Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

**Uso de terapia de servo ventilación adaptativa como
tratamiento de desórdenes respiratorios del sueño e
insuficiencia cardiaca: revisión sistemática y meta-
análisis de ensayos clínicos aleatorizados.**

TESIS

Para Optar el título profesional de: Médico- Cirujano

AUTOR

Jack Armando Denegri Galván ([0000-0002-0166-9043](#))

ASESOR DE TESIS

Adrián V. Hernandez Diaz ([0000-0002-9999-4003](#))

Lima, 23 de Enero de 2018

A mis padres que confían en mis habilidades para cumplir con mis metas

Tabla de Contenidos

Tabla de Contenidos	3
Índice de Tablas	4
Índice de Figuras.....	5
Introducción.....	7
Objetivos	10
Objetivo Primario.....	10
Objetivos Secundarios.....	10
Materiales and métodos.....	11
Datos y búsqueda	11
Desenlaces Primarios y Secundarios.....	11
Selección de Estudios y Extracción de Datos.....	12
Análisis Estadístico	12
Resultados	14
Selección de Estudios.....	14
Descripción de Estudios	14
Evaluación de Riesgo de Sesgo	15
Asociación entre SVA y desenlaces primarios:	15
Asociación entre SVA y desenlaces secundarios	15
Análisis de mortalidad.....	16
Análisis de Subgrupos.....	16
Discusión	17
Conclusiones.....	21
Referencias bibliográficas	22

Índice de Tablas

Tabla 1. Características Basales de los estudios incluidos.....	26
---	----

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos.....	30
Figura 2. Riesgo de Sesgo, grafica por riesgo	31
Figura 3. Riesgo de Sesgo, grafica por estudio	31
Figura 4. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.....	32
Figura 5. Gráfico de embudos	32
Figura 6. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y el índice de Apnea Hipopnea (IAH)	33
Figura 7. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y índice E/e'	33
Figura 8. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y Petido Natirético Cerebral (PNC)	34
Figura 9. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y PAS	34
Figura 10. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y PAD	34
Figura 11. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y DSFVI	35
Figura 12. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y DDFVI	35
Figura 13. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y Mortalidad de todas las causas	35
Figura 14. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y FEVI, subgrupo por tipo de comparador.....	36
Figura 15. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa e IAH, subgrupo por tipo de comparador.....	37
Figura 16. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y PNC, subgrupo por tipo de comparador.....	37

Resumen Ejecutivo

Objetivo: La siguiente revisión tiene como objetivo comparar la eficacia del uso de Servo Ventilación Adaptativa (SVA) comparado a otros tratamientos, sobre la función respiratoria y cardiovascular, en una población de pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) y Desórdenes Respiratorios del Sueño (DRS).

Materiales y Métodos: Se buscó sistemáticamente ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de SVA, comparada a tratamientos convencionales para IC y DRS en MEDLINE Web of Science, Scopus y CINAHL con búsqueda de bibliografía hasta 2 de Julio del 2017. Se realizó un metanálisis de efectos aleatorios usando el método de la varianza inversa.

Resultados: Se incluyó 16 ensayos clínicos (n=737). En el grupo de SVA no se evidenció una mejora significativa la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (MD: 0.16%, 95% IC -1.35, 1.67, $p=0.83$). Por otro lado, en el grupo de SVA se observó una disminución significativa del índice de apnea-hipopnea (IAH) (MD: -21.94, 95% CI -28.30, -15.59, $p<0.00001$). SVA no disminuyó significativamente el índice E/e' (MD: -2.85, CI 95% -7.79, 2.09, $p=0.26$). No hubo significancia en el análisis de mortalidad (HR: 1.03 IC 95% 0.50, 2.15 $p=0.93$).

Conclusiones: La terapia con SVA está asociada con mejora del IAH en comparación de otros tratamientos, en pacientes con insuficiencia cardíaca y desórdenes respiratorios del sueño. Otros resultados como fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), Péptido Natriurético Cerebral (PNC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (DSFVI) y diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (DDFVI) cardíacos no mostraron mejora significativa. No recomendamos el uso de SVA como terapia de primera línea para pacientes con IC y DRS.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es definida como una anomalía de la estructura o función del corazón que conlleva a una falla en la distribución adecuada de oxígeno a los tejidos, a pesar de presentar presiones de llenado normales, o a expensas del aumento de las mismas.¹ La sociedad Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) reporta que entre el 2009 y el 2012, 5.7 millones de habitantes americanos, mayores de 20 años, sufrían de IC.² La sociedad europea de cardiología (SEC) estima que aproximadamente 1 a 2% de la población adulta en países desarrollados sufre de esta enfermedad.¹

