos a trasplante cardíaco, con fracción de eyección menor del 25% y consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, la utilización de dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino comparado con terapia estándar reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?	**57. Dispositivos de asistencia ventricular en NYHA IV y FE<25%** Se sugiere la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular como terapia de destino en pacientes mayores de 18 años, con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica óptima no candidatos a trasplante cardíaco, dependientes de soporte inotrópico intravenoso o consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, con fracción de eyección <25%, cuya expectativa de vida no este afectada por otra patología, definida por un grupo multidisciplinario con experticia en soporte mecánico ventricular definido por el Ministerio de Salud para tal fin. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.	Manejo en clínica de falla cardíaca previo a la consideración de la implantación de dispositivo como terapia de destino.	Resolucion 5592 de 2015. ARTÍCULO 57. DISPOSITIVOS MÉDICOS.	No	Si	Si	No	Si hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	No	No

44 y 44a. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs prueba de caminata de 6 minutos vs VO2 pico ¿Cuál es la precisión diagnóstica (verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos) de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar comparada con la prueba de caminata de 6 minutos para la evaluación funcional de los pacientes con falla cardíaca? ¿En pacientes con falla cardíaca la prueba de caminata de 6 minutos comparado con el consumo pico de O2 y el seguimiento a largo plazo predice las hospitalizaciones por todas las causas y la mortalidad por todas las causas 1 y 5 años después?	**58. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar vs prueba de caminata de 6 minutos vs VO2 pico.** Se recomienda en pacientes con falla cardíaca sistólica con fracción de eyección <40% clase funcional NYHA II-IV realizar la prueba de caminata de 6 minutos o prueba de esfuerzo cardiopulmonar para evaluar la capacidad física y predecir hospitalizaciones y muerte por todas las causas de acuerdo a las condiciones particulares de cada paciente. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.		Resolución 5592 de 2015 Anexo 2. Procedimiento código 89.41 PRUEBA DE ESFUERZO CARDIOVASCULAR CON EMPLEO DE CINTA RODANTE Procedimiento código 89.4.2. PRUEBA DE ESFUERZO EN DOS FASES DE MASTERS Procedimiento código 89.4.3. PRUEBA DE ESFUERZO CARDIOVASCULAR CON EMPLEO DE ERGÓMETRO DE BICICLETA Procedimiento código 89.4.4. OTRA PRUEBA DE ESFUERZO CARDIOVASCULAR	Si	Si	Si	No	Si hace parte	No	No	No	No	No	No	No
45. Efectividad y seguridad del ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable ¿En pacientes con falla cardíaca estable cuál es la efectividad y seguridad del ejercicio comparado con no hacerlo para mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, disminuir las re-hospitalizaciones, los episodios de descompensación agudos, la mortalidad, evitar el edema pulmonar agudo, el episodio coronario agudo o las arritmias malignas a dos y seis meses?	**59. Ejercicio regular supervisado para disminuir hospitalización** Se recomienda el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estables, con fracción de eyección disminuida y clase funcional NYHA II a III para disminuir el riesgo de hospitalizaciones por falla cardíaca. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.	El programa de rehabilitación cardíaca debe ser liderado por especialista en cardiología y/o medicina deportiva y/o fisiatra y/o internista con entrenamiento en rehabilitación cardíaca, con disponibilidad médica durante las sesiones de entrenamiento. Debe vincular enfermera y fisioterapeuta con entrenamiento en rehabilitación cardíaca. Debe tener disponibilidad de cardiólogo, sicólogo, terapeuta ocupacional y nutricionista. Los componentes básicos son: evaluación clínica del paciente, electrocardiograma en reposo, prueba de esfuerzo para evaluar capacidad funcional, prueba de caminata de 6 minutos, prueba para tamizaje de depresión, escala para evaluar calidad de vida, prescripción del ejercicio, educación y consejería.	Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 93.3.6. REHABILITACIÓN CARDIACA Procedimiento código 93.1.1. EJERCICIO ASISTIDO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	Si	Si	Si	No	No	Si	Si

	60. Ejercicio regular supervisado para mejorar calidad de vida Se recomienda el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estables, con fracción de eyección disminuida y clase funcional NYHA II a III para mejorar la calidad de vida por falla cardíaca. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja.		Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 93.1.1. EJERCICIO ASISTIDO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	Si	Si	Si	No	No	No	Si
	61. Ejercicio regular supervisado en falla cardíaca con fracción de eyección preservada Se sugiere el ejercicio aeróbico regular y supervisado en pacientes con falla cardíaca estables, con fracción de eyección preservada y clase funcional NYHA II a III para mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.		Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 93.1.1. EJERCICIO ASISTIDO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	Si	Si	No	No	No	Si
46. Dosificación del ejercicio en pacientes con falla cardíaca estable ¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio con intervalos comparado con el continuo, el ejercicio de intensidad leve comparada con la moderada o alta, o el ejercicio aeróbico más ejercicios de fuerza comparado con el aeróbico solo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida, y la adherencia, disminuye las re-hospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?	**62. Ejercicio aeróbico supervisado a intervalos** Se sugiere realizar ejercicio aeróbico a intervalos supervisado en pacientes con falla cardíaca que lo toleren para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.		Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 93.1.1. EJERCICIO ASISTIDO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	Si	Si	No	No	No	No

	63. Ejercicio aeróbico supervisado a intensidad moderada a vigorosa Se recomienda realizar ejercicio aeróbico supervisado a intensidad moderada y vigorosa, de acuerdo con la tolerancia en pacientes con falla cardíaca para mejorar la capacidad funcional, sin aum entar el riesgo de muerte, hospitalizaciones, ni disminución de la adherencia. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia baja.		Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 93.1.1. EJERCICIO ASISTIDO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	Si	Si	No	No	No	No
	64. Ejercicio aeróbico combinado con fuerza Se sugiere realizar ejercicio aeróbico combinado con fuerza para mejorar la capacidad funcional. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia baja.		Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 93.1.1. EJERCICIO ASISTIDO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	Si	Si	No	No	No	No
47. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRC-CDI ¿En pacientes con falla cardíaca con dispositivos TRC, CDI y TRC-CDI (terapia de resincronización cardíaca, cardiodesfibrilador implantable) el ejercicio protocolizado comparado con el manejo estándar o no hacerlo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye las rehospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas a dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?	**65. Ejercicio protocolizado en pacientes con TRC, CDI y TRCCDI** Se recomienda realizar ejercicio supervisado para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con falla cardíaca estables con cardiodesfibrilador implantable y/o terapia de resincronización cardíaca, sin que esto aumente el riesgo de descargas, mortalidad o de eventos adversos. Recomendación fuerte a favor y Calidad de la evidencia muy baja para mejoría de capacidad funcional y calidad de vida Recomendación fuerte a favor y Calidad de la evidencia moderada para seguridad del ejercicio en pacientes con TRC y CDI		Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 93.1.1. EJERCICIO ASISTIDO	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	Si	Si	No	No	No	No

48. Ejercicio supervisado vs. Ejercicio en casa ¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio supervisado vs el ejercicio en casa mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas a dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?	**66. Ejercicio en casa** Se sugiere realizar ejercicio en casa en pacientes con falla cardíaca, para mejorar la capacidad funcional, cuando no tengan posibilidad de asistir a un centro de ejercicio supervisado. Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja.	El programa en casa incluye estratificación inicial del riesgo con el ejercicio, prescripción personal y seguimiento periódico telefónico o personal.	No aplica	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	Si	Si	No	No	No	No
49. Programa de rehabilitación cardíaca de ejercicio vs. Programa Integral ¿En pacientes con falla cardíaca un programa de rehabilitación cardíaca basado en el ejercicio comparado con un programa integral (educación, intervención psicológica y cuidados ergonómicos) mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas a dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?	**67. Programa Integral** Se sugiere en pacientes con falla cardíaca realizar ejercicio como parte de un programa integral en lugar de solo ejercicio cuando haya la posibilidad de contar con apoyo integral (educación e intervenciones psicosociales) para mejora calidad de vida y hospitalizaciones. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia muy baja.		Resolucion 5592 de 2015.Anexo 2 Procedimiento código 93.3.6. REHABILITACIÓN CARDIACA Procedimiento código 99.0.2. EDUCACIÓN INDIVIDUAL EN SALUD Procedimiento código 99.0.1. EDUCACIÓN GRUPAL EN SALUD ARTÍCULO 3. PRINCIPIOS GENERALES PARA LA APLICACIÓN DEL POS CON CARGO A LA UPC. 1. Integralidad. Toda tecnología en salud contenida en el POS para ...tratamiento, rehabilitación... de la enfermedad, debe incluir lo necesario ... según lo prescrito por el profesional tratante... sustentado en evidencia científica.	Si	Si	Si	Si	Si hace parte	No	Si	Si	No	Si	No	No

50. Escalas de calidad de vida ¿En pacientes adultos con falla cardíaca cuál es la precisión diagnóstica de la escala Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire comparada con la escala de calidad de vida SF36 y la escala Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, en términos de validez de constructo, criterio, contenido, confiabilidad y sensibilidad al cambio?	**68. Escalas de evaluación en calidad de vida en Falla cardíaca** Se recomiendan la evaluación de calidad de vida con las escalas Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire o Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire en pacientes adultos con falla cardíaca. Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.		No aplica	Si	Si	Si	Si	No aplica	No	Si	Si	Si	No	No	No

* Tomado de: Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final, Marzo 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia_Metodologica_Actualizacion_Elaboracio%CC%81n_2014.pdf

Anexo 9
Evaluaciones Económicas

Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluaciones económicas

	Preguntas	Grupo	Calificación		
			Alta	Moderada	Baja
A. Diagnóstico	1. ¿En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de falla cardiaca cual es la capacidad diagnóstica del péptido natriurético cerebral y NT-proBNP comparado con el cuadro clínico o ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR-?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	2. ¿En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para falla cardiaca cual es la capacidad diagnostica del BNP/NT-pro-BNP comparado con la ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR – para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	3. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca de etiología desconocida, cual es la capacidad diagnostica de la RMN comparado con el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica, la ecocardiografía y entre ellas en serie o en paralelo, en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR -?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	4. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con sospecha de enfermedad coronaria cuál es la utilidad de la realización de angiografía coronaria comparado con no hacerla mejora el estado funcional, y la calidad de vida y disminuye la mortalidad a 12 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			

C. Falla Cardíaca aguda	5. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de ventilación mecánica no invasiva comparada con suplemento de oxígeno estándar disminuye la tasa de intubación, la disnea y la mortalidad intrahospitalaria?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	6. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda con síntomas congestivos la utilización de diuréticos de asa comparada con no hacerlo disminuye la disnea y el peso, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria, ni aumenta la tasa de falla renal o alteraciones electrolíticas?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	7. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de diuréticos de asa intravenoso en bolos comparado con infusión disminuye la sensación de disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	8. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca agudas la utilización de vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato, serelaxin intravenoso comparado con placebo y entre ellos disminuye la disnea, los síntomas, la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	9. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca agudas la utilización de vasopresores como dopamina comparado con norepinefrina disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	10. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, y la mortalidad intrahospitalaria y la calidad de vida y a seis meses?	GDG	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones			
	11. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda que venían recibiendo beta bloqueadores su continuación, la modificación de la dosis comparado con su suspensión, disminuye la disnea, la estancia hospitalaria, la tasa de rehospitalización y la mortalidad, a 90 días?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	12. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca aguda la inserción de catéter de flotación en la arteria pulmonar (catéter de Swan Ganz) comparado con su no utilización mejora el estado funcional disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria y a seis meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			

D. Falla cardíaca Crónica Estadio B	13. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA, la administración de ARA II/IECAS comparado con no utilizarlos, disminuyen la progresión a falla cardiaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardiaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	**GDG**			X	
		Ente Gestor			X	
		Consenso			X	
		Observaciones				
	14. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA con fracción de eyección menor del 35%, la administración de beta bloqueadores comparado con no utilizarlos, disminuyen la progresión a falla cardiaca estadio C/D, la tasa de hospitalización por falla cardiaca y la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	**GDG**			X	
		Ente Gestor			X	
		Consenso			X	
		Observaciones				
	15. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación B de la ACC/AHA secundaria a cardiopatía isquémica con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	**GDG**	X			
		Ente Gestor	X			
		Consenso	X			
		Observaciones				
	16. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca, la utilización de medidas no farmacológicas: restricción de líquidos, restricción de sal comparada con no utilizarlos, mejoran el estado funcional, tasa de rehospitalización y disminuye los síntomas congestivos a corto plazo (30 días)?	**GDG**			X	
		Ente Gestor			X	
		Consenso			X	
		Observaciones				
	17. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca el tratamiento con base en los niveles de péptido natriurético cerebral comparado con la evolución clínica y las dosis objetivo de medicamentos disminuyen la mortalidad y la tasa de hospitalización a 6-12 meses?	GDG				X
		Ente Gestor				X
		Consenso				X
		Observaciones				
E. Falla Cardiaca Crónica Estadio C	**18. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección preservada la utilización de: beta bloqueadores o IECAS/ARA II, espironolactona o digoxina comparado con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización a 12-24 meses?**	GDG				X
		Ente Gestor				X
		Consenso				X
		Observaciones				
	19. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol, bisoprolol o nebivolol comparado con placebo o entre ellos disminuye la tasa de hospitalización, la mortalidad y la tasa de rehospitalización; y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses de tratamiento?	GDG				X
		Ente Gestor				X
		Consenso				X
		Observaciones				
	20. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina comparado con placebo o con bloqueadores del receptor de angiotensina o combinados con este último disminuye la mortalidad, la tasa de reinfarto y la tasa de rehospitalizaciones; y mejora el estado funcional y la calidad de vida y aumenta la tasa de falla renal e hiperkalemia 12-24 meses?	GDG				X
		Ente Gestor				X
		Consenso				X
		Observaciones				
	21. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de diuréticos de asa comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?	GDG				X
		Ente Gestor				X
		Consenso				X
		Observaciones				

