

## Artículo original

## Coste-efectividad del desfibrilador automático implantable para la prevención primaria de la muerte súbita cardiaca



Aida Ribera<sup>a,b,\*</sup>, Emmanuel Giménez<sup>c</sup>, Gerard Oristrell<sup>d,e</sup>, Dimelza Osorio<sup>b,f</sup>, Josep Ramón Marsal<sup>a,b</sup>, Lidia García-Pérez<sup>g,h,i</sup>, Mónica Ballesteros<sup>b,f</sup>, Eduard Ródenas<sup>d</sup>, Yassin Belahnech<sup>d</sup>, Roxana Escalona<sup>d</sup>, Núria Rivas<sup>d</sup>, Ivo Roca-Luque<sup>j</sup>, Ignacio Ferreira-González<sup>a,b,d</sup> y Mireia Espallargues<sup>c,i</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Epidemiología Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

<sup>c</sup> Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>e</sup> Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>f</sup> Unidad de Calidad-Mejora de la Práctica Clínica, Dirección de Procesos y Calidad, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Tenerife, España

<sup>h</sup> Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), España

<sup>i</sup> Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Madrid, España

<sup>j</sup> Unidad de Arritmias, Institut Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 27 de noviembre de 2020

Aceptado el 23 de febrero de 2021

On-line el 20 de abril de 2021

## Palabras clave:

Desfibrilador automático implantable

Coste-efectividad

Prevención primaria

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El desfibrilador automático implantable (DAI) es una alternativa coste-efectiva para la prevención secundaria de la muerte súbita cardiaca, pero sigue habiendo dudas sobre su eficiencia en prevención primaria, sobre todo en pacientes con cardiopatía no isquémica.

**Métodos:** Análisis de coste-utilidad del DAI más tratamiento médico convencional frente a tratamiento médico convencional para la prevención primaria de arritmias cardíacas desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Se simuló el curso de la enfermedad mediante modelos de Markov en pacientes con y sin cardiopatía isquémica. Los parámetros del modelo se basaron en los resultados obtenidos mediante metanálisis de los ensayos clínicos publicados entre 1996 y 2018 en los que se comparaba el DAI con el tratamiento médico convencional, los resultados de seguridad del ensayo DANISH y el análisis de la práctica clínica habitual en un hospital terciario.

**Resultados:** Se estimó un beneficio del DAI sobre la muerte por cualquier causa con HR = 0,70 (IC95%, 0,58-0,85) en cardiopatía isquémica y HR = 0,79 (IC95%, 0,66-0,96) en no isquémica. La razón de coste-efectividad incremental estimada mediante análisis probabilístico fue de 19.171 euros/año de vida ajustado por calidad (AVAC) en pacientes con cardiopatía isquémica, 31.084 euros/AVAC en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y 23.230 euros/AVAC en los menores de 68 años.

**Conclusiones:** La eficiencia del DAI monocameral ha mejorado en la última década y este resulta coste-efectivo para los pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen isquémico o no isquémico menores de 68 años considerando una disposición a pagar 25.000 euros/AVAC. En pacientes no isquémicos mayores, la razón de coste-efectividad incremental estimada se sitúa alrededor de los 30.000 euros/AVAC.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death

## ABSTRACT

**Introduction and objective:** Implantable cardioverter-defibrillators (ICD) are a cost-effective alternative for secondary prevention of sudden cardiac death, but their efficiency in primary prevention, especially among patients with nonischemic heart disease, is still uncertain.

**Methods:** We performed a cost-effectiveness analysis of ICD plus conventional medical treatment (CMT) vs CMT for primary prevention of cardiac arrhythmias from the perspective of the national health service. We simulated the course of the disease by using Markov models in patients with ischemic and nonischemic heart disease. The parameters of the model were based on the results obtained from a

## Keywords:

Implantable cardioverter defibrillator

Cost-effectiveness

Primary prevention

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.015>

\* Autor para correspondencia: Unidad de Epidemiología Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.

Correo electrónico: [aida.ribera@vhir.org](mailto:aida.ribera@vhir.org) (A. Ribera).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.02.015>

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

meta-analysis of clinical trials published between 1996 and 2018 comparing ICD plus CMT vs CMT, the safety results of the DANISH trial, and analysis of real-world clinical practice in a tertiary hospital.

**Results:** We estimated that ICD reduced the likelihood of all-cause death in patients with ischemic heart disease (HR, 0.70; 95%CI, 0.58–0.85) and in those with nonischemic heart disease (HR, 0.79; 95%CI, 0.66–0.96). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) estimated with probabilistic analysis was €19 171/quality adjusted life year (QALY) in patients with ischemic heart disease and €31 084/QALY in those with nonischemic dilated myocardopathy overall and €23 230/QALY in patients younger than 68 years.

**Conclusions:** The efficiency of single-lead ICD systems has improved in the last decade, and these devices are cost-effective in patients with ischemic and nonischemic left ventricular dysfunction younger than 68 years, assuming willingness to pay as €25 000/QALY. For older nonischemic patients, the ICER was around €30 000/QALY.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

AVAC: año de vida ajustado por calidad  
DAI: desfibrilador automático implantable  
FE: fracción de eyección  
RCEI: razón de coste-efectividad incremental  
SNS: Sistema Nacional de Salud  
TMC: tratamiento médico convencional

## INTRODUCCIÓN

El desfibrilador automático implantable (DAI) es efectivo para el tratamiento de arritmias ventriculares potencialmente mortales<sup>1</sup>. Más de una década después de la publicación de los primeros ensayos clínicos fundamentales<sup>2,3</sup>, la eficacia del DAI para prevención primaria de la muerte súbita cardiaca ha sido motivo de controversias a raíz de la publicación del último ensayo clínico realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen no isquémico<sup>4</sup>. Dicha controversia dio lugar a la publicación de numerosas revisiones sistemáticas y metanálisis, con la conclusión de que, comparado con el tratamiento farmacológico convencional (TMC), el DAI en prevención primaria mejora la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico<sup>5,6</sup> o no isquémico<sup>6–17</sup> y fracción de eyección (FE)  $\leq$  35%.

Según el registro oficial publicado en *Revista Española de Cardiología*<sup>18</sup>, el uso profiláctico de DAI representó el 62% de todas las indicaciones, con gran variabilidad entre centros, y es la indicación que más crece para los pacientes con miocardiopatía dilatada, el 63,5% de las indicaciones frente al 49,9% en pacientes con cardiopatía isquémica.

