

Efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular mecánica HeartWare® en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada

Effectiveness and safety of the
HeartWare® ventricular assist device in
the treatment of advanced heart failure

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular mecánica HeartWare® en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada

Effectiveness and safety of the
HeartWare® ventricular assist device in
the treatment of advanced heart failure

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular mecánica HeartWare® en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada / Janet Puñal Riobóo, Leonor Varela Lema, Gerardo Atienza Merino. — Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t); Madrid: Ministerio de Sanidade, Servizos Sociais e Igualdade; 2015.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudos e Investigación)

NIPO: 680-15-175-1

Depósito Legal: C 2192-2015

1. Dispositivo de Asistencia Ventricular 2. Insuficiencia Cardíaca I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidade, Servizos Sociais e Igualdade.

Dirección avalía-t: Marisa López-García.

Autores: Janet Puñal-Riobóo, Leonor Varela-Lema, Gerardo Atienza Merino.

Documentalista: Teresa Mejuto Martí.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidade, Servizos Sociais e Igualdade.

Para citar este informe:

Puñal-Riobóo J, Varela-Lema L, Atienza Merino G. Efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular mecánica HeartWare® en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. 2015

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece al **Dr. Juan F. Delgado Jiménez**, cardiólogo adjunto de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) y al **Dr. José J. Cuenca Castillo**, Jefe del Servicio de Cirugía Cardíaca y Director del Programa de Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña su colaboración desinteresada y los comentarios aportados. Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran la no existencia de conflictos de interés en la elaboración de este informe.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Fecha de edición: Noviembre 2015

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalía-t. Consellería de Sanidade
Ministerio de Sanidade, Servizos Sociais e Igualdade.

NIPO: 680-15-175-1

Depósito Legal: C 2192-2015

Contacto: avalía-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S.A.

Efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular mecánica HeartWare® en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada

Effectiveness and safety of the
HeartWare® ventricular assist device in
the treatment of advanced heart failure

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas	9
Lista de tablas y figuras	11
Resumen	13
Summary	15
Justificación	17
1 Introducción	19
1.1 Insuficiencia cardíaca. Definición, etiología e historia natural	19
1.2 Importancia sanitaria de la enfermedad	20
1.3 Carga de la enfermedad	20
1.4 Manejo de la insuficiencia cardíaca avanzada	21
1.5 Dispositivos de asistencia ventricular	24
1.6 HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD)	25
2 Objetivos	29
3 Método	31
3.1 Búsqueda bibliográfica	31
3.2 Criterios de selección de los artículos	31
3.3 Extracción y análisis de los datos	32
3.4 Valoración de la calidad de la evidencia	32
4 Resultados	35
4.1 Resultados de la búsqueda	35
4.2 Valoración de calidad de la evidencia	37
4.3 Resultados clínicos	38

5	Discusión	55
5.1	Discusión del método	55
5.3	Indicaciones del dispositivo	60
5.4	Implementación de la tecnología en la práctica clínica	61
6	Conclusiones	63
7	Bibliografía	65
8	Resumen ejecutivo	71
9	Anexos	73
	Anexo A: Estrategias de búsqueda bibliográfica	73
	Anexo B: Tablas de evidencia: estudios de seguridad y efectividad del DAVI HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD)	74
	Anexo C: Tabla de evidencia: estudios que comparan el DAVI HeartWare® frente a otros DAVI	87
	Anexo D: Niveles de calidad de los estudios ("The Oxford 2011 Levels of Evidence")	92
	Anexo E: Escala de valoración de la calidad de la evidencia	93
	Anexo F: Estudios excluidos	94
	Anexo G: Valoración de calidad de evidencia de los estudios incluidos	99

Lista de abreviaturas

ARC: *Atherosclerosis Risk in Communities Study*

Bi-VAD: *biventricular assist device* (dispositivo de asistencia biventricular)

DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda

DAVD: dispositivo de asistencia ventricular derecha

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (oxigenador de membrana extracorpóreo)

ESC: *European Society of Cardiology*

EQ-5D VAS: *EuroQOL-5D Visual Analog Scale*

EUA: Estados Unidos de América

FDA: *Food and Drug Administration*

FE: fracción de eyección

HFA: *Heart Failure Association*

HVAD: *HeartWare® Ventricular Assist Device*

IC: insuficiencia cardíaca

IHE: *Institute of Health Economics*

INTERMACS: *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*

KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

LVAD: *left ventricular assist device* (dispositivo de asistencia ventricular izquierda)

6-MWT: *6-Minute Walk Test*

NYHA: *New York Heart Association*

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

PT: puente al trasplante

RVAD: *right ventricular assist device* (dispositivo de asistencia ventricular derecha)

SEC: Sociedad Española de Cardiología

Lista de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1.	Escala INTERMACS.	23
Tabla 2.	Pacientes candidatos a implante de DAV	23
Tabla 3.	Clasificación de los dispositivos de asistencia ventricular	24
Tabla 4.	Clasificación de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI)	24
Tabla 5.	Criterios de inclusión/exclusión de los estudios seleccionados. . . .	32
Tabla 6.	Estudios en marcha sobre el HeartWare®	36
Tabla 7.	Principales características de los estudios incluidos.	38
Tabla 8.	Porcentaje de eventos asociados al dispositivo postimplante del DAVI HeartWare®.	43
Tabla 9.	Porcentaje de eventos cardiovasculares postimplante del DAVI HeartWare®	46
Tabla 10.	Porcentaje de eventos no cardiovasculares postimplante del DAVI HeartWare®.	50
Tabla 11.	Supervivencia postimplante del DAVI HeartWare®	52
Tabla 12.	Supervivencia postrasplante cardíaco de pacientes tratados previamente con DAVI (HeartWare® vs. HeartMate® II)	53

Figuras

Figura 1.	Dispositivo de asistencia ventricular HeartWare®	26
Figura 2.	Resultados de la búsqueda	35
Figura 3.	Distribución de la puntuación total otorgada a las series de casos incluidas	37

Resumen

Introducción: A nivel mundial, la insuficiencia cardíaca (IC) constituye un importante problema de salud que genera un considerable impacto en los costes sanitarios y en la vida de los pacientes. Se estima que afecta a más de 23 millones de personas en el mundo. En España, la prevalencia de la IC se sitúa en el 7% en personas mayores de 45 años y alcanza el 16% en personas de más de 75 años. Además, la IC constituye la tercera causa de muerte cardiovascular, responsable de un 11,5% de los fallecimientos en hombres y del 16,8% en mujeres. Actualmente, el trasplante cardíaco es considerado el tratamiento de elección en pacientes con IC avanzada refractaria a tratamiento médico, aunque éste se encuentra limitado por la disponibilidad de órganos. En este contexto, el dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) de 3ª generación como el HeartWare® *Ventricular Assist Device* podría ser una opción terapéutica aceptable con la finalidad de incrementar la supervivencia en este grupo de pacientes.

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular izquierda HeartWare® *Ventricular Assist Device* (HVAD) en el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en febrero de 2015 en las principales bases de datos médicas (*Centre for Reviews and Dissemination, Cochrane Library Plus, PubMed, Embase, ISI WOK, Scopus, IME e IBECS*). También se consultaron bases de datos sobre ensayos clínicos y proyectos en curso (*ClinicalTrial.gov, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Prospero, POP Database y NIH Reporter*). La calidad de la evidencia fue evaluada mediante una escala general de nivel de evidencia desarrollada por el *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford* y otra específica para series de casos elaborada por el *Institute of Health Economics (IHE)*. La selección y lectura de los resúmenes, la extracción de la información principal de los estudios recuperados en la búsqueda bibliográfica y la valoración de calidad de la evidencia fue realizada por parte de dos investigadores de manera independiente.

Resultados: En la búsqueda bibliográfica fueron recuperados 589 referencias. Atendiendo a criterios de selección, fueron incluidos 14 estudios primarios. La totalidad de estudios incluidos fueron series de casos. En 5 de éstas compararon el DAVI HeartWare® vs. DAVI HeartMate II® u otros dispositivos de flujo continuo o pulsátil en un caso. El tamaño muestral fue superior a 100 en 9 estudios, oscilando entre los 10 y los 1965 pacientes.

En la mayoría de los estudios el DAVI fue indicado como puente al trasplante y emplearon una estrategia de soporte izquierdo. Generalmente, los resultados de seguridad y efectividad fueron cuantificados mientras el paciente permanece en asistencia mecánica, durante el periodo de seguimiento establecido previamente o hasta la finalización del estudio (12-46 meses). En cuanto a la seguridad, los eventos adversos que se produjeron con mayor frecuencia fueron el sangrado grave (26-30%), el fallo cardíaco derecho que requiere inotropos (20%), el fallo respiratorio (16-20%), la infección del cable percutáneo (14-18%) o la sepsis (10-17%). Otros eventos que se presentan con una menor frecuencia fueron el ictus, el fallo del dispositivo, el fallo hepático, la sustitución del dispositivo por trombosis, el fallo cardíaco derecho que requiere de implante del DAVD y la mortalidad a 30 días. En algunos de los estudios revisados, a menos de 30 días se registró fundamentalmente sangrado grave, mientras que otros eventos como las infecciones (cable percutáneo o sepsis), el fallo cardíaco derecho y el fallo renal/hepático se producen a más de 30 días. Según las series comparadas, la tasa de eventos adversos del DAVI HeartWare® fue similar a anteriores generaciones de estos dispositivos, excepto en el caso de la infección del cable percutáneo que fue más frecuente en pacientes tratados con HeartMate® II. En cuanto a la efectividad, la supervivencia (curva de Kaplan-Meier) postimplante del DAVI HeartWare® (los datos de pacientes que recibieron trasplante cardíaco o se realizó la extracción del dispositivo por recuperación miocárdica fueron censurados) se situó en el 70% a 12 y 24 meses vs. 46-48% a 12 meses y 33% a 24 meses para otros DAV de flujo pulsátil o continuo (p: 0,013). A largo plazo (72 meses ≈ 6 años) no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia post-DAVI HeartWare® vs. HeartMate® II. Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia postrasplante cardíaco entre pacientes tratados previamente con HeartWare® o con HeartMate® II.

Conclusiones: El DAVI HeartWare®, a pesar de la importante tasa de eventos adversos que presenta obtiene una tasa de supervivencia comparable, al DAVI HeartMate®, por lo que el DAVI HeartWare® podría considerarse una opción terapéutica aceptable en pacientes con IC avanzada refractaria al tratamiento como puente al trasplante cardíaco.

Summary

Background: At worldwide level, heart failure (HF) is a major health problem that generates a considerable impact on health-care costs and patients' lives. Indeed, it is estimated to affect over 23 million people around the world. In Spain, the prevalence of HF stands at around 7% among people aged 45 years and older, rising to 16% among people aged 75 years and older. Furthermore, HF is the third leading cause of cardiovascular death, responsible for 11.5% and 16.8% of all deaths in men and women respectively. While cardiac transplantation is currently considered the treatment of choice for patients with advanced HF refractory to medical management, it is nevertheless limited by the availability of organs. In this context, 3rd-generation left ventricular assist devices (LVADs), such as the HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD), could afford an acceptable treatment option for the purpose of increasing survival among this group of patients.

Aim: To assess the effectiveness and safety of the HVAD in the treatment of adult patients with advanced heart failure.

Methods: In February 2015, a bibliographic search of the scientific literature was conducted both in leading computerised medical databases (Centre for Reviews and Dissemination, Cochrane Library Plus, PubMed, Embase, ISI WOK, Scopus, IME and IBECs) and in databases of clinical trials and ongoing studies (ClinicalTrials.gov, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Prospero, POP Database and NIH Reporter). The quality of the scientific evidence was assessed using a general grade-of-evidence scale developed by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine and another scale purpose-designed for case series by the Institute of Health Economics. Two independent investigators selected and review the abstracts, extracted the main information from the studies retrieved by the bibliographic search, and assessed the quality of the evidence.

Results: A total of 89 references were retrieved from the bibliographic search, and 14 primary studies, all case series, were included in accordance with the selection criteria. Five of these compared HeartWare® and HeartMate II® LVADs, or, in one instance, other pulsatile- or continuous-flow devices. The sample size in 9 studies was higher 100, and ranged from 10 to 1965 patients. Most of the studies indicated LVAD as a bridge to transplantation and used a left ventricular support. In general, safety and effectiveness results were quantified while the patient remained on mechanical circulatory support,

whether across the pre-established follow-up period or until the end of the study (12-46 months). Regarding safety, the most frequently adverse events were severe bleeding (26%-30%), right heart failure requiring inotropic therapy (20%), respiratory failure (16%-20%), percutaneous driveline infection (14%-18%) and sepsis (10%-17%). Other events which occurred less frequently were stroke, device failure, hepatic failure, device replacement due to thrombosis, right heart failure requiring VAD implantation, and mortality at 30 days. In some of the reviewed studies, the event recorded before 30 days was essentially severe bleeding, whereas other events, such as infections (percutaneous driveline or sepsis), right heart failure and renal/hepatic failure, occurred after 30 days. According to the comparative case series, the adverse event rate for the HeartWare® LVAD was similar to that for earlier generations of these devices, except in the case of percutaneous driveline infection, which was more frequent among patients treated with HeartMate® II. In terms of effectiveness, post-implant survival (Kaplan-Meier curve) for the HeartWare® LVAD (with data on patients who underwent heart transplantation or extraction of the device due to myocardial recovery being censored) was 70% at 12 and 24 months vs. 46%-48% at 12 months and 33% at 24 months for other pulsatile- or continuous-flow VADs (p : 0.013). At long term (72 months $\approx$ 6 years) no significant differences were observed in post-LVAD survival for HeartWare® vs. HeartMate® II. Similarly, no differences were seen in post-heart transplant survival between patients previously treated with the HeartWare® or HeartMate® II.

Conclusions: Despite its substantial adverse event rate, the HeartWare® LVAD registers a survival rate which is comparable to the HeartMate® LVAD. Accordingly, for patients with advanced, refractory HF, the HeartWare® LVAD may be regarded as an acceptable treatment option as a bridge to transplantation.

Justificación

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye una epidemia a nivel mundial que contribuye de manera importante al gasto sanitario en países desarrollados. A pesar del avance experimentado durante los últimos 20 años en el tratamiento médico de la IC, el porcentaje de pacientes en los que se produce un progreso de la enfermedad a un estadio avanzado o terminal sigue siendo elevado. La incursión en este escenario de los dispositivos implantables (marcapasos y dispositivos de resincronización cardíaca) ha conseguido mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con IC.

Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca avanzada, cuando la terapia médica deja de ser efectiva, el trasplante cardíaco es considerado el tratamiento de elección, aunque éste se encuentra limitado por la disponibilidad de órganos y el tiempo de espera hasta que esté disponible un órgano compatible. En este contexto, los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria, especialmente los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI), implantables de forma permanente, podrían ser una opción terapéutica aceptable en pacientes con IC avanzada refractaria a tratamiento médico, empleados principalmente como puente al trasplante cardíaco.

Este informe ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y a propuesta de la Consellería de Sanidade de Galicia. Su objetivo es evaluar la seguridad y eficacia del dispositivo de asistencia ventricular izquierda HeartWare® en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada.

1 Introducción

1.1 Insuficiencia cardíaca. Definición, etiología e historia natural

La insuficiencia cardíaca (IC) se define clínicamente como un síndrome en el cual los pacientes presentan síntomas (disnea durante el ejercicio físico e incluso de reposo, ortoapnea, cansancio muscular, edema en zonas declives del cuerpo, etc.), signos típicos (taquicardia, taquipnea, presión venosa yugular elevada, crepitación pulmonar y latido del ápex desplazado, etc.) y evidencia objetiva de anormalidad cardíaca a nivel estructural o funcional en reposo caracterizado por cardiomegalia, tercer ruido cardíaco, soplos cardíacos, anormalidad en el electrocardiograma, etc. Todo ello reduce la capacidad del corazón de bombear sangre y por tanto de aportar oxígeno al metabolismo tisular en la cantidad requerida, a pesar de la existencia de una presión de llenado normal (o solo a costa de una presión de llenado incrementada) (1).

Existen diversas causas fisiopatológicas responsables del desarrollo de la IC, cuya importancia relativa varía en función de la región a nivel mundial que se considere. La existencia de cardiopatía isquémica representa una de las principales causas de IC, que también puede deberse a la presencia de comorbilidades como la hipertensión, cardiomiopatías, enfermedad valvular cardíaca, etc. (1).

En algunos pacientes a pesar de la instauración de tratamiento médico óptimo y terapia de resincronización cardíaca, la IC continúa progresando y se desarrolla una sintomatología grave persistente que caracteriza la IC avanzada refractaria. Esta fue definida por la *European Society of Cardiology* (ESC) como una entidad clínica que se caracteriza por la existencia de sintomatología grave de IC (NYHA clase III o IV), episodios de retención de líquidos y/o gasto cardíaco reducido en reposo, evidencia objetiva de disfunción cardíaca y daño de la capacidad funcional graves, una o más hospitalizaciones por IC en los últimos 6 meses y presencia de estas características previas a pesar una optimización de la terapia farmacológica y de la utilización de terapia de resincronización cardíaca, cuando está indicada (2).

1.2 Importancia sanitaria de la enfermedad

La IC es un importante problema de salud a nivel mundial que genera un considerable impacto en los costes sanitarios y en la vida de los pacientes. Se calcula que afecta a más de 23 millones de personas en el mundo. Esto supone, estratificando por grupo de edad, una prevalencia inferior al 1% en personas mayores de 40 años, incrementándose con la edad hasta alcanzar en torno a 5-7% en personas entre los 60-79 años y un 10-13% en mayores de 80 años (3).

Se estima que la prevalencia de IC en Europa se sitúa en torno al 2-3% de la población general, de los cuales un 0,4% presentan una IC avanzada (4). Según el estudio PRICE (2005), realizado en España en ámbito ambulatorio, la prevalencia de IC se sitúa en el 7% en personas mayores de 45 años y alcanza el 16% en personas de más de 75 años (5).

Cada año se producen 870 000 de nuevos casos de IC a nivel mundial, según el estudio comunitario basado en hospitalizaciones y fallecimientos por IC, *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARC). La tasa de incidencia se situó en 10 nuevos casos por 1000 habitantes en mayores de 65 años (*Framingham Heart Study*) y la tasa de incidencia anual se incrementa con la edad, siendo mayor en hombres (15,2 en el rango de edad entre los 65-74 años, 31,7 entre los 75-84 años y 65,2 en el grupo de edad igual o superior a los 85 años) que en mujeres (8,2, 19,8 y 45,6 respectivamente) (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) (3). En España solo existe un estudio que valora la incidencia de la IC, realizado en Cádiz en individuos mayores de 14 años entre el 2000-2007, encontrándose 2,96 nuevos casos/1000 personas-año en el año 2000 y 3,90/1000 personas-año en el año 2007 (6). En el estudio de base poblacional OFRECE, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de fibrilación auricular en mayores de 40 años en España, encontraron un diagnóstico previo de IC en el 3,1% de los pacientes incluidos en el estudio (n: 8343) (7).

1.3 Carga de la enfermedad

En los registros del *National Center for Health Statistics* y *National Heart, Lung, and Blood Institute* (Estados Unidos de América, EUA) la IC es la causa de 1 de cada 9 fallecimientos (3) y la causa subyacente de 58 309 fallecimientos en el 2011 (8).

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en España, la IC es la tercera causa de muerte cardiovascular, responsable del 11,5% de los

fallecimientos en hombres y el 16,8% en mujeres en el 2013 (9). En el 2011, el 72% de los fallecimientos por IC se produjeron en el ámbito hospitalario, lo que supone una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 9,9% (9).

La supervivencia tras el diagnóstico de la IC ha mejorado a lo largo del tiempo (10), sin embargo la tasa de mortalidad de pacientes con IC se sitúa en el 50% a los 5 años (8, 10).

Por último, la IC se trata de una entidad clínica compleja que suele presentarse en pacientes pluripatológicos que presentan sucesivos reingresos, lo que genera un impacto importante sobre el sistema sanitario. Así, los pacientes con IC constituyeron en 2010 el 5,2% de las altas en pacientes mayores de 65 años (9).

El estudio GALICEP realizado en la CCAA de Galicia en 2011, estimó que los costes debido a la IC, incluyendo hospitalizaciones, seguimiento extrahospitalario y de cuidadores, fue del 3,8% del gasto sanitario global (2500 millones de euros anuales) (11).

1.4 Manejo de la insuficiencia cardíaca avanzada

Debido a los avances en el tratamiento médico, tanto farmacológico como el uso de dispositivos implantables (marcapasos y dispositivos de resincronización cardíaca) se ha conseguido mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con IC. En las fases avanzadas de la insuficiencia cardíaca, cuando la terapia médica deja de ser efectiva, el tratamiento de elección es el trasplante cardíaco. Según la guía elaborada por la *European Society of Cardiology* (ESC) en colaboración con la *Heart Failure Association* (HFA) en el 2012, el trasplante cardíaco está indicado en pacientes con IC avanzada con sintomatología grave, pobre pronóstico y sin opciones de tratamiento alternativo. Además, el paciente debe estar motivado, bien informado, emocionalmente estable y con capacidad de adherencia al tratamiento intensivo necesario tras la intervención. Asimismo el trasplante cardíaco está contraindicado en pacientes con infección activa, abuso de drogas/alcohol, cáncer tratado en los 5 años previos, comorbilidades importantes con pobre pronóstico (enfermedad cerebrovascular o en arterias periféricas grave, fallo renal o hepático significativo, enfermedad sistémica con implicación multiorgánica y otras) o resistencia vascular pulmonar elevada (1).

Sin embargo, el trasplante está limitado por la disponibilidad de órganos y el tiempo de espera hasta que esté disponible un órgano compatible. En este

contexto, los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria, especialmente los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) implantables de forma permanente, se presentan como tratamiento en pacientes con IC avanzada que han dejado de responder al tratamiento médico.

Como paso previo al implante de un DAVI en pacientes con IC avanzada se deben tener en cuenta los siguientes aspectos (12):

- Valoración clínica de la gravedad del fallo cardíaco. Actualmente suele emplearse la escala INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) que estratifica a los pacientes en 7 niveles en función de su perfil hemodinámico y el grado de daño en órganos diana, y permite predecir la mortalidad y las complicaciones postoperatorias tras el implante de los DAV (tabla 1) (13).
- Factores cardíacos y anatómicos.
- Factores no cardiológicos: edad, comorbilidades que condicionen la esperanza o la calidad de vida, aspectos psiquiátricos (capacidad de manejar el dispositivo) y sociales (apoyo familiar).
- Evaluación del riesgo quirúrgico, incluyendo escalas para pacientes críticos o específicas para IC.

Tabla 1. Escala INTERMACS

Clasificación	Definición	Descripción
INTERMACS 1	<i>Crash and burn</i>	Inestabilidad hemodinámica pese a dosis crecientes de catecolaminas y/o soporte circulatorio mecánico con hipoperfusión crítica de órganos diana (shock cardiogénico crítico).
INTERMACS 2	<i>Sliding on inotropes</i>	Soporte inotrópico intravenoso con cifras aceptables de presión arterial y deterioro rápido de la función renal, el estado nutricional o los signos de congestión.
INTERMACS 3	<i>Dependent stability</i>	Estabilidad hemodinámica con dosis bajas o intermedias de inotrópicos e imposibilidad para su retirada por hipotensión, empeoramiento sintomático o insuficiencia renal progresiva.
INTERMACS 4	<i>Frequent flyer</i>	Es posible retirar transitoriamente el tratamiento inotrópico, pero el paciente presenta recaídas sintomáticas frecuentes, habitualmente con sobrecarga hídrica.
INTERMACS 5	<i>Housebound</i>	Limitación absoluta de la actividad física, con estabilidad en reposo, aunque habitualmente con retención hídrica moderada y un cierto grado de disfunción renal.
INTERMACS 6	<i>Walking wounder</i>	Menor limitación de la actividad física y ausencia de congestión en reposo. Fatiga fácil con actividad ligera.
INTERMACS 7	<i>Placeholder</i>	Paciente en clase funcional NYHA II-III sin balance hídrico inestable actual ni reciente.