Un problema adicional son aquellos pacientes que sufren además desórdenes respiratorios del sueño (DRS). Aproximadamente un tercio de pacientes con falla cardíaca presentan también desórdenes respiratorios de sueño.¹ Según la clasificación internacional de desórdenes del sueño, el apnea central de sueño (ACS) y el apnea obstructiva del sueño (AOS) son desórdenes respiratorios del sueño (DRS) clasificados como disomnias.³ ACS es el cese o disminución del esfuerzo ventilatorio durante el sueño; mientras que AOS, se presenta como episodios repetitivos de obstrucción de la vía aérea superior que ocurre durante el sueño.² Young et al usó datos obtenidos del estudio la cohorte del sueño de Wisconsin (*The Wisconsin Sleep Cohort*) con 602 adultos entre 30 a 60 años, y encontró que la prevalencia de AOS (Índice de Apnea-Hipopnea (IAH) ≥ 5) fue 9% en mujeres y 24% en varones.⁴ Por otro lado, ACS no es tan común como AOS, teniendo una prevalencia de 5 a 10%.⁵

En la actualidad, el mejor tratamiento de estos síndromes (AOS y ACS) se basa en el uso de presión positiva en la vía aérea (PAP) nasal, oral u oronasal.⁶ La terapia PAP puede ser utilizada en cuatro modalidades: presión positiva continua (CPAP), presión positiva bifásica (BiPAP), servo ventilación adaptativa (SVA) y presión positiva automáticamente

ajustable.⁷ CPAP es la terapia de primera línea para el tratamiento de DRS; y en casos de ACS, CPAP ha demostrado mejorar el perfil cardíaco.^{7,8,9} SVA es un tipo de terapia ventilatoria no invasiva, que administra una presión variable inspiratoria con el fin de brindar soporte a la respiración del paciente y mantener la permeabilidad de la vía aérea.¹⁰ La SVA ha sido rezagada como una terapia de segunda línea para pacientes con IC y DRS; no obstante, ensayos clínicos recientes han demostrado que SVA tiene mejores resultados que el CPAP en pacientes con IC y DRS, principalmente aquellos con ACS, esto resulta en la necesidad de más estudios para optimizar el manejo de los DRS.^{11,12}

La IC con fracción de eyección disminuida se definió como aquella con FEVI menor a 50%. IAH es definido como la suma de apneas e hipopneas entre las horas de sueño, siendo valor normal menor a cinco. El índice E/e' fue utilizado en varios estudios para definir afectación diastólica en aquellos pacientes con IC. En lo que respecta a los comparadores, el grupo de terapia a presión positiva contempla las funciones de CPAP y BiPAP. La oxigenoterapia, contempla la administración de oxígeno mediante una cánula a 2-4L/min.^{22,31} Por otro lado, tratamiento médico estándar, involucra aquellos fármacos utilizados para mejorar la insuficiencia cardíaca, siendo los más comunes: Inhibidores de la enzima convertidor de la angiotensina (IECA), Antagonista de los receptores de Angiotensina II (ARAI), beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, antagonista de receptor de aldosterona y diuréticos.^{2,13}

Durante la búsqueda hallamos que existen tres meta-análisis publicados acerca del efecto de ASV en desenlaces cardíacos y respiratorios, sin embargo, estos estudios tienen algunas deficiencias. Aurora et al. Solo evalúa pacientes con ACS y solo considera IAH y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como desenlaces.⁷ Sharma et al no efectúa un adecuado riesgo de sesgo de sus estudios seleccionados.¹⁴ Finalmente, Wu et al no usa la herramienta de Cochrane para el riesgo de sesgo para sus ensayos clínicos y tampoco usa una adecuada medida de efectos.¹⁵

Al realizar este estudio, proponemos que el uso de SVA en el tratamiento de Insuficiencia cardiaca con desordenes respiratorios del sueño es más efectivo para mejorar la función cardiaca y respiratoria, a comparación de otros tratamientos utilizados en la actualidad, tales como CPAP, BiPAP, Oxigenoterapia y tratamiento médico estándar. Realizamos una revisión sistemática y meta análisis para objetivar la efectividad del SVA en la función cardiaca (FEVI, llenado diastólico) y respiratoria (IAH) en comparación otros tratamientos convencionales en pacientes con IC y DRS.

Objetivos

Objetivo Primario

1. Comparar la eficacia del uso de SVA comparado a otros tratamientos, sobre la función respiratoria y cardiovascular, en una población de pacientes con IC y DRS. Mediante el uso de los desenlaces primarios: IAH, FEVI, Índice E/e'.