La evaluación de tecnologías sanitarias es básica para la toma de decisiones y una asignación de recursos que garantice la calidad de la provisión de servicios y la sostenibilidad del sistema<sup>19</sup>. En un informe de evaluación de tecnologías realizado en nuestro medio en 2011<sup>20</sup>, se concluyó que los DAI eran una alternativa coste-efectiva para la prevención primaria en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico que cumplían los criterios del ensayo MADIT<sup>21</sup>. En cambio, la indicación de DAI en prevención primaria no resultó coste-efectiva según una disposición a pagar 30.000 euros/año de vida ajustado por calidad (AVAC) en pacientes con criterios del MADIT II<sup>2</sup> y miocardiopatía dilatada de origen no isquémico.

Hay evidencia<sup>22,23</sup> de que la tasa de mortalidad por causa arrítmica y la tasa de terapias apropiadas se han reducido en los últimos años y de que varían en función de la edad y la comorbilidad, por lo que muchos pacientes con DAI nunca recibirán un *shock* apropiado o morirán antes de causa no arrítmica<sup>24</sup>. Un hallazgo secundario<sup>25</sup> del estudio DANISH fue

que en los análisis de subgrupos preespecificados se observó un efecto positivo del DAI en cuanto a la disminución del riesgo de mortalidad de los pacientes con disfunción ventricular no isquémica a los que se implantaba el DAI a edades más jóvenes. Por todo ello, es fundamental la selección de los pacientes cuyo beneficio esperado del DAI sea mayor, la probabilidad de complicaciones sea menor y, por lo tanto, el uso de DAI sea eficiente, sobre todo en las indicaciones de prevención primaria.

El objetivo de este estudio es evaluar el coste-utilidad del DAI en prevención primaria para pacientes con TMC, actualizando la evaluación realizada en 2011 con nueva evidencia, y establecer en qué subgrupos de pacientes sería coste-efectivo en función del tipo de cardiopatía y la edad.

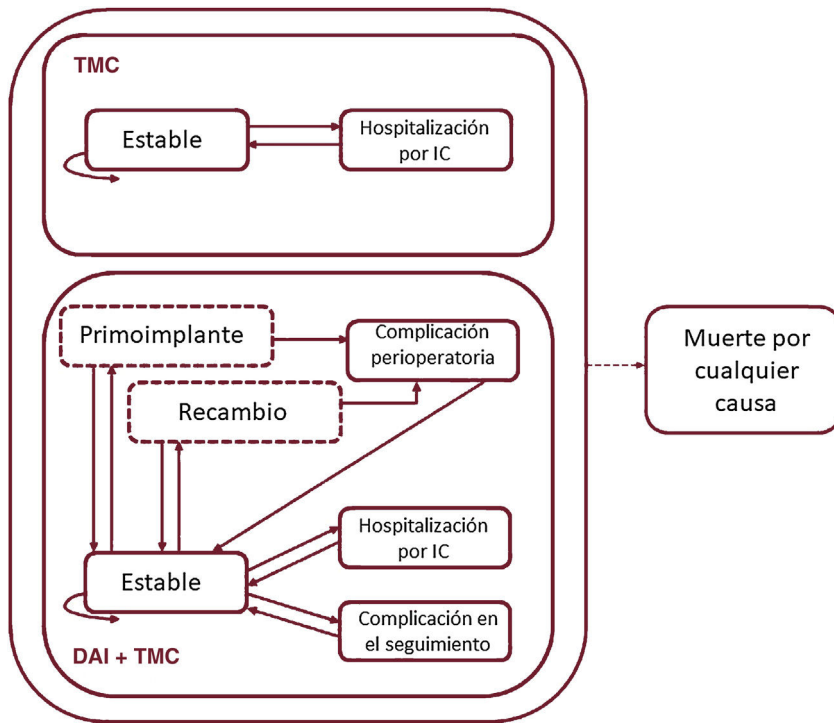
## MÉTODOS

Evaluación económica de coste-utilidad mediante análisis de decisiones basado en modelos de Markov.

### Modelo de decisión

Para estimar los costes y la supervivencia de los pacientes con TMC que reciben un DAI para prevención primaria y los que no, se utilizó un modelo de Markov. Se realizó una evaluación de coste-utilidad desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) y en un marco temporal que englobaba toda la vida del paciente, aplicando una tasa de descuento del 3% anual tanto en los costes como en los beneficios. Se evaluó el TMC frente al DAI con TMC para prevención primaria de pacientes con 3 perfiles distintos: a) disfunción ventricular de origen isquémico; b) disfunción ventricular no isquémica, y c) disfunción ventricular no isquémica en pacientes de 68 años o menos (subgrupo preespecificado del estudio DANISH en el que se observó beneficio del DAI).

Se adaptó el modelo utilizado en una evaluación previa<sup>26</sup> con el *software* TreeAge Pro (versión 2019 R2.0). Se simuló una cohorte hipotética de pacientes de 60 años con insuficiencia cardiaca en clase funcional II-III y FE < 35%, con o sin antecedentes de cardiopatía isquémica, que recibían un DAI monocameral (grupo TMC + DAI) para prevención primaria o no lo recibían (grupo TMC). La *figura 1* muestra los distintos estados por los que pueden transitar los pacientes en ciclos mensuales y las transiciones entre ellos. Todos los pacientes parten del estado «estable», y desde allí cada mes están en riesgo de morir por cualquier causa o de ingresar por insuficiencia cardiaca. Los pacientes en el grupo TMC + DAI, además, pueden sufrir una complicación relacionada con el dispositivo en cualquier momento o una complicación perioperatoria solamente en el primer mes o cuando haya un reemplazo de la batería (considerada a los 8 años del primoimplante).



**Figura 1.** Estructura del modelo de Markov. Los estados de salud se representan como recuadros con línea continua y los estados de transición, como recuadros en línea discontinua. Las flechas representan las transiciones entre estados. La flecha en línea discontinua significa que parte de todos los estados de salud. DAI: desfibrilador automático implantable; IC: insuficiencia cardiaca; TMC: tratamiento médico convencional.

**Mortalidad**

Las probabilidades de muerte en cada grupo y cada modelo se muestran en la **tabla 1**. Se obtuvieron a partir del resultado de una revisión sistemática y metanálisis sobre la eficacia del DAI en prevención primaria (metodología descrita en el material adicional I) actualizando la búsqueda realizada en un estudio previo<sup>20</sup> hasta el 30 de mayo de 2018. Como resultado del metanálisis, para la estimación de la probabilidad de muerte de los pacientes isquémicos, se utilizaron los datos de eficacia de los estudios MADIT<sup>21</sup>, MADIT II<sup>2</sup> y SCD-HeFT<sup>3</sup> y se excluyeron los estudios CABG-Patch<sup>26</sup>, DINAMIT<sup>27</sup> e IRIS<sup>28</sup>, puesto que se realizaron en el contexto de cirugía de revascularización coronaria o de un infarto de miocardio reciente. Para la estimación de la probabilidad de muerte de los pacientes con disfunción ventricular no isquémica, se utilizaron los datos de eficacia de los estudios CAT<sup>29</sup>, DEFINITE<sup>30</sup>, DANISH<sup>4</sup> y SCD-HeFT<sup>3</sup> (en la comparación con placebo, excluyendo el grupo de tratamiento con amiodarona), y se excluyeron el estudio AMIOVIRT<sup>31</sup>, que utilizó amiodarona como comparador, y el Pro-IC<sup>32</sup>, en pacientes en lista de espera para trasplante cardiaco. Se excluyó el estudio COMPANION por la imposibilidad de obtener los datos de eficacia en pacientes con y sin cardiopatía isquémica por separado.