	22. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de medicamentos antialdosterónicos como espironolactona o eplerenona comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	23. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de betametildigoxina o digoxina comparada con placebo disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses, sin incrementar los efectos adversos relacionados con toxicidad?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	24. En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de trimetazidina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	25. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con intolerancia o efectos adversos secundarios al uso de beta bloqueadores o con frecuencia cardiaca mayor de 70 latidos por minuto luego de manejo medico optimo la utilización de ivabradina comparado con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la admisión hospitalaria por infarto de miocardio a 12-24 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	26. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca la utilización de la combinación de dosis fijas de dinitrato de isosorbide-hidralazina comparada con placebo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización, mejora el estado funcional y la calidad de vida a 6-12 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	27. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA I-II con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < del 35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	GDG	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones			
	28. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III-IV ambulatorio con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < del 35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	GDG	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones			
	29. 20 milisegundos y fracción de eyección < del 35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			

	30. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con fracción de eyección < del 50% con indicación para la implantación de marcapasos definitivo la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	31. ¿En pacientes mayores de 18 años portadores de marcapasos definitivo y con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < del 35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con la continuación de la estimulación del marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	32. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA I-IV con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de his y fracción de eyección < del 35% la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	33. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA I-IV con QRS > 120 milisegundos fracción de eyección < del 35% la estimulación del dispositivo de resincronización en una región epicárdica no apical comparada con la apical disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a 12-24 meses?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	34. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca NYHA II-III con cardiomiopatía no isquémica con fracción de eyección menor del 35% al menos con 3 meses de manejo medico optimo la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento ?	GDG	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones			
	35. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca con historia de muerte súbita, sincope no explicado o arritmia ventricular sostenida o con inestabilidad hemodinámica la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	36. ¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardiaca en estado funcional NYHA II-III secundaria a infarto agudo de miocardio con fracción de eyección menor del 35% medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, la implantación de un CDI comparado con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a 12-24 meses de tratamiento?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	37. ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada y alto riesgo por Heart Failure Survival Score (HFSS) o con consumo de oxigeno menor de 14 ml/Kg/minuto la realización de trasplante cardiaco comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejora el estado funcional y la calidad de vida a un año de seguimiento?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			

	38. ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada el seguimiento en un programa de clínica de falla cardiaca comparado con no hacerlo disminuye la mortalidad, la tasa de rehospitalización y la estancia hospitalaria a un año?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	39. ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección menor del 35% la revascularización miocárdica con o sin cirugía de reconstrucción ventricular comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización, de infarto de miocardio a un año de seguimiento?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	40. ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada de etiología isquémica con fracción de eyección menor del 35% la revascularización miocárdica con base en la evaluación de viabilidad miocárdica por cualquier método (ecocardiografía, SPECT, PET o RMN) comparado con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
F. Falla Cardiaca Avanzada	**41. ¿En pacientes mayores de 18 años con falla cardiaca avanzada y regurgitación mitral funcional con fracción de eyección menor del 30% la cirugía valvular (anuloplastia, plastia valvular) comparada con la terapia estándar disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización a un año de seguimiento?**	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	42. ¿En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca avanzada estadio D, la utilización de inotrópicos en forma periódica comparada con terapia estándar, reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
	43. ¿En pacientes mayores de 18 años, con falla cardiaca avanzada estado funcional NYHA IV con terapia médica optima no candidatos a trasplante cardiaco, con fracción de eyección menor del 25% y consumo pico de oxigeno menor de 14 ml/Kg/min, la utilización de dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino comparado con terapia estándar reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida a un año?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones			
G. Rehabilitación	**44. ¿Cuál es la precisión diagnóstica (Verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos) de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar comparada con el test de 6 minutos para la evaluación funcional de los pacientes con falla cardíaca?**	GDG			X
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones			
	45. ¿En pacientes con falla cardíaca estable cuál es la efectividad y seguridad del ejercicio comparado con no hacerlo para mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, disminuir las rehospitalizaciones, los episodios de descompensación agudos, la mortalidad, evitar el edema pulmonar agudo, el episodio coronario agudo o las arritmias malignas, dos y seis meses después?	GDG			X
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones			

G. Rehabilitación	**46. ¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio con intervalos comparado con el continuo, o el ejercicio aeróbico más ejercicios de fuerza comparado con el aeróbico solo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida, y la adherencia, disminuye las rehospitalizaciones y la mortalidad, y evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?**	GDG			X
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones			
	47. ¿En pacientes con falla cardíaca con dispositivos TRC, CDI y TRC-CDI, el ejercicio protocolizado comparado con el manejo estándar o no hacerlo, mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye las rehospitalizaciones y la mortalidad, y , evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?	GDG			X
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones			
	48. ¿En pacientes con falla cardíaca el ejercicio supervisado vs el ejercicio en casa mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?	GDG			X
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones			
	49. ¿En pacientes con falla cardíaca un programa de rehabilitación cardíaca basado en el ejercicio comparado con un programa integral (educación, intervención sicológica y cuidados ergonómicos) mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y la adherencia, disminuye rehospitalizaciones y mortalidad, evita la descompensación aguda y las arritmias malignas, dos y seis meses después de iniciar el programa de RC?	GDG			X
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones			
	50. ¿En pacientes adultos con falla cardíaca cuál es la precisión diagnóstica de la escala Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire comparada con la escala de calidad de vida SF36 y la escala de DUKE en términos de validez de constructo, criterio, contenido, confiabilidad y sensibilidad al cambio?	GDG			X
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones			

Apéndice 1. Evaluación económica del cardiodesfibrilador implantable comparado con la terapia farmacológica óptima para el tratamiento de los pacientes con falla cardiaca en Colombia

1.1 Protocolo de búsqueda para cada base de datos consultada

Base de datos	Protocolo de búsqueda
CRD	1. MeSH DESCRIPTOR Heart failure EXPLODE ALL TREES
	2. MeSH DESCRIPTOR Myocardial Ischemia EXPLODE ALL TREES
	3. MeSH DESCRIPTOR Ischemic Preconditioning EXPLODE ALL TREES
	4. MeSH DESCRIPTOR Myocardial Revascularization EXPLODE ALL TREES
	5. ischemic heart disease
	6. myocardial infarction
	7. Coronary revascularization
	8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
	9. MeSH DESCRIPTOR Defibrillators, Implantable EXPLODE ALL TREES
	10. implantable cardiac-defibrillator
	11. implantable defibrillator
	12. #9 OR #10 OR #11
	13. #8 AND #12
Medline (Vía OVID)	1. exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/
	2. "Costs and Cost Analysis"/
	3. (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti.
	4. (value adj1 money).ab,ti.
	5. budget$.ab,ti.
	6. (expenditure$ not energy).ab,ti.
	7. 1 or 3 or 4 or 5 or 6
	8. ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti.
	9. (metabolic adj cost).ab,ti.

Medline (Vía OVID)	10. ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti.
	11. 8 or 9 or 10
	12. 7 not 11
	13. letter.pt.
	14. editorial.pt.
	15. historical article.pt.
	16. 13 or 14 or 15
	17. 12 not 16
	18. Animals/
	19. Humans/
	20. 18 not (18 and 19) {Including Related Terms}
	21. 17 not 20
	22. Myocardial Ischemia.mp. or exp Myocardial Ischemia/
	23. Myocardial Ischemia$.ab,ti.
	24. Ischemic Preconditioning.mp. or exp Ischemic Preconditioning/
	25. Ischemic Preconditioning$.ab,ti.
	26. Myocardial Revascularization.mp. or exp Myocardial Revascularization/
	27. Myocardial Revascularization$.ab,ti.
	28. 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
	29. Defibrillators, Implantable.mp.
	30. Implantable cardiac-defibrillator.mp.
	31. Implantable defibrillator.mp.
	32. 29 or 30 or 31
	33. 21 and 28 and 32

EMBASE	1. cost AND effective* OR 'cost benefit' OR 'cost utility' OR 'health technology assessment' OR 'pharmacoeconomics' OR 'economic evaluation' OR 'economics'/exp OR 'costs and cost analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost allocation'/exp
	2. 'Heart failure'/exp OR 'heart failure'
	3. 'myocardial ischemia'/exp
	4. 'ischemic preconditioning'/exp
	5. 'myocardial revascularization'/exp
	6. #3 OR #4 OR #5
	7. 'implantable cardiac-defibrillator'
	8. 'implantable defibrillator'/exp
	9. #7 OR #8
	10. #1 AND #2 AND #6 AND #9
Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	(Heart failure) AND (implantable cardiac-defibrillator OR implantable defibrillator OR implantable cardioverter defibrillators)
PubMed	1. Search cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics or economic evaluation OR "Economics"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh]
	2. Search (((Heart failure[MeSH Terms]) OR Cardiac Failure*) OR Heart Decompensation) OR Myocardial Failure
	3. Search ((Myocardial Ischemia[MeSH Terms]) OR Myocardial Infarction) OR Myocardial Revascularization
	4. Search ((Defibrillators, Implantable[MeSH Terms]) OR implantable cardiac-defibrillator) OR implantable defibrillator
	5. Search ((#1) AND #2) AND #3) AND 4)
Scielo	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (heart failure OR cardiac failure* OR heart decompensation) AND (Myocardial ischemia OR myocardial infarction OR myocardial revascularization) AND (Defibrillators, Implantable OR implantable cardiac-defibrillator OR implantable defibrillator)
Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information	1. Topic=(cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	2. Topic=(heart failure OR cardiac failure* OR heart decompensation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	3. Topic=(Myocardial ischemia OR myocardial infarction OR myocardial revascularization) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	4. Topic=(Defibrillators, Implantable OR implantable cardiac-defibrillator OR implantable defibrillator) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	5. #4 AND #3 AND #2 AND #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years

1.2 Síntesis y evaluación de la evidencia de evaluaciones económicas existentes en la literatura

	Autor	Estudio	Año	País	Ámbito de estudio	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador	Tipo de EE	Efectos salud	Costos	Fuentes datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
1	Chan	Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population.	2006	Estados Unidos	Intrahospitalario	Pacientes con FC y fracción de eyección menor o igual al 30%	Social	Vital	CDI para pacientes con un resultado no negativo del MTWA	CDI para todos los pacientes y manejo médico	Costo utilidad	AVAC	Bases de datos administrativas de Estados Unidos	MADIT II y estudios publicados en la literatura	CDI Vs. Manejo médico: US$55.800 por AVAC	CDI no es costo efectivo para todos los pacientes, pero si para los que tuvieron un resultado no negativo con el MTWA	National Institutes of Health Cardiovascular Multidisciplinary Research Training and the Ruth L. Kirchstein Research Service
2	Ribeiro	Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in Brazil in the public and private sectors.	2009	Brasil	Intrahospitalario	Pacientes con FC y fracción de eyección menor o igual a 35%	Tercer pagador	20 años	CDI	Terapia convencional	Costo utilidad	AVAC y AVG	Bases de datos hospitalarias y administrativas y un estudio de costos previo	Revisión de literatura	R$68.318/ AVAC (público) y R$90.942/ AVAC (privado). Para el escenario de paciente de alto riesgo: R$23.739/ AVAC (público) y R$33.592/ AVAC (privado)	CDI tiene una RICE mayor a 3 veces el PIB per capita del país. Sus resultados mejorar en pacientes con alto riesgo de muerte súbita	Financiado por el CNPq
3	Sanders	Special report: cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators in a MADIT-II population	2004	Estados Unidos	Intrahospitalario	Pacientes con un infarto al miocardio y con fracción de eyección menor o igual al 30%	Social	Vital	CDI	Manejo médico estándar sin CDI	Costo utilidad	AVAC y AVG	Bases de datos administrativas, registro MITI y estudios publicados para el medio local	MADIT II y estudios publicados en la literatura	US$36.700 por AVG y US$ 50.900 por AVAC ganado para el caso base	CDI tiene una RICE alta para la población del MADIT II. Estudios de grupos específicos de pacientes con muestras significativas pueden mejorar su RICE	No se reporta

4	Chen	Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure	2004	Estados Unidos	Intrahospitalario	Pacientes con FC congestiva en estadios NYHA II y III	Social	Vital	CDI	Manejo médico estándar sin CDI	Costo utilidad	AVAC	Bases de datos administrativas, registros de farmacias y estudios de costos previos	Literatura (no es claro el método)	US$93.863 por AVAC ganado para el caso base	CDI no es costo efectivo en el caso base y los análisis de sensibilidad a un umbral de US$50.000 por AVAC ganado	Se explicita que el estudio no tuvo ningún patrocinador o financiador
5	Sanders	Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter–Defibrillators	2005	Estados Unidos	Ambulatorio	Pacientes en riesgo de muerte súbita por disfunción sistólica ventricular izquierda, pero sin arritmia ventricular potencialmente mortal.	Social	Vital	CDI	Terapia control	Costo utilidad	AVAC	Medicare Inpatient Prospective Hospital Payment system	MADIT I y II, MUST, DEFINIT, COMPANION, SCD HeFT, CABG, DINAMIT	RICE entre $34.000 y $70.200 por AVAC. El análisis de sensibilidad mostró que se mantiene por debajo del umbral ($100.000 USD) si el dispositivo continua reduciendo la mortalidad por 7 años o más..	La estrategia es costo efectiva en aquella población que demuestre reducciones importantes de la mortalidad.	Asociación de Tecnología de Blue Shield Blue Cross Centro de Evaluación, el Departamento de Asuntos de Veteranos, y la Agencia para la Investigación y Calidad de Salud.
6	Gandjour	Cost-Effectiveness of Implantable Defibrillators after Myocardial Infarction Based on 8-Year Follow-Up Data (MADIT II)	2011	Alemania	Hospitalario y ambulatorio	Pacientes con fracción de eyección <30% después de un IM. (media de edad 64 años)	Asegurador (German statutory health insurance)	Vital	CDI	Terapia convencional	Costo utilidad	AVAC y supervivencia	Se utilizó la tasa media de reembolso de todos los hospitales alemanes. La tasa de reembolso incluye pagos médicos, medicamentos, e imágenes. Se restaron los copagos de los pacientes.	MADIT II para los datos de supervivencia y “Buxton M, Caine N, Chase D, et al. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost utility for these groups in a UK context. Health Technol Assess. 2006; 10:iii-iv, ix-xi, 1–164” para los datos de utilidad.	RICE €44.736 por AVAC. Si se le suministra el CDI a todos aquellos que cumplen los criterios de inclusión del MADIT II el gasto anual sería entre €173 millones y €1.7 billones.	Esta estrategia no es claramente costo efectiva debido a que no tienen claro cuál sería el WTP en Alemania, aunque toman como base 100.000€. Reconocen que si el tomador de decisiones decide aplicar la estrategia a toda la población que cumple los criterios de inclusión del MADIT II se veria obligado a renunciar a otro tipo de intervenciones para solventar el gasto extra.	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)