Objetivos Secundarios

1. Evaluar la mortalidad total en pacientes con uso de SVA en comparación a otros tratamientos para IC y DRS.
2. Evaluar la eficacia del uso de servo ventilación en el subgrupo de paciente, por tipo de comparador (PAP, Tratamiento Médico estándar, Oxigenoterapia)
3. Evaluar otros desenlaces secundarios que influyen en la capacidad cardiovascular: Péptido natriurético Cerebral (PNC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (DSFVI) y al diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (DDFVI)

Materiales and métodos

Datos y búsqueda

Se encontraron los artículos relevantes buscando en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Web of Science, Scopus y CINAHL. Se realizó una estrategia de búsqueda con términos libres (Anexo). Los criterios de inclusión fueron: 1) Estudios aleatorizados 2) que evalúen efectos de la SVA sobre nuestra población de estudio, que comprenden pacientes con IC estable y DRS asociado (ACS Y AOS) 3) incluyan como mínimo una de nuestros tres principales desenlaces: FEVI, IAH e índice E/e' 4) y el comparador a evaluar sea intervención con terapia a presión positiva (PAP), oxigenoterapia o tratamiento médico estándar. En el caso de artículos incompletos, se contactó con los autores de dichos estudios para solicitar información adicional. Por otro lado, no se llegó a realizar búsqueda de información correspondiente a literatura gris.

Desenlaces Primarios y Secundarios

Los desenlaces primarios planteados a evaluar: FEVI medida en porcentaje, para evaluar IC con fracción de eyección reducida; IAH como índice que mide la suma de episodios de apneas e hipopneas sobre el número de horas; índice E/e' que mide indirectamente la función en fase diastólica del ventrículo izquierdo, llegando, de la misma manera, a definir la existencia de una posible insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; por último, mortalidad total, hallado en dos de los estudios incluidos.

Cinco desenlaces secundarios fueron planteados: Péptido natriurético Cerebral (PNC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (DSFVI) y al diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (DDFVI)

Selección de Estudios y Extracción de Datos

Los títulos y resúmenes de artículos seleccionados fueron revisados por el autor (JDG) junto a dos colaboradores (ROL, MFM) para elegir los estudios potencialmente relevantes, se discutió los desacuerdos con el asesor (AVH). Luego de la selección, se procedió a realizar la extracción de datos importantes, realizado por el autor y dos colaboradores (ROL, MFM). La extracción fue revisada por el asesor (AVH) y se llegó a un consenso junto con el autor.

Los riesgos de sesgo en los estudios fueron evaluados usando la herramienta de la colaboración Cochrane (*The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias*)¹⁶. Esta herramienta evalúa los criterios: generación de la secuencia, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y el personal, cegamiento de los evaluadores, datos del resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados y otros sesgos. Se calificó al estudio como alto riesgo, en aquellos que principalmente tengan alto riesgo en el apartado de riesgo de sesgo por cegamiento

Análisis Estadístico

Nuestra revisión sistemática y meta – análisis sigue las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses collaboration (PRISMA)*^{17, 18}. Los datos fueron analizados acorde al principio de intención a tratar (ITT). Se utilizó el sistema RevMan 5.3 para realizar el análisis. Asimismo, se realizó meta – análisis de efectos aleatorios utilizando el método de la varianza inversa.

Por otro lado, el diagrama de embudo evaluó los efectos de aquellos estudios pequeños y la prueba de Egger evaluó la asimetría del diagrama de embudo. La prueba Chi cuadrado de

Cochrane y la prueba I^2 se utilizaron para evaluar la heterogeneidad entre estudios. La heterogeneidad se consideró estadísticamente significativa cuando en la prueba de Chi cuadrado p fue $<0,1$, y la heterogeneidad sustancial se definió como $I^2 > 60\%$.^{19,34} En los casos en los que no se encontró reportada la media aritmética, se calculó en base a la mediana y el rango intercuartílico utilizando la fórmula $x = (a + 2m + b) / 4$ utilizando los valores de la mediana (m), P25 y P75 (A y B , respectivamente) y la desviación estándar (DE) mediante $SD = IQR / 1,35$. La diferencia de medias (DM) y la diferencia medias estandarizadas (DMS) fueron reportados con intervalos de confianza del 95%.²⁰ Se preferirá DMS cuando las unidades o la escala de las variables continuas sean diferente entre los estudios.

Resultados

Selección de Estudios

La búsqueda identificó 899 resultados. Luego de remover los duplicados quedaron 478 estudios, de estos se procedió a revisar por título y resumen, y 401 publicaciones fueron excluidas. Posteriormente se procedió a revisar el texto completo de los 77 estudios restantes. Finalmente 16 estudios aleatorizados fueron seleccionados para el análisis principal. Los motivos de exclusión se muestran en el diagrama de flujo. (figura 1) En la búsqueda se encontró dos ensayos clínicos que analizaron mortalidad, O'Connor et al³³ fue incluido en el análisis principal debido a que evaluaba mortalidad, además de dos de nuestros desenlaces primarios. Por otro lado, Cowie et al³⁵ solo llega a evaluar mortalidad, por lo que no se incluye en el análisis principal.