Se estimaron las probabilidades a partir de las tasas acumuladas de todos los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en ambos grupos de tratamiento mediante la fórmula:

$$1 - e^{-rt}$$

Se asumió que el efecto del DAI en la probabilidad de muerte por cualquier causa es constante durante todo el marco temporal, a pesar de que los ensayos clínicos aleatorizados tienen un periodo medio de seguimiento de entre 16 y 41 meses (**tabla 1 del material adicional**). Para extrapolar las tasas de mortalidad a toda la vida del paciente, se realizó un ajuste por edad a partir de las tablas de mortalidad de la población española para 2017 publicadas por el Instituto Nacional de Estadística (**figura 4 del material adicional**). Todos los parámetros del modelo para el caso base y para los análisis de sensibilidad se resumen en la **tabla 2**.

**Complicaciones**

Se diferenciaron las complicaciones perioperatorias (infección superficial o profunda, hemorragia mayor, neumotórax) y las que

**Tabla 1**  
Probabilidades basales de transición a muerte por cualquier causa

	HR (IC95%)*	Probabilidad mensual		Fuentes
		Grupo TMC + DAI	Grupo TMC	
Cardiopatía isquémica	0,70 (0,58-0,85)	0,0074	0,0110	MADIT <sup>21</sup> , MADIT II <sup>2</sup> , SCD-HeFT <sup>3</sup>
Cardiopatía no isquémica	0,79 (0,66-0,96)	0,0038	0,0049	CAT <sup>29</sup> , DEFINITE <sup>30</sup> , DANISH <sup>4</sup> , SCD-HeFT <sup>3</sup>
DANISH, menores de 68 años	0,70 (0,51-0,96)	0,0016	0,0031	DANISH <sup>4</sup>

CAT: *Cardiomyopathy Trial*; DAI: desfibrilador automático implantable; DANISH: *DANish trial to assess efficacy of Implantable cardioverter defibrillators in patients with non-ischemic Systolic Heart failure*; DEFINITE: *Defibrillators in non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial*; HR: hazard ratio; MADIT: *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*; SCD-HeFT: *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*; TMC: tratamiento médico convencional.

\* Efecto sumario obtenido en los metanálisis.

**Tabla 2**  
Resumen de los parámetros del modelo para el caso base y análisis de sensibilidad

	Caso base		Análisis determinístico		Análisis probabilístico		
	Valor	Fuente	Valor	Fuente	Función	Valor	Fuente
<b>Probabilidades de transición</b>							
<i>Grupo TMC + DAI</i>							
Probabilidad anual (mensual) de muerte por todas las causas en cardiopatía isquémica	0,0847 (0,0074)	MADIT <sup>21</sup> , MADIT II <sup>2</sup> , SCD-HeFT <sup>3</sup>	± 20%	—	Beta	Alfa = 107 Beta = 1.159	MADIT <sup>21</sup> , MADIT II <sup>2</sup> , SCD-HeFT <sup>3</sup>
Probabilidad anual (mensual) de muerte por todas las causas en cardiopatía no isquémica	0,0450 (0,0038)	CAT <sup>29</sup> , DEFINITE <sup>30</sup> , DANISH <sup>4</sup> , SCD-HeFT	± 20%	-	Beta	Alfa = 55 Beta = 1.177	CAT <sup>29</sup> , DEFINITE <sup>30</sup> , DANISH <sup>4</sup> , SCD-HeFT
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en el subgrupo de pacientes tipo DANISH menores de 68 años	0,0016	DANISH <sup>4</sup>	± 20%	-	Beta	Alfa = 3 Beta = 163	DANISH <sup>4</sup>
Probabilidad de infección (45% superficial; 55% profunda)	0,0026	DANISH <sup>4</sup>	± 20%	-	-	-	-
Probabilidad de hemorragia mayor	0,00003	DANISH <sup>4</sup>	± 20%	-	-	-	-
Probabilidad de neumotórax	0,00029	DANISH <sup>4</sup>	± 20%	-	-	-	-
Probabilidad mensual de rotura, desplazamiento o reposición	0,0017	Ezzat et al. OpenHeart 2015 <sup>33</sup>	± 20%	-	-	-	-
Probabilidad mensual de terapia inadecuada	0,0009	DANISH <sup>4</sup>	± 20%	-	-	-	-
Probabilidad mensual de hospitalización por insuficiencia cardiaca (también en grupo TMC)	0,0165	García-Pérez et al. <sup>20</sup>	± 20%	-	-	-	-
<i>Grupo TMC</i>							
Probabilidad anual (mensual) de muerte por todas las causas en cardiopatía isquémica	0,1245 (0,0110)	MADIT <sup>21</sup> , MADIT II <sup>2</sup> , SCD-HeFT <sup>3</sup>	± 20%	-	Beta	Alfa = 129 Beta = 913	
Probabilidad anual (mensual) de muerte por todas las causas en cardiopatía no isquémica	0,0571 (0,0049)	CAT <sup>29</sup> , DEFINITE <sup>30</sup> , DANISH <sup>4</sup> , SCD-HeFT	± 20%	-	Beta	Alfa = 71 Beta = 1.165	
Probabilidad anual de muerte por todas las causas en el subgrupo de pacientes tipo DANISH mayores de 68 años	0,0031	DANISH <sup>4</sup>	± 20%	-	Beta	Alfa = 6 Beta = 174	
<b>Utilidades</b>							
Estado muerte	0	Supuesto	-	-	-	-	-
Estado bien	0,75	Martí et al. <sup>36</sup>	± 20%	-	Beta	$\mu = 0,6$ $\sigma = 0,2$	Estudio VIDA-IC <sup>47</sup>
Estado hospitalizado por complicaciones relacionadas con el DAI o por insuficiencia cardiaca	0,4	García-Pérez <sup>37</sup>	± 20%	-	Beta	$\mu = 0,4$ $\sigma = 0,1$	
<b>Utilización de recursos</b>							
Frecuencia de reemplazo del generador	8	Contabilidad analítica VH	6 o 10	-	-	-	-
Coste del DAI, euros	10.764		± 20%	-	-	-	-
Coste del implante del DAI, euros	12.385		± 20%	-	-	-	-
Coste del recambio del generador, euros	11.864		-	-	-	-	-
Coste de urgencias, euros	208,16		-	-	-	-	-
Coste de infección superficial, euros	24.382		-	-	-	-	-
Coste de infección profunda, euros	32.992		-	-	-	-	-
Coste de hemorragia mayor, euros	12.940		-	-	-	-	-
Coste de neumotórax, euros	4.315		-	-	-	-	-
Coste del seguimiento, euros	49,55 + 28,45		-	-	-	-	-
Coste de terapias inadecuadas o reprogramación, euros	208,16		180,86	Canarias	.		-
Coste de desplazamiento o reposición de electrodo, euros	4.167		-	-	-	-	-
Coste mensual de tratamiento farmacológico en cardiopatía isquémica, euros	28,48	Nomenclador de Farmacia del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social	± 20%	-	-	-	-
Coste mensual de tratamiento farmacológico en cardiopatía no isquémica, euros	12,45		± 20%	-	-	-	-
Coste de ingreso por insuficiencia cardiaca, euros	4.315	Contabilidad analítica VH	± 20%	-	-	-	-
<b>Otros</b>							
Proporción entre infección superficial y profunda	0,45	DANISH <sup>4</sup>	-	-			
Tasa de descuento	3%	Guías	0%; 5%				