Fuente: Barge-Caballero et al. Rev Esp Cardiol. 2011; 64 (3): 193-200 (13).

En la guía elaborada por la ESC en el 2012 se recogen las características de los pacientes potencialmente candidatos al implante de un DAV (tabla 2) (1).

Tabla 2. Pacientes candidatos a implante de DAV

Pacientes con más de 2 meses de síntomas graves a pesar del empleo de tratamiento médico y/o dispositivos y que cumpla más de uno de los siguientes criterios:

FEVI < 25% y VO₂ máx. < 12 ml/kg/min

Tres o más hospitalizaciones por IC en los 12 meses previos sin causa aparente

Dependencia de fármacos inotrópicos IV

Progresiva disfunción de órganos diana (función renal y/o hepática debido a una perfusión reducida y no a una presión ventricular inadecuada (presión capilar pulmonar ≥ 20 mmHg y presión sanguínea sistólica ≤ 80-90 mmHg o índice cardíaco ≤ 2 L/min/m²)

Deterioro de la función ventricular derecha

1.5 Dispositivos de asistencia ventricular

Los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) actúan como una bomba, generando un flujo circulatorio, que permite sustituir parcial o totalmente la función del corazón en situaciones de fallo cardíaco grave (agudo o crónico), que no responde a otros tratamientos. Han experimentado un rápido desarrollo desde su aparición y han mejorado su seguridad, aumentado su durabilidad y reducido su tamaño. Los dispositivos pueden clasificarse en función de sus características (tabla 3).

Inicialmente los DAV se utilizaron en pacientes con IC en fase terminal, como una medida temporal, de “puente al trasplante”. En la actualidad también pueden usarse como tratamiento definitivo o “terapia de destino” en pacientes que no son candidatos al trasplante o como “puente a la recuperación” que permite la retirada del dispositivo (14, 15). Además los DAV también podrían emplearse con el objetivo de solventar la disfunción de órganos diana, estrategia conocida como “puente a la decisión” que podría permitir que pacientes no candidatos a trasplante cardíaco lleguen a serlo (1).

Tabla 3. Clasificación de los dispositivos de asistencia ventricular	
Característica	Clasificación
Duración	• Temporal • Definitivo
Cámara asistida	• Izquierda (LVAD) • Derecha (RVAD) • Biventricular (BiVAD) • Total
Tipo de flujo	• Pulsátil (ventrículo artificial) • Continuo (bombas de rodillo, centrífugas y de flujo axial)
Ubicación	• Paracorpórea (en contacto con el paciente, generalmente sobre el abdomen) • Intracorpórea (interna)
Estrategia de tratamiento	• Puente al trasplante • Puente a la recuperación • Tratamiento definitivo (terapia de destino) • Puente a la decisión

Fuente: Molina-Linde JM et al. Revisión de las indicaciones de la asistencia ventricular. Sevilla: Agencia de Evaluación de tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.

En su primera generación los DAVI fueron bombas de flujo pulsátil o de desplazamiento positivo, pero los dispositivos más modernos son bombas de flujo continuo, con un rozamiento mínimo o incluso sin rozamiento. Los

pacientes con bombas de flujo continuo tienen una presión pulsátil muy débil o inclusive carecen de pulso (lo que debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar las constantes vitales). Entre los dispositivos de flujo continuo de 3ª generación se encuentra el HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD). Esta es la única bomba *full-output* diseñada para ser implantada cerca del corazón, evitando de este modo la cirugía abdominal que generalmente requieren otros dispositivos para su implante.

Tabla 4. Clasificación de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI)		
Clasificación		Dispositivo
Flujo pulsátil	1ª Generación	HeartMate® XVE Thoratec PVAD Novacor Berlin Excor
	2ª Generación	HeartMate II Jarvik 2000 Berlin Heart Incor HeartAssist5
Flujo continuo	3ª Generación	HeartWare® (HVAD) DuraHeart

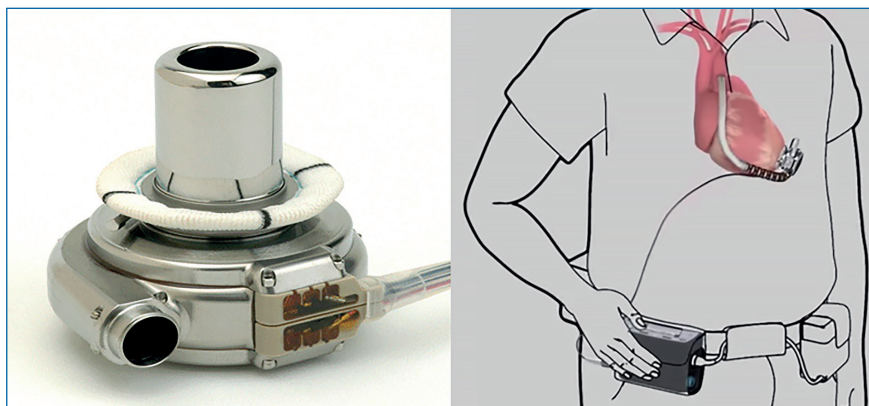
Fuente: Slaughter MS, Singh R. Rev Esp Cardiol. 2012; 65: 982-985.

1.6 HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD)

1.6.1 Descripción de la tecnología

El sistema HeartWare® consiste en una pequeña bomba centrífuga o rotodinámica (160 gramos) que presenta una velocidad rotacional entre 1800-4000 rpm). La bomba tiene una parte móvil, un rotor que hace girar la sangre generando un flujo de 10 L/min. La bomba se encuentra conectada al ventrículo izquierdo mediante una cánula de entrada y otra de salida de flujo que la conecta a la aorta ascendente (figura 1). Finalmente, un cable conecta la bomba a la consola externa con un microprocesador que controla el funcionamiento de la bomba y recoge información procedente de esta. La energía necesaria para el funcionamiento del sistema es suministrada bien a través de dos baterías, bien de una batería y corriente eléctrica. El almacenamiento de datos del sistema y el ajuste de parámetros de la consola externa se realiza a través un ordenador de pantalla táctil provisto de un software específico. El pequeño tamaño de la bomba permite su implante intracorpóreo en el ápex del ventrículo izquierdo, quedando por tanto, completamente alojado en la cavidad pericárdica. Está diseñada para su uso tanto a nivel intra como extrahospitalario.

Figura 1. Dispositivo de asistencia ventricular HeartWare®



Fuente: <http://www.heartware.com/products-technology>

El bomba se implanta a través de una externotomía media o mediante dos minitoracotomías, para facilitar la reintervención en caso de trasplante cardíaco, y generalmente mediante *bypass* cardiopulmonar, que se realiza a través de la canulación de auricular derecha y aorta, o con canulación mixta, mediante acceso de vasos femorales, en el caso de las minitoracotomías. A continuación se procede a la inserción de la cánula de entrada en posición ligeramente anterior al ápex del ventrículo izquierdo y a aproximadamente 2 cm de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. La cánula de salida se conecta mediante anastomosis a la aorta ascendente y la bomba se coloca en el espacio pericárdico del ápex del ventrículo izquierdo, mientras que el cable percutáneo (*driveline*) es externalizado a través del cuadrante superior derecho del abdomen. Por último se elimina el aire de la bomba y el injerto, por lo que el paciente se desconecta del *bypass* cardiopulmonar y el DAVI se pone en funcionamiento. La velocidad de la bomba se ajusta con el objetivo de alcanzar el nivel de gasto cardíaco deseable.

La administración de heparina IV se mantiene hasta que los niveles de anticoagulación alcanzan valores óptimos. Tras la intervención se instaaura tratamiento farmacológico anticoagulante (warfarina y aspirina o clopidogrel) e inotrópico, cuya pauta será individualizada para cada paciente, que una vez recuperado de la intervención quirúrgica recibe un tratamiento personalizado de rehabilitación y educación sobre el DAVI.

1.6.2 Licencias y autorizaciones. Nivel de implementación

En 2009, el HeartWare® *Ventricular Assist System* obtuvo el marcado CE para su uso en el tratamiento de pacientes con IC avanzada como puente al trasplante cardíaco. Esta autorización fue ampliada en 2012, incluyendo a todos los pacientes con IC en fase terminal refractaria (16, 17).

El dispositivo HeartWare® fue autorizado por la FDA en 2012 como puente al trasplante cardíaco en pacientes con IC en fase terminal refractaria en riesgo de muerte (18), el HeartWare® también fue aprobado en el entorno de una investigación clínica como terapia de destino para pacientes no candidatos a trasplante (*Investigational Device Exemption*).

Actualmente se han implantado alrededor de 2500 bombas HeartWare® en 100 centros hospitalarios de 26 países (exceptuando EUA), entre los que se encuentran diversos países europeos (Austria, Bélgica, Bulgaria, Francia, Dinamarca, etc.), Australia, Sudáfrica, Nueva Zelanda, Israel, Arabia Saudí, Singapur, etc. (18).

En España, existe una menor experiencia que en otros países en el uso de dispositivos de asistencia ventricular de larga duración, dada la elevada actividad trasplantadora. A pesar de ello, están siendo utilizados en hospitales terciarios de varias CC.AA.

En el SNS existen 4 programas de asistencia ventricular mecánica de larga duración: Hospital de Bellvitge (Barcelona), Hospital Puerta del Hierro y Hospital 12 de Octubre (Madrid) y Clínica Universitaria de Navarra.

1.6.3 Requerimientos de uso

En la guía elaborada por la *International Society for Heart and Lung Transplantation* se recogen algunos de los aspectos a tener en cuenta en el empleo de los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria, como la existencia de programas de asistencia mecánica dependientes de las Unidades de Insuficiencia Cardíaca, el manejo del paciente por un equipo multidisciplinar, la formación continuada del personal sanitario involucrado en el programa, el desarrollo de programas educativos para pacientes y/o cuidadores, la coordinación de los diferentes niveles de la asistencia médica en el manejo del paciente con DAVI al alta hospitalaria, etc. (19).

1.6.4 Coste unitario de la tecnología

En un estudio de coste-efectividad realizado en 6 centros del Reino Unido en 2014 se estimó un coste medio para el HeartWare® de 80 076 £ ≈110 282 € (2 marzo 2015)(20).

1.6.5 Estimación de pacientes candidatos a DAVI en el SNS

Según la Memoria de la Organización Nacional de Trasplante (ONT), el número de pacientes que en 2013 estuvieron en algún momento en lista de espera fue de 444 (tasa de 9,4 por millón de habitantes). El primer día del año 2013 se encontraban en lista de espera 112 pacientes y a lo largo del año se incluyeron 332 pacientes más. La lista de espera activa al final de ese mismo año era de 118 pacientes, tras haberse realizado un trasplante en 249 casos (tasa de 5,3 por millón de habitantes), la exclusión de 63 pacientes [contraindicación médica en 22 casos (35%), empeoramiento de la situación clínica en 20 (32%), mejoría clínica en 19 (30%), exclusión voluntaria en 2 casos (3%)] y al fallecimiento de otros 14 (21).

El análisis de los datos facilitados por el Registro Español de Trasplante Cardíaco de 2013 muestran una tasa de empleo de los DAV continuos o de flujo pulsátil en el 11,2% de los pacientes que recibieron trasplante (n: 249), lo que supone el implante de 28 dispositivos de asistencia ventricular en un año. Otros métodos de asistencia utilizados de forma previa al trasplante fueron el ECMO (oxigenador de membrana extracorpóreo) en el 11,7% de los casos y el balón de contrapulsación en el 13,3% (22). Se desconoce el grado de utilización de DAV en aquellos pacientes que en 2013 salieron de lista de espera (63 exclusiones y 14 muertes).

2 Objetivos

- Evaluar la seguridad del dispositivo de asistencia ventricular izquierda HeartWare® *Ventricular Assist Device* (HVAD) en el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada en términos de:
 - Fallo del dispositivo
 - Retirada de dispositivo por mal funcionamiento o trombosis
 - Frecuencia de otros eventos adversos (fallo cardíaco derecho, ictus, infecciones del cable del percutáneo, sepsis, fallo renal, fallo hepático, etc)
- Evaluar la efectividad del dispositivo de asistencia ventricular izquierda HeartWare® *Ventricular Assist Device* (HVAD) en el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada en términos de:
 - Éxito del dispositivo: supervivencia hasta el trasplante, extracción de dispositivo por recuperación miocárdica, permanencia de la asistencia mecánica
 - Supervivencia post-DAVI y postrasplante
 - Calidad de vida

3 Método

3.1 Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó en febrero de 2015 en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: *Health Technology Assessment* (HTA), *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE), *Economic Evaluation Database del National Health Service* (NHS EED) o la *Cochrane Library Plus*.
- Bases de datos generales: como PubMed (Medline), Embase (Ovid), *ISI Web of Knowledge*, Scopus, IME e IBECs.
- Bases de datos de ensayos clínicos: Instituto Nacional de Salud de U.S. (clinicaltrials.gov), *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR).
- También se consultaron bases de datos sobre proyectos en curso: Prospero, POP *database* y NIH *Reporter database* con el fin de localizar estudios en fase de elaboración.

La estrategia de búsqueda incluía, entre otros, los términos HeartWare® (en el anexo A figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos).

Se procedió a la revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados con la finalidad de recuperar aquellos estudios no localizados en las búsquedas automatizadas.

3.2 Criterios de selección de los artículos

Se procedió a la lectura de los resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica, por parte de dos investigadores de manera independiente. La selección de los artículos, para su lectura a texto completo, fue realizada en base a los criterios de inclusión y exclusión que se exponen en la tabla 5. En caso de no disponer de un resumen, se leyó a texto completo.

Tabla 5. Criterios de inclusión/exclusión de los estudios seleccionados		
	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño del estudio y tipo de publicación	Metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos	Revisiones narrativas, estudios de un caso, editoriales, cartas al director y comunicaciones a congresos
Tipo de intervención	Colocación de dispositivo de asistencia ventricular izquierda HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD)	Colocación de otros dispositivos de asistencia ventricular o combinación de DAVI y algún otro procedimiento cardíaco
Tamaño muestral	≥ 10 pacientes	< 10 pacientes
Población a estudiar	Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada	Estudios en animales e <i>in vivo</i>
Medidas de resultado	Eficacia/efectividad: - Fallo o disfunción del dispositivo - Supervivencia: curvas de Kaplan-Meier - Mortalidad - Calidad de vida/estado funcional: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), EuroQOL-5D Visual Analog Scale (EQ-5D VAD) y 6-minute walk test (6MWT) Seguridad: - Trombosis del dispositivo - Otros efectos adversos (ictus, infección <i>drive-line</i>, sepsis, fallo renal, fallo cardíaco derecho, sangrado, etc.)	Parámetros hemodinámicos y de funcionalidad cardíaca Datos agrupados de distintos DAVI
Idioma	Castellano e inglés	Otros idiomas

3.3 Extracción y análisis de los datos

Los datos relevantes (diseño del estudio, tamaño de muestra, características de la población incluida, resultados de seguridad y efectividad, etc.) fueron resumidos en tablas de evidencia (Anexo B y C) por dos revisores de manera independiente. Se realizó un análisis cualitativo de las variables de efectividad (supervivencia, mortalidad, calidad de vida, etc.) y seguridad (trombosis, infección, fallo renal, etc.) recogidas en los estudios revisados.

3.4 Valoración de la calidad de la evidencia

La valoración de la calidad de la evidencia fue realizada por dos revisores de forma independiente y ciega, mediante la utilización de la escala de

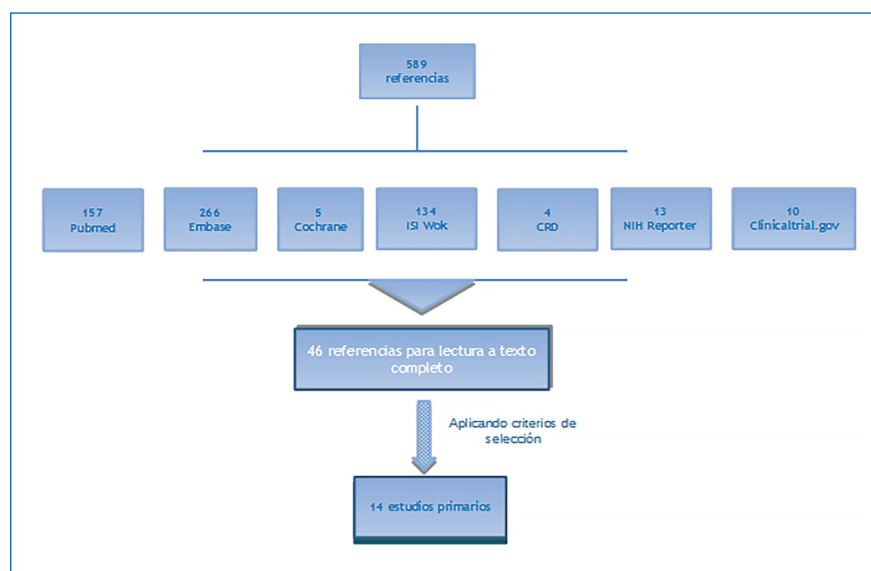
valoración del nivel de evidencia del *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford* de 2011 (Anexo D). Se realizó también una evaluación de la escala de calidad de los estudios observacionales mediante una escala específicamente diseñada para series de casos, desarrollada por el *Institute of Health Economics* (IHE) (23) (Anexo E). En caso de discrepancias entre los revisores en el uso de la escala, éstas se resolvieron mediante consenso. Se determinó la puntuación mediana, así como la puntuación máxima y mínima, otorgada a los estudios incluidos.

4 Resultados

4.1 Resultados de la búsqueda

De la búsqueda bibliográfica se recuperaron 589 referencias y se seleccionaron 44 para leer a texto completo. Atendiendo a los criterios de selección de estudios previamente fijados, se excluyeron 32 referencias. Finalmente fueron incluidos 14 estudios primarios (figura 2).

Figura 2. Resultados de la búsqueda



La totalidad de los estudios incluidos fueron series de casos, de las cuales el 36% (n: 5) fueron series comparadas en los que se realizó una comparación del DAVI HeartWare® frente al DAVI HeartMate® II u otros DAV de flujo continuo o pulsátil en una serie. Del total de estudios incluidos, el 64% fueron retrospectivos y en el 21% participaron centros procedentes de diversos países. El tamaño de muestra fue inferior a 100 pacientes en 5 trabajos y superior a 100 en 9, alcanzando los 1965 pacientes en un estudio comparativo no aleatorizado.

La principal causa de exclusión de las series de casos seleccionadas para su lectura a texto completo fue que mostraron resultados clínicos de

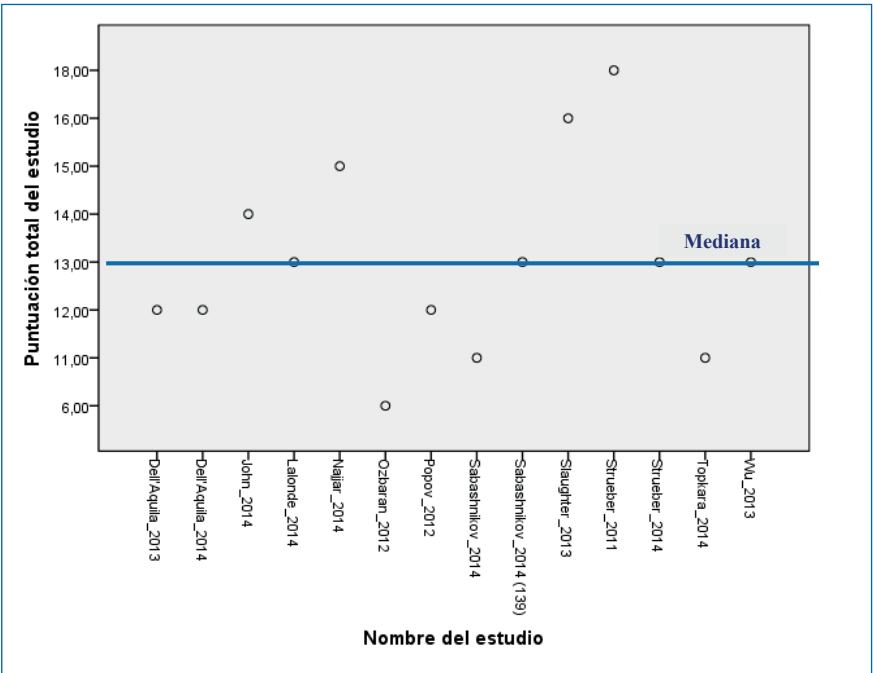
diferentes DAV agrupados. Además se excluyeron 3 revisiones sistemáticas que abordan aspectos de seguridad, efectividad y coste-efectividad de diferentes DAV, ya que no se ajustaban al objetivo de la presente revisión (anexo F). Finalmente fueron localizados 5 estudios en marcha en los que se evalúa el HeartWare® (tabla 6).

Tabla 6. Estudios en marcha sobre el HeartWare®	
Estudio	Características
A Clinical Trial to Evaluate the HeartWare® Ventricular Assist System (ENDURANCE)	Diseño: ECA multicéntrico abierto (sin cegamiento) Objetivo: evaluar seguridad/eficacia de HeartWare® como terapia de destino frente otros DAVI Población estimada: 450 pacientes con IC avanzada Fecha de finalización: mayo 2017 Procedencia centros: EUA Patrocinador: HeartWare, Inc.
A Prospective, Single Arm, Multi-Center Clinical Study in Collaboration With the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) to Evaluate the Thoracotomy Implant Technique of the HeartWare HVAD® System in Patients With Advanced Heart Failure (HVAD LATREAL)	Diseño: serie de casos Objetivo: evaluar efectividad de la toracotomía como técnica de implante de HeartWare® Población estimada: 120 pacientes con IC avanzada Fecha de finalización: noviembre 2019 Procedencia centros: no consta Patrocinador: HeartWare, Inc. y INTERMACS
Clinical Trial to Evaluate the the ReliantHeart HeartAssist 5® VAD System in Patients Awaiting Heart Transplantation	Diseño: ECA multicéntrico abierto (sin cegamiento) Objetivo: evaluar seguridad/efectividad del DAV HeartAssist 5® en comparación con Thoratec HeartMate® II y HeartWare® como puente al trasplante Población estimada: 192 pacientes con IC avanzada Fecha de finalización: septiembre 2016 Procedencia centros: no consta Patrocinador: ReliantHeart, Inc.
Post- Approval Study on Patients Who Received a HeartWare HVAD® During IDE Trials (HW-PAS-03)	Diseño: serie de casos multicéntrica Objetivo: evaluar efectividad HeartWare® a largo plazo (5 años) Población estimada: 115 pacientes con IC avanzada que participaron previamente en estudios IDE (<i>Investigational Device Exemption</i>) Fecha de finalización: enero 2018 Procedencia centros: EUA Patrocinador: HeartWare, Inc.
A Clinical Trial to Evaluate the HeartWare® Ventricular Assist System (ENDURANCE SUPPLEMENTAL TRIAL)	Diseño: ECA multicéntrico abierto (sin cegamiento) Objetivo: evaluar incidencia de ictus con HeartWare® como terapia de destino frente a otros DAVI Población estimada: 429 pacientes con IC avanzada Fecha de finalización: octubre 2016 Procedencia centros: EUA Patrocinador: HeartWare, Inc.