Descripción de Estudios

La tabla 1 resume las características principales de los 16 estudios seleccionados. Se evaluó una población de 2062 pacientes, la mayoría de sexo masculino y la media de edades fue 63.81 (DE: 12.19). El rango de duración de los estudios fue de seis semanas a 12 meses. Los tipos de comparador fueron: tratamiento médico estándar en siete estudios, intervención con terapia a presión positivo (PAP), incluyendo CPAP (cinco estudios) y BiPAP (un estudio), y oxigenoterapia en dos estudios. Los desenlaces primarios incluyeron FEVI (14 estudios), IAH (10 estudios), índice E/e' (4 estudios) y secundarios PNC sérico (11 estudios), DSFVI (6 estudios), DDFVI (6 estudios), PAS (6 estudios), PAD (5 estudios). En el caso de Cowie et al. solo fue utilizado para el análisis de mortalidad evaluó una población total de 1325 pacientes.

Evaluación de Riesgo de Sesgo

El riesgo de sesgo de los estudios fue evaluado usando la herramienta de la colaboración Cochrane (*The Cochrane Collaboration Tool*), considerando bajo riesgo, alto riesgo y riesgo incierto. Cinco de los estudios calificaron como riesgo incierto, siete como bajo riesgo de sesgo y cuatro como alto riesgo. (Figura 2 y 3)

Asociación entre SVA y desenlaces primarios:

El uso de SVA no mostró un impacto significativo en la FEVI, en comparación con el control (DM: 0.16%, 95% IC -1.35, 1.67, $p=0.83$); con una heterogeneidad baja ($I^2 = 1\%$, $p=0.83$) (Figura 4). No hay evidencia de sesgo de publicación en el gráfico de embudo (Figura 5). Por otro lado, el uso de SVA redujo de manera significativa el IAH en comparación con el control (DM: -21.10, 95% IC -26.67, -15.53, $p<0.00001$), con una heterogeneidad alta de ($I^2 = 62\%$, $p=0.003$) (Figura 6). El índice E/e', hallado solo en cuatro estudios, no mostró cambios significativos en pacientes con SVA en comparación con el grupo control (DM:-1.51, IC 95% -4.47, 1.44, $p=0.32$), heterogeneidad ($I^2 = 34\%$, $p=0.21$) (Figura 7).

Asociación entre SVA y desenlaces secundarios

PNC estuvo disponible en 12 de los estudios, mostrando que el uso de SVA no disminuyó de manera significativa los niveles de PNC (DM: -86.79, IC 95% -186.65, 13.08, $p=0.07$), la heterogeneidad fue baja ($I^2 = 0\%$, $p=0.76$). (Figura 8). Referente a PAS, el uso de SVA no mostró cambios significativos en dichos valores (DM: -0.08, IC 95% -0.29, 0.12, $p=0.42$) (Figura 9). Asimismo, no hubo cambios significativos en los valores de PAD con respecto al grupo de control (DM: -2.23, IC 95% -5.79, 1.33, $p=0.22$) (Figura 10).

Los valores de DSFVI mostró que el uso de SVA no arrojó diferencias significativas con el grupo de control (DM: -1.67, IC 95% -4.22, 0.89, $p=0.20$) (Figura 11). El tratamiento con SVA no disminuyó significativamente el DDFVI comparado con el grupo de control (MD: -0.42, CI 95% -2.62, 1.78, $p=0.71$) (Figura 12).

Análisis de mortalidad.

Se hizo un análisis de dos estudios Cowie et al y O'Connor et al, que evalúan mortalidad general dentro de sus desenlaces. Se combinó ambos *Hazard Ratio*, del desenlace principal que fue mortalidad de todas las causas. El resultado favoreció hacia el grupo control, no obstante, no fue un análisis significativo (HR: 1.03 IC 95% 0.50, 2.15 $p=0.93$). (figura 13)

Análisis de Subgrupos

Se realizó análisis de subgrupos de la FEVI, IAH y PNC por tipo de grupo control, a pesar de tener una muestra pequeña. Ocho estudios fueron comparados con tratamiento médico estándar, cinco con terapia PAP y dos con oxígeno. En el análisis de FEVI, el subgrupo de tratamiento médico estándar (DM: 0.09, IC 95% -1.58 1.76, $p=0.91$), y terapias PAP (DM: 2.74, IC 95% -1.42 6.90, $p=0.20$) no muestra cambios significativos. (Figura 14) En lo que respecta al análisis de IAH, el subgrupo de tratamiento médico estándar (DM: -22.58, IC 95% -26.96 -18.20, $p<0.0001$) y terapias PAP (DM: -19.40, IC 95% -25.11 -13.69, $p<0.0001$) muestra cambios significativos, a favor de la intervención con SVA. (Figura 15) Por otro lado, en el análisis de PNC, el subgrupo de tratamiento médico estándar (DM: -115.51, IC 95% -265.53 34.52, $p=0.13$) y terapias PAP (DM: -65.25, IC 95% -201.40 70.90, $p=0.35$) no muestra cambios significativos. (Figura 16)