CAT: Cardiomyopathy Trial; DAI: desfibrilador automático implantable; DANISH: DANish trial to assess efficacy of Implantable cardioverter defibrillators in patients with non-ischemic Systolic Heart failure; DEFINITE: Defibrillators in non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial; MADIT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial; SCD-HeFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; TMC: tratamiento médico convencional; VH: Vall d'Hebron.

El desglose de los costes puede verse en la [tabla 4 del material adicional](#).

**Tabla 3**  
Resultados del caso base (análisis probabilístico), TMC + DAI frente a TMC

		Coste (ICr90%)	AVAC	RCEI
Isquémicos	TMC + DAI	27.125 (25.238-28.533)	5,12 (4,16-6,04)	
	TMC	4.887 (3.040-6.974)	3,96 (3,25-4,66)	19.171 (15.622-24.393)
No isquémicos	TMC + DAI	34.252 (32.530-36.171)	7,26 (5,94-8,64)	
	TMC	7.856 (4.787-11.503)	6,41 (5,24-7,52)	31.084 (22.025-39.633)
DANISH menores de 68 años	TMC + DAI	39.263 (35.145-43.447)	8,93 (6,90-11,05)	
	TMC	9.529 (5.719-14.013)	7,65 (5,97-9,34)	23.230 (17.208-61.785)

AVAC: años de vida ajustados por calidad; DAI: desfibrilador automático implantable; ICr90%: intervalo de credibilidad del 90%; RCEI: razón de coste-efectividad incremental; TMC: tratamiento médico convencional.

pueden ocurrir durante todo el seguimiento (disfunción por rotura o desplazamiento o terapias inadecuadas).

Las probabilidades de complicaciones se obtuvieron de la literatura reciente. Puesto que los registros y estudios observacionales tienden a subestimar las tasas de complicaciones<sup>33</sup>, se utilizaron las tasas de complicaciones perioperatorias y la tasa mensual de terapias inadecuadas descritas en el estudio DANISH, por ser el ensayo clínico aleatorizado más reciente y por ello el más representativo de la práctica clínica actual. Las probabilidades mensuales de complicaciones mecánicas en el seguimiento (rotura, desplazamiento o reposición) se obtuvieron de los trabajos de Ezzat et al.<sup>33</sup> y Koneru et al.<sup>34</sup>

### Utilidades

Para el cálculo de utilidades se utilizaron los mismos supuestos que se adoptaron en el estudio de 2011<sup>20</sup>. La utilidad es un índice de medida de la calidad de vida basado en preferencias que va de 0 a 1, donde el 0 es la utilidad del estado «muerte» y 1, el estado de salud perfecta. Se asumió que 1 año de vida con disfunción ventricular equivale a 0,75 años con salud perfecta con base en estudios previos<sup>35,36</sup>. Se asumió que, en ausencia de complicaciones, ser portador de DAI no modifica la calidad de vida. En los estados de salud que suponen un empeoramiento del paciente, se asumió que la calidad de vida se deteriora en 0,35 puntos por año de vida durante los días que el paciente permanece hospitalizado<sup>37</sup>.

### Uso de recursos y costes

Se consideraron los costes directos sanitarios. Se asumió que el uso de recursos no directamente relacionados con el DAI era similar y no excesivamente alto en ambos grupos, por lo que estos costes no se contabilizaron. Sí se han contabilizado los fármacos habituales en pacientes con insuficiencia cardiaca con o sin cardiopatía isquémica, asumiendo un porcentaje de uso obtenido mediante opinión de expertos (cardiólogos clínicos y arritmólogos) del Servicio de Cardiología del Hospital Vall d'Hebron, las dosis objetivo, máximas o más habituales, y los costes según el Nomenclador de Farmacia del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (tabla 2 del material adicional).

En la tabla 3 del material adicional se muestra la descripción de los eventos que definen cada estado, los supuestos que se han hecho para cada uno de ellos, los costes unitarios y las fuentes de información sobre costes. El uso de recursos en el grupo TMC + DAI se basa en la práctica habitual en el Hospital Vall d'Hebron. Los costes de hospitalización para primoimplante o recambio o en caso de complicaciones se han estimado en una muestra de 22 pacientes a partir de la contabilidad analítica del mismo centro. Los costes unitarios incluyen un 20% de costes indirectos (mantenimiento, servicios, etc.).

Los costes se expresan en euros de 2018. Cuando no se dispuso de los costes de 2018, se ajustaron por la inflación según la variación descrita por el Instituto Nacional de Estadística.