4.2 Valoración de calidad de la evidencia

Se encontró una elevada dispersión en la calidad de la evidencia de las series de casos que valoraron el dispositivo HeartWare®. De las 14 series de casos incluidas en la presente revisión, cuatro presentaron una puntuación igual o superior a 14 y por lo tanto fueron considerados estudios de calidad aceptable. El resto de series obtuvieron una puntuación superior a 10, excepto Ozbaran y cols (24). La puntuación mediana para el conjunto de los estudios se situó en 13 [6-18] (figura 3). La puntuación otorgada a los estudios revisados en cada una de las preguntas que conforman el cuestionario de calidad puede consultarse en el anexo G. Una cuestión no recogida en la escala elaborada por el IHE es la existencia de conflicto de interés en los estudios revisados. El 44% de los estudios declararon la existencia de conflicto de interés debido a que alguno de los autores recibieron honorarios por parte de la empresa HeartWare Inc. Un 28% de los estudios indicaron que no existió conflicto de interés, mientras que el 28% restante no realizó ningún tipo de declaración de interés.

Figura 3. Distribución de la puntuación total otorgada a las series de casos incluidas



4.3 Resultados clínicos

La población incluida en los estudios está constituida principalmente por hombres (más del 70%) entre 45-55 años con IC avanzada debido a una miocardiopatía dilatada de origen idiopático (50-70%) en su mayoría, que son candidatos a trasplante cardíaco.

Tabla 7. Principales características de los estudios incluidos				
Estudio/diseño	Intervención/ comparador n pacientes	Edad/Sexo	Indicación DAVI Estrategia soporte	Gravedad IC Miocardiopatía
Strueber y cols (2014)(25) Serie de casos (ReVOLVE)	I: HeartWare® n: 254	52,5±12 77% hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo	Gravedad no registrada 27% miocardiopatía isquémica
John y cols (2014)(26) Serie de casos (ADVANCE BTT+CAP Trial)	I: HeartWare® n: 332	52,8±12 71% hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo	95,5% NYHA IV 40% INTERMACS 1-2 37% miocardiopatía isquémica
Najjar y cols (2014)(27) Serie de casos (ADVANCE BTT+CAP Trial)	I: HeartWare® n: 382	52,8±12 años 71% hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo	95,5% NYHA IV 40% INTERMACS 1-2 37% miocardiopatía isquémica
Wu y cols (2013)(28) Serie de casos	I: HeartWare® n: 141	52 [7-83] años	Puente trasplante/ recuperación o terapia destino 86% Soporte izquierdo (13% biventricular y 1% derecho)	65,9% INTERMACS 1-2 45% miocardiopatía isquémica
Slaughter y cols (2013)(29) Serie de casos (ADVANCE BTT+CAP Trial)	I: HeartWare® n: 332	52,8±12 años 71% hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo	95,5% NYHA IV 40% INTERMACS 1-2 37% miocardiopatía isquémica
Dell'Aquila y cols (2013)(30) Serie de casos	I: HeartWare® n: 50	50,6±12 años 78% hombres	Puente trasplante 96% Soporte izquierdo (4% biventricular)	100% NYHA IV 32% INTERMACS 1-2
Ozbaran y cols (2012)(24) Serie de casos	I: HeartWare® n: 10	51,8±11 años 90% hombres	80% Puente trasplante (20% terapia destino) Soporte izquierdo	80% INTERMACS 1-2 30% miocardiopatía isquémica
Popov y cols (2012)(31) Serie de casos	I: HeartWare® n: 34	51±10 años 77% hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo	Gravedad no registrada 23% miocardiopatía isquémica
Strueber y cols (2011)(32) Serie de casos	I: HeartWare® n: 50	48 [20-75] años 86% hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo	100% NYHA IV 22% INTERMACS 2

Tabla 7. Principales características de los estudios incluidos (continuación)

Estudio/diseño	Intervención/ comparador n pacientes	Edad/Sexo	Indicación DAVI Estrategia soporte	Gravedad IC Miocardiopatía
Topkara y cols (2014)(33) Series casos comparadas	I: HeartWare® C: HeartMate® II n: 1965	53,8±11 años HW 52,7±12 años HM 75% HW y 82% HM hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo	Gravedad no registrada 39% HW y 59% HM miocardiopatía isquémica
Sabashnikov y cols (2014)(34) Series casos comparadas	I: HeartWare® C: HeartMate® II n: 121	49 [44-57] años HW y 43 [29-53] años HM 84% HW y 83% HM hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo	Gravedad no registrada 18% HW y 9% HM miocardiopatía isquémica
Dell'Aquila y cols (2014)(35) Series casos comparadas	I: HeartWare® C: DAV flujo continuo y pulsátil n: 287 (52 HW, 76 DAV continuo y 159 DAV pulsátil)	47±13 años 81% hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo (4,8% biventricular y 0,7% (n:2) 2 DAVI HeartWare®	100% NYHA IV 10% HW, 22% DAV continuo y 68% DAV pulsátil INTERMACS 1-2
Sabashnikov y cols (2014)(36) Series casos comparadas	I: HeartWare® C: HeartMate® II n: 139	44±14 años 83% hombres	Puente trasplante Soporte izquierdo	60% INTERMACS 1-2 11% miocardiopatía isquémica
Lalonde y cols (2013)(35) Series casos comparadas	I: HeartWare® C: HeartMate® II n: 46	53±14 años HW y 49±12 años HM 23% HW y 76% HM hombres	76% Puente trasplante (19% puente candidato y 4% terapia destino) Soporte no registrado	8% HW y 9% HM INTERMACS 1-2 23% HW y 26% HM miocardiopatía isquémica

En la mayoría de los estudios el DAVI fue indicado como puente al trasplante excepto en tres trabajos. Wu y cols (28) emplearon el DAVI como puente al trasplante, puente a la recuperación o terapia de destino aunque no indicaron el número de pacientes referidos a cada indicación; Ozbaran y cols (24) indicaron el DAVI como puente a trasplante (n: 8 pacientes) y terapia de destino (n: 2 pacientes); y Lalonde y cols (37) emplearon el DAVI como puente al trasplante (n: 35 pacientes), puente a candidato (n: 9 pacientes) y como terapia de destino (n: 2 pacientes). En cuanto a la estrategia de soporte empleada, la mayoría de los estudios emplearon soporte izquierdo excepto 4 estudios que también emplearon soporte derecho o biventricular: Wu y cols (28) emplearon soporte izquierdo en el 86% de los pacientes, derecho en el 1% y biventricular en el 13%; Dell'Aquila y cols (30) utilizaron fundamentalmente soporte izquierdo (n: 48/50 pacientes) y biventricular en 2/50 pacientes; otro estudio elaborado por Dell'Aquila y cols (35) implantaron bi-DAV en 14 pacientes y dos DAVI HeartWare® en dos pacientes; y Lalonde y cols (37) no registraron la estrategia de soporte empleada.

4.3.1 Resultados de seguridad

En este apartado se recogen los principales eventos adversos tras el implante del DAVI HeartWare®, como fallo del dispositivo, trombosis del mismo, sangrado grave, insuficiencia cardíaca derecha, infección *drive-line*, sepsis, fallo renal, fallo hepático, etc. En un único estudio realizado por Dell'Aquila y cols (35) no se registraron los eventos adversos. La mayoría de los estudios emplearon las definiciones de eventos adversos desarrolladas por el INTERMACS (38). Sin embargo, dependiendo del evento adverso considerado el número de estudios que emplean cada definición es variable, por lo que en cada apartado se describe brevemente las empleadas en cada caso.

La mayoría de los estudios cuantificaron de forma conjunta la totalidad de eventos adversos que se registraron mientras el paciente permanece en asistencia mecánica circulatoria, durante el periodo de seguimiento establecido previamente o hasta la finalización del estudio. Por lo tanto resulta difícil estimar la tasa de un determinado evento para un periodo de seguimiento concreto. Slaughter y cols (29), Dell'Aquila (30), Strueber y cols (32) y John y cols (26) estratificaron los resultados a menos de 30 días y a más de 30 días. A continuación se recogen los principales eventos adversos registrados en la literatura médica sobre el DAVI HeartWare® clasificados según el tipo de evento y por orden de ocurrencia.

Eventos asociados al dispositivo

Sangrado grave

Un total de 8 estudios (n:884 pacientes) evaluaron la frecuencia de hemorragia tras el implante del DAVI HeartWare®. La mayoría de los estudios emplearon la definición de hemorragia elaborada por la INTERMACS que se refiere a un episodio de sospecha de hemorragia interna o externa que resulta en más de un evento como: muerte, reintervención, hospitalización o transfusión de células sanguíneas. Popov y cols (31) definieron hemorragia como una pérdida de sangre excesiva que requiere reexploración quirúrgica, Lalonde y cols (37) definieron la hemorragia perioperatoria como una pérdida de sangre superior a 1L dentro de las primeras 4 horas tras la intervención en UCI y Ozbaran y cols (24) no indicaron que definición de hemorragia emplearon.

En 6 estudios (n:821 pacientes) se registró un porcentaje de hemorragia durante la asistencia mecánica o la duración del estudio (12-36 meses) entre el 26-30% (24, 25, 28, 32). Otros registraron en ese mismo periodo un 15%

de casos de hemorragia (29, 31). Un estudio encontró un porcentaje de hemorragia a menos de 30 días del 26% (n: 63 pacientes) (30). Por su parte, dos estudios encontraron una mayor ocurrencia de hemorragia en los 30 días siguientes al implante del DAVI (12-16%) que en periodos posteriores (3-6%) (29, 32).

Lalonde y cols (37) compararon el porcentaje de hemorragia entre un grupo de pacientes tratados con HeartWare® o HeartMate® II. En este estudio registraron una ocurrencia de hemorragia perioperatoria del 23% en el grupo HW similar a la encontrada en el grupo HMII (29%).

Infección del cable percutáneo (*drive-line*)

Un total de 10 estudios (n: 1324 pacientes) evaluaron la ocurrencia de infección del cable percutáneo tras el implante del DAVI HeartWare®. El 60% de los estudios emplearon la definición elaborada por la INTERMACS (cultivo positivo de muestra procedente de piel o tejido adyacente al cable percutáneo que requiere tratamiento antibiótico y evidencia clínica de infección como dolor, fiebre, secreciones o leucocitosis). Los 4 estudios restantes no indicaron la definición empleada (31, 37).

La mayoría de los estudios revisados registraron durante el tiempo en asistencia mecánica o hasta la finalización del estudio (16-50 meses) un porcentaje de infecciones del cable percutáneo que osciló entre el 14-18% (26, 29-32). Dos estudios encontraron una ocurrencia de infecciones inferior (6-8,5%) (25, 28).

Según los 3 estudios que estratificaron la ocurrencia de infección (menos de 30 días y más de 30 días), éstas se producen con mayor frecuencia después de los 30 días postimplante, alcanzando porcentajes entorno al 12-15%, frente al 2-3% a menos de 30 días (26, 29, 30).

Dos estudios encontraron una menor frecuencia de infección del cable percutáneo en pacientes tratados con HeartWare® en comparación con aquellos en los que fue implantado el dispositivo HeartMate® II (38-40% para HeartMate® II y 8-11% para HeartWare®)(34, 36)). Lalonde y cols (37) no encontraron diferencias en la frecuencia de infección entre HeartWare® y HeartMate® II (23% vs. 24%).

Fallo del dispositivo grave: trombosis o sustitución por trombosis

En el documento elaborado por la INTERMACS se define fallo del dispositivo grave cuando uno o más componentes del sistema DAV causa directamente o puede potencialmente inducir un estado de soporte circulatorio inadecuado. El fallo se considera grave cuando se presentan alguna de las siguientes condiciones: sospecha o confirmación de trombo en el dispositivo, necesidad de trasplante urgente, sustitución/retirada del dispositivo, fisura del cable percutáneo que requiere reparación o fallecimiento.

Najjar y cols (27) define trombosis del dispositivo como un evento que sucede a partir de las 72 horas postimplante caracterizado por alteración de los parámetros del dispositivo, incremento de los biomarcadores de hemólisis, visualización de fibrina organizada y sonidos anormales en el dispositivo. Dos estudios no definieron las variables de fallo del dispositivo y extracción/sustitución del dispositivo (31, 37).

Un total de 4 estudios (n: 811 pacientes) determinaron la frecuencia de fallo del dispositivo. Dos estudios registraron entre un 7-8% de trombosis del dispositivo durante un periodo máximo de seguimiento o asistencia ventricular de 23-36 meses (25, 27). Wu y cols (28) encontraron un 8,5% de fallo del dispositivo (incluye hemólisis, trombosis, rotura del cable y disfunción del controlador) registrado durante 23 meses de seguimiento y Popov y cols (31) observaron un 3% de fallo del dispositivo (no especificado).

Algunos estudios registraron que el porcentaje de dispositivos que precisan sustituirse debido a la existencia de trombosis (n: 1193 pacientes) se situó entre 3-4% (25, 27-29). Dos estudios observaron una frecuencia de sustitución por trombosis entorno al 8-9% (31, 32). La literatura revisada mostró una mayor frecuencia de sustitución de dispositivo por trombosis en periodos de seguimiento de más de 30 días (4-6%) en comparación con periodos inferiores a 30 días (menor de 2%) (29, 32).

En un estudio en que compararon el DAVI HeartWare® vs. HeartMate® II durante un periodo de seguimiento máximo de 16 meses, registraron un fallo del dispositivo en el 15% de los pacientes tratados con HeartWare® vs. 6% en el grupo de HeartMate® II (p: 0,42). El porcentaje de dispositivos extraídos alcanzó el 8% en el grupo HeartWare® vs. 3% en HeartMate® II (p: 0,62) (37).

Najjar y cols (27) encontraron que los pacientes con trombosis del DAV presentaron una mayor frecuencia de taponamiento cardíaco (p= 0,01),

arritmia ventricular ($p= 0,02$), hemólisis ($p<0,0001$) y tromboembolismo arterial ($p= 0,03$), aunque no se observaron diferencias significativas en la supervivencia a 1 año entre pacientes con trombosis del DAV vs. pacientes sin trombosis (69,4% vs. 85,4%, $p= 0,21$).

Tabla 8. Porcentaje de eventos asociados al dispositivo postimplante del DAVI HeartWare®			
Evento adverso	n estudios/n pacientes	HeartWare® (%)	Otros DAV (%)
Sangrado grave	8 estudios 884 pacientes	Perioperatoria: 23% 26-30% (<30 días: 12-16% y >30 días: 3-6%) Dos estudios: 15%	Perioperatoria: 29% HeartMate® II
Infección del cable percutáneo (driveline)	10 estudios 1324 pacientes	Dos estudios: 6-8,5% 14-23% (<30 días: 2-3% y >30 días: 12-15%)	24-40% HeartMate® II
Fallo del dispositivo grave	4 estudios 881 pacientes	Un estudio: 3% 7-8,5%	3-6% HeartMate® II
Sustitución del dispositivo	6 estudios 1193 pacientes	3-4% (<30 días: <2% y >30 días: 4-6%) Dos estudios: 8-9%	3% HeartMate® II

Eventos cardiovasculares

Fallo cardíaco derecho

El 57% de los estudios revisados (8/14)(n: 851 pacientes) valoraron la ocurrencia de fallo cardíaco derecho en pacientes con IC avanzada tratados con el DAVI HeartWare®. De estos, 4 emplearon la definición elaborada por la INTERMACS, mientras que los 3 restantes utilizaron una definición similar, en la cual se entiende por fallo cardíaco derecho como función cardíaca derecha postoperatoria pobre que genera un compromiso hemodinámico/ clínico que requiere tratamiento médico (soporte con inotrópicos durante más de 7-14 días u óxido nítrico durante más de 48 horas) o quirúrgico (implante de DAVD) (31, 34, 37).

La frecuencia de fallo cardíaco derecho que requiere inotropos y/o implante DAVD) postimplante del DAVI registrada durante el periodo de asistencia mecánica circulatoria o hasta la finalización del estudio (24-45 meses) se situó entorno al 20%. Slaughter y cols (29) observaron un 25% de fallo cardíaco derecho que requirió inotrópicos. En otro estudio el porcentaje de fallo cardíaco derecho que necesitó tratamiento médico y/o quirúrgico fue del 21% (31). El porcentaje de fallo cardíaco derecho que requirió DAVD

osciló entre 3-6% (29, 32). Por su parte, Strueber y cols (25) encontraron un 9% de fallo cardíaco derecho aunque no refirieron la necesidad de inotrópicos.

Dell'Aquila y cols (30) encontraron una mayor frecuencia de fallo cardíaco derecho en los 30 días siguientes al implante del DAVI (22%) en comparación con periodos de seguimiento superiores a 30 días (2%), aunque no especificaron el tipo de fallo al que se refieren.

Ninguno de los 3 estudios que compararon la frecuencia de fallo cardíaco derecho entre pacientes tratados con HeartWare® o HeartMate® II encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los dos estudios elaborados por Sabashnikov y cols (34, 36) registraron los fallos cardíacos que requirieron implante de DAV (HeartWare®: 21,6% y HeartMate® II: 28,6%), mientras que Lalonde y cols (37) analizaron los fallos que requirieron tratamiento médico o quirúrgico (HeartWare®: 53,8% y HeartMate® II: 39,4%).

Arritmia cardíaca

Se entiende por arritmia cardíaca cualquier arritmia (ventricular o supraventricular) que induce un compromiso clínico (por ej.: funcionamiento anormal de DAV, síncope, angina, disnea) que requiere hospitalización o instauración de tratamiento farmacológico, desfibrilación, cardioversión, colocación de desfibrilador automático implantable (DAI) o ablación cardíaca (definición INTERMACS). Esta definición fue empleada por Slaughter y cols (29) quienes encontraron un 20,8% de arritmias ventriculares y un 21,4% de arritmias supraventriculares durante el periodo de estudio hasta un máximo de 36 meses. Las arritmias cardíacas se produjeron tanto en los 30 primeros días postimplante (10,2% de arritmias ventriculares y 14,8% de supraventriculares) como a más de 30 días (12,5% de arritmias ventriculares y 8,9% de supraventriculares).

Topkara y cols (33), sin definir el concepto de arritmia, observaron un porcentaje de implante de marcapasos similar en pacientes tratados con HeartWare® o HeartMate® II (5,1% vs. 4,3% respectivamente) durante un seguimiento postrasplante de 439 días. Lalonde y cols (37) encontraron durante la estancia en UCI, un 92,3% de arritmias ventriculares (12/13 pacientes) en pacientes tratados con HeartWare® y un 21,2% en pacientes en los que se empleó el HeartMate® II (7/33 pacientes) ($p=0,06$).

Accidente cerebrovascular o ictus

Un total de 8 estudios (n: 942 pacientes) evaluaron la ocurrencia de ictus tras el implante del DAVI HeartWare®. En 5 de ellos no indicaron la definición de accidente cerebrovascular o ictus empleada, así como su carácter (isquémico y/o hemorrágico) (31, 33, 34, 36, 37). Strueber y cols (25) incluyeron en la definición el ictus hemorrágico y el isquémico.

En la mayoría de los estudios revisados el porcentaje de casos de ictus evaluado durante el tiempo en asistencia mecánica o hasta la finalización del estudio (18-45 meses) fue inferior al 10%. Dos estudios que registraron los casos de ictus estratificados por etiología encontraron una frecuencia de ictus hemorrágico entorno al 8% e isquémico entre 4-7,5% (29, 32) .

Dos estudios observaron una frecuencia de ictus ligeramente superior a más de 30 días (5-8%) en comparación con periodos inferiores a 30 días (2-4%) (29, 32). Strueber y cols (32) encontraron que, en general, en los 30 primeros días se producen los casos de ictus isquémico y a más de 30 días los casos de ictus hemorrágico.

Sabashnikov y cols (34) registraron una frecuencia de ictus del 18% tanto en el grupo tratado con HeartWare® como con HeartMate® II durante el periodo en asistencia ventricular (18-24 meses). En otro estudio del mismo grupo de investigación tampoco encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes (no se especificó el tipo de accidente cerebrovascular recogido) (36). A diferencia de los estudios anteriores, Lalonde y cols (37) encontraron una tasa de ictus del 44% al año de seguimiento para el grupo intervenido con HeartWare® y del 10% para el grupo de HeartMate® II ($p<0,05$).

Topkara y cols (33) registraron un menor porcentaje de casos de ictus tanto en pacientes tratados con HeartWare® (4,3%) como con HeartMate® II (2,7%)(diferencia no significativa), aunque estos fueron observados durante el periodo de hospitalización.

Tabla 9. Porcentaje de eventos cardiovasculares postimplante del DAVI HeartWare®			
Evento adverso	n estudios/n pacientes	HeartWare®	Otros DAV
Fallo cardíaco derecho	8 estudios 851 pacientes	Requiere inotrópicos y/o implante DAV: 20% (<30 días: 2% y >30 días: 22%) Requiere implante DAV: 3-6% Un estudio: 54%	29-39% HeartMate II
Arritmia cardíaca	3 estudios 486 pacientes	Estancia UCI (un estudio): 92% Un estudio: 21% (<30 días: 10% y >30 días: 12%) Un estudio: 5%	Estancia UCI (un estudio): 21% Un estudio: 4,3%
Ictus	8 estudios 942 pacientes	<10% Isquémico: 4-7,5% Hemorrágico: 8%	

Eventos no cardiovasculares

Fallo respiratorio

Según la definición elaborada por la INTERMACS, se entiende por fallo respiratorio aquella disfunción que requiere de intubación, traqueotomía o que no permite la retirada del soporte ventilatorio durante los 6 días siguientes al implante del DAVI. Esta definición fue empleada por 4 de los estudios revisados, excepto Popov y cols (31) y Sabashnikov y cols (34, 36) que utilizaron un definición diferente aunque similar.

La literatura revisada (6 estudios/ 584 pacientes) registró un ocurrencia de fallo respiratorio en pacientes tratados con el DAVI HeartWare® en torno al 16-20% durante el tiempo en asistencia mecánica circulatoria o hasta la finalización del estudio (16-45 meses) (29, 31, 32). Dell'Aquila y cols (30) observaron fallo respiratorio en el 10% de los pacientes intervenidos.

Tres estudios registraron la frecuencia de fallo respiratorio a menos de 30 días y a más de 30 días postimplante (hasta 16-28 meses) postimplante, aunque los resultados fueron discordantes. Dos estudios parecen mostrar una mayor frecuencia de fallo respiratorio en periodos inferiores a 30 días (14-16%) que a más de 30 días (2-8%)(29, 32), mientras que Dell'Aquila y cols (30) mostraron porcentajes similares en ambos periodos (4-6%).

Sabashnikov y cols (34) encontraron un 23,5% de fallo respiratorio en el grupo tratado con HeartWare® frente al 18,6% registrado en el grupo intervenido con HeartMate® II durante el periodo de tiempo en el que los pacientes permanecen en asistencia ventricular (diferencia no significativa). En otro estudio elaborado por Sabashnikov y cols (36) no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,67$).

Sepsis o infección sistémica

Un total de 7 estudios ($n: 1136$ pacientes) estimaron la ocurrencia de sepsis en pacientes sometidos a implante de DAVI. La mayoría de estudios emplearon la definición elaborada por el INTERMACS que define sepsis como evidencia sistémica de infección demostrada mediante cultivo sanguíneo positivo y/o hipotensión. Los dos estudios elaborados por Sabashnikov y cols no indicaron la definición de sepsis empleada (34, 36).

La mayoría de estudios mostraron una ocurrencia de sepsis entre el 10-17% registrada en un periodo máximo entre los 23-36 meses. Strueber y cols (25) registraron el menor porcentaje de sepsis (5%) durante 36 meses, mientras que la Dell'Aquila y cols (30) alcanzaron un 28% de casos de sepsis en un periodo de seguimiento de 16 meses.

La literatura revisada mostró una mayor frecuencia de sepsis en periodos de seguimientos postintervención superiores a 30 días, situándose entre un 15-18% en tres estudios (26, 29, 30) y en un 8% en otro (32). En los primeros 30 días postintervención, la ocurrencia de este evento se situó en torno al 2-3% (26, 29, 32), excepto en el estudio elaborado por Dell'Aquila y cols (30) que alcanzó el 10%.

Sabashnikov y cols (34) con un tiempo en asistencia mecánica (mediana) de 448,8 días para HeartMate® II y 385,1 días para HeartWare®, no encontraron diferencias significativas en la ocurrencia de sepsis entre ambos grupos (11,7% vs. 10% respectivamente). Otro estudio realizado por este grupo no encontró diferencias en la ocurrencia de sepsis entre el grupo tratado con HW vs. HMII ($p=0,52$) (36).