Discusión

Nuestra revisión sistemática encontró una mejoría en el desenlace IAH, pero no en otros desenlaces. La disminución de los valores de IAH en el grupo SVA fue significativa en comparación al grupo control. SVA en comparación con el grupo control estaba asociado a mayores niveles de FEVI, sin embargo, este aumento no lograba ser significativo. SVA también se asoció con menores niveles de E/e'. Este análisis indica que la función pulmonar en estos pacientes presenta una mejora adecuada, que supera al uso de otras terapias. Sin embargo, en lo que respecta a los parámetros cardíacos, tanto a función diastólica como sistólica, no parece ser superior a los otros tratamientos. Por otro lado, se realizó un análisis de subgrupo de acuerdo al grupo control, pese a que en grupo pequeños este no puede funcionar adecuadamente. Este análisis reveló un camino similar a los análisis previos ya sea en tratamiento médico estándar u otros tratamientos con presión positiva.

En nuestros desenlaces secundarios encontramos que SVA en comparación al grupo control está asociado a menores niveles de PNC; no obstante, esta no fue significativa. No hubo asociación entre SVA y volúmenes cardíacos, ni con presión arterial. El análisis de subgrupo que se realizó en este caso para PNC, teniendo la misma dirección que el análisis principal. Esto refuerza la idea que con el uso de la terapia con SVA comparada con los otros tratamientos planteados, no existe una mejoría significativa de los parámetros cardíacos.

Hubo una mínima heterogeneidad de efectos de los estudios para la mayoría de los desenlaces y no hubo evidencia de sesgo de publicación. En el caso del análisis de IAH, se observa una heterogeneidad ligeramente por encima del punto de corte planteado ($I^2 = 62\%$, $p=0.003$). Esta alta heterogeneidad se puede explicar por la diferencia que existe en el tamaño de población de cada estudio incluido, así como también, la diferencia de diseño de cada ensayo clínico. No hubo evidencia de sesgo de publicación. No obstante, en aproximadamente la mitad de los estudios se observó la particularidad de un riesgo alto en sesgo de desgaste.

Recientemente, Cowie et al,³⁵ en el ensayo clínico SERVE-HF, reportaron una mayor mortalidad cardiovascular y de todas las causas en el análisis de 666 pacientes con FEVI $<45\%$ asignados al azar a SVA en comparación con los de tratamiento médico estándar. Este es el primer estudio que sugiere una mayor mortalidad en los pacientes asignados al azar en el grupo que usa SVA. La posible explicación discutida por los autores es que la respiración de Cheyne-stokes actúa como un mecanismo compensatorio potencial que es atenuado por la terapia con SVA, causando una posible mortalidad mayor, como lo demuestra su análisis de subgrupos. Por otro lado, el ensayo clínico CAT-HF consideró a los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca.³³ Su desenlace primario fue valorado mediante un rango global que evaluó el tiempo de supervivencia, la ausencia de hospitalizaciones y la mejora de la capacidad funcional. En general, este desenlace fue neutral, no mostrando diferencias significativas entre el SVA y el grupo de control. También se consideran como desenlaces secundarios todas las causas de muerte, muerte cardiovascular y hospitalizaciones. En lo que respecta a mortalidad de todas las causas, fueron más frecuentes en el grupo control en comparación a aquellos tratados con SVA. Se realizó un análisis con estos dos únicos estudios que evaluaron mortalidad, que muestra un desenlace no significativo. Es necesario la obtención de más datos de mortalidad, en nuevos estudios, que aporten a la investigación.

Tres meta-análisis se encontraron en la estrategia de búsqueda: Sharma et al.¹¹ (2011), Aurora et al.⁶ (2012) y Wu et al.¹² (2015). Estos estudios evaluaron el IAH y la FEVI como resultados principales. Aurora et al. y Sharma et al. sólo utilizaron la base de datos de PubMed. El meta análisis de Aurora et al. se centró en SACS y es sólo un capítulo de una investigación más amplia sobre el tratamiento del síndrome SACS en adultos, y consideramos que el meta análisis no fue bien reportado. Estos artículos sólo consideraron pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, mientras que en nuestro estudio también se consideraron pacientes con alguna disfunción diastólica, utilizando la relación E/e' para medirla. Una cuestión importante es que ninguno de los artículos tiene una definición de grados de heterogeneidad. Acerca de la evaluación del riesgo de sesgo, Aurora et al. utilizó el sistema GRADE. Este sistema evalúa el riesgo de sesgo por resultado y la evaluación general de la calidad de la evidencia, también incluye imprecisión, inconsistencia de los resultados, evidencia indirecta, heterogeneidad y probabilidad de sesgo de publicación.²⁹ El Manual de la Colaboración Cochrane y la guía de calidad de los informes de meta análisis fueron utilizados por Wu et al., mientras que Sharma et al. no especificó qué herramienta uso; en nuestro estudio utilizamos la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar los estudios. Finalmente, la heterogeneidad de los efectos en Sharma et al. y Wu et al. fueron consistentemente alto para sus resultados, e intentaron análisis de subgrupos por IAH, para explicar las fuentes de heterogeneidad.