### Análisis de sensibilidad

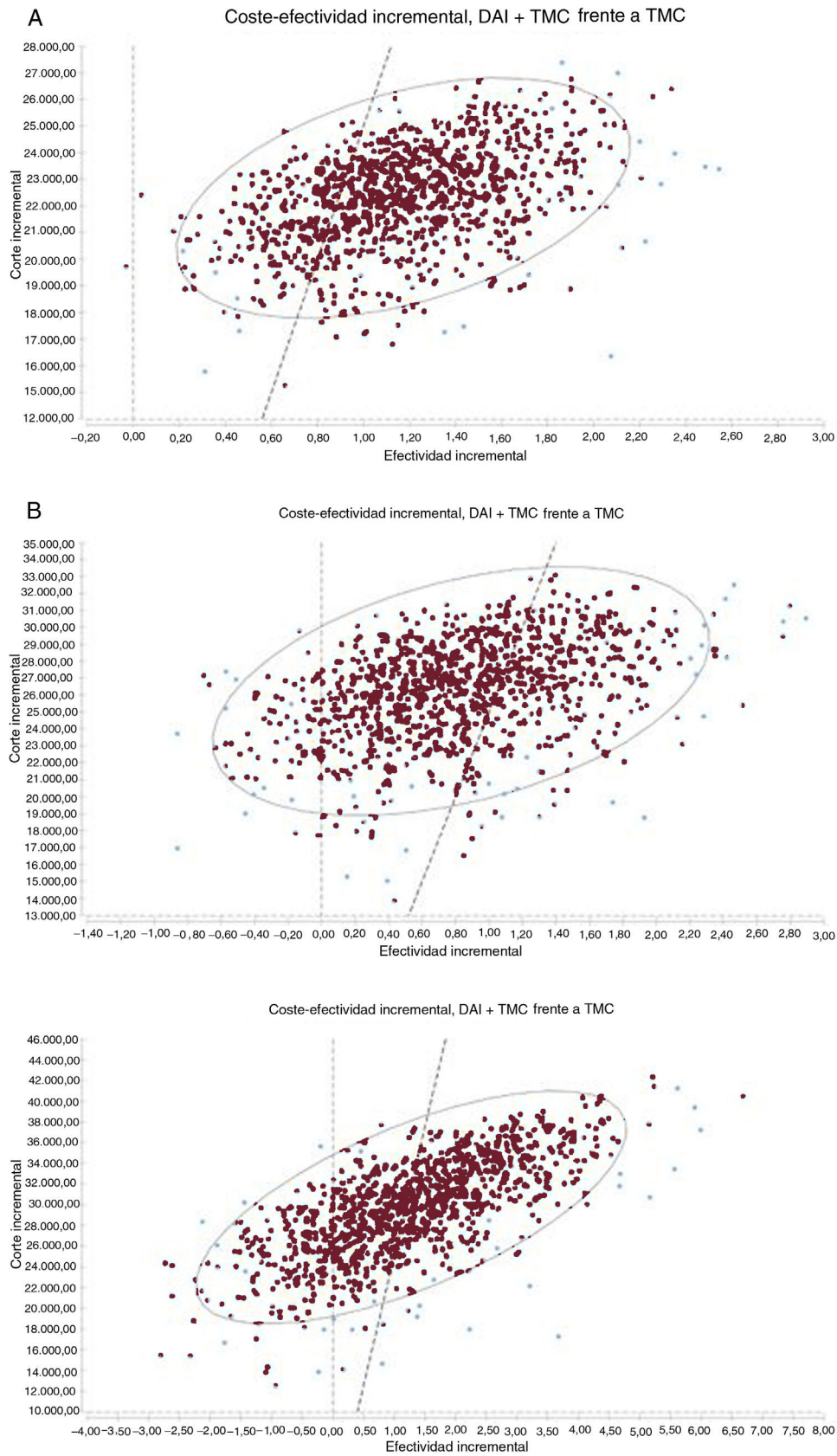
Para evaluar el grado de incertidumbre de las estimaciones, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos asignando distintas funciones de distribución a los parámetros: distribución beta para probabilidades y utilidades y distribuciones gamma y uniforme para la utilización de recursos. Los planos de coste-efectividad se obtuvieron mediante simulaciones de Monte Carlo de 10.000 iteraciones. En el caso base se consideró como umbral de disposición a pagar el nivel superior del intervalo determinado empíricamente por Vallejo-Torres et al.<sup>38</sup> de 20.000–25.000 euros/AVAC, pero además se trazaron las curvas de aceptabilidad representando las probabilidades de aceptar el DAI como alternativa coste-efectiva para distintos niveles de disposición a pagar<sup>39–41</sup>.

Para valorar el impacto en el resultado en las estimaciones del modelo de cada uno de los parámetros, se realizaron análisis de sensibilidad tomando la variabilidad encontrada en la literatura o variaciones del 20%. Para los costes de intervención, los valores utilizados en el análisis de sensibilidad consideraron la variabilidad entre el Hospital Vall d'Hebron y datos facilitados por el Servicio Canario de Salud. Para el caso base, se tomó el coste del dispositivo más económico de los utilizados en el Hospital Vall d'Hebron, por lo que este parámetro se modificó solo con valores más altos en el análisis de sensibilidad. El resultado de este análisis se presenta gráficamente mediante diagramas de tornado.