Por último, John y cols (26) encontraron una supervivencia similar en pacientes con sepsis ($n: 57$) frente a los que no presentaron dicho evento ($n: 275$) ($p=0,34$).

Fallo renal

La INTERMACS clasifica el fallo renal en dos categorías: fallo renal agudo que requiere diálisis al producirse un incremento de creatinina sérica (triplica valores basales o es superior a 5 mg/dl) durante más de 48 horas y el fallo renal crónico en el que se produce un incremento de creatinina sérica (superior a 2 mg/dl) o precisa hemodiálisis durante al menos 90 días. Esta definición fue empleada en 4 estudios pero en ninguno de ellos se explicitó si se trataba de fallo agudo/crónico y/o si requería diálisis o no. Popov y cols (31) describieron fallo renal de manera similar a la definición elaborada por la INTERMACS.

Sin embargo, Lalonde y cols (37) en su definición de fallo renal solo hacen referencia a parámetros de filtración glomerular (incremento dos veces o más de la creatinina, más de un 50% de descenso en TFG o anuria durante 12 horas) y no a requerimiento de diálisis. Por último, estudios elaborados por Sabashnikov y cols definen fallo renal cuando se precisa de diálisis/hemofiltración (34, 36).

Un total de 9 estudios (n: 992 pacientes) evaluaron la frecuencia de fallo renal en pacientes con IC tratados con el DAVI HeartWare®. Tres estudios encontraron una frecuencia de fallo renal tras el implante del dispositivo HeartWare® en torno al 10-12% registrado durante el tiempo en asistencia ventricular o hasta la finalización del estudio (16-36 meses)(29, 30, 32). Otros estudios no encontraron resultados concordantes con los anteriores. Por un lado, Strueber y cols (25) registraron una tasa de fallo renal del 4% durante la asistencia ventricular (rango: 1-1057 días ≈ 36 meses), y por otro, Popov y cols (31) encontraron un fallo renal del 36% durante el seguimiento total del estudio (rango: 10-1556 días ≈ 52 meses).

Según los estudios revisados, el fallo renal se produce con mayor frecuencia en los 30 primeros días tras el implante del DAVI, alcanzando porcentajes del 10% frente a valores inferiores al 2% que se registran a más de 30 días postimplante (30, 32). Slaughter y cols (2013) encontraron el mismo número de casos de fallo renal a menos de 30 días en comparación con periodos de seguimiento superiores a 30 días (5,1% vs. 5,4%).

Al comparar pacientes tratados con el DAVI HeartWare® frente al dispositivo HeartMate® II no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de fallo renal postimplante (29% vs. 25% respectivamente)(34, 36). Lalonde y cols (37) encontraron una frecuencia de fallo renal durante la estancia en UCI (mediana: 8 [18] para HMII y 10 [13] para HW) del 7%

en pacientes tratados con HeartMate® II y del 3% en aquellos en los que se empleó HeartWare® (diferencia no significativa).

Fallo hepático

Según la definición de la INTERMACS, se entiende por fallo hepático cuando el valor de pruebas de función hepática (bilirrubina total y transaminasas) se triplica por encima del límite superior del valor normal tras 14 días postimplante. Popov y cols (31) emplean una definición similar pero no hacen referencia al intervalo de tiempo en el que se produce el fallo. Lalonde y cols (37) consideran fallo hepático cuando se duplica el valor de los parámetros hepáticos y tampoco hacen referencia al periodo en el que ocurre el evento.

Dos estudios registraron durante el periodo en asistencia ventricular mecánica (duración máxima: 28-46 meses) un 6% de fallo hepático (31, 32).

Lalonde y cols (37) encontraron un porcentaje de fallo hepático, registrado durante la estancia en UCI, del 46% (6/13 pacientes) en el grupo de pacientes tratados con HeartWare® y del 18% (6/33 pacientes) en el grupo HeartMate® II (diferencia no significativa).

Mortalidad a 30 días

Tan solo 4 estudios estimaron la mortalidad a 30 días tras el implante del DAVI HeartWare®. Los resultados mostrados en estos fueron muy variables. Por un lado, Dell'Aquila y cols (2013) registraron un 18% de fallecimientos, mientras que Ozbaran y cols (2012) no registraron ningún caso durante la estancia hospitalaria.

En la literatura revisada no se encontraron diferencias significativas entre pacientes tratados con HeartWare® en comparación con aquellos en los que se empleó HeartMate® II. En el estudio desarrollado por Topkara y cols (33) la frecuencia de fallecimientos se situó en el 2% en pacientes tratados con HeartWare® vs. 4,6% con HeartMate® II. Lalonde y cols (37) tampoco encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (HeartWare®: 8% vs. HeartMate® II: 12%).

Tabla 10. Porcentaje de eventos no cardiovasculares postimplante del DAVI HeartWare®			
Evento adverso	n estudios/n pacientes	HeartWare®	Otros DAV
Fallo respiratorio	6 estudios 584 pacientes	16-20% (<30 días: 2-8% y >30 días: 14-16%)	HeartMate®: 23%
Sepsis	7 estudios 1136 pacientes	10-17% (>30 días: 15-18% y <30 días: 2-3%) Un estudio: 3% y otro: 28%	HeartMate®: 11%
Fallo renal	9 estudios 992 pacientes	10- 12% (<30 días: <2% y >30 días: 10%) Un estudio: 4% Dos estudios: 29-36%	HeartMate®: 25%
Fallo hepático	3 estudios 97 pacientes	6% Un estudio: 46%	HeartMate®: 18%
Mortalidad 30 días	4 estudios	2-8% Un estudio: 18% y otro: ningún caso	HeartMate®: 4,6-12%

4.3.2 Resultados de efectividad

Tasa de éxito

La mayoría de los estudios revisados registraron la tasa de éxito del DAVI HeartWare® en el tratamiento de la IC avanzada, que es definida como la supervivencia hasta el trasplante cardíaco, la recuperación miocárdica con extracción del dispositivo o la permanencia de la asistencia mecánica determinada mediante el método actuarial de Kaplan-Meier.

En la literatura revisada, la tasa de éxito fue determinada a 1, 3, 6, 12, 24 y 36 meses, encontrándose una importante variabilidad en algunos de los intervalos de tiempo evaluados:

- A 1 mes de seguimiento la supervivencia hasta trasplante, recuperación o permanencia de la asistencia se situó entre el 82-97% (28-30).
- A 3 meses, la supervivencia fue del 74% (28).
- A 6 meses postimplante del DAVI, la supervivencia osciló entre el 70% y el 91% (25, 28, 29, 32).
- A 12 meses de seguimiento se encontró una importante variabilidad, situándose la tasa de éxito entre el 67% y el 85% (25, 28-30, 32).

- La supervivencia hasta el trasplante, recuperación o permanencia en asistencia a 24 meses de seguimiento fue del 75-79% (25, 30, 32). Popov y cols (31) encontraron una tasa de éxito del 57% a los 700 días de seguimiento ($\approx 23,3$ meses).
- Por último, Strueber y cols (25) registraron una tasa de éxito a 36 meses del 73%.

Algunos estudios revisados realizaron un análisis estratificado por edad, nivel en la escala INTERMACS, indicación clínica del DAV y estrategia de soporte de la tasa de éxito. Wu y cols (28) no encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de edad analizados (menores de 18 años, entre 18-64 años y entre 65-83 años). Sin embargo, sí observaron una menor supervivencia en pacientes con nivel 1 en la escala INTERMACS ($p=0,033$) y soporte biventricular ($p=0,021$). En el grupo de pacientes que recibieron DAVI, no se encontraron diferencias significativas entre aquellos con indicación de puente a trasplante o como terapia de destino ($p=0,048$).

En la misma línea, Dell'Aquila y cols (30) registraron una mayor supervivencia en pacientes con INTERMACS 3-4 tanto a 1 como a 12 meses de seguimiento. Los pacientes con INTERMACS 1-2 presentaron una menor supervivencia (OR: 4,67; $p=0,0035$).

Slaughter y cols (29) encontraron que la supervivencia de los pacientes que recibieron un trasplante o se retiró el DAVI tras la recuperación fue del 90% a los 180 días y del 89% a los 360 días.

Supervivencia postimplante del DAVI

Sabashnikov y cols (34) no encontraron diferencias significativas en la supervivencia (curva de Kaplan-Meier) a largo plazo (duración máxima del seguimiento: 2200 días ≈ 6 años) entre pacientes tratados con DAVI HeartWare® o con HeartMate® II. La supervivencia a largo plazo se situó entorno al 40% manteniéndose constante desde los 3 años de seguimiento. Los datos de pacientes que recibieron trasplante cardíaco o se realizó la extracción del DAVI por recuperación miocárdica fueron censurados.

En el estudio elaborado por Dell'Aquila y cols (30) compararon la supervivencia de pacientes tratados con HeartWare® o con otros DAV (flujo continuo: InCor, VentrAssist o DeBakey y pulsátil: Thoratec, Excor, HeartMate I o NovacorWorlHeart) a 1, 12 y 24 meses. Se encontró una mayor supervivencia en el grupo tratado con HeartWare® (70% a 12 y 24 meses vs. 46-48% a 12 meses y 33% a 24 meses) ($p=0,013$). Al realizar un

análisis estratificado por el nivel en la escala INTERMACS, encontraron que los pacientes con INTERMACS 1-2 presentaron una supervivencia similar independientemente del DAV empleado ($p=0,47$). Sin embargo, en pacientes con INTERMACS 3-4-5 se observó una mayor supervivencia en aquellos tratados con HeartWare® vs. otros DAV ($p=0,005$).

Lalonde y cols (37) no encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes tratados con HeartWare® o con HeartMate® II a 6 meses (75% vs. 88% respectivamente) y 12 meses (75% vs. 82% respectivamente). Los datos de pacientes que recibieron trasplante cardíaco fueron censurados. La supervivencia libre de trasplante (probabilidad de trasplante) a 6 y 12 meses fue similar entre ambos grupos, mientras que la supervivencia libre de ictus (incluye hemorrágico, isquémico y AIT) (probabilidad de ictus) a 12 meses fue menor en pacientes tratados con HeartWare® en comparación con aquellos en los que se empleó el HeartMate® II ($p=0,04$).

Tabla 11. Supervivencia postimplante del DAVI HeartWare®			
		HeartWare®	Otros DAV
Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier (%)	12 meses	Dos estudios: 70-75%	DAV continuo: 48% DAV pulsátil: 46% HeartMate®: 82%
	24 meses	Un estudio: 70%	DAV continuo o pulsátil: 33%
	72 meses ≈6 años	Un estudio: 40%	Un estudio: 40%

Supervivencia postrasplante

Topkara y cols (33) determinaron la supervivencia postrasplante, libre de vasculopatía u hospitalización por rechazo a 1, 2 y 3 años de seguimiento en pacientes en los que fue implantado previamente el DAVI HeartWare® o HeartMate® II. Se observó un descenso de la supervivencia a mayor tiempo de seguimiento, pero no se encontraron diferencias significativas entre los dos subgrupos.

Tabla 12. Supervivencia postrasplante cardíaco de pacientes tratados previamente con DAVI (HeartWare® vs. HeartMate® II)

Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier (%)		HeartWare®	HeartMate® II
Postrasplante	1 años	88,4	87,8
	2 años	79,9	83,8
	3 años	77,4	79,9
Libre vasculopatía del injerto	1 años	94,4	94,2
	2 años	76,3	84,8
	3 años	69,9	76,3
Libre de hospitalización por rechazo del injerto	1 años	92,3	91,8
	2 años	78,7	73,9
	3 años	78,7	54,9

Calidad de vida

Dos estudios evaluaron la calidad de vida durante un seguimiento máximo de 6 meses postimplante del DAVI HeartWare®, mediante cuestionarios de calidad de vida general (*EuroQOL-5D Visual Analog Scale* o EQ-5D VAS) o específicos de insuficiencia cardíaca (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* o KCCQ) y escalas que evalúan el estado funcional (*6-Minute Walk Test* o 6-MWT).

Slaughter y cols (29) observaron un incremento de 185,4 minutos en el 6-MWT respecto de valores previos al implante del DAVI ($p<0,0001$). Ambos estudios mostraron una mejoría significativa en la puntuación obtenida en el cuestionario KCCQ a 1, 3 y 6 meses de seguimiento. Strueber y cols (32) indicaron que el incremento fue mayor en los primeros 30 días post-DAVI. Finalmente, Slaughter y cols (29) encontraron un incremento del 38% en la puntuación obtenida en el cuestionario EQ-5D VAS post-DAVI con respecto a los valores basales.

5 Discusión

5.1 Discusión del método

5.1.1 Estrategia de búsqueda

Se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos en las que fueron utilizados términos de búsqueda libre con múltiples combinaciones con el objetivo de evitar posibles pérdidas de información relevante. En una búsqueda preliminar fueron identificados los términos específicos para el DAVI HeartWare® (“heartware” y “HVAD”), y con el objetivo de mejorar la eficiencia de la búsqueda bibliográfica fueron descartados términos como “HW” o “*HeartWare Ventricular Assist Device*” que aportaban resultados que no respondían a la pregunta de investigación planteada en la presente revisión.

Las estrategias de búsqueda se limitaron a la recuperación de estudios realizados en humanos, ya que se solo se consideró relevante la recuperación de información clínica sobre el dispositivo a evaluar; además, las búsquedas se restringieron a pacientes adultos ya que éstos fueron la población de estudio considerada en la pregunta de investigación.

Tras la revisión manual de las referencias de los estudios incluidos, se descartó que se hubiese producido alguna pérdida de información relevante debido a la estrategia de búsqueda empleada.

5.1.2 Criterio de selección de estudios

En cuanto al diseño del estudio, se consideró relevante la evidencia procedente de revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles y series de casos, aunque finalmente solo fueron recuperadas series de casos que evaluaban la seguridad y efectividad del dispositivo HeartWare®. Se recuperaron también 3 revisiones sistemáticas con criterios de selección de estudios y/o objetivos diferentes de la presente revisión, por lo que no se consideró pertinente realizar una actualización de éstas y fueron excluidas.

También fueron excluidas aquellas publicaciones que no ofrecían suficiente información para valorar su calidad y que no eran una fuente de información clínica relevante para evaluar la seguridad y efectividad del

DAVI HeartWare®, como editoriales, cartas al director o comunicaciones a congresos. Asimismo, las revisiones narrativas tampoco se incluyeron debido a la falta de sistematización en la recuperación de la información, lo que podría haber generado un sesgo de información y pérdida de evidencia relevante.

En cuanto al tamaño de muestra, fueron incluidos todos aquellos estudios que evaluaran más de 10 pacientes. Tan solo un estudio fue excluido por este criterio, por lo que la pérdida de información no parece importante, ya que se trata de una serie de casos que no determina variables diferentes a otras series revisadas con mayor tamaño muestral ni realiza un análisis por subgrupos o comorbilidades asociadas.

Finalmente también fueron excluidos aquellos estudios en que el DAVI HeartWare® fue asociado a otros dispositivos de asistencia ventricular o a algún otro procedimiento cardíaco y/o que presentasen los resultados agrupados, debido a que se desconoce en qué medida los resultados de seguridad y efectividad se asocian a cada dispositivo. La mayoría de los estudios excluidos lo fueron por este motivo (69%).

5.2 Discusión sobre la seguridad y efectividad de la tecnología

Actualmente el trasplante de corazón continúa siendo el tratamiento de elección en el manejo de la IC avanzada. Sin embargo, debido a la escasez de donantes de órganos, el empleo de DAV juegan un papel importante en el tratamiento de esta patología. Teniendo en cuenta la literatura científica publicada en los últimos años, los DAV y sobre todo los DAVI son considerados una óptima opción de tratamiento en pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante cardíaco. Según el estudio REMATCH, la principal ventaja de los DAVI consiste en que mejoran significativamente la supervivencia y la calidad de vida de pacientes con IC avanzada en comparación con el tratamiento médico. En este estudio encontraron una supervivencia en pacientes tratados con el DAVI HeartMate® del 52% a 1 año y 23% a 2 años frente al 25% a 1 año y 8% a 2 años en el grupo que recibió tratamiento médico (39). Por contra, la principal desventaja del DAVI HeartMate® observada en el estudio REMATCH fue la elevada frecuencia de eventos adversos que presentan, fundamentalmente infección, sangrado y fallo del dispositivo (tasa de eventos: 2,75 vs. 6,45 eventos/paciente-año) (OR: 2,35 [IC95% 1,86-2,95]).

El desarrollo de nuevas generaciones de DAVI, como el HeartWare®, una bomba centrífuga miniaturizada que puede ser implantada en el espacio

pericárdico, pretende reducir el elevado número de eventos adversos asociados a la utilización de estos dispositivos.

En la literatura revisada, el DAVI HeartWare® mostró una satisfactoria supervivencia a largo plazo (70% a 12 y 24 meses) y calidad de vida en pacientes adultos con IC avanzada. En otro estudio en el que se evaluaron otros dispositivos de flujo continuo (HeartMate II®, MicroMed DeBakey, Jarvik 2000 Heart, VentrAssist *Left Ventricular Assist System*) empleados en pacientes con IC avanzada en lista de espera para trasplante cardíaco, se observaron resultados similares (supervivencia 2 años: 68% e incremento significativo de estado funcional y calidad de vida) (40).

Las series que compararon la supervivencia post-DAVI, es decir la supervivencia de pacientes que permanecen con el dispositivo de asistencia ventricular (los datos de pacientes que recibieron trasplante cardíaco o se realizó la extracción del DAVI por recuperación miocárdica fueron censurados), no encontraron diferencias significativas entre el HeartWare® y el HeartMate® (37). En esta misma línea, parecen apuntar los resultados preliminares del ECA ENDURANCE, cuyo objetivo es determinar la seguridad y efectividad del DAVI HeartWare® como terapia de destino en pacientes con IC en fase avanzada no candidatos a trasplante cardíaco frente a otros DAVI aprobados por la FDA con esta misma indicación. Los resultados presentados en las sesiones científicas de la *International Society for Heart & Lung Transplantation* celebradas en abril de 2015 (41), no muestran diferencias significativas en la variable de resultado primaria, la supervivencia libre de ictus (incluye permanencia con el dispositivo, extracción por recuperación o trasplante) a los dos años entre ambos grupos de comparación (55% con DAVI HeartWare® vs. 57,4% con DAVI control (otros dispositivos aprobados por la FDA como terapia de destino); $p=0,0060$).

Sin embargo, si se encontraron diferencias cuando se comparó el HeartWare® vs. otros DAVI de flujo continuo (Incor, VentrAssist o DeBakey) y DAVI de flujo pulsátil (Thoratec, Excor, HeartMate I o NovacorWorlHeart (12 meses: 70% vs. 46-48% y 24 meses: 70% vs. 33%))(30). Estos resultados son esperables y deben ser tomados con cautela ya que en el grupo control emplearon DAVI de flujo pulsátil, comparadores no ideales para el HeartWare®. Actualmente se ha demostrado que la efectividad de los dispositivos pulsátiles (HeartMate® XVE) se encuentran superada por las siguientes generaciones de DAVI de flujo continuo (HeartMate® II) (42).

El uso de DAVI ha supuesto un incremento de las complicaciones, aunque también ha supuesto una reducción del 48% en la mortalidad por todas las causas respecto de pacientes con únicamente tratamiento médico (OR: 0,52 IC95% [0,34-0,78]), siendo las principales causas de muerte en el grupo de pacientes tratados con DAVI, la sepsis y el fallo del dispositivo (39).

Factores que afectan a la seguridad y efectividad de la técnica

Diversos autores consideran la existencia de una serie de factores que contribuyen a reducir de forma importante los eventos adversos asociados al uso de DAVI y que estarían relacionados con el manejo del paciente con IC mediante asistencia mecánica (correcta elección de la estrategia de soporte ventricular, protocolo de implante urgente o electiva, etc.), con la curva de aprendizaje de la técnica y con el diseño de los dispositivos.

Tipo de dispositivo

En cuanto al tipo de dispositivo empleado, el HeartWare®, DAVI de 3ª generación, no parece haber conseguido reducir la tasa de eventos más directamente relacionados con el dispositivo respecto a sus predecesores. Así, el dispositivo HeartWare®, en comparación con el HeartMate® II, encuentra valores similares para la sepsis (10%), el sangrado grave (30%) y el fallo del dispositivo (8-15% vs. 3-6%, $p>0,05$). Sin embargo, si podría existir una menor tasa de infección del cable percutáneo en pacientes tratados con HeartWare® vs. HeartMate® II (34, 36)(8-11% vs. 38-40% respectivamente), aunque Lalonde y cols (37) no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (23% vs. 24%).

Popov y cols (31) sugieren que la frecuencia de fallo del dispositivo observada en algunos estudios podría estar asociada con la existencia de una curva de aprendizaje en el implante de los DAVI o a un pequeño tamaño de muestra del estudio. Sin embargo, tras revisar los estudios sobre HeartWare® la menor frecuencia de fallo del dispositivo (3%) se encontró en el estudio de menor tamaño muestral ($n: 35$)(31), siendo en otros estudios del 7-8,5% (25, 27, 28). La causa más importante de fallo del dispositivo suele ser la aparición de trombosis, generalmente en la cánula de entrada. Si bien las causas también pueden ser otras como: las condiciones del paciente, la técnica quirúrgica, el manejo del dispositivo postimplante, etc.

La elección del tipo de soporte empleado puede influir en la frecuencia de eventos adversos como el fallo cardíaco derecho. La existencia de fallo

cardíaco derecho parece estar relacionada con una mayor mortalidad fundamentalmente por fallo multiorgánico. Baumwoly cols (43) demostraron que los pacientes con fallo cardíaco derecho presentaron una supervivencia del 54% frente a aquellos que no presentaron dicho evento. Algunos autores han encontrado que el implante de un DAV derecho de manera temprana en pacientes seleccionados podría mejorar la supervivencia en este subgrupo de pacientes. La supervivencia hasta trasplante de pacientes con soporte bi-ventricular (dos dispositivos DAVI Thoratec) fue del 60% (3/5), mientras que dos pacientes con DAVI que precisaron soporte derecho (Levitronix Centrimag) la mortalidad fue del 100% (44).

Características del paciente y protocolo de implante

Algunos autores han sugerido que el protocolo de implante del DAVI, emergente o electiva, así como la adecuada selección de candidatos a soporte mecánico, también puede estar relacionado con la tasa de eventos adversos registrados tras el implante del dispositivo.

Por un lado, Dell'Aquila y cols (30) consideran que no se dispone de información concluyente a cerca del momento idóneo de implante del DAVI: antes de que el deterioro de los órganos llegue a ser relevante o hasta que el tratamiento convencional permita controlar el fallo cardíaco. En este contexto, los autores proponen el uso de otras técnicas de soporte circulatorio como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) que puede garantizar un gasto cardíaco razonable, evitando o posponiendo una intervención más agresiva como el implante de un DAV. Además la ECMO ofrece una protección pulmonar y disminuye la precarga del ventrículo derecho.

Otro factor importante es la condición clínica del paciente sometido al implante de un dispositivo de asistencia ventricular. En la literatura revisada, los pacientes con IC avanzada con un estado de descompensación cardíaca (INTERMACS 1-2) presentan peores resultados clínicos. Dell'Aquila y cols (30) encontraron mayor supervivencia global a 1 y 12 meses en pacientes con INTERMACS 3-4 que en pacientes con INTERMACS 1-2 (p: 0,0035), así como mayor supervivencia libre de ictus a 30 días (81% vs. 48%, p: 0,028). Sin embargo, no se encontraron diferencias en otros eventos como el sangrado o infecciones. En la misma línea, Boyle y cols (45) también demostraron peores resultados clínicos a corto y largo plazo en pacientes con INTERMACS 1-3.