7	Smith	The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis	2013	Holanda		Pacientes isquémicos y no isquémicos con fracción de eyección <40%, sin arritmias previas.	Social	Vital	CDI	Terapia convencional	Costo utilidad	AVAC.	La información del usos la obtuvieron de la literatura y de encuestas al personal médico.	Para los datos de supervivencia utilizó el meta-análisis de Theuns (2010). Para los datos de epidemiológicos el registro ERASMUS MC ICD.	RICE €43 993/QALY. La probabilidad de que la estrategia de la implantación del CDI sea costo efectiva es del 65% con un WTP de €80.000/ QALY. El modelo fue sensible a variaciones en los HR, el precio del CDI, la longevidad del mismo y la calidad de vida reportada por los pacientes.	La estrategia es costo efectiva para la población elegida.	Comisión de seguros médicos
8	Cowie	Lifetime cost-effectiveness of prophylactic implantation of a cardioverter defibrillator in patients with reduced left ventricular systolic function: results of Markov modelling in a European population	2009	Bélgica	Intrahospitalario	Pacientes no isquémicos con falla cardiaca crónica con FE<35% y NYHA II y III	Sistema de salud	Vital	CDI	Terapia convencional	Costo utilidad	AVAC	Sistema de información belga.	Meta-análisis que incluyó los estudios AMIOVIRT, CAT, DEFINITE, MADIT I, MADIT II y SCD-HeFT	En promedio con la intervención se ganan 1,57 QALYs, y 1,88 años de vida. Se estima un costo por QALY de €31.717 (95% CI €19.760 - €61.316), lo cual es costo efectivo en un 95% de las veces con un WTP de €50.000.	La implementación del CDI puede ser costo-efectiva si se siguen los lineamientos de las GPC europea y americana para el manejo de pacientes con FE reducida	Medtronic International
9	Sanders	Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in patients >= 65 years of age	2010	Estados Unidos	Ambulatorio	Pacientes >= 65 años con disfunción ventricular izquierda, con riesgo de muerte súbita y candidatos a implante profiláctico de CD	Social	largo plazo	ICD	Terapia farmacológica óptima	Costo utilidad	AVAC y AVG	Costos directos del implante y la terapia farmacológica, con base en Medicare, 2009. Costos no asociados al implante con base en las estadísticas laborales	5 ensayos: MADIT I y II, MUSTT, DEFINITE, SCD-HeFT	En los 5 ensayos clínicos, se obtienen ICER desde $37,031 a $138,458. la costo efectividad baja para los > 75 años	El coste-efectividad del ICD para la prevención primaria en los pacientes de edad avanzada es muy variable entre los ensayos.	Agencia para la Investigación y Calidad (AHRQ).

10	Ribeiro	Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in Brazil: Primary Prevention Analysis in the Public Sector	2009	Brasil	Ambulatorio	Cohorte hipotética de pacientes de 60 años con falla cardíaca crónica, NYHA II y III y fracción de eyección ventricular izquierda < 35%	Sistema de salud público de Brasil, tercer pagador	20 años	ICD+T-FO	Terapia farmacológica óptima	Costo utilidad	AVAC y AVG	Costos directos: implante, diagnósticos, visitas médicas, hospitalización. Bases de datos nacionales del Sistema Público de Brasil	Análisis de sobrevida a partir de una cohorte brasilera de falla cardiaca. RR derivado de un metanálisis. Complicaciones y utilidades derivados de la literatura	50,345 dólares de poder de paridad de compra por QALY	En un escenario de Brasil, donde el costo de ICD es proporcionalmente más elevado que en los países desarrollados, la terapia de ICD tiene una alta relación costo-efectividad	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)
11	Zwanziger	The Cost Effectiveness of Implantable Cardioverter Defibrillators Results From the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II	2006	Estados Unidos	Ambulatorio	Población del MADIT II	social	12 años	ICD	Terapia convencional	costo efectividad	AVG	Datos de utilización del MADIT II, datos de hospitalización de Medicare y de facturas médicas.	Ensayo MADIT II	Durante el período de 3,5 años del estudio la RICE fue de $ 235,000 por año de vida ganado. En tres proyecciones alternativas a 12 años, esta razón varió de $78600 a $ 114.000	El costo estimado por año de vida ganado del CDI para el estudio MADIT-II es relativamente alto en los 3,5 primeros años, pero se proyecta que baje conforme avanza el tiempo hasta llegar a 12 años	Guidant Corporation
12	Mushlin	The Cost-effectiveness of Automatic Implantable Cardiac Defibrillators:: Results From MADIT	1998	Estados Unidos	Ambulatorio	Pacientes asintomáticos con enfermedad coronaria y taquicardia ventricular no sostenida	no se reporta	4 años	ICD	Terapia convencional	costo efectividad	AVG	Datos de utilización y facturas médicas de los pacientes participantes en el ensayo MADIT	Ensayo MADIT	La RICE fue de 27. 000 dólares por año de vida ganado. Esta razón se reduce a 23.000 si en lugar de los dispositivos más antiguos (cirugía torácica) se usan desfibriladores intravenosos.	El CDI es costo efectivo en individuos seleccionados en alto riesgo de arritmias ventriculares.	Beca de investigación concedida a la Universidad de Rochester por Guidant Corporation

1.3 Lista de chequeo del British Medical Journal

Aspecto a evaluar	Chan (2006)			Ribeiro (2009)			TEC (2004)			Chen (2004)			Sanders (2005)			Gandjour (2011)			Smith (2013)			Cowie (2009)			Sanders (2010)			Ribeiro (2010)			Zwanzinger (2006)			Mushlin (1998)		
	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica
Diseño del estudio																																				
¿Se definió una pregunta de investigación?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X				X		X		
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?	X			X			X			X			X			X			X			X				X			X			X			X	
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X			X			X			X			X			X			X			X				X			X			X			X	
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X			X			X			X				X		X			X			X			X				X			X		X		
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?	X			X			X			X				X		X			X			X				X			X			X			X	
Recolección de datos																																				
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X			X			X				X		X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?		X			X		X				X				X	X			X			X					X			X		X			X	
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?		X		X			X				X			X				X	X			X			X			X					X			X
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X			X			X			X				X		X			X			X				X			X			X			X	
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?	X			X			X			X			X				X		X			X			X			X			X			X		

| | | |

¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?		X			X			X			X		X			X				X		X			X			X			X				X			X		
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X				X			X		
¿Se reportó el análisis incremental?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X				X			X		
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X				X			X		
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X				X			X		
¿Se proporciona las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X				X			X		

1.4 Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos

Dimensiones de Calidad	Chan (2006)			Riebiro (2009)			TEC (2004)			Chen (2004)			Sanders (2005)			Gandjour (2011)			Smith (2013)			Cowie (2009)			Sanders (2010)			Ribeiro (2010)		
	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica
Problema de decisión																														
¿Se ha establecido claramente el problema de decisión?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo?		X			X		X			X			X			X			X			X				X			X	
Perspectiva																														
¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo?	X			X			X			X			X			X			X			X				X			X	
¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida?		X		X				X		X			X			X			X			X				X		X		
¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
Estructura																														
¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas?	X			X			X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas?		X		X			X			X			X			X			X			X			X			X		
Estrategias y comparadores																														
¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluaran?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible?		X			X		X				X				X			X		X			X		X				X	

Tipo de modelo																														
¿Se ha especificado el modelo?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
Horizonte temporal																														
¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?	X			X			X			X			X			X			X			X				X		X		
Vías o estados de enfermedades																														
¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
Duración del ciclo																														
¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?		X		X			X				X		X			X			X			X			X			X		
Identificación de datos																														
¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?		X		X			X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos?		X		X			X				X		X				X		X			X			X			X		
¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?	X				X		X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?	X			X				X			X		X				X			X		X			X			X		
En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?			X			X		X				X		X				X			X			X		X					X

Modelamiento de datos																														
¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
Datos de base																														
¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada?		X			X		X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?		X		X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?		X			X			X		X				X		X			X				X			X			X		
En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?		X			X			X				X			X			X		X			X			X			X		
Efectos de tratamiento																														
Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?	X			X			X				X			X		X			X			X			X			X		
¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿Y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?	X			X			X			X			X			X				X		X			X			X		
¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?	X			X			X			X			X			X				X		X			X			X		
Costos																														
¿Los costos han sido descritos y justificados?		X		X				X		X			X			X			X			X				X		X		
¿La fuente de costos ha sido documentada?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?	X			X			X			X			X			X			X			X				X			X	

Utilidades																															
¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?		X		X				X		X			X			X			X			X			X			X		
¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?	X			X			X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?		X			X			X			X		X			X				X			X			X			X	
Incorporación de datos																															
¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?	X			X			X			X				X		X			X			X			X			X		
¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?		X		X			X				X			X		X				X		X					X			X
En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?	X					X			X			X		X		X				X		X					X	X		
Evaluación de la incertidumbre																															
¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?	X				X			X			X			X			X			X			X				X	X		
En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?			X		X			X			X			X									X				X			X
Incertidumbre metodológica																															
La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?		X		X			X			X			X			X				X		X						X		
Incertidumbre estructural																															
¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?	X			X				X		X				X			X			X		X			X			X		
Incertidumbre por heterogeneidad																															
¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?	X			X			X				X			X			X		X				X		X				X	

Incertidumbre de parámetros																															
¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?	X			X			X			X			X			X			X			X				X		X		
Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?		X		X				X			X			X			X			X			X			X		X		
Consistencia interna																															
¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?		X			X			X			X			X			X			X			X				X	X		
Consistencia externa																															
¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?	X			X			X			X				X		X				X		X					X			X
Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X			X			X			X			X			X			X			X					X			X
¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?	X			X			X			X			X				X			X			X			X			X		
¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida?		X		X				X		X			X			X			X			X				X		X		
¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
Estructura																															
¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas?	X			X			X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas?		X		X			X			X			X			X			X			X			X			X		

Estrategias y comparadores																															
¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluaran?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible?		X			X		X				X				X			X		X			X			X				X	
Tipo de modelo																															
¿Se ha especificado el modelo?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
Horizonte temporal																															
¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?	X			X			X			X			X			X			X			X				X		X			
Vías o estados de enfermedades																															
¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			
Duración del ciclo																															
¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?		X		X			X				X		X			X			X			X			X			X			
Identificación de datos																															
¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?		X		X			X				X		X			X			X			X			X			X			
¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos?		X		X			X				X		X				X		X			X			X			X			

¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?	X				X		X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?	X			X				X			X		X				X			X		X				X		X		
En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?			X			X		X				X		X				X			X			X			X				X
Modelamiento de datos																																
¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
Datos de base																																
¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada?		X			X		X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?		X		X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?		X			X			X		X				X		X				X			X			X			X	
En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?		X			X			X				X			X			X		X			X			X			X	
Efectos de tratamiento																																
Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?	X			X			X				X			X		X			X			X			X			X		
¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿Y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?	X			X			X			X			X			X				X		X			X			X		
¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?	X			X			X			X			X			X				X		X			X			X		

Costos																															
¿Los costos han sido descritos y justificados?		X		X				X		X			X			X			X			X				X		X		
¿La fuente de costos ha sido documentada?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?	X			X			X			X			X			X			X			X				X			X	
Utilidades																															
¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?		X		X				X		X			X			X			X			X			X			X		
¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?	X			X			X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?		X			X			X			X		X			X				X			X			X			X	
Incorporación de datos																															
¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?	X			X			X			X				X		X			X			X			X			X		
¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?		X		X			X				X			X		X				X		X					X			X
En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?	X					X			X			X		X		X				X		X					X	X		
Evaluación de la incertidumbre																															
¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?	X				X			X			X			X			X			X			X				X	X		
En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?			X		X			X			X			X									X				X			X
Incertidumbre metodológica																															
La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?		X		X			X			X			X			X				X		X						X		

Incertidumbre estructural																														
¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?	X			X				X		X				X			X			X		X			X			X		
Incertidumbre por heterogeneidad																														
¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?	X			X			X				X			X			X		X				X		X				X	
Incertidumbre de parámetros																														
¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?	X			X			X			X			X			X			X			X				X		X		
Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?		X		X				X			X		X			X				X		X				X		X		
Consistencia interna																														
¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?		X			X			X			X			X			X			X			X				X	X		
Consistencia externa																														
¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?	X			X			X			X				X		X				X		X					X			X
Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X			X			X			X			X			X			X			X					X			X
¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?	X			X			X			X			X				X			X			X			X			X		