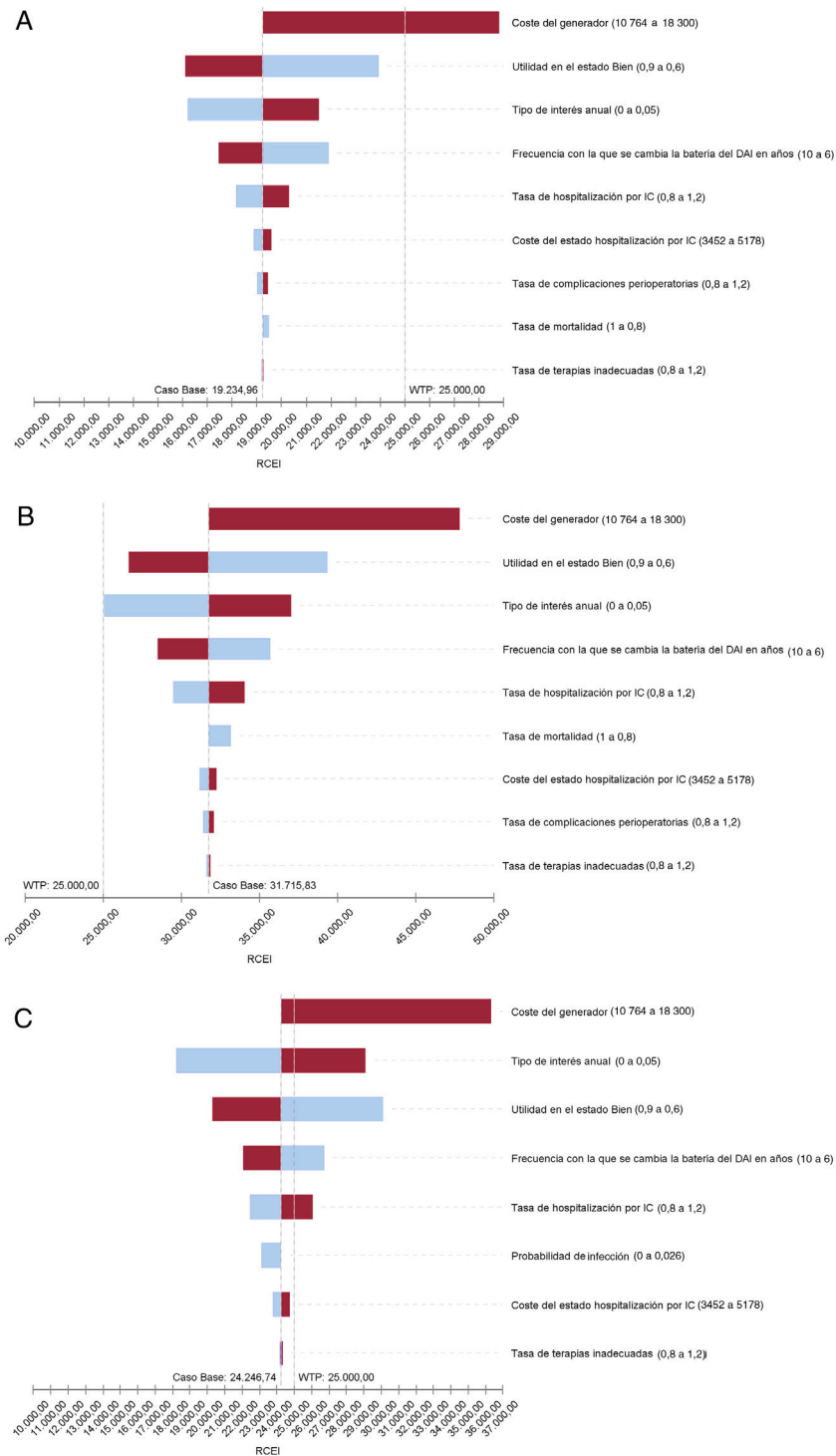
## RESULTADOS

En la tabla 3 se presentan los resultados del caso base para el análisis probabilístico de las 3 situaciones analizadas. En los 3 casos, el implante de DAI representa una ganancia en AVAC y un mayor coste. Las razones de coste-efectividad incremental (RCEI) medias de TMC + DAI frente a TMC se estiman en 19.171, 31.084 y 23.230 euros/AVAC para el caso base en pacientes con cardiopatía isquémica, con cardiopatía no isquémica y pacientes tipo DANISH (con cardiopatía no isquémica) menores de 68 años respectivamente. Los puntos en los planos de coste-efectividad (figura 2) representan el resultado de la RCEI de cada una de las simulaciones de Monte Carlo. La mayoría de los puntos se sitúan en el cuadrante superior derecho, lo que indica un coste y una efectividad superiores para el grupo TMC + DAI frente a TMC en los 3 supuestos. En la cohorte de pacientes no isquémicos, la proporción de casos a la izquierda del umbral de disponibilidad a pagar de 25.000 euros/AVAC es mayor. La probabilidad de que la alternativa TMC + DAI sea coste-efectiva por encima de una disponibilidad a pagar de 25.000 euros/AVAC en pacientes con cardiopatía isquémica es del





**Figura 2.** Plano coste-efectividad incremental de DAI más TMC comparado con TMC en pacientes con cardiopatía isquémica (A); cardiopatía no isquémica (B) y tipo DANISH menores de 68 años (C). La línea punteada indica el umbral de 25.000 euros/AVAC. AVAC: años de vida ajustados por calidad; DAI: desfibrilador automático implantable; TMC: tratamiento médico convencional.



**Figura 3.** Resultados del análisis de sensibilidad univariante (diagrama de tornado) en pacientes con cardiopatía isquémica (A), con cardiopatía no isquémica (B) y tipo DANISH menores de 65 años (C). El valor central del diagrama es el resultado del caso base, y se observa a derecha e izquierda el impacto de la variación de parámetros al alza o a la baja. Además se señala como referencia el valor de la disponibilidad a pagar de 25.000 euros/AVAC. AVAC: año de vida ajustado por calidad; DAI: desfibrilador automático implantable; EV: evaluación; IC: insuficiencia cardiaca; RCEI: razón de coste-efectividad incremental; TMC: tratamiento médico convencional; WTP: *willingness to pay* (umbral de disponibilidad a pagar en euros/AVAC).

80%, del 25% en no isquémicos y del 55% en pacientes tipo DANISH menores de 68 años (figuras 4 y 5 del material adicional).

Los análisis de sensibilidad (figura 3) muestran que los 3 modelos son sensibles, aparte de a la tasa de descuento anual, el coste del dispositivo, el valor de utilidad del estado estable (a mayor valor de utilidad en el paciente con insuficiencia cardiaca en

situación estable, mayor ganancia en AVAC si se evitan muertes gracias al DAI), y la frecuencia de recambio de la batería (a mayor número de recambios realizados a lo largo de una vida, mayor coste por paciente). En pacientes con cardiopatía isquémica, solamente para costes del dispositivo en el extremo superior del intervalo analizado, conduciría a una interpretación de los resultados

distinta en relación con un umbral de 25.000 euros/AVAC. Otros 2 factores importantes, pero con un impacto individual menos relevante, serían variar el coste del estado de hospitalización (ya sea reduciendo el número de hospitalizaciones o su duración) o reducir a tasas despreciables la posibilidad de complicaciones graves que requieran reintervención y estancias hospitalarias largas. En el caso de los pacientes con cardiopatía de origen no isquémico, la modificación de un único parámetro no mostró una interpretación económicamente favorable al uso del DAI por debajo de un umbral de 25.000 euros/AVAC.

## DISCUSIÓN

La presente evaluación económica desde la perspectiva del SNS arroja resultados parecidos a los obtenidos en la última evaluación en nuestro contexto realizada en 2011<sup>19</sup>, pero con diferencias explicables por la actualización de los datos de eficacia, el consumo de recursos y los costes. El implante de DAI para prevención primaria en pacientes con cardiopatía isquémica resulta en una discreta ganancia en AVAC (1,15 para un horizonte temporal de 40 años) a un mayor coste (22.170 euros), con un RCEI de 19.278 euros/AVAC. El implante de DAI en pacientes con disfunción ventricular no debida a cardiopatía isquémica representa una menor ganancia en AVAC (0,82) a un mayor coste (26.245 euros), con un RCEI de 32.006 euros/AVAC, por encima de un umbral de 25.000 euros/AVAC. Sin embargo, el resultado en pacientes con disfunción ventricular no isquémica sería más favorable al DAI, según los datos del estudio DANISH, en pacientes más jóvenes (menores de 68 años), en los que el beneficio obtenido es algo mayor (diferencia de AVAC, 1,22) y se obtiene un RCEI cercano al umbral de 25.000 euros, de 24.142 euros/AVAC.

La selección del umbral de disposición a pagar de 25.000 euros/AVAC<sup>38</sup> se hizo basándose en el único estudio empírico en nuestro ámbito y aceptado como referencia por la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías de España. Sin embargo, hay que señalar que el coste-efectividad del DAI en pacientes con disfunción ventricular de origen no isquémico se encontraría alrededor del umbral más comúnmente aceptado hasta hace poco en nuestro ámbito, de 30.000 euros/AVAC.