En relación con lo mencionado anteriormente, los pacientes con INTERMACS 1-3 suelen ser sometidos con mayor frecuencia a un protocolo

urgente de implante del DAVI, desconociéndose si los pobres resultados clínicos observados en éstos pacientes son debidos a su condición clínica o al carácter urgente del protocolo. En un estudio en el que evaluaron en 130 pacientes sometidos a implante de DAVI (HeartMate® II o HeartWare®) como puente a trasplante o como terapia de destino, mediante cirugía electiva (n: 59 pacientes) o urgente (n: 71 pacientes), sus autores observaron que los pacientes intervenidos mediante un protocolo urgente presentaban una peor función renal o hepática preoperatoria, permaneciendo largos periodos en *by-pass* cardiopulmonar y presentando mayor probabilidad de desarrollar fallo cardíaco derecho postoperatorio con necesidad de un DAVD. Sin embargo, obtuvieron similares tasas de supervivencia perioperatoria y a medio-plazo, estancia hospitalaria y frecuencia de complicaciones postoperatorias (46).

En conclusión, el DAVI HeartWare®, a pesar de la importante tasa de eventos adversos que presenta obtiene una tasa de supervivencia comparable, e incluso superior, al DAVI HeartMate®, que si ha demostrado mejores resultados clínicos que el tratamiento farmacológico, por lo que el DAVI HeartWare® podría considerarse una opción terapéutica aceptable en pacientes con IC avanzada refractaria al tratamiento.

5.3 Indicaciones del dispositivo

A pesar de que el dispositivo HeartWare® tiene autorización para todos los pacientes con IC en fase avanzada refractaria al tratamiento, en la literatura científica revisada el DAVI HeartWare® se utilizó fundamentalmente como puente al trasplante, por tanto las conclusiones de la presente revisión son aplicables a esta condición clínica. Tan solo en tres estudios el DAVI HeartWare® fue empleado como puente a la recuperación/candidato o como terapia de destino (24, 28, 37), en un porcentaje del 24% del total de pacientes evaluados. De hecho, la FDA solo considera la indicación de puente al trasplante, situando la terapia de destino en el entorno de la investigación clínica. Sin embargo, el hecho de que el trasplante cardíaco se encuentre limitado por la disponibilidad de órganos y el tiempo de espera hasta que esté disponible un corazón compatible, provoca que los pacientes con IC suelen permanecer en soporte con DAVI durante largos periodos de tiempo antes de ser remitidos a trasplante cardíaco. En la literatura revisada la duración de asistencia mecánica media se situó entre 100-500 días [rango: 11-1400 días $\approx$ 4 años]. Por ello, algunos autores han propuesto que el soporte con DAVI HeartWare® podría ser considerado como una alternativa y práctica solución al trasplante a largo plazo (31).

Según los autores del ECA ENDURANCE, los resultados preliminares del estudio sugieren que el DAVI HeartWare® podría ser empleado como terapia de destino, debido a la no inferioridad del DAVI HeartWare® frente a otros dispositivos de flujo continuo (41). Aunque estos deben ser confirmados con la publicación completa del ECA ENDURANCE.

Finalmente debe tenerse en cuenta la alerta de seguridad emitida por la FDA en agosto de 2015 ante los eventos adversos graves descritos en estudios en marcha y registros de eventos adversos en pacientes tratados con HeartMate® II y HeartWare®. Concretamente para el DAVI HeartWare® se registró una tasa de ictus del 28,7% vs. 12,1% en el grupo tratado con HeartMate® II en un estudio en marcha cuando estos dispositivos eran empleados como terapia de destino, y un incremento de complicaciones de sangrado, registradas en informes de eventos adversos y otras fuentes de información, que parecen estar asociadas a la modificación de la terapia anticoagulante con el objetivo de reducir el riesgo de trombosis e ictus. La FDA recomienda a profesionales sanitarios y pacientes tener en cuenta esta información cuando se considere el empleo de este dispositivo y en el manejo clínico de los pacientes con IC avanzada (47).

5.4 Implementación de la tecnología en la práctica clínica

Como ya se comentó en el apartado de introducción de este informe, en la guía elaborada por la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (19) se recogen algunos de los aspectos a tener en cuenta en el empleo de estos dispositivos de asistencia mecánica circulatoria:

- El manejo del paciente con DAV debe ser realizado por un equipo multidisciplinar que incluye cirujanos cardíacos, cardiólogos especialistas en IC avanzada y coordinadores de programas de asistencia mecánica circulatoria. Otros profesionales que podrían colaborar son: psicólogos, trabajadores sociales, especialistas en rehabilitación, terapia ocupacional, etc.
- El personal sanitario involucrado en el implante de los DAV deben recibir un entrenamiento previo, así como asistir a cursos de formación continuada y evaluación de competencia profesional.
- La educación de pacientes y cuidadores debe iniciarse después de la cirugía y ser reforzada por el personal de enfermería. La

información será facilitada por escrito, verbalmente y mediante métodos prácticos.

- Una vez que el paciente es dado de alta, se debe asegurar que dispone de una fuente energética estable en su domicilio y que éste está convenientemente adaptado.

La implementación en la práctica clínica diaria de la asistencia mecánica circulatoria de larga duración como puente al trasplante lleva implícito un importante impacto organizativo y económico en el sistema sanitario, que podría verse incrementado de manera significativa en el caso de emplear el DAVI HeartWare® como terapia de destino, indicación que podría ser necesaria en un importante número de pacientes con IC avanzada. Además el uso del DAVI HeartWare® como terapia de destino, requiere una mayor duración en el tiempo de la asistencia mecánica con lo que sería necesario asegurar la durabilidad de estos dispositivos. En este sentido, a pesar de que las nuevas generaciones de DAVI probablemente tendrán una mayor durabilidad, el recambio de estos dispositivos es inevitable debido a la aparición de complicaciones, habiéndose establecido en unos 15 meses (rango: 0-56 meses) desde su implante, tanto en bombas pulsátiles como de flujo continuo (43).

La próxima publicación (2016-2017) de los dos ECAs en marcha en los que se evalúa la seguridad y efectividad del DAVI HeartWare® frente a otros DAV como terapia de destino, podrán aportar mayor conocimiento sobre la utilidad clínica de estos dispositivos en esta indicación. Asimismo, los resultados del estudio tras la aprobación del HeartWare® por la FDA a largo plazo, cuya finalización está prevista para enero 2018, previsiblemente aportarán mayor información sobre la durabilidad de estos dispositivos.

6 Conclusiones

- La evidencia disponible sobre la seguridad y efectividad clínica del dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) de tercera generación HeartWare® es limitada, basándose únicamente en estudios observacionales, por lo que las conclusiones elaboradas deben tomarse con cautela.
- En la mayoría de la evidencia evaluada, el dispositivo HeartWare® se utilizó fundamentalmente como puente al trasplante, por lo que las conclusiones de la presente revisión sólo son aplicables a ésta condición clínica.
- Teniendo en cuenta lo anterior, los estudios realizados hasta el momento apuntan que el dispositivo HeartWare®, en pacientes con IC avanzada, podría conseguir una supervivencia a 12 y 24 meses del 70%, similar a la obtenida por dispositivos de flujo continuo de 2ª generación como el HeartMate®.
- Tras el implante del DAVI HeartWare® se observó un elevado porcentaje de eventos adversos y una alta mortalidad a 30 días, aunque en valores similares a los observados en dispositivos de 2ª generación como HeartMate®. Las infecciones del cable percutáneo (*drive-line*) se presentaron con mayor frecuencia en el grupo tratado con HeartMate II® (40% vs. 10%), aunque estos resultados se observaron sólo en dos de las series revisadas.
- Únicamente dos estudios evaluaron el impacto de este dispositivo en la calidad de vida, observando una mejoría significativa en la puntuación obtenida en cuestionarios que evalúan esta variable.
- Dada la incipiente inclusión en la práctica clínica y la escasa evidencia disponible, el manejo del paciente con DAV debería realizarse únicamente en centros terciarios que cuenten con servicios de cirugía cardíaca, cardiólogos especialistas en IC avanzada, así como de programas de asistencia mecánica circulatoria que aseguren una elevada especialización de los profesionales involucrados y una adecuada formación del paciente en el manejo del DAV. Asimismo, y dada la frecuencia de aparición de eventos adversos, es fundamental la adecuada selección de los pacientes candidatos, discutiendo con

éste las opciones de tratamiento y el balance riesgos/beneficios de la técnica.

- Teniendo en cuenta la limitada evidencia disponible sobre la seguridad y efectividad clínica de estos dispositivos y su previsible elevado impacto asistencial, organizativo y económico, sería necesaria la puesta en marcha de un estudio de monitorización que permita conocer los resultados derivados de su incorporación a la práctica clínica, así como la realización de estudios de impacto presupuestario y de coste/efectividad de la técnica.

7 Bibliografía

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Aurichio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012. *European Heart Journal*. 2012;33:1787-847.
2. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, 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.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association. *Circulation*. 2015;4(131):e29-e322.
4. Trochu JN, Leprince P, Bielefeld-Gomez M, Bastien O, Beauvais F, Gueffet JP, et al. Left ventricle assist device: when and which patients should we refer?. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(2):114-21.
5. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñoz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-49.
6. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol*. 2011;151(1):40-5.
7. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):259-69.
8. National Center for Health Statistics [Internet]. Hyattsville MD: Center for Disease Control and Prevention; [actualizado 9 de oct de 2015; citado 25 febrero 2015]. Mortality Multiple Cause Files. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm#MortalityMultiple
9. Defunciones según la causa de muerte 2013 [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; [actualizado 2015; citado 25 febrero 2015].

Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2010/10/&file=01003.px&type=pcaxis&L=0>

10. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50.
11. Montes-Santiago J, Rey García G, Mediero Domínguez A. Economic burden of heart failure in Galicia (Northwest of Spain): The GALICEP-costes study European Federation of Internal Medicine, 6th Congress; Lisbon; 2007 (May 23-26); Abstract book: P-49-07.
12. Perez de la Sota E. Asistencia circulatoria permanente en la insuficiencia cardíaca crónica refractaria. *Cir Cardiov*. 2011;18(3):175-88.
13. Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Campo-Pérez R, Rodríguez-Fernández JA, Pérez-Pérez A. Utilidad de la escala INTERMACS para estratificar el pronóstico tras el trasplante cardíaco urgente. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:193-200.
14. Slaughter MS SR. El papel de los dispositivos de asistencia ventricular en la insuficiencia cardíaca avanzada. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:982-5.
15. Molina Linde JM CGA, Gómez RI, Beltrán Calvo C. Eficacia y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.
16. Heart International [Internet]. Framington: Heart Ware; cop 2015. HeartWare Receives FDA Approval for HeartWare® Ventricular Assist System as a Bridge to Heart Transplantation for Patients with Advanced Heart Failure. [citado 27 febrero 2015]. Disponible en: <http://ir.heartware.com/phoenix.zhtml?c=187755&p=irol-newsArticle&ID=1760867>
17. Heart Ware [Internet]. HeartWare Receives CE Mark Approval for Miniaturized Heart Pump System. Asx announcement; 2009 [citado 27 febrero 2015]. Disponible en: <http://www.asx.com.au/asxpdf/20090130/pdf/31sj6bkwb3lr8.pdf>
18. Food and Drug Administration [Internet]. Summary of Safety and Effectiveness Data [HeartWare® Ventricular Assist System]. PMA P100047. Miami Lakes: FDA; 2012 [citado 27 febrero de 2015].

Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100047b.pdf

19. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:157-87.
20. Pulikottil-Jacob R, Suri G, Connock M, Kandala NB, Sutcliffe P, Maheswaran H, et al. Comparative cost-effectiveness of the HeartWare versus HeartMate II left ventricular assist devices used in the United Kingdom National Health Service bridge-to-transplant program for patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):350-8.
21. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Memoria de Actividad. ONT. Trasplante cardíaco. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. [citado marzo 2015]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20trasplante%20cardiaco%202013.pdf>.
22. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Palomo J, et al. Spanish Heart Transplantation Registry. 25th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2013). *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(12):1039-51.
23. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton [AB]: Institute of Health Economics.; 2012.
24. Ozbaran M, Yagdi T, Engin C, Nalbantgil S, Ayik F, Oguz E, et al. New circulatory support system: heartware. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1726-8.
25. Strueber M, Larbalestier R, Jansz P, Zimpfer D, Fiane A, Tsui S, et al. Results of the post-market Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System (ReVOLVE) *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:486-91.
26. John R, Aaronson KD, Pae WE, Acker MA, Hathaway DR, Najarian KB, et al. Drive-line infections and sepsis in patients receiving the HVAD system as a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):1066-73.

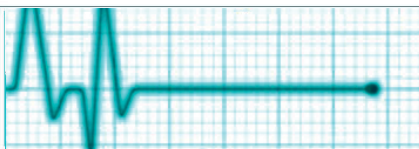
27. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, et al. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(1):23-34.
28. Wu L, Weng YG, Dong NG, Krabatsch T, Stepanenko A, Hennig E, et al. Outcomes of heartware ventricular assist system support in 141 patients: A single-centre experience. *Euro J Cardiothorac Surg*. 2013;44(1):139-45.
29. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, et al. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(7):675-83.
30. Dell'Aquila AM, Schneider SR, Schlarb D, Redwan B, Sindermann JR, Ellger B, et al. Initial clinical experience with the HeartWare left ventricular assist system: a single-center report. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(1):170-7.
31. Popov AF, Hosseini MT, Zych B, Mohite P, Hards R, Krueger H, et al. Clinical experience with HeartWare left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):810-5.
32. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1375-82.
33. Topkara VK, O'Neill JK, Carlisle A, Novak E, Silvestry SC, Ewald GA. HeartWare and HeartMate II left ventricular assist devices as bridge to transplantation: a comparative analysis. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):506-12.
34. Sabashnikov A, Mohite PN, Zych B, Popov AF, Fatullayev J, Zeriouh M, et al. Outcomes in patients receiving HeartMate II versus HVAD left ventricular assist device as a bridge to transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2014;46(5):1469-75.
35. Dell'Aquila AM, Schneider SR, Stypmann J, Ellger B, Redwan B, Schlarb D, et al. Survival results after implantation of intrapericardial third-generation centrifugal assist device: an INTERMACS-matched comparison analysis. *Artif Organs*. 2014;38(5):383-90.

36. Sabashnikov A, Mohite PN, Weymann A, Patil NP, Hedger M, Saez DG, et al. Outcomes after implantation of 139 full-support continuous-flow left ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(5):e59-66.
37. Lalonde SD, Alba AC, Rigobon A, Ross HJ, Delgado DH, Billia F, et al. Clinical differences between continuous flow ventricular assist devices: a comparison between HeartMate II and HeartWare HVAD. *J Card Surg*. 2013;28(5):604-10.
38. UAB School of Medicine [Internet]. Birmingham: The University. INTERMACS. Appendix A: Adverse Event Definitions. [citado 12 Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.uab.edu/medicine/intermacs/appendices-4-0/appendix-a-4-0>
39. 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.
40. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(9):885-96.
41. International Society for Heart & Lung Transplantation. Multicenter ENDURANCE Trial of Patients with Advanced Heart Failure Presented at ISHLT Meeting [Internet]; 2015 [citado 8 octubre 2015]. Disponible en: http://www.isHLT.org/ContentDocuments/PressRelease_ISHLT2015_ENDURANCE.pdf
42. 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.
43. Baumwol J, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Spratt P, Jansz P, et al. Right heart failure and “failure to thrive” after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(8):888-95.
44. Berman M, Parameshwar J, Jenkins DP, Dhital K, Lewis C, Dempster K, et al. Thoratec implantable ventricular assist device: the Papworth experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):466-73.

45. Boyle AJ, Ascheim DD, Russo MJ, Kormos RL, John R, Naka Y, et al. Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(4):402-7.
46. Tsiouris A, Morgan J, A. , Nemeh HW, Hodari A, Shah R, Brewer RJ, et al. Does elective or emergent operative status influence outcomes in patients undergoing implantation of left ventricular assist devices? *Heart Surg Forum*. 2014;17(2):E64-72.
47. Food and Drug Administration [Internet]. Miami Lakes: FDA [actualizado 8 de may 2015; citado 8 octubre 2015] Serious Adverse Events with Implantable Left Ventricular Assist Devices (LVADs); 2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm457327.htm>

8 Resumen ejecutivo

Efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular mecánica HeartWare® en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada



Resumen ejecutivo

Justificación

Este informe se ha realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y a propuesta de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t).

Datos generales

Nombre de la tecnología. Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) de tercera generación HeartWare®.

Población diana. Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada refractaria al tratamiento.

Situación actual. Nueva¹.

Grado de desarrollo. Implantado.

Ámbito de aplicación. Hospitales terciarios.

Relación con tecnologías previas. Alternativa frente a otros dispositivos de soporte circulatorio como el balón de contrapulsación, el oxigenador de membrana extracorpóreo (ECMO) u otros DAV de flujo pulsátil o continuo.

País y/o centro en los que se emplea. Difusión mundial en 100 centros hospitalarios en 26 países (Austria, Francia, Dinamarca, Australia, EUA, etc.).

Descripción de la tecnología

El sistema HeartWare® consiste en una pequeña bomba centrífuga o rotodinámica (140 gramos). La bomba se encuentra conectada al ventrículo izquierdo mediante una cánula de entrada del flujo y una de salida del flujo que la conecta a la aorta descendente. Finalmente, un cable conecta la bomba a la consola externa con un microprocesador que controla el funcionamiento de la bomba y recoge información procedente de la misma. La energía necesaria para el funcionamiento del sistema es suministrada a través de dos baterías o una batería y la corriente eléctrica.

¹Se define como aquella tecnología en fase de adopción por el sistema sanitario, disponible para su uso clínico desde hace poco tiempo, generalmente en período de lanzamiento o reciente salida al mercado (tomada de la página web de EUROSCAN; <http://www.euroscan.bham.ac.uk/terminology.htm>)

Aspectos clave

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye una epidemia a nivel mundial que contribuye de manera importante el gasto sanitario en países desarrollados. A pesar del avance experimentado durante los últimos 20 años en el tratamiento médico de la IC, el porcentaje de pacientes en los que se produce un progreso de la enfermedad a un estadio avanzado o terminal sigue siendo elevado.

Sin embargo, cuando la terapia médica deja de ser efectiva, el trasplante cardíaco es considerado el tratamiento de elección, aunque éste se encuentra limitado por la disponibilidad de órganos y el tiempo de espera hasta que esté disponible un órgano compatible.

El DAVI HeartWare®, a pesar de la importante tasa de eventos adversos que presenta obtiene una tasa de supervivencia comparable, e incluso superior, al DAVI HeartMate®, por lo que el DAVI HeartWare® podría considerarse una opción terapéutica aceptable en pacientes con IC avanzada refractaria al tratamiento como puente al trasplante cardíaco.

Importancia sanitaria

La IC es un importante problema de salud a nivel mundial. Se calcula que afecta a más de 23 millones de personas en el mundo. Estratificando por grupo de edad, la prevalencia fue <1% en personas <40 años, incrementándose con la edad hasta alcanzar en torno a 5-7% en personas entre 60-79 años y un 10-13% en >80 años. Según datos del INE, la IC es la tercera causa de muerte cardiovascular, responsable del 11,5% de los fallecimientos en hombre y el 16,8% en mujeres en el 2013. Además la IC se trata de una entidad clínica compleja que suele presentarse en pacientes pluripatológicos que presentan sucesivos reingresos, lo que genera un impacto importante sobre el sistema sanitario. Así, los pacientes con IC contituyeron en 2010 el 5,2% de las altas en pacientes mayores de 65 años.

Seguridad/efectividad

En la mayoría de los estudios el DAVI fue indicado como puente al trasplante y emplearon una estrategia de soporte izquierdo.

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron el sangrado grave (26-30%), el fallo cardíaco derecho que requiere inotropos (20%), el fallo respiratorio (16-20%), la infección del cable percutáneo (14-18%) y la sepsis (10-17%). En algunos de los estudios revisados, a menos de 30 días se registró fundamentalmente sangrado grave, mientras que otros eventos como las infecciones (cable percutáneo o sepsis), el fallo cardíaco derecho y el fallo renal/hepático se producen a más de 30 días. Según la series comparadas, la tasa de eventos adversos del DAVI HeartWare® fue similar a anteriores generaciones de estos dispositivos.

En cuanto a la efectividad, la supervivencia postimplante a 12 y 24 meses del DAVI HeartWare® fue similar en comparación con otros DAV de flujo continuo.

Utilidad clínica

Según la evidencia disponible, el DAVI de tercera generación HeartWare® podría considerarse una opción terapéutica aceptable en pacientes con IC avanzada refractaria al tratamiento a corto-medio plazo como puente al trasplante cardíaco o puente a la recuperación. Aunque debe tenerse en cuenta la importante tasa de eventos adversos registrada durante el empleo del DAVI HeartWare®, lo que hace necesario una adecuada selección de pacientes candidatos a este tipo de dispositivos.

Investigación clínica en marcha

Actualmente existen 5 estudios en marcha para evaluar la seguridad y efectividad del DAVI HeartWare® (2 series y 3 ECAs). En la mayoría de los estudios se valora la seguridad y efectividad del HeartWare a largo plazo (5 años) o como terapia de destino, excepto uno en el que se evalúa la efectividad de la toracotomía como técnica de implante del HeartWare®. La población a incluir en los estudios se estimada que oscilará entre los 115 a los 450 pacientes que presentan IC avanzada. La fecha prevista de finalización de los estudios se sitúa entre el 2016-2019.

Requerimientos de uso

El empleo del DAVI HeartWare® en el tratamiento de la IC avanzada requiere de la existencia de programas de asistencia mecánica dependientes de las Unidades de Insuficiencia Cardíaca, el manejo del paciente por un equipo multidisciplinar, la formación continuada del personal sanitario involucrado en el programa, el desarrollo de programas educativos para pacientes y/o cuidadores, así como, la coordinación de los diferentes niveles asistenciales en el manejo del paciente con DAVI al alta hospitalaria.

Licencias y/o autorizaciones

En 2009, el dispositivo HeartWare® obtuvo el marcado CE para su uso en el tratamiento de pacientes con IC avanzada como puente al trasplante cardíaco. Esta autorización fue ampliada en 2012 a todos los pacientes con IC en fase terminal refractaria. El HeartWare® fue autorizado por la FDA en 2012 como puente al trasplante cardíaco.

Coste unitario de la tecnología

El coste del DAVI HeartWare se situó entorno a 110 282 € en un estudio de coste-efectividad realizado en Reino Unido en 2014.