1.5 Dosis promedio anual de diferentes medicamentos incluidos en la TFO

	Diferentes presentaciones en miligramos				Dosis promedio en miligramos	
					Diaria	Anual
I	**IECA**				**24,6**	**8972,9**
A	Captopril	25	50		37,5	13687,5
B	Enalapril	5	10	20	11,7	4258,3
II	**ARA II**				**93,4**	**34107,2**
A	Losartán	50	100		75,0	27375,0
B	Candesartán	8	16	32	18,7	6813,3
C	Valsartán	80	160	320	186,7	68133,3
III	**IECA/ARA II**				**59,0**	**21540,1**
IV	**Betabloqueador**				**44,8**	**16349,0**
A	Carvedilol	6,25	12,5	25	14,6	5322,9
B	Metoprolol	50	100		75,0	27375,0
V	**Diuréticos**				**46,7**	**17033,3**
A	Hidroclorotiazida	25	50		37,5	13687,5
B	Furosemida	40			40,0	14600,0
C	Espironolactona	25	100		62,5	22812,5

1.6 Precios por miligramo del grupo de medicamentos incluidos en la TFO

	Grupo de medicamentos	Precios ponderados		
		Mínimo	Máximo	Promedio
I	IECA	0,193731282	2,850185483	0,670033681
II	ARAII	29,68681009	51,63303306	32,01528812
III	IECA/ARA II	17,88957857	32,11989403	19,47718634
IV	Betabloquedor	0,855831223	17,3990567	5,54530258
V	Diurético	9,501429621	2,065507221	0,927603597

Apéndice 2. Evaluación económica de levosimendán comparado con dobutamina o milrinone para pacientes con falla cardiaca aguda que requieran un soporte inotrópico en Colombia

2.1 Protocolo de búsqueda para cada base de datos consultada

Base de datos	Protocolo de búsqueda
CRD	1. MeSH DESCRIPTOR Heart failure EXPLODE ALL TREES (781)
	2. Cardiac Failure
	3. #1 OR #2
	4. Levosimendán
	5. Dobutamine
	6. Milrinone
	7. #4 OR #5 OR #6
	8. #3 AND #7
Medline (Vía OVID)	1. exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or economics. mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/
	2. "Costs and Cost Analysis"
	3. (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti.
	4. (value adj1 money).ab,ti
	5. budget$.ab,ti.
	6. (expenditure$ not energy).ab,ti.
	7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
	8. ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti.
	9. (metabolic adj cost).ab,ti.
	10. ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti.
	11. 8 or 9 or 10
	12. 7 not 11
	13. letter.pt.
	14. editorial.pt.
	15. historical article.pt.
	16. 13 or 14 or 15

	17. 12 not 16
	18. Animals/
	19. Humans/
	20. 18 not (18 and 19) {Including Related Terms}
	21. 17 not 20
	22. Heart failure.mp. or exp Heart failure/
	23. Heart failure$.ab,ti.
	24. Cardiac Failure.mp. or exp Cardiac Failure/
	25. Cardiac Failure $.ab,ti.
	26. Heart Decompensation.mp. or exp Heart Decompensation /
	27. Heart Decompensation $.ab,ti.
	28. 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
	29. inotropic.mp.
	30. levosimendan.mp.
	31. milrinone.mp.
	32. dobutamine.mp.
	33. 29 or 30 or 31 or 32
	34. 21 and 28 and 33
EMBASE	1. cost AND effective* OR 'cost benefit' OR 'cost utility' OR 'health technology assessment' OR 'pharmacoeconomics' OR 'economic evaluation' OR 'economics'/exp OR 'costs and cost analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost allocation'/exp
	2. 'heart failure'/exp OR 'heart failure'
	3. 'cardiac failure'/exp OR 'cardiac failure'
	4. #2 OR #3
	5. 'levosimendan'/exp OR 'dobutamine'/exp OR 'milrinone'/exp
	6. #1 AND #4 AND #5
Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	(heart failure) AND (LEVOSIMENDAN OR MILRINONE OR DOBUTAMINE)

PubMed	1. Search ((cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics or economic evaluation OR "Economics"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh]))
	2. Search (((((Heart failure[MeSH Terms]) OR Cardiac Failure*) OR Heart Decompensation) OR Myocardial Failure))
	3. Search ((Levosimendan) OR Dobutamine) OR Milrinone
	4. Search (((((cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics or economic evaluation OR "Economics"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh]))))) AND (((((((Heart failure[MeSH Terms]) OR Cardiac Failure*) OR Heart Decompensation) OR Myocardial Failure)))) AND (((Levosimendan) OR Dobutamine) OR Milrinone)
Scielo	(heart failure) AND (LEVOSIMENDAN OR MILRINONE OR DOBUTAMINE)
Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information	1. TOPIC: (cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	2. TOPIC: (heart failure OR cardiac failure* OR heart decompensation) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	3. TOPIC: (LEVOSIMENDAN OR MILRINONE OR DOBUTAMINE) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	4. #3 AND #2 AND #1 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years

2.2 Síntesis y evaluación de la evidencia de evaluaciones económicas existentes en la literatura

	Autor	Estudio	Año	País	Ámbito de estudio	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador	Tipo de EE	Efectos salud	Costos	Fuentes datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
1	Cleland (2003)	Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial	2003	Contexto europeo	Intrahospitalario	Pacientes con FC descompensada en estadios NYHA III/IV y baja respuesta cardíaca	No es explícita	3 años	Levosimendán	Dobutamina	Costo efectividad	AVG	Listas de precios y tarifas hospitalarias de varios países europeos	Ensayo clínico LIDO y CONSENSUS	Levosimendán vs. Dobutamina: 3.205 euros por AVG	A pesar de que levosimendán es una estrategia más costosa que dobutamina, tienen una RICE aceptable si se compara con otras intervenciones en cardiología. Por esto, se considera una alternativa costo efectiva para el contexto europeo.	Estudio financiado por ORION PHARMA
2	de Lissovoy (2008)	The costs of treating acute heart failure: an economic analysis of the SURVIVE trial	2008	Europa occidental	Intrahospitalario	Pacientes con FC aguda y con presión sanguínea alta	Tercer Pagador	3 años	Levosimendán	Dobutamina	Costo efectividad	AVG	Tarifas hospitalarias de Francia, Alemania y el Reino Unido	Ensayo SURVIVE y CONSENSUS	No se presenta explícitamente la RICE	A un precio de 600 euros de levosimendán, la probabilidad de que sea costo efectivo es del 50% a un umbral de al menos 15.000 euros por AVG	Estudio financiado por Abbot Laboratories
3	de Lissovoy (2010)	Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study	2010	Estados Unidos	Intrahospitalario	Pacientes con FC aguda y con presión sanguínea alta	Hospitalaria	3 años	Levosimendán	Placebo	Costo efectividad	AVG	Tarifas hospitalarias nacionales	REVIVE II y CONSENSUS	No se presenta explícitamente la RICE	Levosimendán es una estrategia dominante comparado con placebo. La probabilidad de que levosimendán sea costo efectivo a un umbral de 0 es de más del 50%	Estudio financiado por Abbot Laboratories

2.3 Lista de chequeo del British Medical Journal

Aspecto a evaluar	Cleland (2003)			De Lissovoy (2008)			De Lissovoy (2010)		
	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica
Diseño del estudio									
¿Se definió una pregunta de investigación?	X			X			X		
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X			X			X		
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?		X		X			X		
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?		X			X			X	
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X			X			X		
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X			X			X		
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?	X			X			X		
Recolección de datos									
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X			X			X		
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?	X			X			X		
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?	X			X			X		
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X			X			X		
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X			X			X		
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?	X			X			X		
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?			X			X			X
¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida?		X			X			X	
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?		X		X			X		
¿Se describió los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?		X		X			X		
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X			X			X		
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?	X			X			X		
¿Se aportan detalles del modelo usado?			X			X			X
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?			X			X			X

Análisis e interpretación de resultados									
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?	X			X			X		
¿Se estableció una tasa de descuento?	X				X			X	
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?	X				X			X	
En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?			X		X			X	
¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?	X			X			X		
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X			X			X		
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?		X			X			X	
¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?		X			X			X	
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?		X			X			X	
¿Se reportó el análisis incremental?	X				X			X	
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X			X			X		
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X			X			X		
¿Se proporciona las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X			X			X		

2.4 Dosis promedio anual de diferentes medicamentos incluidos en la TFO

	Diferentes presentaciones en miligramos				Dosis promedio en miligramos	
					Diaria	Anual
I	**IECA**				**24,6**	**8972,9**
A	Captopril	25	50		37,5	13687,5
B	Enalapril	5	10	20	11,7	4258,3
II	**ARA II**				**93,4**	**34107,2**
A	Losartán	50	100		75,0	27375,0
B	Candesartán	8	16	32	18,7	6813,3
C	Valsartán	80	160	320	186,7	68133,3
III	**IECA/ARA II**				**59,0**	**21540,1**
IV	**Betabloqueador**				**44,8**	**16349,0**
A	Carvedilol	6,25	12,5	25	14,6	5322,9
B	Metoprolol	50	100		75,0	27375,0
V	**Diuréticos**				**46,7**	**17033,3**
A	Hidroclorotiazida	25	50		37,5	13687,5
B	Furosemida	40			40,0	14600,0
C	Espironolactona	25	100		62,5	22812,5

2.5 Precios por miligramo del grupo de medicamentos incluidos en la TFO

	Grupo de medicamentos	Precios ponderados		
		Mínimo	Máximo	Promedio
I	IECA	0,193731282	2,850185483	0,670033681
II	ARAII	29,68681009	51,63303306	32,01528812
III	IECA/ARA II	17,88957857	32,11989403	19,47718634
IV	Betabloquedor	0,855831223	17,3990567	5,54530258
V	Diurético	9,501429621	2,065507221	0,927603597

Apéndice 3. Evaluación económica de la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización cardiaca comparado con la terapia estándar en pacientes con falla cardíaca en estadio funcional NYHA I-II

3.1 Protocolo de búsqueda para cada base de datos consultada

Bases de datos	Protocolos de búsqueda
CRD	1. MeSH DESCRIPTOR Heart failure EXPLODE ALL TREES
	2. Cardiac Failure
	3. #1 OR #2
	4. MeSH DESCRIPTOR Cardiac Resynchronization Therapy EXPLODE ALL TREES
	5. MeSH DESCRIPTOR Cardiac Resynchronization Therapy Devices EXPLODE ALL TREES
	6. CRT
	7. #4 OR #5 OR #6
	8. #3 AND #7
Medline (Vía OVID)	1. exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/
	2. “Costs and Cost Analysis”/
	3. (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti.
	4. (value adj1 money).ab,ti.
	5. budget$.ab,ti.
	6. (expenditure$ not energy).ab,ti.
	7. 1 or 3 or 4 or 5 or 6
	8. ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti.
	9. (metabolic adj cost).ab,ti.
	10. ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti.
	11. 8 or 9 or 10
	12. 7 not 11
	13. letter.pt.
	14. editorial.pt.
	15. historical article.pt.
	16. 13 or 14 or 15

	17. 12 not 16
	18. Animals/
	19. Humans/
	20. 18 not (18 and 19) {Including Related Terms}
	21. 17 not 20
	22. Heart failure.mp. or exp Heart failure/
	23. Heart failure $.ab,ti.
	24. Cardiac Failure.mp. or exp Cardiac Failure/
	25. Cardiac Failure $.ab,ti.
	26. Heart Decompensation.mp. or exp Heart Decompensation /
	27. Heart Decompensation $.ab,ti.
	28. 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
	29. Cardiac Resynchronization Therapy Devices.mp.
	30. Cardiac Resynchronization Therapy.mp.
	31. CRT.mp.
	32. 29 or 30 or 31
	33. 21 and 28 and 32
EMBASE	1. cost AND effective* OR 'cost benefit' OR 'cost utility' OR 'health technology assessment' OR 'pharmacoeconomics' OR 'economic evaluation' OR 'economics'/exp OR 'costs and cost analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost allocation'/exp
	2. 'heart failure'/exp OR 'heart failure'
	3. 'cardiac failure'/exp OR 'cardiac failure'
	4. #2 OR #3
	5. 'cardiac resynchronization therapy'/exp OR 'cardiac resynchonization therapy'
	6. 'cardiac resynchronization therapy devices'/exp OR 'cardiac resynchronization therapy devices'
	7. 'CRT'
	8. #5 OR #6 OR #7
	9. #1 AND #4 AND #8
Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud-OPS	(heart failure) AND (cardiac resynchronization therapy OR cardiac resynchronization therapy devices OR CRT)

PubMed	1. Search (cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics or economic evaluation OR “Economics”[Mesh] OR “Costs and Cost Analysis”[Mesh] OR “Cost-Benefit Analysis”[Mesh] OR “Cost Allocation”[Mesh])
	2. Search ((((Heart failure[MeSH Terms]) OR Cardiac Failure*) OR Heart Decompensation) OR Myocardial Failure)
	3. Search (((Cardiac Resynchronization Therapy Devices[MeSH Terms]) OR Cardiac Resynchronization Therapy) OR CRT)
	4. Search (((#1) AND #2) AND #3))
Scielo	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (heart failure OR cardiac failure* OR heart decompensation) AND (Cardiac Resynchronization Therapy Devices OR Cardiac Resynchronization Therapy OR CRT)
Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information	1. Topic=(cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	2. Topic=(heart failure OR cardiac failure* OR heart decompensation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	3. Topic=(Cardiac Resynchronization Therapy Devices OR Cardiac Resynchronization Therapy OR CRT) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	4. #3 AND #2 AND #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years