Las diferencias con respecto a la evaluación del 2011 radican casi exclusivamente en diferencias en el coste incremental. La ganancia de AVAC fue también discreta y muy parecida a la obtenida en el presente estudio, 0,95 en el subgrupo de pacientes isquémicos y 0,79 en el subgrupo de pacientes no isquémicos; mientras que el incremento del coste estimado fue mayor, 36.376 euros en pacientes isquémicos (RCEI, 38.371) y 52.694 euros en pacientes no isquémicos (RCEI, 52.694 euros). Esta diferencia en el coste es atribuible principalmente a la reducción del coste del dispositivo y al alargamiento de la vida media de los generadores. Dicha diferencia en el coste entre pacientes isquémicos y no isquémicos es atribuible principalmente a las diferencias en la probabilidad de muerte, que implican una mayor supervivencia del paciente no isquémico y, por lo tanto, un mayor coste acumulado en el seguimiento.

A la vista de la distribución del RCEI en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular de origen no isquémico según edad, existe una amplia proporción de enfermos con poca probabilidad de beneficio con el DAI, y para ellos deberían considerarse decisiones valorando que el coste de oportunidad de implantar un DAI es elevado. Aun así, en este perfil de pacientes, en los que todavía existe incertidumbre, se deberían concentrar esfuerzos para mejorar y facilitar la indicación individualizada. Existen modelos de predicción en los que otros factores, además de la FE, tienen demostrado valor predictivo del riesgo de muerte súbita, como son el diámetro telediastólico ventricular izquierdo, la

inducción de taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida espontánea, el bloqueo de rama izquierda, la fragmentación del QRS<sup>42</sup> y, sobre todo, la presencia, la localización y la extensión de fibrosis miocárdica<sup>43</sup>. Promover el empleo de estos modelos u otros que permitan la predicción diferencial de los riesgos de muerte súbita y no súbita para determinar en qué perfil de pacientes el implante profiláctico del DAI sería más beneficioso permitiría aumentar el beneficio en salud obtenido por cada euro invertido.

Asimismo, es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes en distintas circunstancias. Por ejemplo, en este análisis, como en otros, no se han tenido en cuenta los recambios al final de la vida o los casos en que se agota el generador sin que el paciente haya recibido ninguna descarga. En ambos casos, la necesidad de recambio debería valorarse de nuevo en función de su nueva expectativa de vida y sus preferencias.

## Limitaciones

La estimación del coste-utilidad se basa en un modelo de decisión y, por lo tanto, su validez depende de la validez de los supuestos del modelo y sus parámetros. En último término, la validez del modelo depende de las fuentes de evidencia científica que han servido para estimar sus parámetros. La principal motivación de este estudio es añadir la evidencia actualizada desde 2011, tanto sobre eficacia como sobre costes y tasas de complicaciones. La evidencia sobre eficacia clínica se actualizó mediante revisión sistemática y metanálisis, incorporando el ensayo DANISH en el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular de origen no isquémico. La evidencia sobre efectividad en pacientes con cardiopatía isquémica sigue siendo la misma que en 2011, por lo que puede reflejar una situación que no es totalmente acorde con la práctica clínica actual.

Asimismo, el uso de recursos y costes se basa en la opinión de expertos, el proceso asistencial y la contabilidad analítica de un solo centro, aunque pensamos que los datos reflejan mejor la realidad que los obtenidos de tarifas o de la literatura. La validez externa de la estimación del coste del dispositivo es más limitada puesto que a menudo el coste final fijado depende de la negociación del centro proveedor con la industria. En nuestra aproximación se ha optado por la opción más económica (generador monocameral de un proveedor específico), pero se han realizado análisis de sensibilidad para otros supuestos.

Aunque hay una proporción de casos en los que se implanta un dispositivo bicameral (el 14% según el registro de la SEC), se asumió que este porcentaje es menor en la indicación para prevención primaria.

Otra limitación importante es que no se ha realizado la comparación del DAI con DAI con terapia de resincronización cardíaca en los pacientes para quienes se indica el paso a dicha terapia debido a la progresión de la insuficiencia cardíaca. Hay controversia sobre si el beneficio esperable del DAI es mayor en pacientes sin indicación de TRC que en pacientes con indicación<sup>44</sup>, por lo que deberían desarrollarse modelos económicos en cuya estructura se incorpore esta posibilidad, pero requeriría obtener datos más sólidos sobre eficacia y efectividad, eventos adversos y calidad de vida en estos pacientes. Tampoco se ha tenido en cuenta la aparición de nuevas alternativas de tratamiento farmacológico como el sacubitrilo-valsartán, con eficacia demostrada y potencialmente más coste-efectivo que el DAI<sup>45,46</sup>, por lo que a la larga el número de potenciales candidatos a DAI podría verse reducido. Tampoco se han incluido en el seguimiento las consecuencias a largo plazo que pueden tener un peso distinto entre pacientes portadores y no portadores de DAI, como la posibilidad de recibir un trasplante o un dispositivo de asistencia ventricular.



## CONCLUSIONES

La eficiencia del DAI monocameral ha mejorado en la última década y resulta coste-efectivo en pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen isquémico y no isquémico menores de 68 años considerando una disposición a pagar 25.000 euros/AVAC. En pacientes no isquémicos mayores, el RCEI se sitúa alrededor de los 30.000 euros/AVAC.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El DAI en prevención primaria, comparado con el tratamiento farmacológico convencional, mejora la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico y no isquémico con FE  $\leq$  35%.
- El empleo profiláctico de DAI representa más de la mitad de todas las indicaciones, y es la indicación que más crece en los pacientes con miocardiopatía dilatada.
- En una evaluación realizada en 2011, el DAI resultó coste-efectivo para prevención primaria en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico con criterios del ensayo MADIT, pero no en pacientes con los criterios del MADIT II o con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Considerando una disposición a pagar 25.000 euros/AVAC, el DAI resulta coste-efectivo para los pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen isquémico.
- El implante de DAI en pacientes con disfunción ventricular no debida a cardiopatía isquémica representa una menor ganancia en AVAC a un mayor coste y solamente resultaría coste-efectivo por debajo del umbral de 25.000 euros/AVAC en pacientes más jóvenes (menores de 68 años), que obtienen mayor beneficio.

## FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el marco del desarrollo de las actividades del Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (año 2018).