Este documento puede consultarse a texto completo en:



Fecha de edición del documento: octubre 2015

La versión a texto completo del presente informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece al Dr. José Joaquín Cuenca Castillo, Jefe del Servicio de Cirugía Cardíaca y Director del Programa de Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y al Dr. Delgado Jiménez, cardiólogo adjunto de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del Servicio de Cardiología del Hospital 12 de Octubre (Madrid) su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

9 Anexos

Anexo A: Estrategias de búsqueda bibliográfica

Base de datos	Estrategia
INAHTA	HeartWare
Cochrane	HeartWare
Pubmed	Search #8 NOT #9 Filters: Catalan; English; French; Italian; Portuguese #11 Spanish #10 Search #8 NOT #9 #9 Search Letter* OR Editorial* OR Conference* OR Congress* OR Meeting* #8 Search #6 NOT #7 #7 Search child* OR infant* OR school* OR newborn* #6 Search #1 AND #5 #5 Search #2 NOT #4 #4 Search #2 AND #3 #3 Search "Animal" [ALL] OR "Animals" [ALL] #2 Search "Human" [ALL] OR "Humans" [ALL] #1 Search "heartware" [TW] OR "HVAD" [TW]
Embase	1 HVAD.ti,ab,kw 2 Heartware.ti,ab,kw 3 1 OR 2 4 "Human*".af 5 "Animal*".af 6 5 AND 6 7 ("Human*" not ("Human*" AND "Animal*")).af 8 3 AND 7 9 (child* OR infant* OR School* OR newborn*).af 10 8 NOT 9 11 Limit 10 to article, review, reported 12 Limit 11 to (english OR french OR gallegan OR italian OR portuguese OR spanish)
ISI Web of Knowledge	1 TS=(Heartware OR HVAD) 2 TS=(child* OR infant*^OR school* OR newborn*) 3 1 NOT 2 4 TS=Human* 5 TS=Animal* 6 #4 AND #5 7 #4 NOT #6 8 #3 NOT #7 9 Limit 8 to Articles
IME	Heartware
IBECS	Heartware
NIH Reporter	Heartware Projects, Heartware Publications
Clinicaltrials.gov	Heartware

Anexo B: Tablas de evidencia: estudios de seguridad y efectividad del DAVI HeartWare® *Ventricular Assist Device* (HVAD)

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados																																																										
			Efectividad			Seguridad																																																							
Strueber et al. (25)/2014	Serie de casos prospectiva N: 254 Seguimiento: tiempo asistencia ventricular, rango: 8-1369 días Vía implante DAVI: esternotomía con circulación extracorpórea (CEC) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo Medidas de resultado: Tasa de éxito, definido como: • Supervivencia hasta trasplante • Recuperación con extracción de dispositivo • Permanencia de la asistencia mecánica Seguridad (definiciones INTERMACS): • Efectos adversos graves • Fallos del dispositivo, que llevan a su retirada • Trombosis del dispositivo	Hombres: 77% Edad (media±DE): 52,5±12 años Miocardopatía: • Idiopática: 65% • Isquémica: 27% Gravedad de IC: • Escala NYHA: no registrado • Escala INTERMACS: no registrado Criterios inclusión: • pacientes adultos con indicación de DAVI como PT Criterios exclusión: indicación de DAVI <i>off-label</i> • Asistencia ventricular derecha o bicameral • <18 años • Implante por toracotomía	Tasa de éxito (Supervivencia-método actuarial de Kaplan-Meier)		<table><thead><tr><th rowspan="2">Evento adverso</th><th colspan="2">Pacientes</th><th colspan="2">Eventos</th></tr><tr><th>N</th><th>%</th><th>N</th><th>Tasa*</th></tr></thead><tbody><tr><td>Hemorragia</td><td>71</td><td>28</td><td>101</td><td>0,40</td></tr><tr><td>Hemorragia GI</td><td>12</td><td>5</td><td>16</td><td>0,06</td></tr><tr><td>IC derecha</td><td>24</td><td>9</td><td>24</td><td>0,10</td></tr><tr><td>Ictus</td><td>20</td><td>8</td><td>20</td><td>0,08</td></tr><tr><td>Infección <i>drive-line</i></td><td>14</td><td>6</td><td>18</td><td>0,07</td></tr><tr><td>Sepsis</td><td>12</td><td>5</td><td>12</td><td>0,05</td></tr><tr><td>Fallo renal</td><td>10</td><td>4</td><td>10</td><td>0,04</td></tr><tr><td>Trombosis dispositivo</td><td>17</td><td>6,7</td><td>22</td><td>0,09</td></tr><tr><td>Sustitución dispositivo por trombosis</td><td>8</td><td>3,1</td><td>8</td><td>0,03</td></tr></tbody></table> * Eventos por pacientes-año De los 9 pacientes en los que no se retiró el dispositivo por trombosis, 4 fueron derivados a trasplante, 1 se recuperó tras la explantación del dispositivo y 4 permanecieron con el dispositivo tras la resolución del evento.			Evento adverso	Pacientes		Eventos		N	%	N	Tasa*	Hemorragia	71	28	101	0,40	Hemorragia GI	12	5	16	0,06	IC derecha	24	9	24	0,10	Ictus	20	8	20	0,08	Infección <i>drive-line</i>	14	6	18	0,07	Sepsis	12	5	12	0,05	Fallo renal	10	4	10	0,04	Trombosis dispositivo	17	6,7	22	0,09	Sustitución dispositivo por trombosis	8	3,1	8	0,03
			Evento adverso	Pacientes					Eventos																																																				
N	%	N		Tasa*																																																									
Hemorragia	71	28	101	0,40																																																									
Hemorragia GI	12	5	16	0,06																																																									
IC derecha	24	9	24	0,10																																																									
Ictus	20	8	20	0,08																																																									
Infección <i>drive-line</i>	14	6	18	0,07																																																									
Sepsis	12	5	12	0,05																																																									
Fallo renal	10	4	10	0,04																																																									
Trombosis dispositivo	17	6,7	22	0,09																																																									
Sustitución dispositivo por trombosis	8	3,1	8	0,03																																																									
Alemania			6 meses	87																																																									
Australia			12 meses	85																																																									
Reino Unido			24 meses	79																																																									
Noruega			36 meses	73																																																									
Austria			La supervivencia postrasplante a 1 mes fue del 96%.																																																										
Registro multicéntrico ReVOLVE:			Resultado	Pacientes		Duración asistencia (media±DE; días)																																																							
				N	%																																																								
			Permanencia dispositivo	152	59,8	422±279																																																							
			Trasplante	56	22,0	363±250																																																							
			Extracción por recuperación	3	1,2	321±237																																																							
			Éxitus	43	16,9	159±228																																																							
			Causa éxitus		Pacientes %																																																								
			Fallo multiorgánico		7,1																																																								
			Complicaciones neurológicas		4,3																																																								
			Sepsis		2,8																																																								

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados seguridad																			
John et al. (26)/2014 EUA ADVANCE BTT+CAP Trial Dispositivo: HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD)	Serie de casos prospectiva (análisis comparativo entre pacientes con infección/sepsis y aquellos que no presentaron dicho evento) N: 332 Seguimiento: tiempo asistencia ventricular, mediana: 265,5 [11-1131] Vía implante DAVI: esternotomía con circulación extracorpórea (CEC) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo Medidas de resultado: Seguridad (definiciones INTERMACS): • Infecciones <i>drive-line</i> • Sepsis	Hombres: 71% Edad (media±DE): 52,8±11,9 años Miocardiopatía: • Isquémica: 36,7% Gravedad de IC: • Escala NYHA: IV en 95,5%, III en 3,6% • Escala INTERMACS: nivel 4-7 en 17,8%, nivel 3 en 42,2%, nivel 2 en 34,6% y nivel 1 en 5,4% El subgrupo de pacientes con infección/sepsis presentaron un mayor IMC (p: 0,015) y mayor frecuencia de diabéticos (p: 0,034) Criterios inclusión: pacientes adultos con indicación de DAVI Criterios exclusión: existencia de soporte mecánico cardíaco, TC previo, aneurisma aorto-torácico o abdominal <5 cm, cirugía cardiorábrica 30 días previos, IAM agudo 14 días previos, necesidad de soporte ventilatorio, etc.	<table><tr><th rowspan="2">Evento adverso</th><th colspan="2">Pacientes</th><th colspan="2">Eventos</th></tr><tr><th>N</th><th>%</th><th>N</th><th>Tasa*</th></tr><tr><td>Infección <i>drive-line</i></td><td>56</td><td>16,9</td><td>75</td><td>0,25</td></tr><tr><td>Sepsis</td><td>57</td><td>17,2</td><td>70</td><td>0,23</td></tr></table> * Eventos por pacientes-año El 88% de las infecciones <i>drive-line</i> y el 86% de las sepsis se produjeron >30 días postimplante HVAD (media: 171 días) De los pacientes con sepsis, el 17,5% (10/57) fallecieron de eventos relacionados con las sepsis. No se produjeron fallecimientos asociados a infecciones <i>drive-line</i>. En el 3,5% (2/57) de los pacientes con sepsis fue necesaria la extracción del DAV debido a una trombosis. En pacientes con infecciones <i>drive-line</i> solo se produjo un caso de trombosis (1,8%; 1/56). La supervivencia libre de infección fue del 89% a 180 días y del 83% a 1 año. La supervivencia libre de sepsis fue del 90% a 180 días y del 80% a 1 año. La supervivencia fue similar en pacientes con sepsis (n: 57) o no (275) (p: 0,34). Tampoco influyó en la supervivencia las infecciones <i>drive-line</i>.	Evento adverso	Pacientes		Eventos		N	%	N	Tasa*	Infección <i>drive-line</i>	56	16,9	75	0,25	Sepsis	57	17,2	70	0,23
Evento adverso	Pacientes		Eventos																			
	N	%	N	Tasa*																		
Infección <i>drive-line</i>	56	16,9	75	0,25																		
Sepsis	57	17,2	70	0,23																		

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados seguridad																			
Najjar et al. (27)/2014 EUA ADVANCE BTT+CAD Trial Dispositivo: HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD)	Serie de casos prospectiva (análisis comparativo entre pacientes con trombosis DAV y aquellos que no presentaron dicho evento) N: 382 (110 emplearon HVAD con cánula de flujo de entrada sinterizada y 272 sin cánula) Período: ago 2008/nov 2012 Seguimiento: no registrado Vía implante DAVI: esternotomía con circulación extracorpórea (CEC) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo Medidas de resultado: Seguridad: - Trombosis DAV - Sustitución de dispositivo por trombosis	Hombres: 71% Edad (media±DE): 52,8±11,9 Miocardiopatía: Isquémica: 36,7% Gravedad de IC: Escala NYHA: IV en 95,5%, III en 3,6% Escala INTERMACS: nivel 4-7 en 17,8%, nivel 3 en 42,2%, nivel 2 en 34,6% y nivel 1 en 5,4% No hay diferencias significativas en ambos subgrupos Criterios inclusión: pacientes adultos con IC avanzada refractaria con indicación de DAVI Criterios exclusión: existencia de oporte mecánico cardíaco, trasplante cardíaco previo, aneurisma aorto-torácico o bdominal <5 cm, cirugía cardiotorácica en 30 días previos, IAM agudo 14 días previos, necesidad de soporte ventilatorio, etc.	<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Pacientes</th><th colspan="2">Eventos</th></tr><tr><th>N</th><th>%</th><th>N</th><th>Tasa*</th></tr><tr><td>Trombosis dispositivo (>72 horas)</td><td>31</td><td>8,1</td><td>34</td><td>0,08</td></tr><tr><td>Sustitución de dispositivo por trombosis</td><td>16</td><td>4,2</td><td>16</td><td>0,04</td></tr></table>		Pacientes		Eventos		N	%	N	Tasa*	Trombosis dispositivo (>72 horas)	31	8,1	34	0,08	Sustitución de dispositivo por trombosis	16	4,2	16	0,04
	Pacientes		Eventos																			
	N	%	N	Tasa*																		
Trombosis dispositivo (>72 horas)	31	8,1	34	0,08																		
Sustitución de dispositivo por trombosis	16	4,2	16	0,04																		
* Eventos por pacientes-año La supervivencia libre de trombosis fue del 98%, 96% y 92% a los 3,6 y 12 meses. La supervivencia de pacientes que no precisaron sustitución del dispositivo fue del 99%, 98% y 95% a los 3, 6 y 12 meses. Los pacientes con trombosis del DAV presentaron una mayor frecuencia de taponamiento cardíaco (p: 0,01), arritmia ventricular (p: 0,02), hemolisis (p<0,0001) y tromboembolismo arterial (p: 0,03). No hay diferencias significativas en la supervivencia a 1 año entre pacientes con trombosis del DAV vs. pacientes sin trombosis (69,4% vs. 85,4%, p: 0,21). En 30/34 eventos de trombosis fueron tratados con tratamiento médico. Se resolvió la trombosis en el 50% de los pacientes. De los 15 pacientes que falló el terapia, 12 se sustituyó el DAV (4 finalmente fallecieron), 2 fueron trasplantados y 1 falleció. En pacientes con trombosis del DAV, no observaron diferencias significativas en la supervivencia a 6 meses entre pacientes tratados con tratamiento médico vs. pacientes sometidos a sustitución de dispositivo por trombosis (91,7% vs. 68,8%; p: 0,27).																						

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados					
			Efectividad		Seguridad			
Wu et al (28)/2013 Alemania	Serie de casos prospectiva N: 141 Seguimiento: tiempo asistencia ventricular máximo: 23 meses aproximadamente Vía de implante: esternotomía con circulación extracorpórea (CEC) y toracotomía lateral en pacientes con esternotomía previa (n: 45, 32%) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT), puente a la recuperación o terapia de destino Estrategia: soporte izquierdo (86%), derecho (1%) o biventricular (13%) Medidas de resultado: Éxito, definido como: • Supervivencia hasta trasplante • Recuperación con extracción de dispositivo • Permanencia de la asistencia mecánica Seguridad (definiciones INTERMACS): • Efectos adversos graves • Fallos del dispositivo, que llevan a su retirada • Trombosis del dispositivo	Hombres: 116 (82%) Edad (mediana [rango]): 52 años (7-83) Miocardiopatía: • Idiopática: 68 casos • Isquémica: 63 casos Gravedad IC: • NYHA: no recogido • INTERMACS: nivel 1 en 25,5%, nivel 2 en 40,4%, nivel 3 en 31,9% y nivel 4 en 2,1% Criterios inclusión: pacientes con IC avanzada Criterios exclusión: no recogidos Durante la intervención se realizaron otros procedimientos quirúrgicos cardíacos (27%, 38/141). Previa implante de HeartWare® se emplearon otros dispositivos de soporte cardíaco en 6 pacientes (ECMO y DAVI Levitronix Centrimag).	Tasa de éxito (Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier)		Evento adverso			
				%	N	%	N	Tasa*
			1 mes	82	43	30	43	0,97
			3 meses	74	18	12,8	---	---
			6 meses	70	12	8,5	18	---
			12 meses	67	12	8,5	---	---
			No se registraron diferencias significativas en la supervivencia entre los tres grupos de edad (<18 años, 18-64 años y 65-83 años). Tampoco entre los dos grupos de edad adulta. Los pacientes con un nivel 1 en INTERMACS presentaron una mortalidad superior a otros grupos (p: 0,033).					
			Tasa de éxito (Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier)		Sustitución dispositivo por trombosis			
			Estrategia		N		Tasa*	
			VI (N:121)	1 mes	84			
				3 meses	78			
				6 meses	76			
				12 meses	74			
			Biventricular (N: 19)	1 mes	74			
				3 meses	53			
				6 meses	47			
				12 meses	47			

* Eventos por pacientes-año

* Eventos por pacientes-año

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados																																							
			Efectividad	Seguridad																																						
			La estrategia de soporte ventricular izquierdo muestra una mayor supervivencia con el soporte biventricular (p: 0,021). En el grupo de pacientes que recibieron DAVI, no se encontraron diferencias significativas entre aquellos con indicación de puente a trasplante o como terapia de destino (p: 0,048). <table><tr><th rowspan="2">Resultado</th><th colspan="2">Pacientes</th><th rowspan="2">Duración asistencia (días)</th></tr><tr><th>N</th><th>%</th></tr><tr><td>Permanencia dispositivo</td><td>81</td><td>57,5</td><td>-----</td></tr><tr><td>Trasplante</td><td>14</td><td>9,9</td><td>109 (1-355)</td></tr><tr><td>Extracción por recuperación</td><td>1</td><td>0,7</td><td>-----</td></tr><tr><td>Cambio dispositivo</td><td>1</td><td>0,7</td><td>-----</td></tr><tr><td>Exitus</td><td>44</td><td>31,2</td><td>-----</td></tr></table> <table><tr><th colspan="2">Causa éxitus</th><th>Pacientes %</th></tr><tr><td colspan="2">IC derecha</td><td>22,7</td></tr><tr><td colspan="2">Fallo multiorgánico</td><td>18,8</td></tr><tr><td colspan="2">Sepsis</td><td>18,8</td></tr></table> El 59% (26/44) de los pacientes fallecieron en un periodo ≤30 días.	Resultado	Pacientes		Duración asistencia (días)	N	%	Permanencia dispositivo	81	57,5	-----	Trasplante	14	9,9	109 (1-355)	Extracción por recuperación	1	0,7	-----	Cambio dispositivo	1	0,7	-----	Exitus	44	31,2	-----	Causa éxitus		Pacientes %	IC derecha		22,7	Fallo multiorgánico		18,8	Sepsis		18,8	
Resultado	Pacientes		Duración asistencia (días)																																							
	N	%																																								
Permanencia dispositivo	81	57,5	-----																																							
Trasplante	14	9,9	109 (1-355)																																							
Extracción por recuperación	1	0,7	-----																																							
Cambio dispositivo	1	0,7	-----																																							
Exitus	44	31,2	-----																																							
Causa éxitus		Pacientes %																																								
IC derecha		22,7																																								
Fallo multiorgánico		18,8																																								
Sepsis		18,8																																								

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados			
			Efectividad		Seguridad	
Slaughter et al. (29)/2013 EUA	Serie de casos prospectiva N: 332 Seguimiento: >180 días después del implante o hasta el trasplante, extracción del dispositivo por recuperación o muerte (6-36 meses) Vía implante DAVI: esternotomía con circulación extracorpórea (CEC) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo	Hombres: 71% Edad (media±DE): 52,8±11,9 años Miocardiopatía: • Hª hipertensión: 58,4% • Isquémica: 36,7% Gravedad de IC: • Escala NYHA: IV en 95,5%, III en 3,6% • Escala INTERMACS: nivel 4-7 en 17,8%, nivel 3 en 42,2%, nivel 2 en 34,6% y nivel 1 en 5,4%	Tasa de éxito (Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier)			
			La supervivencia de los pacientes que recibieron un trasplante o se retiró el DAVI tras la recuperación fue del 90% a los 180 días y del 89% a los 360 días.			
ADVANCE BTT+ CAP Trial	Medidas de resultado: Éxito, definido como: • Supervivencia hasta trasplante • Recuperación con extracción de dispositivo • Permanencia de la asistencia mecánica	Criterios inclusión: • pacientes adultos con indicación de DAVI (>18 años, área de superficie corporal ≥1,2m², NYHA IV, pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco	Duración asistencia≤180 días			
			N %			
Dispositivo: HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD)	Seguridad (definiciones INTERMACS): • Efectos adversos graves • Fallos del dispositivo, que llevan a su retirada	Criterios exclusión: existencia de soporte mecánico cardíaco, trasplante cardíaco previo, aneurisma aorto-torácico o abdominal <5 cm, cirugía cardiotorácica en 30 días previos, IAM agudo 14 días previos, necesidad de soporte ventilatorio, etc.	Permanencia dispositivo		222 67,1	
			Trasplante o extracción por recuperación miocárdica		71 21,4	
			Éxitus		23 6,9	
			* Eventos por pacientes-año			
			Se realizó un análisis estratificado de los eventos adversos sucedidos a <30 días y >30 días.			

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados												
			Efectividad	Seguridad											
			<table><tr><th>Causa éxitus</th><th>Pacientes %</th></tr><tr><td>Fallo multiorgánico</td><td>24</td></tr><tr><td>Complicaciones neurológicas</td><td>24</td></tr><tr><td>Fallo cardiopulmonar</td><td>9</td></tr><tr><td>Infección o neumonía</td><td>7</td></tr><tr><td>IC derecha</td><td>5</td></tr><tr><td>Desconocida</td><td>13</td></tr></table> Calidad de vida: 6-Minute Walk Test (6-MWT) (n: 209): a los 6 meses se observó un incremento en 185,4 m respecto a valores previos a la implante del DAVI (p<0,0001) Escala Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (n: 169): 36,6±21,9 puntos al inicio y 67,5±18,9 a los 180 días postimplante de DAVI (p<0,001) que supone un incremento del 46% EuroQOL-5D Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) (n: 178): 44,3±25,3 puntos al inicio y 71,7±18,9 a los 180 días postimplante (p<0,001) que supone un incremento del 38%	Causa éxitus	Pacientes %	Fallo multiorgánico	24	Complicaciones neurológicas	24	Fallo cardiopulmonar	9	Infección o neumonía	7	IC derecha	5
Causa éxitus	Pacientes %														
Fallo multiorgánico	24														
Complicaciones neurológicas	24														
Fallo cardiopulmonar	9														
Infección o neumonía	7														
IC derecha	5														
Desconocida	13														

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados																																																																				
			Efectividad			Seguridad																																																																	
Dell'Aquila et al. (30)/2013 Alemania	Serie de casos retrospectiva N: 50 (53 DAVI) Seguimiento: 284,8 días Vía implante DAVI: esternotomía media con circulación extracorpórea (CEC) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo (n: 48) y biventricular (n: 2) Medidas de resultado: Éxito, definido como: - Supervivencia hasta trasplante - Recuperación con extracción de dispositivo - Permanencia de la asistencia mecánica Seguridad (definiciones INTERMACS): - Efectos adversos graves - Fallos del dispositivo, que llevan a su retirada - Trombosis del dispositivo	Hombres: 78% Edad (media±DE): 50,6±11,8 años Miocardiopatía: - Dilatada: 54% - Isquémica: 24% - IAM: 18% - Fallo postcardiotomía: 8% - Miocarditis: 4% Gravedad de IC: - Escala NYHA: clase IV en 100% pacientes - Escala INTERMACS: nivel 1 en 22%, nivel 2 en 10%, nivel 3 en 20% y nivel 4 en 48% Criterios inclusión: pacientes con IC avanzada, <18 años, NYHA IV Criterios exclusión: no registrado	Tasa de éxito (Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier)				<table><tr><th rowspan="2">Evento adverso</th><th colspan="2">Pacientes</th><th colspan="2">Eventos</th></tr><tr><th>N</th><th>%</th><th>N</th><th>Tasa*</th></tr><tr><td>Trombosis cerebral</td><td>13</td><td>26</td><td>----</td><td>0,43</td></tr><tr><td>Hemorragia intracraneal</td><td>2</td><td>4</td><td>----</td><td>0,07</td></tr><tr><td>Hemorragia post-intervención</td><td>13</td><td>26</td><td>----</td><td>0,43</td></tr><tr><td>Hemorragia GI</td><td>13</td><td>26</td><td>----</td><td>0,43</td></tr><tr><td>Infección sanguínea</td><td>14</td><td>28</td><td>----</td><td>0,46</td></tr><tr><td>Infección <i>drive-line</i></td><td>7</td><td>14</td><td>----</td><td>0,23</td></tr><tr><td>IC derecha</td><td>12</td><td>24</td><td>----</td><td>0,39</td></tr><tr><td>Fallo renal</td><td>6</td><td>12</td><td>----</td><td>0,20</td></tr><tr><td>Fallo respiratorio</td><td>5</td><td>10</td><td>----</td><td>0,16</td></tr><tr><td>Reingresos</td><td>40</td><td></td><td>----</td><td>1,76</td></tr><tr><td>Mortalidad 30 días</td><td>9</td><td>18</td><td>---</td><td>----</td></tr></table> * Eventos por pacientes-año Los pacientes con INTERMACS nivel 3-4 presentaron una supervivencia libre de eventos neurológicos del 81% vs. al 48% de los pacientes con INTERMACS nivel 1-2 (p: 0,028). No hay diferencias significativas en las hemorragias postoperatorias y gastrointestinales, así como tampoco en infecciones drive-line.	Evento adverso	Pacientes		Eventos		N	%	N	Tasa*	Trombosis cerebral	13	26	----	0,43	Hemorragia intracraneal	2	4	----	0,07	Hemorragia post-intervención	13	26	----	0,43	Hemorragia GI	13	26	----	0,43	Infección sanguínea	14	28	----	0,46	Infección <i>drive-line</i>	7	14	----	0,23	IC derecha	12	24	----	0,39	Fallo renal	6	12	----	0,20	Fallo respiratorio	5	10	----	0,16	Reingresos	40		----	1,76	Mortalidad 30 días	9	18	---	----
			Evento adverso	Pacientes		Eventos																																																																	
N	%	N		Tasa*																																																																			
Trombosis cerebral	13	26	----	0,43																																																																			
Hemorragia intracraneal	2	4	----	0,07																																																																			
Hemorragia post-intervención	13	26	----	0,43																																																																			
Hemorragia GI	13	26	----	0,43																																																																			
Infección sanguínea	14	28	----	0,46																																																																			
Infección <i>drive-line</i>	7	14	----	0,23																																																																			
IC derecha	12	24	----	0,39																																																																			
Fallo renal	6	12	----	0,20																																																																			
Fallo respiratorio	5	10	----	0,16																																																																			
Reingresos	40		----	1,76																																																																			
Mortalidad 30 días	9	18	---	----																																																																			
			Tasa de éxito (Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier)*																																																																				
			1 mes	INTERMACS 1-2	61,5																																																																		
				INTERMACS 3-4	90,3																																																																		
			12 meses	INTERMACS1-2	44,1																																																																		
				INTERMACS3-4	87,1																																																																		
			*OR: 4,67; p: 0,0035																																																																				
			Resultado N	Pacientes		Duración asistencia (días)																																																																	
				%																																																																			
			Permanencia dispositivo	25	50	297,2																																																																	
			Trasplante	11	22	209,4																																																																	
			Extracción por recuperación	1	0,2	730 (≈2 años)																																																																	
			Éxitus	>1mes)	4	8	----																																																																