3.2. Síntesis y evaluación de la evidencia de evaluaciones económicas existentes en la literatura

Autor	Estudio	Año	País	Ámbito de estudio (ambulatorio, hospitalario)	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador	Tipo de EE	Efectos salud	Costos	Fuentes datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Poggio	Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: perspective from Argentina	2012	Argentina	Ambulatorio y hospitalario	Pacientes en estadio funcional NYHA I y II. FE<40%, QRS>120ms.	Tercer pagador	Vital	TRC+TFO	TFO	Costo utilidad	AVAC y AVG	Sistema de seguridad social (el precio que se paga a los proveedores)	REVERSE, MADIT-CRT, RAFT FC II	RICE **USD$38.005/ AVG** y **USD$34.185/ AVAC**	La TRC es costo efectiva a largo plazo en comparación con solo la TFO.	Sin financiación
Linde	Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic to mild heart failure: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction)	2010	Reino Unido	Hospitalario	Pacientes en estadio funcional NYHA II o I con FE<40% y QRS>120ms.	Tercer pagador	10 años	TRC	TFO	Costo utilidad	AVAC	NHS, Formulario nacional de medicamentos y NICE.	REVERSE	RICE **€14.278/ AVAC.** Con un WTP de €33.000/AVAC la probabilidad de que la TRC sea costo efectiva es de 79,6%. La TRC se torna costo efectiva después de los 4,5 años.	La TRC es costo efectiva para los pacientes en estadio funcional NYHA I y II.	Medtronic Inc
Almenar	Cost-effectiveness analysis of cardiac resynchronization therapy in patients with NYHA I and NYHA II heart failure in spain	2013	España	ambulatorio	Pacientes NYHA I y II o con disfunción ventricular izquierda asintomática. Cohorte europea del REVERSE	Sistema de salud español	10 años	TRC	TFO	Costo utilidad	Años de vida ganados y QALYs	Los costos de los dispositivos se tomaron de EUCOMED y datos internos de Medtronic. Para los demás recursos se hizo un micro costeo con fuentes como E-salud (base de datos de costos en salud de España) y base de datos española de precios de medicamentos	Datos de la cohorte europea del REVERSE, datos de la literatura y opinión de expertos (3 cardiólogos españoles). Realizan un análisis de supervivencia dado que el REVERSE es a dos años. Los datos de utilidad salen de literatura	En el horizonte de 10 años, la RICE para la TRC en comparación con la TFO es de €18,431 por AVG y de €21,500 por AVAC ganado. El análisis de sensibilidad probabilístico muestra que en el 75.4% de las simulaciones la TRC sería costo efectiva.	La TRC representa un uso eficiente de los recursos para pacientes NYHA I-II, pues demostró ser costo efectiva después de 6 años.	No se reporta en el artículo

3.3. Lista de chequeo del British Medical Journal

Aspecto a evaluar	Poggio, 2012			Linde, 2011			Almenar, 2013		
	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica
Diseño del estudio									
¿Se definió una pregunta de investigación?	X			X			X		
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X			X			X		
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?	X			X			X		
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X			X				X	
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X			X				X	
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X			X			X		
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?	X			X				X	
Recolección de datos									
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X			X			X		
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?			X	X					X
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?	X					X	X		
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X			X			X		
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X			X				X	
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?	X			X				X	
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?			X			X			X
¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida?			X			X			X
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?		X			X			X	
¿Se describió los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?	X			X			X		
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X			X			X		
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?	X			X				X	
¿Se aportan detalles del modelo usado?	X				X		X		
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?	X				X			X	

Análisis e interpretación de resultados									
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?	X			X			X		
¿Se estableció una tasa de descuento?	X			X			X		
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?	X				X			X	
En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?			X			X			X
¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?		X			X			X	
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X			X			X		
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X			X					X
¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X				X			X	
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X			X				X	
¿Se reportó el análisis incremental?	X			X			X		
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X			X			X		
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X			X			X		
¿Se proporciona las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X			X			X		

3.4. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos

Dimensiones de Calidad	Poggio, 2012			Almenar, 2013		
	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica
Problema de decisión						
¿Se ha establecido claramente el problema de decisión?	X			X		
¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión?	X			X		
¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo?	X				X	
Perspectiva						
¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo?	X			X		
¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida?	X			X		
¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este?	X			X		
Estructura						
¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada?	X			X		
¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas?	X			X		
¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas?	X				X	
Estrategias y comparadores						
¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluaran?	X				X	
¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación?		X		X		
¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible?		X			X	
Tipo de modelo						
¿Se ha especificado el modelo?	X			X		
¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema?	X			X		

X						
¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X			X		
¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?	X			X		
Vías o estados de enfermedades						
¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X			X		
Duración del ciclo						
¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?	X			X		
Identificación de datos						
¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?	X				X	
¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos?	X				X	
¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?	X			X		
¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?	X				X	
En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?			X		X	
Modelamiento de datos						
¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?	X			X		
Datos de base						
¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada?	X			X		
¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?	X			X		
¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?	X					X
En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?			X			X
Efectos de tratamiento						
Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?	X				X	
¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿Y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?	X			X		
¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?	X				X	

Costos						
¿Los costos han sido descritos y justificados?	X				X	
¿La fuente de costos ha sido documentada?	X			X		
¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?	X				X	
Utilidades						
¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?	X			X		
¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?	X			X		
¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?	X				X	
Incorporación de datos						
¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?	X			X		
¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?	X				X	
¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?	X			X		
En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?		X			X	
Evaluación de la incertidumbre						
¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?		X			X	
En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?		X			X	
Incertidumbre metodológica						
La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?		X			X	
Incertidumbre estructural						
¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?	X			X		
Incertidumbre por heterogeneidad						
¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?	X				X	

Incertidumbre de parámetros						
¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?	X			X		
Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?	X				X	
Consistencia interna						
¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?	X					X
Consistencia externa						
¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?	X					X
Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X					X
¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?	X			X		

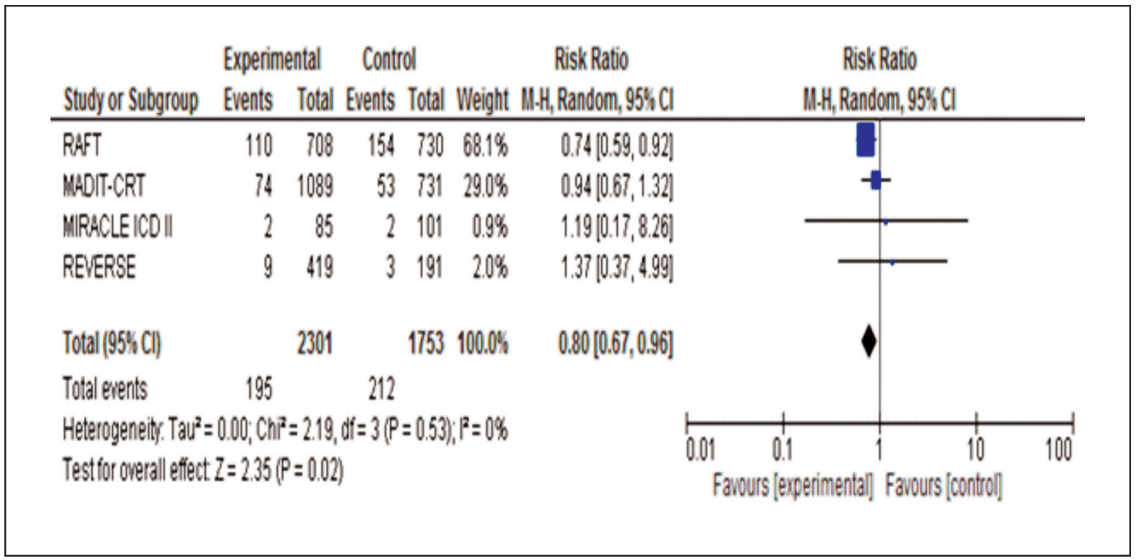
X						
¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X			X		
¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?	X			X		
Vías o estados de enfermedades						
¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X			X		
Duración del ciclo						
¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?	X			X		
Identificación de datos						
¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?	X				X	
¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos?	X				X	
¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?	X			X		
¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?	X				X	
En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?			X		X	

Modelamiento de datos						
¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?	X			X		
Datos de base						
¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada?	X			X		
¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?	X			X		
¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?	X					X
En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?			X			X
Efectos de tratamiento						
Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?	X				X	
¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿Y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?	X			X		
¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?	X				X	
Costos						
¿Los costos han sido descritos y justificados?	X				X	
¿La fuente de costos ha sido documentada?	X			X		
¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?	X				X	
Utilidades						
¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?	X			X		
¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?	X			X		
¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?	X				X	
Incorporación de datos						
¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?	X			X		
¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?	X				X	
¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?	X			X		
En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?		X			X	

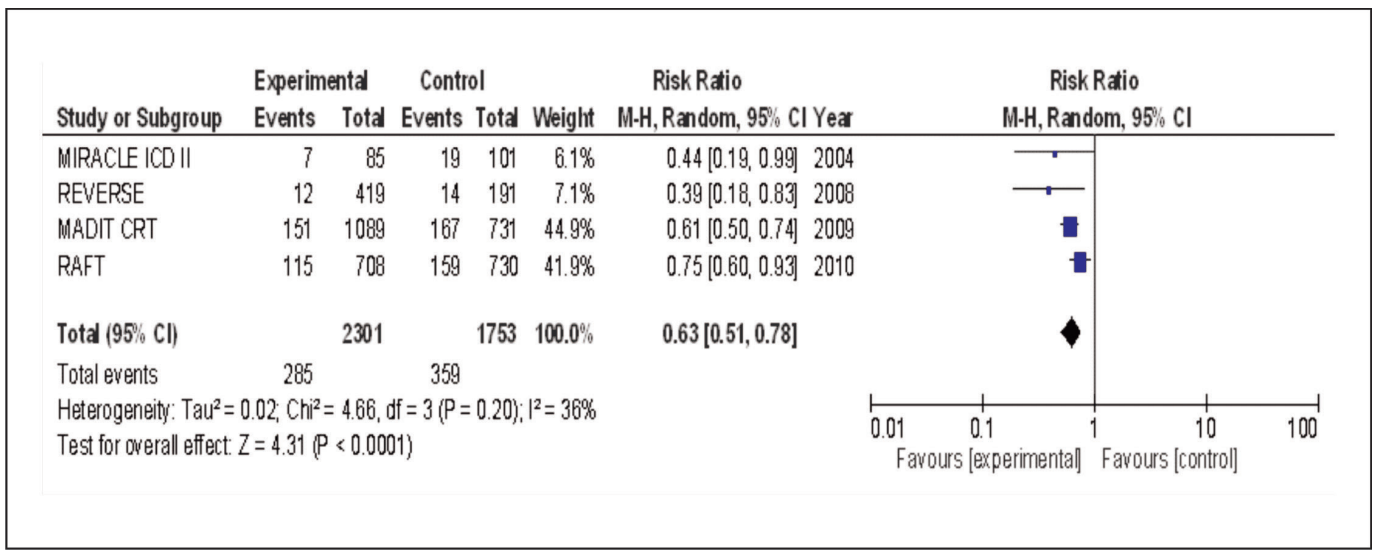
Evaluación de la incertidumbre						
¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?		X			X	
En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?		X			X	

Incertidumbre metodológica						
La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?		X			X	
Incertidumbre estructural						
¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?	X			X		
Incertidumbre por heterogeneidad						
¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?	X				X	
Incertidumbre de parámetros						
¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?	X			X		
Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?	X				X	
Consistencia interna						
¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?	X					X
Consistencia externa						
¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?	X					X
Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X					X
¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?	X			X		

Anexo 6. Metaanálisis mortalidad por cualquier causa



Metaanálisis hospitalización por falla cardiaca



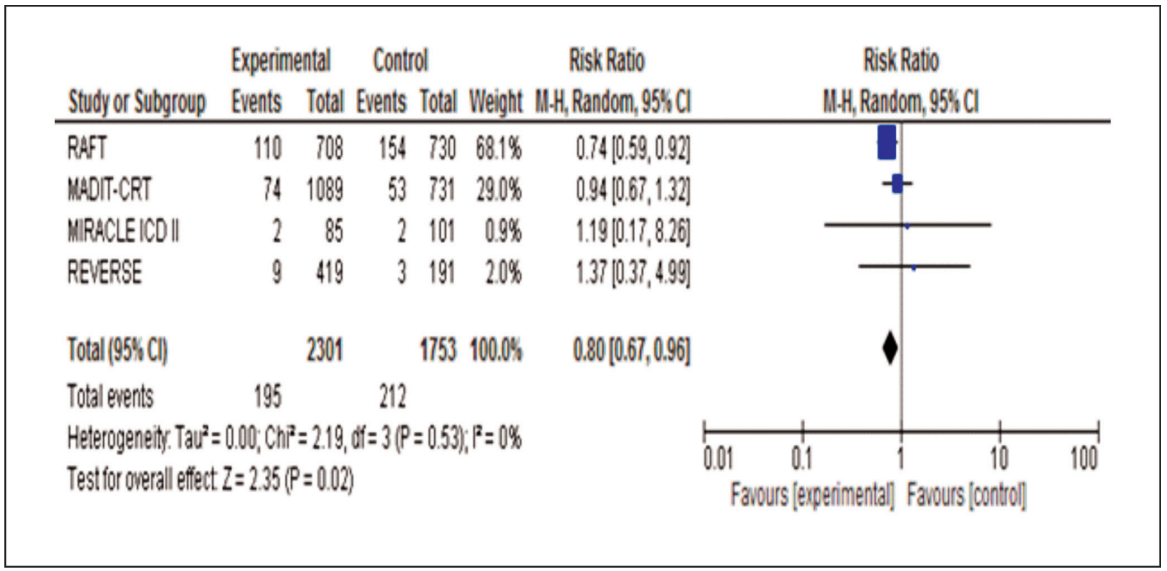
3.5 Dosis promedio anual de diferentes medicamentos incluidos en la TFO

	Diferentes presentaciones en miligramos				Dosis promedio en miligramos	
					Diaria	Anual
I	**IECA**				**24,6**	**8972,9**
A	Captopril	25	50		37,5	13687,5
B	Enalapril	5	10	20	11,7	4258,3
II	**ARA II**				**93,4**	**34107,2**
A	Losartán	50	100		75,0	27375,0
B	Candesartán	8	16	32	18,7	6813,3
C	Valsartán	80	160	320	186,7	68133,3
III	**IECA/ARA II**				**59,0**	**21540,1**
IV	**Betabloqueador**				**44,8**	**16349,0**
A	Carvedilol	6,25	12,5	25	14,6	5322,9
B	Metoprolol	50	100		75,0	27375,0
V	**Diuréticos**				**46,7**	**17033,3**
A	Hidroclorotiazida	25	50		37,5	13687,5
B	Furosemida	40			40,0	14600,0
C	Espironolactona	25	100		62,5	22812,5