El uso de terapia con SVA para pacientes con IC y DRS, es una herramienta útil que en algunos estudios llegó a mejorar tanto parámetros respiratorios como cardíacos. No obstante, solo en caso de los parámetros respiratorios, esta terapia es superior a los otros tratamientos. Asimismo, la nueva evidencia, sugiere que ASV puede aumentar el riesgo de mortalidad, como en el caso de Cowie et al. Debido a la controversia de este tratamiento y a que no existe mayor eficacia en la mayoría de desenlaces, consideramos que la terapia con SVA debe quedar como un tratamiento de segunda línea. Invocando a que se realice mayor investigación que incluyan mayor población, tiempo de seguimiento y se considere a la mortalidad como el desenlace principal.

Reconocemos algunas limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, hubo información incompleta de los resultados en los estudios seleccionados y algunos de los resultados no fueron analizados debido a ello; por este motivo, se contactó a los autores solicitando aquellos datos y obtuvimos información en aproximadamente el 20% de las solicitudes. En segundo lugar, tampoco pudimos analizar de manera adecuada la mortalidad, como un desenlace importante para enfermedades cardiovasculares, debido a la poca información que existe. Finalmente, se consideraron tres tipos de controles combinados (tratamientos convencionales) en comparación con SVA, y algunas diferencias en la población estudiada (tipos de DRS e IC). Cabe resaltar, la limitación poblacional y comparador disímil al momento del meta-análisis.

Conclusiones

En conclusión, la terapia con SVA se asocia con niveles más bajos de IAH en comparación con tratamientos alternativos. No obstante, no existe una mejora significativa, en lo que respecta a nuestros otros desenlaces como FEVI, índice E/e', PNC, PAS, PAD y diámetros cardíacos no mejoraron significativamente. El análisis estadístico de mortalidad no fue significativo; no obstante, existe controversia con el ensayo clínico de gran población que concluye en aumento de mortalidad en el grupo de SVA. No recomendamos el uso de SVA, como tratamiento de primera línea, debido a que no demostró sustancialmente ser más eficaz que los otros tratamientos comparadores. Nuestros resultados pueden apoyar futuras investigaciones sobre el uso de ASV en una amplia gama de pacientes con DRS y FC, que se enfoquen principalmente en llegar al desenlace de mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.
2. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015 Jun; 175 (6):996–1004.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle – aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-1235.
5. Muza RT. Central sleep apnoea – a clinical review. *J Thorac Dis.* 2015 May 7; 7(5): 930-937.
6. Gay P, Weaver T, Loubé D, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006;29(3):381–401.
7. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence – based literature and Meta – analyses. *Sleep.* 2012;35(1):17-40.
8. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-76.

9. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne – Stokes respiration. *Circulation*. 2000;102(1):61-6.
10. d’Ortho M, Woehrle H, Arzt M. Current and Future Use of Adaptive Servo-Ventilation. *European Respiratory & Pulmonary Diseases*, 2016;2(1):18-22
11. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, et al. Impact of adaptive servo – ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep – disordered breathing. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):543-50.
12. Birner C, Series F, Lewis K, et al. Effects of auto – servo ventilation on patients with sleep – disordered breathing, stable systolic heart failure and concomitant diastolic dysfunction: subanalysis of a randomized controlled trial. *Respiration*. 2014;87(1):54-62.
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239.
14. Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A. Adaptive servoventilation for treatment of sleep – disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta – analysis. *Chest*. 2012;142(5):1211-21.
15. Wu X, Fu C, Zhang S, Liu Z, Li S, Jiang L. Adaptive servoventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in heart failure patients with sleep – disordered breathing: a meta – analysis. *Clin Respir J*. 2015. doi:10.1111/crj.12390
16. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011. doi:10.1136/bmj.d5928.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015. doi:10.1186/2046-4053-4-1.

19. Egger M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal* 1997; 315:629-634
20. Cheng J, den Uil C, Hoeks S, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *European Heart Journal* 2009; 30:2102–2108
21. Arzt M, Schroll S, Series F, et al. Auto-servoventilation in heart failure with sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1244-54.
22. Kasai T, Satoshi K, Maeno K, et al. Adaptive servo-ventilation in cardiac function and neurohormonal status in patients with heart failure and central sleep apnea nonresponsive to continuous positive airway pressure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):58-63.
23. Campbell AJ, Ferrier K, Neill AM. Effect of oxygen versus adaptive pressure support servo-ventilation in patients with central sleep apnoea-Cheyne Stokes respiration and congestive heart failure. *Intern Med J*. 2012;42(10):1130-6.
24. Miyata M, Yoshihisa A, Suzuki S, et al. Adaptive servo ventilation improves Cheyne-Stokes respiration, cardiac function, and prognosis in chronic heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol*. 2012;60(3):222-7.
25. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, et al. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;142(2):440-7.
26. Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):140-8.
27. Fietze I, Blau A, Glos M, Theres H, Baumann G, Penzel T. Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med*. 2008;9(6):652-9.
28. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart*. 2006;92(3):337-42.

29. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1109-14
30. Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al. Adaptive Servo-Ventilation Therapy for Patients with Chronic Heart Failure in a Confirmatory, Multicenter, Randomized, Controlled Study. *Circ J*. 2015;79(5):981-90.
31. Toyama T, Hoshizaki H, Kasama S, et al. Adaptive servo-ventilation therapy improves cardiac sympathetic nerve activity, cardiac function, exercise capacity, and symptom in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *J Nucl Cardiol*. 2016 DOI: 10.1007/s12350-016-0529-9
32. Murase K, Ono K, Yoneda T, et al. Adaptive servoventilation versus oxygen therapy for sleep disordered breathing in patients with heart failure: a randomised trial. *Open Heart*. 2016;3(1):e000366.
33. O'Connor C, Whellan D, et al. Cardiovascular Outcomes with Minute Ventilation-Targeted Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure. *JAAC*. 2017;69(12):15
34. Guyatt G, Oxman A, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
35. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095–105.

Tabla 1. Características Basales de los estudios incluidos

Estudio/Año	Seguimiento (meses)	Criterios de inclusión	Tipos de Apnea	Tipos de Falla Cardiaca	Tipo de Control	Pacientes inicio del Ensayo, No.	Pacientes al finalizar el ensayo, No.	Varones, %	Edad (Media $\pm$ DS)
Pepperell et al²⁹/2003	1	≥ 18 a; NYHA $\geq$ II; Falla cardiaca sintomática	Mixta	Sistólica	Tratamiento médico estándar	SVA: 15 Control: 15	SVA: 15 Control: 15	SVA: 100% Control: 93.3%	SVA: 71.4 $\pm$ 8.6 Control: 70.9 $\pm$ 7.9
Philippe et al²⁸/2006	6	18-80a, IC estable, ACS reciente diagnóstico, IAH>15/h, FEVI $\leq$ 45%	ACS	Sistólica	CPAP	SVA: 12 Control: 13	SVA: 12 Control: 13	SVA: 100% Control: 100%	SVA: 64.2 $\pm$ 15.5 Control: 60.3 $\pm$ 11.5
Fietze et al²⁷/2008	1 ½	≥ 18 a, FEVI<45%, NYHA II-III	ACS	Sistólica	BiPAP	SVA: 17 Control: 20	SVA: 17 Control: 20	SVA: 88.2% Control: 95%	SVA: 61.9 $\pm$ 9.1 Control: 56.4 $\pm$ 10.9
Kasai et al²⁶/2010	3	NYHA $\geq$ II, FEVI < 50%, Estable	Mixta	Sistólica	CPAP	SVA: 16 Control: 15	SVA: 16 Control: 15	SVA: 100% Control: 100%	SVA: 56.9 $\pm$ 14.3

		clínicamente, IAH. ≥ 15							Control: 56.5 ± 12.6
Campbell et al^{23/2011}	2	18-80 a, FEVI < 50%, IAH >15/h	ACS	Sistólica	Oxígeno	SVA: 10 Control: 10	SVA: 7 Control: 7	SVA: 100% Control: 100%	SVA: 64 $\pm$ 6.8 Control: 64 $\pm$ 6.8
Miyata et al^{24/2012}	6	Falla cardíaca sintomática NYHA $\geq$ II, clínicamente estable, , IAH > 15/h	ACS	Sistólica + Diastólica	Tratamiento médico estándar	SVA 11 Control: 11	SVA: 11 Control: 11	SVA: 90.9% Control: 90.9%	SVA: 62.5 $\pm$ 8 Control: 61.5 $\pm$ 14.5
Randerath et al^{25/2012}	12	≥ 18 a, FEVI < 50%, IAH >15/h	Mixtas	Sistólica	CPAP	SVA: 36 Control: 34	SVA: 26 Control: 25	SVA: 86.1% Control: 94.1%	SVA: 65.3 $\pm$ 10 Control: 67.4 $\pm$ 8.1
Arzt et al^{21/2013}	3	18-80 a, FEVI $\leq 40\%$, clínicamente estable, IAH ≥ 20	Mixtas	Sistólica	Tratamiento médico estándar	SVA: 37 Control: 35	SVA: 21 Control: 21	SVA: 92% Control: 91%	SVA: 64 $\pm$ 10 Control: 65 $\pm$ 9