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados																																																
			Efectividad		Seguridad																																														
			<table><tr><th>Causa éxitus+</th><th colspan="2">Pacientes %</th></tr><tr><td>Fallo multiorgánico</td><td colspan="2">6 (n: 3)</td></tr><tr><td>IC derecha</td><td colspan="2">8 (n: 4)</td></tr><tr><td>Sepsis</td><td colspan="2">6 (n: 3)</td></tr><tr><td>Hemorragia</td><td colspan="2">6 (n: 3)</td></tr><tr><td>Complicaciones neurológicas</td><td colspan="2">6 (n: 3)</td></tr><tr><td>Fallo renal</td><td colspan="2">0,2 (n: 1)</td></tr><tr><td colspan="3">*Algunos pacientes presentaron múltiples causas de fallecimiento</td></tr><tr><td colspan="3">El 69,3% (n: 9) de los pacientes que fallecieron presentaron un INTERMACS nivel 1</td></tr><tr><td colspan="3"><table><tr><th>Estancia en UCI</th><th>Media±DE (días)</th><th>p</th></tr><tr><td>INTERMCAS 1-2</td><td>39,09±17,10</td><td rowspan="2">0,008</td></tr><tr><td>INTERMACS 3-4</td><td>19,90±17,10</td></tr><tr><td colspan="3">Estancia hospitalaria</td></tr><tr><td>INTERMCAS 1-2</td><td>76,63±59,94</td><td rowspan="2">0,6</td></tr><tr><td>INTERMACS 3-4</td><td>65,76±58,98</td></tr></table></td></tr></table>			Causa éxitus+	Pacientes %		Fallo multiorgánico	6 (n: 3)		IC derecha	8 (n: 4)		Sepsis	6 (n: 3)		Hemorragia	6 (n: 3)		Complicaciones neurológicas	6 (n: 3)		Fallo renal	0,2 (n: 1)		*Algunos pacientes presentaron múltiples causas de fallecimiento			El 69,3% (n: 9) de los pacientes que fallecieron presentaron un INTERMACS nivel 1			<table><tr><th>Estancia en UCI</th><th>Media±DE (días)</th><th>p</th></tr><tr><td>INTERMCAS 1-2</td><td>39,09±17,10</td><td rowspan="2">0,008</td></tr><tr><td>INTERMACS 3-4</td><td>19,90±17,10</td></tr><tr><td colspan="3">Estancia hospitalaria</td></tr><tr><td>INTERMCAS 1-2</td><td>76,63±59,94</td><td rowspan="2">0,6</td></tr><tr><td>INTERMACS 3-4</td><td>65,76±58,98</td></tr></table>			Estancia en UCI	Media±DE (días)	p	INTERMCAS 1-2	39,09±17,10	0,008	INTERMACS 3-4	19,90±17,10	Estancia hospitalaria			INTERMCAS 1-2	76,63±59,94	0,6	INTERMACS 3-4	65,76±58,98
			Causa éxitus+	Pacientes %																																															
			Fallo multiorgánico	6 (n: 3)																																															
			IC derecha	8 (n: 4)																																															
			Sepsis	6 (n: 3)																																															
			Hemorragia	6 (n: 3)																																															
			Complicaciones neurológicas	6 (n: 3)																																															
			Fallo renal	0,2 (n: 1)																																															
			*Algunos pacientes presentaron múltiples causas de fallecimiento																																																
			El 69,3% (n: 9) de los pacientes que fallecieron presentaron un INTERMACS nivel 1																																																
			<table><tr><th>Estancia en UCI</th><th>Media±DE (días)</th><th>p</th></tr><tr><td>INTERMCAS 1-2</td><td>39,09±17,10</td><td rowspan="2">0,008</td></tr><tr><td>INTERMACS 3-4</td><td>19,90±17,10</td></tr><tr><td colspan="3">Estancia hospitalaria</td></tr><tr><td>INTERMCAS 1-2</td><td>76,63±59,94</td><td rowspan="2">0,6</td></tr><tr><td>INTERMACS 3-4</td><td>65,76±58,98</td></tr></table>			Estancia en UCI	Media±DE (días)	p	INTERMCAS 1-2	39,09±17,10	0,008	INTERMACS 3-4	19,90±17,10	Estancia hospitalaria			INTERMCAS 1-2	76,63±59,94	0,6	INTERMACS 3-4	65,76±58,98																														
			Estancia en UCI	Media±DE (días)	p																																														
			INTERMCAS 1-2	39,09±17,10	0,008																																														
			INTERMACS 3-4	19,90±17,10																																															
			Estancia hospitalaria																																																
INTERMCAS 1-2	76,63±59,94	0,6																																																	
INTERMACS 3-4	65,76±58,98																																																		

Autor/Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados									
			Efectividad				Seguridad					
Ozbaran et al. (24)/2012 Turquia	Serie de casos retrospectiva N: 10 Seguimiento: no registrado Vía implante DAVI: esternotomía con circulación extracorpórea (CEC) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT)(n: 8) y terapia de destino (TD)(n: 2) Estrategia: soporte izquierdo Medidas de resultado: Éxito: - Supervivencia hasta trasplante - Recuperación miocárdica con extracción de dispositivo - Permanencia asistencia mecánica Seguridad (definiciones INTERMACS): Efectos adversos graves	Hombres: 90% Edad (media±DE): 51,8±11,05 años Miocardiopatía: - Idiopática: 70% - Isquémica: 30% Gravedad IC: - Escala NYHA: no registrado - Escala INTERMACS: nivel I en 1 paciente, nivel II en 7 y nivel III en 2 Criterios inclusión: pacientes con IC avanzada Se emplearon procedimientos adicionales en 3 pacientes: anuloplastia tricuspídea, retirada de trombo en VI y sutura simple de coaptación por regurgitación aórtica Criterios exclusión: no registrados										
			Resultado	Pacientes		Duración asistencia (días)	Evento adverso	Pacientes		Eventos		
			N	%	N			%	N	Tasa*		
			Trasplante	2	20	165,5±9,19		Hemorragia	3	30	---	----
			Total	10	100	250,67 (92-342)		Hemorragia GI	1	10	---	---
			Éxitus	1	10	----		Complicación neurológica hemorrágica menor	1	10	---	----
						Causa éxitus		Pacientes (n)				
			Sepsis y cáncer páncreas probable		1		* Eventos por pacientes-año					

Autor/ Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados																							
			Efectividad			Seguridad																				
Popov et al. (31)/2012 Reino Unido	Serie de casos prospectiva N: 34 Seguimiento: 331 días (10-1556) Vía implante DAVI: esternotomía con circulación extracorpórea (CEC)(n: 32) y minitoracotomía anterior bilateral (n: 2) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo	Hombres: 77% Edad (media±DE): 51±10 años Miocardiopatía: • Dilatada: 73% • Isquémica: 23% • Hipertrofica: 3% Gravedad de IC: • Escala NYHA: no registrado • Escala INTERMACS: no registrado Procedimiento cardíaco previo (esternotomía media): 17%	La supervivencia a los 700 días fue del 57% con un periodo en soporte medio de 261±264 días (rango: 8-1369 días).																							
			<table><tr><th rowspan="2">Resultado</th><th colspan="2">Pacientes</th><th rowspan="2">Duración asistencia (días)</th></tr><tr><th>N</th><th>%</th></tr><tr><td>Permanencia dispositivo</td><td>20</td><td>58,8</td><td>-----</td></tr><tr><td>Trasplante</td><td>5</td><td>15</td><td>532±467</td></tr><tr><td>Extracción por recuperación</td><td>1</td><td>3</td><td>-----</td></tr><tr><td>Éxitus</td><td>8</td><td>24</td><td>-----</td></tr></table>					Resultado	Pacientes		Duración asistencia (días)	N	%	Permanencia dispositivo	20	58,8	-----	Trasplante	5	15	532±467	Extracción por recuperación	1	3	-----	Éxitus
Resultado	Pacientes		Duración asistencia (días)																							
	N	%																								
Permanencia dispositivo	20	58,8	-----																							
Trasplante	5	15	532±467																							
Extracción por recuperación	1	3	-----																							
Éxitus	8	24	-----																							
	Medidas de resultado: Éxito, definido como: • Supervivencia hasta trasplante • Recuperación con extracción de dispositivo • Permanencia de la asistencia mecánica Seguridad: • Efectos adversos graves • Fallos del dispositivo, que llevan a su retirada • Trombosis del dispositivo	Criterios inclusión: pacientes con IC avanzada Criterios exclusión: no registrado En 4 casos se empleó simultáneamente un dispositivo de asistencia ventricular derecha debido a una IC derecha. En 4 casos se realizó un procedimiento combinado con la implante de HeartWare® (reparación de válvula tricúspide, reemplazamiento de válvular aórtica, etc.)	Estancia en UCI: 12±12 días Estancia hospitalaria: 49±37 días																							
			<table><tr><th colspan="2">Causa éxitus</th><th>Pacientes %</th></tr><tr><td colspan="2">Fallo multiorgánico</td><td>3</td></tr><tr><td colspan="2">Fallo hepático</td><td>8,8</td></tr></table>					Causa éxitus		Pacientes %	Fallo multiorgánico		3	Fallo hepático		8,8										
Causa éxitus		Pacientes %																								
Fallo multiorgánico		3																								
Fallo hepático		8,8																								
			Estancia en UCI: 12±12 días Estancia hospitalaria: 49±37 días																							
			* Eventos por pacientes-año																							

Autor/Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados													
			Efectividad			Seguridad										
Strueber et al. (32)/2011 Alemania Reino Unido Austria Australia Registro multicéntrico: - Europa: 3 centros - Australia: 2 centros Dispositivo: HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD)	Serie de casos prospectiva multicéntrica N: 50 Seguimiento: tiempo asistencia ventricular, mediana: 322 [12-847] días Vía implante DAVI: esternotomía con circulación extracorpórea (CEC) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo Medidas de resultado: Éxito: - Supervivencia hasta trasplante - Recuperación miocárdica con extracción de dispositivo - Permanencia asistencia mecánica Calidad de vida (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, neurocognitive function) Seguridad (definiciones INTERMACS): - Efectos adversos graves - Fallos del dispositivo, que llevan a su retirada - Trombosis del dispositivo	Hombres: 86% Edad: 48,5 (20-75) Miocardiopatía: - Idiopática: 44% - Isquémica: 40% - Familiar o congénita: 10% Gravedad IC: - Escala NYHA: clase IV todos los pacientes - Escala INTERMACS: 22% nivel 2, 70% nivel 3 y 8% nivel 4 Criterios inclusión: - pacientes adultos con IC avanzada candidatos para trasplante cardíaco Criterios exclusión: - Asistencia ventricular derecha o bicameral <18 años - Implante por toracotomía	Tasa de éxito (supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier)			Pacientes	Control virtual (SHFM)		Evento adverso			Pacientes		Eventos		
						%	%					N	%	N	Tasa*	
			6 meses			90	73±3		Hemorragia requiere cirugía	10	20	11	0,23			
			12 meses			84	58±4		Hemorragia requiere transfusión≥2U	2	4	2	0,04			
			24 meses			79	40±4		IC derecha requiere RVAD	3	6	3	0,06			
			*Grupo control generado empleando el método <i>Seattle Heart Failure Model</i> (SHFM), a partir de parámetros clínicos obtenidos 1 semana antes de la implante del DAVI si se continuase el tratamiento médico.								Ictus isquémico	2	4	2	0,04	
											Ictus hemorrágico	4	8	4	0,08	
											Infección drive-line	9	18	10	0,20	
											Sepsis	5	10	5	0,10	
											Fallo renal	5	10	5	0,10	
Fallo hepático			3	6		3	0,06									
Fallo respiratorio			8	16		9	0,19									
Sustitución dispositivo por trombosis			4	8		4	0,08									
* Eventos por pacientes-año								El 22% (11/50) de los pacientes incluidos no experimentaron ningún evento adverso.								

Autor/Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados						
			Efectividad	Seguridad					
			<table><tr><th>Causa éxitus</th><th>Pacientes (n)</th></tr><tr><td>Fallo multiorgánico</td><td>3</td></tr><tr><td>Ictus hemorrágico</td><td>3</td></tr><tr><td>Sepsis</td><td>3</td></tr></table> Estancia hospitalaria: 45 (13,1±9,3 días en UCI, 16,4±12,6 días en unidad especializada y 15,4±10,2 días en planta) Tasa de readmisión debido a complicaciones médicas: 1,24 admisiones/paciente-año Calidad de vida: escala <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ) Se produjo una mejora significativa (p<0,05) de los dominios de carga sintomatología, calidad de vida, limitación física y estatus funcional general evaluado a 1, 3 y 6 meses tras el implante del DAVI, siendo mayor en los primeros 30 días. Estado neurocognitivo: Trail Making Test No se observó una reducción significativa del estado neurocognitivo previo a la intervención y a 1, 3, 6 meses de seguimiento. Se produjo una mejoría significativa (p: 0,006) en la memoria de reconocimiento a los 3 meses tras la cirugía, en el <i>Trail Making Test Part A</i> a los 3 y 6 meses tras la cirugía (p: 0,039 y p<0,001 respectivamente), en el <i>Trail Making Test Part B</i> a los 6 meses tras la cirugía (p: 0,002) en comparación con valores obtenidos previos a la intervención.		Causa éxitus	Pacientes (n)	Fallo multiorgánico	3	Ictus hemorrágico
Causa éxitus	Pacientes (n)								
Fallo multiorgánico	3								
Ictus hemorrágico	3								
Sepsis	3								

Anexo C: Tabla de evidencia: estudios que comparan el DAVI HeartWare® frente a otros DAVI

Autor/Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados										
			Efectividad				Seguridad						
			Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier (%)		HW	HM	Evento adverso (previos alta hospitalaria)		HW		HM		
Topkara et al. (33) /2014 EUA	Series comparadas retrospectivas N: 141 HeartWare® (HW) y 1824 HeartMate® (HM) (seleccionados mediante <i>propensity matching</i>) Seguimiento (posttrasplante): 439 días Período: ene 2009/jul 2012 Vía implante DAVI: esternotomía con circulación extracorpórea (CEC) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo Medidas de resultado: Efectividad: - Supervivencia postrasplante, libre de vasculopatía y libre de rechazo Seguridad: - Eventos adversos graves postrasplante	Hombres: 75,1% HW y 81,1% HM Edad media±DE 53,8±11,4 años HW y 52,7±12,3 años HM Miocardiopatía: - No isquémica: 61,0% HW y 58,8% HM - Isquémica: 39,0% HW y 41,2% HM Gravedad IC: - Escala NYHA: no registrado - Escala INTERMACS: no registrado Criterios inclusión: pacientes ≥18 años que han recibido un trasplante cardíaco Criterios exclusión: pacientes que recibieron un trasplante cardíaco previa o simultáneamente	Postrasplante	1 años	88,4	87,8	Implante marcapasos	7	5,1	44	4,3		
				2 años	79,9	83,8		Requiere diálisis	17	12,1	174	9,6	
				3 años	77,4	79,9			Ictus	6	4,3	48	2,7
			Libre vasculopatía del injerto	1 años	94,4	94,2	Mortalidad (30 días)			3	2,1	83	4,6
				2 años	76,3	84,8							
				3 años	69,9	76,3							
			Libre de hospitalización por rechazo del injerto	1 años	92,3	91,8	No se encontraron diferencias significativas						
				2 años	78,7	73,9							
				3 años	78,7	54,9							
					Resultado		HW		HM				
				N	%	N	%						
		Estancia hospitalaria (días)	21,0±17,3		20,3±21,5								
		Retrasplante	0	0	7	0,03	No se encontraron diferencias significativas						

No se encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos y mortalidad entre ambos grupos

Autor/Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados									
			Efectividad				Seguridad					
			Resultado		HW		HM		Evento adverso		HW	
				N	%	N	%		N	%	N	%
Sabashnikov et al (34)/2014 Alemania Reino Unido	Series comparadas retrospectivas N: 51 HeartWare® (HW) y 70 HeartMate® (HM) Seguimiento: tiempo en asistencia ventricular Vía implante DAVI: esternotomía media sin bomba excepto en 4 pacientes (toracotomía anterior izquierda con bypass cardiopulmonar) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo Medidas de resultado: Éxito: - Supervivencia - Estancia hospitalaria y UCI Seguridad: - Efectos adversos graves	Hombres: 84,3% HW y 82,9% HM Edad media (años): 49,3 (44,2-57,3) HW y 43,4 (28,7-52,7) HM, p<0,01 Miocardiopatía: - Dilatada: 76,5% HW y 88,6% HM - Isquémica: 17,6% HW y 8,6% HM Gravedad IC: - Escala NYHA: no registrado - Escala INTERMACS: no registrado DAV previo: 19,6% HW y 18,6% HM Tiempo de bypass cardiopulmonar (mediana) (minutos): 73,5 [IQR 50,6-100,5] HW y 90,5 [IQR 63,5-98,9] HM Criterios inclusión: pacientes con IC avanzada refractaria que requiere la implante de un DAVI Criterios exclusión: no recogido	*p: 0,020									
			No hay diferencias significativas en la supervivencia (curva de Kaplan-Meier) a largo plazo entre ambos grupos. Los datos de pacientes remitidos a trasplante cardíaco y extracción del dispositivo por recuperación miocárdica									
			Estancia hospitalaria (mediana): 32 [IQR 27-57] y 54 [IQR 30-79], p: 0,020 Estancia en UCI (mediana): 11,2 [IQR 4-14,25] HW y 18,7 [5-19,25] HM									
El grupo HW incluye los pacientes de Popov y cols (31)			Tasa transfusiones (unidades) (mediana)* 8 [IQR 2-18] 15 [IQR 6-24]									
			Fallo cardíaco derecho requiere DAVD 11 21,6 20 28,6									
			Fallo renal requiere diálisis 15 29,4 18 25,7									
			Fallo respiratorio requiere traqueotomía 12 23,5 13 18,6									
			Sepsis 6 11,7 7 10									
			Infección drive-line* 6 11,8 27 38,6									
			Extracción dispositivo por fallo 5 9,8 6 8,6									
			Ictus (durante soporte) 9 18 13 18,6									
			*p<0,05									
			Todos los eventos adversos fueron evaluados tras la intervención excepto el ictus que se cuantificó a largo plazo									

Autor/Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados																			
			Efectividad			Seguridad																
Dell'Aquila et al. (35)/2014 Alemania Dispositivo: HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD) vs. DAV flujo continuo previos (InCor, VentrAssist, DeBakey) y DAV pulsátiles (Thoratec, ExCor, HeartMate® I, NovacorWorlHeart) El grupo HW incluye los pacientes de Dell'Aquila y cols (30)	Series comparadas retrospectivas N: 287 (52 HeartWare® (HW), 76 DAV flujo continuo previos y 159 DAV pulsátiles) Seguimiento: 6,87±5,51 meses Vía implante DAVI: esternotomía media Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo (14 pacientes recibieron bi-DAV y 2 implante biventricular de HeartWare®) Medidas de resultado: Supervivencia	Hombres: 81% (79% HW, 86,8% DAV continuo y 79,9% DAV pulsátil) Edad (media±DE): 47±12,9 años Miocardiopatía: Dilatada: 51,9% HW, 44,7% DAV continuo y 38% DAV pulsátil (p: 0,03 en subgrupo INTERMACS 1-2) Isquémica: 40% HW, 54% DAV continuo y 48% DAV pulsátil Fallo postcardiotomía: 13% HW, 12% DAV continuo y 22% DAV pulsátil Gravedad IC: Escala NYHA: clase IV en todos los pacientes Escala INTERMACS: 158 pacientes nivel 1-2 (16 HW, 35 DAV continuo y 107 DAV pulsátil) y 129 nivel 3-4-5 (36 HW, 41 DAV continuo y 52 DAV pulsátil) Criterios inclusión: pacientes ≥18 años con IC avanzada Criterios exclusión: no recogido	<table><tr><th>Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier (%)*</th><th>HW</th><th>DAV continuo</th><th>DAV pulsátil</th></tr><tr><td>1 mes</td><td>82,0</td><td>84,0</td><td>71,6</td></tr><tr><td>12 meses</td><td>70,4</td><td>48,2</td><td>46,1</td></tr><tr><td>24 meses</td><td>70,4</td><td>33,7</td><td>33,8</td></tr></table> * p: 0,013 En el análisis estratificado por el nivel INTERMACS, los pacientes tratados con HW presentaron una supervivencia similar vs. tratados con otro DAV (p: 0,47) en el subgrupo con INTERMACS 1-2. En pacientes con INTERMACS 3-4-5, se observó una mayor supervivencia en HW vs. otros DAV (p: 0,005). Supervivencia 24 meses (INTERMACS 3-4-5): 88,8% HW, 34,2% DAV continuo y 45,6% DAV pulsátil Las dos principales causas de fallecimiento fueron el fallo multiorgánico y las complicaciones neurológicas. Solo se encontraron diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con INTERMACS 3-4-5, donde se registró una menor proporción de eventos neurológicos en pacientes tratados con HW (p: 0,04).	Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier (%)*	HW	DAV continuo	DAV pulsátil	1 mes	82,0	84,0	71,6	12 meses	70,4	48,2	46,1	24 meses	70,4	33,7	33,8	No se recogieron datos sobre eventos adversos asociados a los DAV.		
Supervivencia-método actuarial Kaplan-Meier (%)*	HW	DAV continuo	DAV pulsátil																			
1 mes	82,0	84,0	71,6																			
12 meses	70,4	48,2	46,1																			
24 meses	70,4	33,7	33,8																			

Autor/Año/ País	Características del estudio	Características pacientes	Resultados	
			Efectividad	Seguridad
Sabashnikov et al (36)/2014 Reino Unido Dispositivo: HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD)	Series comparadas retrospectivas N: 139 (72 HMII y 67 HW) Seguimiento: tiempo en asistencia ventricular Vía implante DAVI: esternotomía media excepto en 4 pacientes donde se empleó toracotomía anterior izquierda. La vía de acceso (driveline) se colocó mediante una técnica quirúrgica convencional o técnica de doble túnel (n: 26) Indicación DAVI: puente al trasplante (PT) Estrategia: soporte izquierdo. Medidas de resultado: Éxito: • Supervivencia hasta trasplante • Recuperación miocárdica • Permanencia asistencia mecánica • Estancia en UCI y hospitalaria Seguridad: • Eventos adversos graves	Hombres: 83% Edad media±DE: 44,0±13,7 años Miocardiopatía: • Idiopática: 83% • Isquémica: 11% Gravedad IC: • Escala NYHA: no registrado • Escala INTERMACS: 20% nivel 1, 40% nivel 2, 20% nivel 3 y 10% ≥ nivel 4 Tiempo de bypass cardiopulmonar (mediana (minutos): 82±41 Soporte previo DAVI: balón intraaórtico (25%), ECMO (18%), soporte biventricular (9%), izquierdo (9%) o derecho (1%) Criterios inclusión: pacientes con IC avanzada Criterios exclusión: no registrado	Los principales resultados sobre efectividad no se encuentran estratificados por tipo de dispositivo empleado Se realizó un emparejamiento por puntaje de propensión (<i>propensity score matching</i>), en el cual se seleccionaron 50 pacientes que fueron similares en cuanto a características demográficas, hemodinámicas y clínicas No se encontraron diferencias significativas en características de la intervención como la tasa de implante de DAVI sin bomba, empleo de técnica convencional o doble túnel en el acceso y tiempo en bomba No se encontraron diferencias en la supervivencia, extracción DAVI por recuperación miocárdica o fallo, permanencia asistencia mecánica, trasplante y éxitus La estancia en UCI y la hospitalaria fue similar en ambos subgrupos	Los principales resultados sobre seguridad no se encuentran estratificados por tipo de dispositivo empleado No se encontraron diferencias en la incidencia de estereotomía por hemorragia o hematoma en pecho. Los pacientes tratados con HMII precisaron más unidades de plasma fresco congelado y células sanguíneas (p: 0,020 y p: 0,094 respectivamente) No se encontraron diferencias en la necesidad de MCS >7 días (inotrópicos, implante de DAVD, ECMO) No se encontraron diferencias en tasa de fallo renal, respiratorio (p: 0,67) o ictus No se encontraron diferencias en la ocurrencia de sepsis e infección bronco-pulmonar. Los pacientes tratados con HMII presentaron mayor frecuencia de infección del acceso percutáneo (40 vs. 8%, p: 0,022), aunque la incidencia de cirugía por esta causa fue similar.