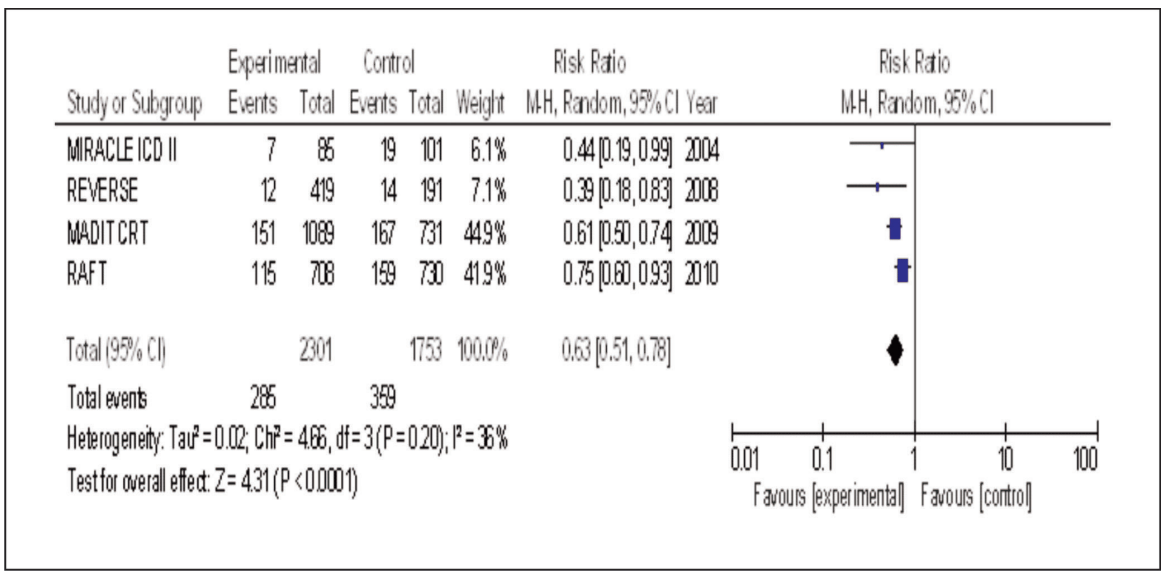
3.6 Precios por miligramo del grupo de medicamentos incluidos en la TFO

	Grupo de medicamentos	Precios ponderados		
		Mínimo	Máximo	Promedio
I	IECA	0,193731282	2,850185483	0,670033681
II	ARAII	29,68681009	51,63303306	32,01528812
III	IECA/ARA II	17,88957857	32,11989403	19,47718634
IV	Betabloquedor	0,855831223	17,3990567	5,54530258
V	Diurético	9,501429621	2,065507221	0,927603597

3.7 Metaanálisis mortalidad por cualquier causa



3.8 Metaanálisis hospitalización por falla cardiaca



Apéndice 4. Evaluación económica de la implantación de la terapia de resincronización cardiaca comparada con terapia de resincronización cardiaca que incluye cardiodesfibrilador, y con la terapia farmacológica óptima en pacientes con falla cardiaca en estadio funcional NYHA III-IV

4.1 Protocolo de búsqueda para cada base de datos consultada

Bases de datos	Protocolos de búsqueda
CRD	1. MeSH DESCRIPTOR Heart failure EXPLODE ALL TREES
	2. Cardiac Failure
	3. #1 OR #2
	4. MeSH DESCRIPTOR Cardiac Resynchronization Therapy EXPLODE ALL TREES
	5. MeSH DESCRIPTOR Cardiac Resynchronization Therapy Devices EXPLODE ALL TREES
	6. CRT
	7. #4 OR #5 OR #6
	8. #3 AND #7
Medline (Vía OVID)	1. exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/
	2. "Costs and Cost Analysis"/
	3. (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti.
	4. (value adj1 money).ab,ti.
	5. budget$.ab,ti.
	6. (expenditure$ not energy).ab,ti.
	7. 1 or 3 or 4 or 5 or 6
	8. ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti.
	9. (metabolic adj cost).ab,ti.
	10. ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti.
	11. 8 or 9 or 10
	12. 7 not 11
	13. letter.pt.
	14. editorial.pt.
	15. historical article.pt.

Medline (Vía OVID)	16. 13 or 14 or 15
	17. 12 not 16
	18. Animals/
	19. Humans/
	20. 18 not (18 and 19) {Including Related Terms}
	21. 17 not 20
	22. Heart failure.mp. or exp Heart failure/
	23. Heart failure $.ab,ti.
	24. Cardiac Failure.mp. or exp Cardiac Failure/
	25. Cardiac Failure $.ab,ti.
	26. Heart Decompensation.mp. or exp Heart Decompensation /
	27. Heart Decompensation $.ab,ti.
	28. 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
	29. Cardiac Resynchronization Therapy Devices.mp.
	30. Cardiac Resynchronization Therapy.mp.
	31. CRT.mp.
	32. 29 or 30 or 31
	33. 21 and 28 and 32
EMBASE	1. cost AND effective* OR 'cost benefit' OR 'cost utility' OR 'health technology assessment' OR 'pharmacoeconomics' OR 'economic evaluation' OR 'economics'/exp OR 'costs and cost analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost allocation'/exp
	2. 'heart failure'/exp OR 'heart failure'
	3. 'cardiac failure'/exp OR 'cardiac failure'
	4. #2 OR #3
	5. 'cardiac resynchronization therapy'/exp OR 'cardiac resynchonization therapy'
	6. 'cardiac resynchronization therapy devices'/exp OR 'cardiac resynchronization therapy devices'
	7. 'CRT'
	8. #5 OR #6 OR #7
	9. #1 AND #4 AND #8

Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	(heart failure) AND (cardiac resynchronization therapy OR cardiac resynchronization therapy devices OR CRT)
PubMed	1. Search (cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics or economic evaluation OR "Economics"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh])
	2. Search ((((Heart failure[MeSH Terms]) OR Cardiac Failure*) OR Heart Decompensation) OR Myocardial Failure)
	3. Search (((Cardiac Resynchronization Therapy Devices[MeSH Terms]) OR Cardiac Resynchronization Therapy) OR CRT)
	4. Search (((#1) AND #2) AND #3))
Scielo	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (heart failure OR cardiac failure* OR heart decompensation) AND (Cardiac Resynchronization Therapy Devices OR Cardiac Resynchronization Therapy OR CRT)
Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information	1. Topic=(cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	2. Topic=(heart failure OR cardiac failure* OR heart decompensation) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	3. Topic=(Cardiac Resynchronization Therapy Devices OR Cardiac Resynchronization Therapy OR CRT) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
	4. #3 AND #2 AND #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years

4.2 Síntesis y evaluación de la evidencia de evaluaciones económicas existentes en la literatura

Autor	Estudio	Año	País	Ámbito de estudio	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador	Tipo de EE	Efectos salud	Costos	Fuentes datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Aidelsburger	Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in combination with an implantable cardioverter defibrillator (CRT-D) for the treatment of chronic heart failure from a German health care system perspective	2008	Alemania	Ambulatorio	Pacientes con falla cardiaca crónica en estadio funcional NYHA III y IV.	Sistema de salud	2 años en el caso base	TRC-CDI+-TFO	TFO	Costo utilidad	Número de hospitalizaciones, AVG y AVAC	Precios vigentes en el sistema de salud alemán 2005	COMPANION	RICE **€88.144/ AVAC** después de los dos años, y de **€24.650/ AVAC** después de los siete años. **€193.996/AVG**	La TRC-D+TFO es costo efectiva en pacientes en estadio funcional NYHA III y IV dependiendo de la duración del dispositivo.	Guidant Corp, la cual hace parte de Boston Scientific y Abbott labs. (Diseñan y manufacturan marcapasos, CDIs, stents,y otros productos cardiovasculares
Calvert	Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial	2005	Reino Unido	Ambulatorio y hospitalario	Pacientes en estadio funcional NYHA III y IV con FE<35% y QRS>120ms.	Sistema de salud	20 años	TRC+TFO	TFO	Costo utilidad	AVAC y AVG	NHS, Departamento de recursos para la salud, formulario nacional de medicamentos.	CARE-HF	RICE **€19.319/ AVAC** (95% CI:5.482–45.402) y **€43.596/ AVG** (95% CI: -146.236–223.849). Los resultados son sensibles al costo del dispositivo, los procedimientos y la hospitalización.	La TRC es costo efectiva bajo un umbral de disposición a pagar de €29.400/AVAC (£20.000/AVAC).	Medtronic Inc
Maniadakis	Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in Greece: an analysis based on the CArdiac REsychronization in Heart Failure trial	2011	Grecia	Hospitalario	Pacientes en estadio funcional NYHA III o IV. (Población del CARE-HF)	Sistema de salud	Vital	TRC+TFO	TFO	Costo utilidad	AVAC	Fondo Nacional de Seguros. Los costos farmaceuticos fueron excluidos.	CARE-HF	RICE **€6.045/ AVAC** (95% CI: €4.292–€9.411)	La TRC es costo efectiva y puede además ser recomendada como uso de rutina en pacientes con FC moderada a severa.	Medtronic Inc

Banz	Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) in Heart Failure—A Model to Assess the Economic Value of this New Medical Technology	2005	Alemania	Intrahospitalario	Pacientes con FC en estadios NYHA III/IV	Tercer pagador	1 año	TRC+TFO	TFO	Costo utilidad	AVAC	Manuales tarifarios, precios de mercado en un compendio institucional y consenso de expertos	Revisión de la literatura y consenso de expertos	TRC+TFO Vs. TFO:€36.600 por AVAC	TRC es una estrategia costo efectiva (usando umbrales de Estados Unidos y el Reino Unido). En un escenario pesimista la RICE es mayor que el umbral, pero continua teniendo resultados favorables comparado con otras intervenciones. Los resultados son exploratorios	Estudio financiado por A grant from Biotronik, ELA Medical, Guidant, Medtronic Europe, and St. Jude Medical Europe.
Blomström	Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Nordic region: an analysis based on the CARE-HF trial	2008	Dinamarca, Finlandia y Suecia	Intrahospitalario	Pacientes del CARE-HF: con FC moderada y severa (NYHA II/IV) y marcadores de disincronia	No la reportan explícitamente	Vital	TRC+TFO	TFO	Costo utilidad	AVAC	Listas de precios hospitalarias y estadísticas locales y nacionales	CARE-HF	TRC+TFO Vs. TFO:€6,493 por AVAC para Suecia, €3,571 para Finlandia y €4,759 para Dinamarca	Se utiliza un umbral de €50.000 (se discuten diferentes umbrales), por lo que la TRC es sería una estrategia costo efectiva. El 99% de las simulaciones bootstrap indicó lo anterior. Análisis univariados no cambiaron esta conclusión	No se reportan
Neyt	Cost-effectiveness of cardiac resynchronisation therapy for patients with moderate-to-severe heart failure: a lifetime Markov model	2014	Bélgica	Intrahospitalario	Pacientes del COMPANION: FC moderada y severa (NYHA III/IV) Y con LVEF MENOR AL 35%	Tercer pagador	Vital	TRC-D	TFO y TRC	Costo utilidad	AVAC	Tarifas institucionales y registros a nivel nacional	COMPANION y otras fuentes publicadas	TRC vs. TFO: €11.200/AVAC. TRC-D vs TRC: €56-600/AVAC	La TRC es una estrategia costo efectiva al compararla con la TFO. La costo efectividad de la TRC-D es cuestionable al compararla con TRC sola, se tiene beneficios en salud marginales a un costo incremental muy grande	Se reporta que no existe ningún conflicto de intereses ni un agente de financiación específico

Nichol	Cost-Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Symptomatic Heart Failure	2004	Estados Unidos	Intrahospitalario	Pacientes con LVEF reducida y QRS prolongada en estadio NYHA III	Sistema de salud	Vital	TRC+TFO	TFO	Costo utilidad	AVAC	Solicitudes de precios a productores, estudios de cohortes previos y una base de datos	Revisión sistemática de la literatura	TRC Vs. TFO: US$ 107.800 por AVAC	TRC tiene una costo efectividad parecida a otras intervenciones ampliamente usadas. Existe mucha incertidumbre en los resultados. No se recomienda utilizar la TRC en pacientes con muchas comorbilidades que acorten su expectativa de vida.	Heart and Stroke Foundation of Canada, Medtronic, Guidant Corp. Y Canadian Institute of health Research.
Callejo	Evaluación económica de la terapia de resincronización cardiaca	2010	España	ambulatorio	Pacientes con FC en estadio funcional NYHA III y IV, fracción de eyección disminuida y prolongación del QRS.	Sistema sanitario de España	resto de la vida de los pacientes	TRC-D y TFO	TRC	Costo utilidad	Años de vida y QALYs	Los costos de los procedimientos y de los medicamentos se obtuvieron por grupos relacionados de diagnóstico del Ministerio de Sanidad y Política Social. Precios de la Comunidad Autónoma de Madrid	Registros de pacientes españoles con falla cardíaca, datos de mortalidad del Instituto de Estadística e información de metaanálisis provenientes de la revisión de la literatura. Las ponderaciones de utilidad salen del ensayo iNCA que incluye pacientes españoles	Un QALY obtenido con TRC en comparación a la TFO cuesta 28.612 euros adicionales. Mientras que TRC-D en comparación con TRC cuesta 53.547 euros adicionales por QALY.	La TRC sin desfibrilador puede ser una opción costo efectiva los pacientes adecuadamente seleccionados, en comparación con TFO. Este resultado es sensible a la incertidumbre en muchas variables incluidas en el modelo	Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Política Social (financiación parcial)