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

A. Ribera, E. Giménez y G. Oristrell han elaborado el primer borrador del artículo. E. Giménez y J.R. Marsal han realizado la modelización económica. A. Ribera, J.R. Marsal, D. Osorio y M. Ballesteros han realizado el metanálisis. A. Ribera, J.R. Marsal, D. Osorio, M. Ballesteros, E. Ródenas, Y. Belahnech y R. Escalona han realizado la revisión de resúmenes y artículos a texto completo para extraer la información para la revisión sistemática. G. Oristrell, N. Rivas, I. Roca-Luque e I. Ferreira-González han participado como comité de expertos clínicos en la determinación de los parámetros del modelo económico. L. García-Pérez desarrolló el modelo económico inicial y ha participado en su adaptación actual. A. Ribera, I. Ferreira-González y M. Espallargues

han promovido el estudio y participado en la obtención de financiación para su realización. Todos los autores han contribuido sustancialmente a la interpretación de los resultados obtenidos tanto en la fase de revisión sistemática y metanálisis como en la modelización económica. Todos los autores han revisado críticamente las distintas versiones del borrador y han aportado contenido intelectual importante.

## CONFLICTO DE INTERESES

N. Rivas ha recibido honorarios de Abbott y de Boston-Scientific, sin relación con el trabajo presentado. I. Roca-Luque ha recibido honorarios de de Abbot, Medtronic y Boston, sin relación con el trabajo presentado. E. Ródenas ha recibido una beca no condicionada de Biotronik, sin relación con el trabajo presentado.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.02.015>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015;36:2793–2867.
2. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877–883.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–237.
4. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221–1230.
5. Friedman DJ, Al-Khatib SM, Zeitler EP, et al. New York Heart Association class and the survival benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: A pooled analysis of 4 randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2017;191:21–29.
6. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J*. 2017;38:1738–1746.
7. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230–236.
8. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:144–150.
9. Siddiqui WJ, Aggarwal S, Rafique M, Singh S, Kutalek S, Eisen HJ. Prophylactic use of the implantable cardioverter-defibrillator and its effect on the long-term survival, cardiovascular and sudden cardiac death in nonischemic cardiomyopathy patients—a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23:181–190.
10. Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillator in patients with non-ischaemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;7:e016352.
11. Cavalcanti R, Aboul-Hosn N, Morales G, Abdel-Latif A. Implantable cardioverter defibrillator for the primary prevention of sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Angiology*. 2018;69:297–302.
12. Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:685–688.
13. Xing Z, Tang L, Chen C, Huang J, Zhu Z, Hu X. Effectiveness of implantation of cardioverter-defibrillators therapy in patients with non-ischemic heart failure: an updated systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Cardiovasc Surg*. 2017;32:417–422.
14. Kunz WG, Hunink MGM, Sommer WH, et al. Cost-effectiveness of endovascular stroke therapy. *Stroke*. 2016;47:2797–2804.
15. Wolff G, Lin Y, Karathanos A, et al. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:501–513.
16. Stavrakis S, Asad Z, Reynolds D. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:659–665.

17. Anantha Narayanan M, Vakil K, Reddy YN, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3:962–970.
18. Fernández Lozano I, Osca Asensi J, Alzueta Rodríguez J. Spanish Implantable Cardioverter-defibrillator Registry 16th Official Report of the Heart Rhythm Association of the Spanish Society of Cardiology (2019). *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:1026–1037.
19. Campillo-Artero C, Ortún V. El análisis de coste-efectividad: por qué y cómo. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:370–373.
20. García Pérez L, Pinilla Domínguez P, García García FJ, García Quintana A, Caballero Dorta E, Linertová R. Coste-efectividad del desfibrilador automático implantable en prevención primaria en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=5cc0e975-ae0a-11e4-9053-9d1690bb437a&idCarpeta=993a9b1d-7aed-11e4-a62a-758e414b4260>. Consultado 6 Feb 2021.
21. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335:1933–1940.
22. Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM, et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. *Hear Rhythm.* 2012;9:42–46.
23. Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A. Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1647–1655.
24. Koller MT, Schaefer B, Wolbers M, Sticherling C, Bucher HC, Osswald S. Death without prior appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy: a competing risk study. *Circulation.* 2008;117:1918–1926.
25. Elming MB, Nielsen JC, Haarlo J, et al. Age and outcomes of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in patients with nonischemic systolic heart failure. *Circulation.* 2017;136:1772–1780.
26. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med.* 1997;337:1569–1575.
27. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:2481–2488.
28. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361:1427–1436.
29. Bänsch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 2002;105:1453–1458.
30. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:2151–2158.
31. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: Randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIO-VIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1707–1712.
32. Pezawas T, Grimm M, Ristl R, et al. Primary preventive cardioverter-defibrillator implantation (Pro-ICD) in patients awaiting heart transplantation. A prospective, randomized, controlled 12-year follow-up study. *Transpl Int.* 2015;28:34–41.
33. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an under-estimation? *Open Heart.* 2015;2:e000198.
34. Koneru JN, Jones PW, Hammill EF, Wold N, Ellenbogen KA. Risk factors and temporal trends of complications associated with transvenous implantable cardiac defibrillator leads. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007691.
35. Gandjour A, Dipl-Ges-Ök AH, Adarkwah CC, Adarkwah CC. Cost-effectiveness of implantable defibrillators after myocardial infarction based on 8-year follow-up data (MADIT II). *Value Heal.* 2011;14:812–817.
36. Martí B, Delgado J, Oliva J, et al. PCV120 quality of life in chronic symptomatic heart failure patients in Spain, insight from the Inoescaro Study. *Value Heal.* 2011;14:A386.
37. García-Pérez L, Pinilla Domínguez P, Davila Ramos MF, Copca Alvarez A, Ruiz Hernandez JJ, Diaz Escofet M. Utilidades a partir del EQ-5D en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca en Canarias. *Gac Sanit.* 2012;26(Espec Congr 1):49.
38. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, et al. Valor monetario de un año de vida ajustado por calidad: estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud; 2015. Disponible en: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=e690e0c1-cbed-11e5-a9c5-a398589805dc&idCarpeta=993a9b1d-7aed-11e4-a62a-758e414b4260>. Consultado 16 Feb 2021.
39. Sacristán JA, Oliva J, Llano J, Del Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002;16:334–343. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-91112002000400008&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-91112002000400008&script=sci_abstract&tlng=pt). Consultado 5 Abr 2019.
40. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Res Artic.* 2007;4:97–107.
41. Briggs A, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ.* 1998;7:723–740.
42. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1879.
43. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:250–257.
44. Golwala H, Bajaj NS, Arora G, Arora P. Implantable Cardioverter-defibrillator for nonischemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Circulation.* 2017;135:201–203.
45. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
46. Zacà V. Sacubitril/valsartan or an implantable cardioverter-defibrillator in heart failure with reduced ejection fraction patients: a cost-effectiveness analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018;19:597–605.
47. Comín-Colet J, Anguita M, Formiga F, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sistólica en España: resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:256–271.