Autor/Año/ País	Caracterí del estudio	Características pacientes	Resultados																																																																																			
			Efectividad		Seguridad																																																																																	
Lalonde et al (37)/2013 Canada	Series comparadas retrospectivas N: 46 (33 HMII y 13 HW) Seguimiento: tiempo en asistencia ventricular Vía implante DAVI: esternotomía media Tiempo de bypass cardiopulmonar (mediana (minutos): 81±28 HW y 80±26 HMII Indicación DAVI: puente al trasplante (PT)(n: 35), puente a candidato (n: 9) y terapia de destino (TD)(n: 2) Estrategia: no registrado Procedimientos concomitantes (n): 8 HMII y 4 en HW Medidas de resultado: Éxito: - Supervivencia Seguridad: - Eventos adversos graves	Hombres: 23% HW y 76% HMII; p: 0,001 Edad media±DE: 53±14 HW y 49±12 HMII años Miocardiopatía: Idiopática: 40% HW y 45% HMII Isquémica: 23% HW y 26% HMII Postquimioterapia: 14% HW y HMII Otras: 23% HW y 15% HMII Gravedad IC: - Escala NYHA: no registrado - Escala INTERMACS: Nivel 1: 0% HW y 6% HMII Nivel 2: 8% HW y 3% HMII Nivel 3: 59% HW y 58% HMII, Nivel 4: 33% HW y HMII Criterios inclusión: pacientes con IC avanzada Criterios exclusión: no registrado	<table><tr><th colspan="2">Supervivencia-Método actuarial Kaplan-Meier (%)*</th><th>HW</th><th>HMII</th></tr><tr><td colspan="2">6 meses</td><td>75</td><td>88</td></tr><tr><td colspan="2">12 meses</td><td>75</td><td>82</td></tr><tr><td colspan="4">*Los datos de pacientes que recibieron trasplante cardíaco fueron censurados</td></tr></table>		Supervivencia-Método actuarial Kaplan-Meier (%)*		HW	HMII	6 meses		75	88	12 meses		75	82	*Los datos de pacientes que recibieron trasplante cardíaco fueron censurados				<table><tr><th rowspan="2">Evento adverso</th><th colspan="2">HW</th><th colspan="2">HMII</th></tr><tr><th>N</th><th>%</th><th>N</th><th>%</th></tr><tr><td>Hemorragia perioperatoria</td><td>3</td><td>23</td><td>13</td><td>29</td></tr><tr><td>Hemorragia GI*</td><td>4</td><td>31</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Infección drive-line</td><td>3</td><td>23</td><td>8</td><td>24</td></tr><tr><td>Arritmia ventricular</td><td>12</td><td>92,3</td><td>7</td><td>21,2</td></tr><tr><td>Fallo cardíaco derecho</td><td>7</td><td>53,8</td><td>13</td><td>39,4</td></tr><tr><td>Fallo hepático</td><td>6</td><td>46</td><td>6</td><td>18,2</td></tr><tr><td>Fallo renal</td><td></td><td>3</td><td></td><td>7</td></tr><tr><td>Fallo del DAV</td><td>2</td><td>15</td><td>2</td><td>6</td></tr><tr><td>Extracción DAV por fallo</td><td>1</td><td>8</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>Éxitus 30 días</td><td>1</td><td>8</td><td>4</td><td>12</td></tr><tr><td>Ictus a 1 año*</td><td>----</td><td>44</td><td>---</td><td>10</td></tr></table>		Evento adverso	HW		HMII		N	%	N	%	Hemorragia perioperatoria	3	23	13	29	Hemorragia GI*	4	31	0	0	Infección drive-line	3	23	8	24	Arritmia ventricular	12	92,3	7	21,2	Fallo cardíaco derecho	7	53,8	13	39,4	Fallo hepático	6	46	6	18,2	Fallo renal		3		7	Fallo del DAV	2	15	2	6	Extracción DAV por fallo	1	8	1	3	Éxitus 30 días	1	8	4	12	Ictus a 1 año*	----	44	---	10
			Supervivencia-Método actuarial Kaplan-Meier (%)*		HW	HMII																																																																																
			6 meses		75	88																																																																																
			12 meses		75	82																																																																																
			*Los datos de pacientes que recibieron trasplante cardíaco fueron censurados																																																																																			
			Evento adverso	HW		HMII																																																																																
N	%	N		%																																																																																		
Hemorragia perioperatoria	3	23	13	29																																																																																		
Hemorragia GI*	4	31	0	0																																																																																		
Infección drive-line	3	23	8	24																																																																																		
Arritmia ventricular	12	92,3	7	21,2																																																																																		
Fallo cardíaco derecho	7	53,8	13	39,4																																																																																		
Fallo hepático	6	46	6	18,2																																																																																		
Fallo renal		3		7																																																																																		
Fallo del DAV	2	15	2	6																																																																																		
Extracción DAV por fallo	1	8	1	3																																																																																		
Éxitus 30 días	1	8	4	12																																																																																		
Ictus a 1 año*	----	44	---	10																																																																																		
		*p: 0,04		*p<0,05																																																																																		
		Duración de asistencia mecánica: 9±7 meses en grupo HW y 8±8 meses en grupo HM		Todos eventos fueron registrados tras la intervención (estancia en UCI) excepto la tasa de infecciones, fallo del dispositivo, tasa de hemorragia gastrointestinal, ictus y mortalidad que también fue evaluado tras el alta hospitalaria (durante soporte mecánico circulatorio).																																																																																		
		Estancia hospitalaria (mediana [IQR]) (días): 36 [IQR 64] HW y 24 [IQR 18] HMII																																																																																				
		Estancia en UCI (mediana [IQR])(días): 8 [IQR 18] HW y 10 [IQR 13]																																																																																				

Anexo D: Niveles de calidad de los estudios (“The Oxford 2011 Levels of Evidence”)

Pregunta	Nivel 1*	Nivel 2*	Nivel 3*	Nivel 4*	Nivel 5*
¿Cómo de común es el problema?	Encuestas actuales y locales con muestras aleatorias (o censos)	RS de encuestas que coincidan con las circunstancias locales	Muestra local no aleatoria	Serie de casos	NA
¿Es preciso el test diagnóstico o de monitorización? (Diagnóstico)	RS de estudios transversales con estandar de referencia aplicado de forma consistente y cegamiento	Estudios individuales transversales con estandar de referencia aplicado de forma consistente y cegamiento	Estudios no consecutivos o estudios sin estandar de referencia aplicado de forma consistente	Estudio caso-control o estandar de referencia pobre o no independiente	Opinión de expertos o mecanismos de consenso
¿Qué pasaría si no se añade un determinado tratamiento? (Pronóstico)	RS de estudios de cohorte desde el inicio	Estudios de cohorte desde el inicio	Estudio de cohorte o brazo control de un ECA	Estudios casos-control o series de casos o estudios de cohorte de pobre calidad pronóstica	NA
¿Ayuda esta intervención? (Beneficio del tratamiento)	RS de ECA o de ensayos de n=1	ECA o estudios observacionales de efecto importante	Estudio de cohorte controlado	Estudios casos-control, series de casos o estudios retrospectivos controlados	Opinión de expertos o mecanismos de consenso
¿Cuales son los efectos adversos más comunes? (Efectos adversos del tratamiento)	RS de ECA, RS de estudios de casos y controles anidados, ensayos de n=1 (sobre el paciente que se plantea la pregunta) o estudios observacionales de efecto importante	ECA individual o, excepcionalmente, estudios observacionales de efecto importante	Estudio de cohorte controlado (post-comercialización) con un tamaño muestral suficiente para descartar un efecto adverso común (para evaluar daños a largo plazo e necesario un seguimiento suficiente)	Estudios casos-control, series de casos o estudios retrospectivos controlados	Opinión de expertos o mecanismos de consenso
¿Cuales son los efectos adversos raros? (Efectos adversos del tratamiento)	RS de ECA o de ensayos de n=1	ECA o, excepcionalmente, estudios observacionales de efecto importante			
¿Es útil este test de detección temprana? (Cribado)	RS de ECA	ECA	Estudios de cohortes controlados	Estudios casos-control, series de casos o estudios retrospectivos controlados	Opinión de expertos o mecanismos de consenso

Fuente: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence Working Group. “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible en <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

* El nivel de evidencia podrá bajarse en base a la calidad del estudio, imprecisión, carácter indirecto de la evidencia, inconsistencia entre estudios o porque el tamaño absoluto del efecto es muy pequeño; el nivel de evidencia podrá aumentarse si hay un tamaño del efecto grande o muy grande.

Anexo E: Escala de valoración de la calidad de la evidencia

Estudio (autor/año):		Respuesta
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	
Población a estudio	2. ¿Se describen las características de los participantes?	
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	
Intervención y co-intervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	
	8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	
Número total de respuestas "si" (+= si, -=no)		

Anexo F: Estudios excluidos

Estudio	Motivo exclusión
Revisiones sistemáticas	
Sutcliffe P, Connock M, Pulikottil-Jacob R, Kandala NB, Suri G, Gurung T, Grove A, Shyangdan D, Briscoe S, Maheswaran H, Clarke A. 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 Nov; 17(53):1-499, v-vi.	Valora la efectividad y el coste-efectividad de DAV de 2ª y 3ª generación.
Molina-Linde JM, Carlos-Gil AM, Isabel-Gómez R, Beltrán-Calvo C. Eficacia y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2013.	Determina la eficacia y seguridad de los DAV HeartMate® II, HeartWare®, Duraheart y CentriMag. Se emplearon criterios de selección de estudios diferentes a los fijados en la presente revisión.
Sas G, Boothroyd LJ, Guertin JR, Lambert LJ, Morin JE, Chakor H, Bogaty P. Évaluation des donne'es probantes sur les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche HeartMate II et HeartWare pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique terminale. [Evaluation of the evidence on the HeartMate II and HeartWare ventricular assist devices for the treatment of chronic end-stage heart failure] Montreal: L'Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS). Volume 8(15). 2012	Analiza la seguridad, efectividad y aspectos económicos de los DAV HeartMate® II y HeartWare® como puente al trasplante y como terapia de destino.
Estudios observacionales	
G. Singh, M. Albeldawi, S. S. Kalra, P. P. Mehta, R. Lopez and J. J. Vargo. Features of patients with gastrointestinal bleeding after implantation of ventricular assist devices. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015; 13: 107-114	Resultados agrupados de diferentes dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo.
Milano C, Pagani FD, Slaughter MS, Pham DT, Hathaway DR, Jacoski MV, Najarian KB, Aaronson KD; ADVANCE Investigators. Clinical outcomes after implantation of a centrifugal flow left ventricular assist device and concurrent cardiac valve procedures. Circulation. 2014; 130 (11 Suppl 1):S3-11.	Se valora conjuntamente el implante de un DAVI y cirugía valvular.
Bashir J, Legare JF, Freed DH, Cheung A, Rao V, Toma M. Multicentre Canadian experience with the HeartWare ventricular assist device: concerns about adverse neurological outcomes. Can J Cardiol. 2014; 30 (12): 1662-7.	Resultados agrupados de diferentes DAVI de flujo continuo HeartMate® II y HeartWare®.
Özalp F, Bhagra S, Bhagra C, Butt T, Ramesh B, Robinson-Smith N, Wrightson N, Parry G, Griselli M, Hasan A, Schueler S, MacGowan GA. Four-year outcomes with third-generation centrifugal left ventricular assist devices in an era of restricted transplantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 46 (3): e35-40.	Resultados agrupados de diferentes de los DAV HeartWare® y VentrAssist.

Estudio	Motivo exclusión
Patil NP, Sabashnikov A, Mohite PN, García D, Weymann A, Zych B, Bowles CT, Hards R, Hedger M, Popov AF, De Robertis F, Moza A, Bahrami T, Amrani M, Rahman-Haley S, Banner NR, Simon AR. De novo aortic regurgitation after continuous-flow left ventricular assist device implantation. Ann Thorac Surg. 2014; 98 (3): 850-7.	Resultados agrupados de diferentes DAVI de flujo continuo HeartMate® II y HeartWare®.
Riebandt J, Haberl T, Mahr S, Laufer G, Rajek A, Steinlechner B, Schima H, Zimpfer D. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS Level I patients receiving a permanent ventricular assist device. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46 (3): 486-92;	Resultados agrupados de diferentes DAVI de flujo continuo HeartMate® II HeartWare®.
Estudios observacionales	
Sabashnikov A, Mohite PN, Zych B, García D, Popov AF, Weymann A, Patil NP, Hards R, Capoccia M, Wahlers T, De Robertis F, Bahrami T, Amrani M, Banner NR, Simon AR. Outcomes and predictors of early mortality after continuous-flow left ventricular assist device implantation as a bridge to transplantation. ASAIO J. 2014; 60 (2): 162-9.	Resultados agrupados de diferentes DAVI de flujo continuo HeartMate® y HeartWare®.
Schechter MA, Daneshmand MA, Patel CB, Blue LJ, Rogers JG, Milano CA. Outcomes after implantable left ventricular assist device replacement procedures. ASAIO J. 2014; 60 (1): 44-8.	Se valoran los resultados clínicos tras el recambio del DAVI HeartMate®. Solo en un caso se recambió el DAVI HeartWare® por HeartMate® II.
Pecha S, Wilke I, Bernhardt A, Hakmi S, Yildirim Y, Steven D, Reichenspurner H, Willems S, Deuse T, Aydin A. Clinical experience of combined HeartWare ventricular assist device and implantable cardioverter defibrillator therapy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014; 25 (10): 1109-14	Se valora conjuntamente el implante de un DAVI en pacientes con un desfibrilador cardioversor implantable (DCI) o los que éste se implanta tras el DAVI.
Haglund NA, Davis ME, Tricarico NM, Ahmad RM, DiSalvo TG, Keebler ME, Schlendorf KH, Wigger MA, Stulak JM, Maltais S. Perioperative blood product use: a comparison between HeartWare and HeartMate II devices. Ann Thorac Surg. 2014 Sep; 98 (3): 842-9.	No se recogen variables clínicas de seguridad o efectividad del HeartWare.
Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Haverich A, Strueber M. Implantation of rotary blood pumps into 115 patients: a single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Jun; 43(6):1233-6.	Resultados agrupados de IRA en pacientes con HeartMate® II y HeartWare®.
Stulak JM, Cowger J, Haft JW, Romano MA, Aaronson KD, Pagani FD. Device exchange after primary left ventricular assist device implantation: indications and outcomes. Ann Thorac Surg. 2013; 95 (4): 1262-8	Resultados clínicos agrupados tras el recambio de diferentes DAV (HeartMate® XVE/II/VE/IP 1000, HeartWare®, CentriMag RVAD, Thoratec, Novacor, DuraHeart, DeBakey, bombas pulsátiles y bombas de flujo continuo).

Estudio	Motivo exclusión
Ozturk P, Engin AY, Nalbantgil S, Oguz E, Ayik F, Engin C, Yagdi T, Erkul S, Balcioglu O, Ozbaran M. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow blood pumps on reducing pulmonary artery pressure in patients with fixed pulmonary hypertension. <i>Artif Organs</i> . 2013; 37(9):763-7.	No se recogen variables clínicas de seguridad o efectividad del HeartWare®.
Balcioglu O, Engin C, Yagdi T, Nalbantgil S, Baysal B, Erkul S, Engin Y, Kutlayey I, Ozbaran M. Effect of aortic valve movements on gastrointestinal bleeding that occurred in continuous flow left ventricular assist device patients. <i>Transplant Proc</i> . 2013; 45 (3): 1020-1.	Se describen factores de riesgo para la hemorragia GI.
Kutty RS, Parameshwar J, Lewis C, Catarino PA, Sudarshan CD, Jenkins DP, et al. Use of centrifugal left ventricular assist device as a bridge to candidacy in severe heart failure with secondary pulmonary hypertension. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2013; 43 (6): 1237-42.	Tamaño muestral inferior al fijado (n: 8).
Islam S, Cevik C, Madonna R, Frandah W, Islam E, Islam S, Nugent K. Left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding: a narrative review of case reports and case series. <i>Clin Cardiol</i> . 2013; 36 (4): 190-200.	No incluye pacientes tratados con HeartWare®.
Pieri M, Agracheva N, Fumagalli L, Greco T, De Bonis M, Calabrese MC, Rossodivita A, Zangrillo A, Pappalardo F. Infections occurring in adult patients receiving mechanical circulatory support: the two-year experience of an Italian National Referral Tertiary Care Center. <i>Med Intensiva</i> . 2013; 37(7): 468-75.	Resultados agrupados de infecciones en pacientes con diferentes DAV y ECMO.
Estudios observacionales	
Borgi J, Tsiouris A, Hodari A, Cogan CM, Paone G, Morgan JA. Significance of postoperative acute renal failure after continuous-flow left ventricular assist device implantation. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2013; 95 (1): 163-9.	Resultados agrupados de IRA en pacientes con HeartMate® II y HeartWare®.
Loforte A, Stepanenko A, Potapov EV, Musumeci F, Dranishnikov N, Schweiger M, Montalto A, Pasic M, Weng Y, Dandel M, Siniawski H, Kukucka M, Krabatsch T, Hetzer R. Temporary right ventricular mechanical support in high-risk left ventricular assist device recipients versus permanent biventricular or total artificial heart support. <i>Artif Organs</i> . 2013; 37(6):523-30.	Resultados agrupados de diferentes dispositivos de asistencia ventricular de flujo continuo en comparación con dispositivos de asistencia biventricular o corazón artificial.
Potapov E, Schweiger M, Vierecke J, Dandel M, Stepanenko A, Kukucka M, Jurmann B, Hetzer R, Krabatsch T. Discontinuation of HeartWare RVAD support without device removal in chronic BIVAD patients. <i>ASAIO J</i> . 2012; 58 (1): 15-8.	No se evalúa la seguridad/ efectividad del DAV HeartWare® como soporte ventricular izquierdo.

Estudio	Motivo exclusión
Birks EJ, George RS, Firouzi A, Wright G, Bahrami T, Yacoub MH, Khaghani A. Long-term outcomes of patients bridged to recovery versus patients bridged to transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Jul;144(1):190-6.	Se compara pacientes con indicación de DAV como puente a la recuperación y como puente al trasplante. En cada grupo se emplearon diferentes tipos de dispositivos (HeartMate® I y II, Jarvik 2000, HeartWare®, Levitronix, DAV paracorporal derecho Thoratec, DAVI paracorporal, DAV paracorporal biventricular.
Ozturk C, Ayik F, Oguz E, Ozturk P, Karapolat H, Balcioglu O, Yagdi T, Engin C, Ozbaran M. Evaluation of changes in quality of life among Turkish patients undergoing ventricular assist device implantation. Transplant Proc. 2012 Jul-Aug;44(6):1735-7.	Resultados de calidad de vida agrupados del DAVI HeartWare® y la bomba pulsátil Berlin Heart Excor.
Yagdi T, Oguz E, Engin C, Engin Y, Nalbantgil S, Zoghi M, Ozbaran M. Changing face of heart failure surgery. Transplant Proc. 2012 Jul Aug; 44 (6): 1729-31.	Resultados agrupados del DAVI HeartWare® y la bomba pulsátil The Berlin Heart Excor e Incor.
Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, McGee EC, Cotts WG, Acker MA, Jessup ML, Gregoric ID, Loyalka P, Frazier OH, Jeevanandam V, Anderson AS, Kormos RL, Teuteberg JJ, Levy WC, Naftel DC, Bittman RM, Pagani FD, Hathaway DR, Boyce SW; HeartWare Ventricular Assist Device (HVAD) Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. Circulation. 2012; 125 (25):3191-200.	Pacientes incluidos en el estudio de Slaughter y cols (29).
Soleimani B, Haouzi A, Manoskey A, Stephenson ER, El-Banayosy A, Pae WE. Development of aortic insufficiency in patients supported with continuous flow left ventricular assist devices. ASAIO J. 2012; 58 (4):326-9.	Resultados agrupados de insuficiencia aórtica en pacientes tratados con HeartMate® II y HeartWare®.
Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Schweiger M, Kukucka M, Huebler M, Hennig E, Hetzer R. Biventricular circulatory support with two miniaturized implantable assist devices. Circulation. 2011; 124 (11 Suppl): S179-86.	No se evalúa la seguridad/ efectividad del DAV HeartWare® como soporte ventricular izquierdo.
Wieselthaler GM, O Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Strueber M; HVAD Clinical Investigators. Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multi-institutional trial. J Heart Lung Transplant. 2010; 29 (11): 1218-25.	Pacientes incluidos en el estudio de Strueber y cols (29).
Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, Zuckermann AO, Wieselthaler GM. Age and outcome after continuous-flow left ventricular assist device implantation as bridge to transplantation. J Heart Lung Transplant. 2009; 28 (4): 367-72.	Se comparan resultados clínicos de pacientes <60 años vs. ≥60 años, aunque se emplean diferentes tipos de DAVI de flujo continuo en cada grupo.

Estudio	Motivo exclusión
Estudios observacionales	
Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, Grimm M, Wolner E, Wieselthaler GM. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. Ann Thorac Surg. 2009;87(4):1072-8	Se comparan resultados clínicos de pacientes con función renal normal (TFG>60) vs. disfunción renal (TFG<60), aunque se emplean diferentes tipos de DAVI de flujo continuo en cada grupo (DeBakey, HeartWare® y DuraHeart).
Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Dunkler D, Schima H, Rajek A, Grimm M, Wolner E, Wieselthaler GM. Renal function after implantation of continuous versus pulsatile flow left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2008; 27 (5): 469-73.	Se comparan distintos tipos de DAV continuo (MicroMed De-Bakey, HeartWare, y Terumo DuraHeart) y flujo continuo (Novacor).

Anexo G: Valoración de calidad de evidencia de los estudios incluidos

	Strueber 2014	John 2014	Nejjar 2014	Wu 2013	Slaughter 2013	Dell'Aquila 2013	Ozbaran 2012	Popov 2012	Strueber 2011	Topkara 2014	Sabashnikov 2014	Dell'Aquila 2014	Sabashnikov 2014 (n:139)	Lalonde 2014
1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2. ¿Se describen las características de los participantes?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO
4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Parcialmente	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	Parcialmente	NO	NO	NO	Parcialmente
5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	No claro	SI	SI	NO	SI	NO	NO	No claro	SI	NO	NO	No claro	NO	NO
7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	SI	Parcialmente	Parcialmente	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	Parcialmente	SI	SI
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO
9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	Parcialmente	Parcialmente	SI	Parcialmente	SI