Feldman	Cost Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial	2005	Estados Unidos	ambulatorio	Población del COMPANION	Institucional (Servicios de Medicare y Medicaid)	7 años	TRC y TRC-D	TFO	Costo utilidad	Años de vida ganados y QALYs	Datos del Medicare para hospitalización y para el procedimiento de implante	Ensayo COMPANION	TRC reporta una RICE de $19,600 por QALY, mientras que TRC-D reporta una de $ $43,000 por QALY, en comparación con TFO.	La RICE tanto de TRC como de TRC-D se encuentran por debajo de los umbrales de referencia de $ 50.000 a $100.000. Lo anterior indica que los beneficios de estos dispositivos pueden ser alcanzados a un costo razonable.	Guidant Corporation
Bertoldi	Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: The perspective of a middle-income country's public health system	2013	Brasil	ambulatorio	Pacientes NYHA II, III y IV con fracción de eyección menor al 35% y QRS prologado	Sistema de salud de Brasil	20 años	TRC y TRC-D	TFO	Costo utilidad	Años de vida ganados	Datos de una cohorte brasilera de pacientes con falla cardíaca, datos de medicamentos del Ministerio de Salud de Brasil y datos de los libros de códigos del sistema sanitario público de Brasil	Datos de una cohorte de 316 pacientes brasileros con falla cardíaca. Se realizaron metanálisis propios y se retomaron otros publicados. Los datos de las utilidades también fueron tomados de la literatura	15,723 dólares de paridad por QALY de TRC en comparación con TFO, $36,940 por QALY para TRC-D en comparación con TFO, y $84,345 por QALY para TRC-D en comparación con TRC	TRC es costo efectivo. Actualizar a TRC-D a los pacientes que pueden beneficiarse de TRC no sería costo efectivo, y actualizar a TRC-D a los pacientes con indicación de CDI sería marginalmente costo efectivo.	Instituto Nacional de Ciencia e Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitaria. Brasil.
Caro	Modelling the economic and health consequences of cardiac resynchronization therapy in the UK	2006	Reino Unido	ambulatorio	Pacientes NYHA III-IV	Servicio Nacional de Salud	5 años	TRC	TFO	Costo utilidad	Años de vida ganados y QALYs	Se obtuvieron de un hospital local (Good Hope) en donde se presentaron 171 implantes de TRC. Estos pacientes tuvieron un seguimiento de 30.4 meses. Base de Datos Mundial Estándar de Drogas. Información del Servicio Nacional de Salud NHS.	Datos de base del CARE-HF fueron usados como insumos del modelo	TRC reporta una RICE de £15 247 por QALY ganado, en un rango que va desde £12 531 a £23 184 por QALY.	TRC es una alternativa que aporte beneficios sustanciales en salud a un costo razonable	En parte fue financiado por Medtronic

4.3 Lista de chequeo del British Medical Journal

Aspecto a evaluar	Aidelsburger, 2008			Calvert, 2005			Maniadakis, 2011			Banz, 2005			Blomström, 2008			Neyt, 2014			Nichol, 2004			Callejo, 2010			Feldman, 2005			Bertoldi, 2013			Caro, 2006		
	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica
Diseño del estudio																																	
¿Se definió una pregunta de investigación?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?	X			X			X			X				X		X			X			X			X			X			X		
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X			X			X				X		X			X				X			X			X			X				X	
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X				X	
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X				X	
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?	X			X			X			X			X			X			X				X			X			X				X	
Recolección de datos																																	
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?	X			X			X					X	X			X				X				X			X				X		
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?			X			X			X		X		X				X		X				X			X			X			X		
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X			X			X			X			X			X			X					X	X				X		X		
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?	X			X			X				X		X			X			X			X			X			X			X		
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X

¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida?			X			X			X	X					X	X				X				X			X			X			X
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?		X		X				X			X		X			X				X			X			X			X			X	
¿Se describió los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?	X			X				X		X			X			X				X			X		X			X			X		
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X			X			X			X			X			X			X			X				X		X			X		
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?		X			X			X		X			X			X			X			X			X			X				X	
¿Se aportan detalles del modelo usado?	X			X				X		X					X	X			X			X			X			X			X		
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?	X			X				X		X					X	X			X				X		X			X			X		
Análisis e interpretación de resultados																																		
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?	X				X		X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se estableció una tasa de descuento?	X			X			X					X	X			X			X			X			X			X			X		
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?	X			X				X				X	X			X			X				X			X			X		X		X	
En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?			X			X			X	X					X			X			X			X			X			X			X
¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?		X			X		X					X		X		X			X				X			X		X			X		
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X			X				X			X		X				X		X					X	X			X				X	
¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X				X			X			X		X				X		X			X				X		X				X	
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X				X	
¿Se reportó el análisis incremental?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?		X			X		X				X		X			X			X			X			X			X			X		
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		
¿Se proporciona las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X			X			X			X			X			X			X			X			X			X			X		

4.4 Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos

Dimensiones de Calidad	Aidelsburger, 2008			Chan, 2006			Neyt, 2014			Nichol, 2004			Callejo, 2010			Bertoldi, 2013			Caro, 2006		
	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica	Si	No	No Aplica
Problema de decisión																					
¿Se ha establecido claramente el problema de decisión?	X			X			X			X			X			X			X		
¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo?	X			X			X			X				X		X			X		
Perspectiva																					
¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo?	X			X			X			X			X				X		X		
¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este?	X			X			X			X			X			X			X		
Estructura																					
¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas?	X			X			X			X			X			X			X		

Estrategias y comparadores																				
¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluaran?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación?		X			X		X				X		X			X				X	
¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible?		X			X			X			X				X			X		X	
Tipo de modelo																				
¿Se ha especificado el modelo?				X			X			X			X			X			X		
¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema?	X			X			X			X			X			X			X		
X																				
¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X				X		X			X			X			X			X		
¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?	X			X				X		X				X			X			X	
Vías o estados de enfermedades																				
¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X			X				X		X			X			X			X		
Duración del ciclo																				
¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?	X			X			X			X			X				X			X	
Identificación de datos																				
¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?	X				X		X			X			X			X			X		
¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos?	X			X			X				X		X				X			X	

¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?	X				X		X			X				X		X				X	
En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?			X		X			X			X				X			X			X
Modelamiento de datos																						
¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?	X			X			X			X			X			X			X		
Datos de base																						
¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada?	X				X		X				X		X			X			X		
¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?	X				X			X			X				X		X			X	
En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?			X		X			X			X				X		X			X	
Efectos de tratamiento																						
Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿Y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?	X					X	X			X				X					X		X	

Costos																					
¿Los costos han sido descritos y justificados?	X			X			X				X			X		X			X		
¿La fuente de costos ha sido documentada?	X			X			X			X			X			X			X		
¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?	X					X	X			X				X			X		X		
Utilidades																					
¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?	X			X				X		X			X				X		X		
Incorporación de datos																					
¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?	X			X			X			X			X			X			X		
¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?	X			X			X			X				X		X			X		
¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?	X			X				X		X					X	X			X		
En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?		X				X	X			X				X		X			X		
Evaluación de la incertidumbre																					
¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?		X			X			X		X				X			X			X	
En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?		X			X		X					X		X			X			X	
Incertidumbre metodológica																					
La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?		X			X		X			X				X			X			X	

Incertidumbre estructural																				
¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?	X				X		X			X			X					X		
Incertidumbre por heterogeneidad																				
¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?		X			X			X		X				X			X			X	

Incertidumbre de parámetros																				
¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?			X		X		X			X			X			X			X	
Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?	X				X		X			X				X			X			X	
Consistencia interna																				
¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?	X				X			X		X					X			X			X
Consistencia externa																				
¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?	X				X			X		X					X			X			X
Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X			X			X			X					X			X			X
¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?	X			X			X			X			X			X			X		

4.5 Dosis promedio anual de diferentes medicamentos incluidos en la TFO

	Diferentes presentaciones en miligramos				Dosis promedio en miligramos	
					Diaria	Anual
I	**IECA**				**24.6**	**8972.9**
A	Captopril	25	50		37.5	13687.5
B	Enalapril	5	10	20	11.7	4258.3
II	**ARA II**				**93.4**	**34107.2**
A	Losartán	50	100		75.0	27375.0
B	Candesartán	8	16	32	18.7	6813.3
C	Valsartán	80	160	320	186.7	68133.3
III	**IECA/ARA II**				**59.0**	**21540.1**
IV	**Betabloqueador**				**44.8**	**16349.0**
A	Carvedilol	6.25	12.5	25	14.6	5322.9
B	Metoprolol	50	100		75.0	27375.0
V	**Diuréticos**				**46.7**	**17033.3**
A	Hidroclorotiazida	25	50		37.5	13687.5
B	Furosemida	40			40.0	14600.0
C	Espironolactona	25	100		62.5	22812.5

4.6 Precios por miligramo del grupo de medicamentos incluidos en la TFO

	Grupo de medicamentos	Precios ponderados		
		Mínimo	Máximo	Promedio
I	IECA	0.193731282	2.850185483	0.670033681
II	ARAII	29.68681009	51.63303306	32.01528812
III	IECA/ARA II	17.88957857	32.11989403	19.47718634
IV	Betabloquedor	0.855831223	17.3990567	5.54530258
V	Diurético	9.501429621	2.065507221	0.927603597

Anexo 10
Preferencias de los pacientes

Introducción

Comprender al paciente y considerar sus preferencias y sistema de valores en la toma de decisiones, nunca fue tan importante como lo es hoy día. Con el advenimiento de la medicina basada en la evidencia y el reconocimiento de la importancia de la seguridad del paciente, se ha ido dilucidando que una comunicación efectiva, en la cual el paciente puede expresarse, ser escuchado y se promueva la colaboración entre el médico y el paciente, puede aumentar la precisión diagnóstica, la eficiencia en términos de adherencia al tratamiento, y construir un apoyo para el paciente (1).

Adicionalmente con las declaraciones éticas en cuanto al ejercicio de la práctica médica y la normalización de los derechos humanos, indagar a los pacientes sobre sus expectativas en cuanto al tratamiento, se ha convertido en un elemento fundamental en el cuidado de la salud (2). El principio de la autonomía del paciente le permite tomar decisiones con respecto a su propio tratamiento y el médico debe estar preparado para ello y participar activamente en el proceso (3).

Esto resulta principalmente cierto en aquellos pacientes que padecen enfermedades crónicas y en quienes la curación no es posible y por ello, componentes o resultados como la calidad de vida pasan a ser una meta valiosa del tratamiento (4). En la falla cardiaca crónica se encuentran disponibles actualmente, varias modalidades de tratamiento dirigidos a diferentes resultados como mejorar los síntomas o el pronóstico (4,5). Dado su carácter de enfermedad crónica, se cuestiona si el objetivo principal es la reducción de la mortalidad o si los pacientes preferirían otros desenlaces como el alivio de los síntomas o mejoría de la calidad de vida (4).

La incidencia y prevalencia de la enfermedad continúan en aumento y es causa importante de morbi-mortalidad especialmente en personas adultas mayores, a pesar de los avances en su tratamiento, el cual puede retrasar pero no detener su progresión (6), convirtiéndose en un problema de salud pública y generando la necesidad de prestar atención a las condiciones en las que viven los pacientes con enfermedad cardiaca terminal para brindar distintas opciones y enfoques de manejo, que satisfagan sus necesidades y les permita mantener un grado aceptable de calidad de vida según sus propias creencias.

Con la alta carga de enfermedad que genera la falla cardiaca y el gasto significativo, tanto financiero como social, asociado a su atención (7), se han propuesto diversas estrategias como la creación de programas multidisciplinarios que propendan por un cuidado integral de los pacientes y optimicen los resultados alcanzados por ellos. Sin embargo, su aplicabilidad, alcance y

efectividad continúan siendo inciertos por la alta variabilidad en la implementación, las características y los modelos de cuidado usados, así como la falta de estandarización de criterios de manejo (7).

Hay estudios que indican que lo esencial es la comunicación efectiva, la cual mejora la relación médico paciente. Por una parte, el médico identifica los problemas de sus pacientes con mayor precisión (8) y por otra, disminuyen las demandas médico-legales en su contra (9). Con una comunicación efectiva las molestias en el paciente disminuyen y aumenta su satisfacción (10). No se trata únicamente de mejorar los aspectos psicológicos de la atención, pues se ha visto que se obtienen mejoras en resultados fisiológicos y más adherencia al tatamiento (1).

Se ha descrito que la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) ha mostrado ser un predictor de re-hospitalización entre pacientes con insuficiencia Cciaca (11) y preguntar a los pacientes qué prefieren y que esperan permite valorar la información obtenida directamente de ellos e incluirla en la elaboración de algunas recomendaciones para la toma de decisiones en la práctica clínica diaria, donde la evidencia no es criterio suficiente para graduarlas. Los creadores de la medicina basada en la evidencia la definieron como “la integración de la mejor evidencia proveniente de la investigación, la experiencia clínica y los valores de los pacientes” (12), en un intento por acercarse a un tópico fundamental pero poco desarrollado hasta ahora.

Se ha descrito que las guías de práctica clínica (GPC) están destinadas a plasmar esta visión en su diseño y por tanto debieran involucrar todos los valores posibles que puedan modular o influir en una recomendación clínica en un momento dado (13). En todos los tipos de interacciones médico-pacientes, no se duda que las preferencias de estos últimos, son los valores más importantes que deben ser considerados (14). Pero qué son las preferencias de los pacientes? Intuitivamente la mayoría de clínicos podrían interpretar este concepto como “lo que quiere el paciente”, refiriéndose a metas, expectativas o deseos de satisfacción (15). En la mayoría de la literatura científica se utilizan diversas nociones, sin embargo la más frecuente y desarrollada se encuentra en el campo de la toma de decisiones (14).