Kasai et al^{22/2013}	3	20-80 a, terapia CPAP $\geq$ 3 meses, ACS moderado o severo, IC sistólica permanente, no exacerbado	ACS	Sistólica	CPAP	SVA: 12 Control: 11	SVA: 12 Control: 11	SVA: Not mentioned Control: Not mentioned	SVA: 64.3 $\pm$ 8.8 Control: 65.8 $\pm$ 8.7
Yoshihisa et al^{11/2013}	6	IC sintomática, NYHA > II, FEVI>50%, , IAH > 15/h	Mixtas	Diastólica	Tratamiento médico estándar	SVA: 18 Control: 18	SVA: 18 Control: 18	SVA: 88.9% Control: 72.2%	SVA: 64.4 $\pm$ 15.7 Control: 64.3 $\pm$ 12.4
Birner et al^{12/2014}	3	18 – 80 A; NYHA II – III; FEVI < 41%; IAH > 19	Mixtas	Sistólica + Diastólica	CPAP	SVA: 37 Control: 35	SVA: 19 Control: 13	SVA: 95% Control: 85%	SVA: 66 $\pm$ 9 Control: 66 $\pm$ 11
Momomura et al^{30/2015}	6	$\geq$ 20 a; NYHA $\geq$ II; FEVI < 40%; Terapia médica para IC basada en alguna guía	No específica	Sistólica + Diastólica	Tratamiento médico estándar	SVA: 102 Control: 103	SVA: 102 Control: 103	SVA: 80.4% Control: 80.6%	SVA: 63.3 $\pm$ 13.0 Control: 63.3 $\pm$ 13.9
Cowie et al.^{35/ 2015}	12	$\geq$ 22 a; NYHA $\geq$ III o II con hospitalización por IC; FEVI < 45%; IAH $\geq$ 15; Terapia médica	ACS	Sistólica	Tratamiento médico	SVA: 659 Control:	SVA: 659	SVA: 89.9% Control:	SVA: 69.9 $\pm$ 9.5

		para IC basada en alguna guía			estándar	666	Control: 666	90.9%	Control: 69.3 ± 10.4
Toyama et al³¹/2016	6	FEVI <41, clínicamente estable, NYHA II - III	ACS	Sistólica	Tratamiento médico estándar	SVA: 16 Control: 15	SVA: 15 Control: 15	SVA: 87% Control: 100%	SVA: 69 ± 9 Control: 68 ± 10
Murase K³²/2016	3	20 – 80 a, FEVI<51, IAH>21, IC estable	Mixta	Sistólica	Oxígeno	SVA: 19 Control: 24	SVA: 15 Control: 18	SVA: 89.4% Control: 81%	SVA: 68.9 ± 9 Control: 69.9 ± 9
O'Connor et/al³³/2017	6	> 21 a; diagnóstico de IC ; sintomático; PNC> 299 PG/ML; IAH > 14	Mixta	Sistólica + Diastólica	Tratamiento médico estándar	SVA: 65 Control: 61	SVA: 65 Control: 61	SVA: 75% Control: 72%	SVA: 61 ± 14 Control: 63 ± 13

IAH = Índice Apnea Hipopnea; SVA = Servo-Ventilación Adaptativa; BiPAP = Bi-nivel Presión positiva; CPAP = Presión positiva Continua; SACS= Síndrome de Apnea Central del Sueño; IC = Insuficiencia Cardíaca; FEVI = Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo; NYHA = New York Heart Association clase funcional; SAOS = Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño.

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos

Figura 2. Riesgo de Sesgo, grafica por riesgo

Figura 3. Riesgo de Sesgo, grafica por estudio

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la Asignación	Cegamiento de los participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de los resultados incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros sesgos
Aziz 2013	+	+	?	+	-	+	+
Blmer 2013	?	?	-	+	-	+	+
Campbell 2012	?	?	?	?	-	+	+
Christopher 2017	+	+	+	+	+	+	+
Cowie 2015	+	?	+	+	?	+	?
Fietze 2008	?	?	+	?	+	+	+
Kasai 2010	?	?	?	?	+	+	+
Kasai 2013	?	?	?	?	+	+	+
Miyata 2012	+	?	?	?	+	+	+
Momomura 2015	+	?	-	+	+	+	+
Murase 2016	+	+	-	-	+	+	+
Pepperell 2003	+	?	+	+	-	+	+
Philippe 2006	?	?	-	?	+	?	+
Randerath 2012	+	?	+	+	-	?	?
Toyama 2016	?	+	?	+	+	+	+
Yoshihisa 2013	?	?	?	?	+	+	+

Figura 4. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

Figura 5. Gráfico de embudos

Figura 6. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y el índice de Apnea Hipopnea (IAH)

Figura 7. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y índice E/e'

Figura 8. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y Petido Natirético Cerebral (PNC)

Figura 9. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y PAS

Figura 10. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y PAD

Figura 11. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y DSFVI

Figura 12. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y DDFVI

Figura 13. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y Mortalidad de todas las causas

Figura 14. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y FEVI, subgrupo por tipo de comparador

Figura 15. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa e IAH, subgrupo por tipo de comparador

Figura 16. Forest plot de asociación entre Servo Ventilación Adaptativa y PNC, subgrupo por tipo de comparador