Para ello se han introducido algunas estrategias que permiten dar validez a las opiniones de los usuarios y pacientes y puedan ser tenidas en cuenta en la elaboración de guías de práctica clínica. El sistema GRADE aporta una herramienta la cual indica que un desenlace puede ser valorado por los pacientes en una escala de 1 a 9 puntos, los cuales se agrupan en 3 categorías jerárquicas para clasificarlo luego de acuerdo a su importancia (16). Puntajes entre 7 y 9 indican un desenlace crítico para el paciente, entre 4 y 6 señalan un desenlace importante pero no crítico, puntaje de 1 a 3 reflejan que ese desenlace no es importante. La calificación que los pacientes dan, obedece a variables contextuales propias, dadas por su cultura, entorno, nivel educativo y la percepción que han ido construyendo a partir de su experiencia con los servicios de atención en salud. Esto permite encontrar respuestas muy variables según sitio geográfico o localidad y favorece la subjetividad de los pacientes y señala que, los grupos de pacientes son diferentes entre ellos y por tal razón, puede no ser adecuado extrapolar entre distintas poblaciones.

Para la guía de falla cardiaca, se aplicó una encuesta a 106 pacientes con falla cardiaca, en las ciudades de Medellín y Bogotá que asisten a programas de atención integral ofrecidos por Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) donde son atendidos, con el fin de identificar la manera como ellos perciben los posibles desenlaces y aproximarse al contexto regional con miras a dar respuesta a sus expectativas en cuanto a la toma de decisiones referente al manejo de esta enfermedad.

En la tabla 1 se presentan las características sociodemográficas de los pacientes que participaron en la encuesta.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con FCC

Edad (años)	Media (desviación)	61.9 (12.08)
Sexo	Masculino	71 (67%)
	Femenino	35 (33%)
Municipio residencia	Bogotá	40 (37.7%)
	Medellín	46 (43.4%)
	Otro municipio	20(18.9%)
Ocupación	Jubilado	48(45.28%)
	Empleado	12(11.3%)
	Desempleado	17 (16.03%)
	Trabaja por su propia cuenta	15(14.2%)
	Trabajo no remunerado	14(13.2%)
Con quien Vive	Solo	8(7.5%
	Acompañado	90(84.9%)
	N/R	8(7.5%)
Nivel de escolaridad	Ninguno	8(7.5%)
	Primaria	40(37.7%)
	Secundaria	25(23.6%)
	Técnica/Tecnológica	15(14.1%)
	Universitarios y Posgrado	16(15.09%)
Religión	Católica	70(66.0%)
	Cristiana	6(5.7%)
	Testigo Jehová	1(0.9%)
	No profesa	1(0.9%)
	N/R	28(26.4%)

Adicional a las características sociodemográficas se evaluaron algunas características clínicas de los pacientes como la etiología de la falla cardiaca, algunas comorbilidades, antecedentes de la falla cardiaca, entre otras. Es de anotar que en relación con estas preguntas, muchos pacientes, no tienen presente la información precisa, lo que repercutió en que muchos de ellos no respondieron varios de estos cuestionamientos.

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos, con la respectiva cantidad de pacientes que respondieron.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con falla cardiaca

Peso (kg)	Media (desviación)	66.9 (11.2)	
Etiología de la FCC	Isquémica	58	54.7
	No isquémica	40	37.8
Historia de revascularización	Sí	35	33
	No	20	18.9
Tipo de Revascularización	Quirúrgica	17	16
	Percutánea	26	24.5
Serología para Chagas	Negativo	13	12.3
	Positivo	3	2.8
	No tiene	61	57.5
	N/R	29	27.3
Comorbilidades	EPOC	8	7.5
	Diabetes Mellitus	14	13.2
	Enf. Cerebrovascular	8	7.5
	Neoplasias	2	1.9
	Falla renal	16	15.1
	Anemia	11	10.4
	Apnea de sueño	9	8.5
	Depresión	10	9.4
	Otros (Dislipedias, hipotiroidismo, artritis, alteración cognitiva, etc)	29	27.3
Limitación actividad física	Sí	16	15.09
	No	69	65.1
	N/R	21	19.8
Antecedentes FCC	Episodio de muerte súbita resucitado en el pasado	10	9.5
	Infarto agudo de miocardio	39	36.8
Hospitalizaciones por FC últimos 6 meses	Una hospitalización	23	21.7
	Dos hospitalizaciones	27	25.5
	3 ó más hospitalizaciones	2	1.8
Duración de la FCC (años)	Mediana (Cuartiles)	4(1-9)	
Clase funcional	I	46	43.4
	II	38	35.8
	III	4	3.4
	IV	3	2.8
	N/R	15	14.1

Fracción de eyección	(Mín / Máx)	10% / 65%	
	Media (Desv Est.)	35.06 (13.1)	
Usa dispositivos	Sí	33	29.2
Tipo de Dispositivos	Desfibrilador	12	11.3
	Marcapasos	9	8.5
	Cardioresincronizador	6	5.7
	Stent	6	5.7
Toma Medicamentos	Sí	100	94.3
Tipo de medicamentos	Losartán	50	47.2
	Carvedilol	61	57.5
	Asa	40	37.7
	Enalapril	36	34
	Metropolol	19	4.7
	Atorbastatina	68	64.1
	Espironolactona	60	56.6
	Ácido Acetil Salicílico	23	21.7
	Clopidogrel	15	14.1
	Furosemida	43	40.6
	Warfarina	48	45.3

A los pacientes se les solicitó que de la lista de síntomas que pudiesen presentar por la falla cardiaca, seleccionaran la que a ellos les parece el peor síntoma. En la encuesta se describieron cada uno de estos para facilitar su entendimiento y la selección según su percepción.

En la tabla 3 se presenta el listado en orden de calificación de los pacientes encuestados.

Posterior a la selección del peor síntoma, los pacientes debían asignar una valoración de la gravedad de cada uno, usando puntuación en escala de 1 a 9, siendo 1 el menos grave y 9 el más grave.

Tabla 3. Percepción del síntoma más grave para los pacientes

El peor síntoma visto desde los pacientes	n	%
Deterioro clase funcional	15	14.2
Disnea Reposo	12	11.3
Edema	10	9.4
Intubación OT	9	8.5
Disminución de la calidad de vida	9	8.5
Mortalidad	9	8.5
Empeoramiento Síntomas FC	8	7.5
Disnea ejercicio	8	7.5
Falla renal	7	6.6
Edema pulmonar	6	5.7
Hospitalización por aumento síntomas en forma brusca	6	5.7
Hospitalización mayor a 24 horas por tto con medicamentos	3	2.8
Arritmia que puede llevar a Paro cardiaco	3	2.8
Reinfarto	1	.9

En la tabla 4 se muestra la distribución porcentual de cada ítem y su puntuación.

Tabla 4. Valoración de la gravedad de los desenlaces en escala de 1 a 9

Calificación de la percepción de la gravedad del síntoma		1	2	3	4	5	6	7	8	9	*Total*
Deterioro clase funcional	n	9	2	8	6	5	7	9	12	44	102
	%	8.5	1.9	7.5	5.7	4.7	6.6	8.5	11.3	41.5	96.2
Disnea Reposo	n	10	7	8	3	18	6	15	17	19	103
	%	9.4	6.6	7.5	2.8	17.0	5.7	14.2	16.0	17.9	97.2
Edema	n	8	6	11	11	10	4	11	12	31	104
	%	7.5	5.7	10.4	10.4	9.4	3.8	10.4	11.3	29.2	98.1
Intubación OT	n	13	9	0	4	3	9	7	14	45	104
	%	12.3	8.5	0	3.8	2.8	8.5	6.6	13.2	42.5	98.1
Disminución de la calidad de vida	n	9	0	4	2	5	5	11	17	49	102
	%	8.5	0.0	3.8	1.9	4.7	4.7	10.4	16.0	46.2	96.2
Mortalidad	n	10	1	4	2	2	4	6	4	69	102
	%	9.4	.9	3.8	1.9	1.9	3.8	5.7	3.8	65.1	96.2
Empeoramiento Síntomas FC	n	5	2	4	3	8	8	12	19	41	102
	%	4.7	1.9	3.8	2.8	7.5	7.5	11.3	17.9	38.7	96.2
Disnea ejercicio	n	5	7	5	13	8	3	12	17	16	86
	%	4.7	6.6	4.7	12.3	7.5	2.8	11.3	16.0	15.1	81.1
Falla renal	n	7	4	1	3	4	6	13	16	50	104
	%	6.6	3.8	.9	2.8	3.8	5.7	12.3	15.1	47.2	98.1
Edema pulmonar	n	3	4	3	4	9	7	11	24	38	103
	%	2.8	3.8	2.8	3.8	8.5	6.6	10.4	22.6	35.8	97.2
Hospitalización por aumento de síntomas en froma brusca	n	5	2	8	5	11	11	7	22	31	102
	%	4.7	1.9	7.5	4.7	10.4	10.4	6.6	20.8	29.2	96.2
Hospitalización mayor a 24 horas por tto con medicamentos	n	13	8	10	8	9	11	10	12	22	103
	%	12.3	7.5	9.4	7.5	8.5	10.4	9.4	11.3	20.8	97.2
Arritmia que puede llevar a paro cardiaco	n	7	2	1	4	7	5	9	21	49	105
	%	6.6	1.9	.9	3.8	6.6	4.7	8.5	19.8	46.2	99.1
Reinfarto	n	4	2	2	1	7	4	12	18	54	104
	%	3.8	1.9	1.9	.9	6.6	3.8	11.3	17.0	50.9	98.1

De acuerdo a la clasificación utilizada por lo crítico del síntoma se realizó una agrupación de las calificaciones en tres categorías. La primera agrupa las escalas de 1 a 3 y ha sido denominada como No importante, la segunda categoría agrupa las calificaciones 4, 5 y 6 y se ha denominado Importante no crítico, y la tercera que agrupa las puntuaciones 7, 8 y 9 se ha denominado como categoría Crítica. A continuación se muestra en la tabla 5 los síntomas con la clasificación resultante.

Tabla 5. Clasificación de los síntomas según agrupación de puntuaciones

Síntoma	Crítico	Importante, no crítico	No importante	*Total*
	n(%)			
Deterioro clase funcional	65(61.3)	18(17.0)	19(17.9)	102
Disnea Reposo	51 (48.1)	27(25.5)	25 (23.6)	103
Disnea ejercicio	45(42.5)	24(22.2)	17(16)	
Edema	54(50.9)	25(23.6)	25(23.6)	104
Intubación OT	66(62.3)	16(15.1)	22(20.8)	104
Disminución de la calidad de vida	77(72.6)	12(11.3)	13(12.3)	102
Mortalidad	79(74.5)	8(7.5)	15(14.29	102
Empeoramiento Síntomas FC	72(67.9)	19(17.9)	11(10.4)	102
Falla renal	79(74.5)	13(12.3)	12(11.3)	104
Edema pulmonar	73(68.9)	20(18.9)	10(9.4)	103
Hospitalización por aumento de síntomas en froma brusca	60(56.6)	27(25.5)	15(14.2)	102
Hospitalización mayor a 24 horas por tto con medicamentos	44(41.5)	28(26.4)	31(29.2)	103
Arritmia que puede llevar a paro cardiaco	79(74.5)	16(15.1)	10(9.4)	105
Reinfarto	84(79.2)	12(11.3)	8(7.5)	104

Estos resultados fueron presentados al GDG y a los expertos en las reuniones en donde se definían las recomendaciones.

La toma de decisiones en salud es un proceso que debe estar centrado en las preferencias, inquietudes y necesidades que tienen los pacientes y sus familiares, de manera que, con las intervenciones, se pueda cubrir las necesidades reales y producir un impacto en la salud y calidad de vida.

Referencias

1. Moore P, Gómez G, Kurtz S. et al. Doctor patient communication: Which skills are effective?. Rev Med Chile 2010; 138: 1047-1054.
2. Krahn M, Naglie G. The next step in guideline development: incorporating patient preferences. JAMA; 2008; 300:436–438.
3. Wanzer SH, Adelstin SJ, Crawford RE, et al. The physician's responsibility toward hopelessly ill patients. N Engl J Med; 1989; 320:844–9.
4. Brunner-La Rocca H, Rickenbacher P, Muzzarelli Stefano. End-of-life preferences of elderly patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2012; 33: 752–759.
5. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29:2388–2442.
6. Formiga F, Chivite D, Ortega C, Casas S, Ramón J, Pujol R. End-of-life preferences in elderly patients admitted for heart failure. Q J Med 2004; 97:803–808.
7. Whitty J, Carrington M, Stewart S. et al. Patient Preferences for the Delivery of Disease Management in Chronic Heart Failure. A Qualitative Study. Journal of Cardiovascular Nursing; 2012. 27(3): 201-207.
8. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review a review (see comments). CMAJ 1995; 152: 1423-33.
9. Tamblyn R, Abrahamowicz M, Dauphinee D, Wenghofer E, lacques A, Klass D, et al. Physician scores on a national clinical skills examination as predictors of complaints to medical regulatory authorities. JAMA 2007; 298: 993-1001.
10. Roter DL, Hall JA, Kern DE, Barker LR, Cole KA, Roca RP. Improving physicians' interviewing skills and reducing patients' emotional distress. A randomized clinical trial. Arch Intern Med 1995; 155: 1877-84.
11. Rodríguez F, Guallar P, Rodríguez C, Montoto C, Ortega A, Nieto A, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. Arch Intern Med 2005;165:1274-9.
12. Sackett D, Strauss S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000.
13. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1995;274:570–4.
14. Chong C, Naglie G, Murray D. Krahn. How Well Do Guidelines Incorporate Evidence on Patient Preferences?. J Gen Intern Med 2009; 24(8): 977–82.
15. Ross CK, Steward CA, Sinacore JM. The importance of patient preferences in the measurement of health care satisfaction. Medical Care. 1993;31:1138–49.
16. Coello P, Rigauab D, Sanabria A, Plazac V, Miravitllesd M, Martinez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. Arch Bronconeumol 2013; 49(6): 261-7.

Guía de Práctica Clínica

para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardiaca en población mayor de 18 años, clasificación B, C y D.

MINSALUD

TODOS POR UN NUEVO PAÍS
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

gpc.minsalud.gov.co