

# Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino

Left Ventricular Assist Device (LVAD) as Destination Therapy

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

# Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino

Left Ventricular Assist Device (LVAD) as Destination Therapy

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino– Janet Puñal Riobóo, Leonor Varela Lema. — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018.

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

NIPO: 731-18-045-0

Depósito legal: C 1159-2018

1. Evaluación de la Tecnología Biomédica 2. Insuficiencia cardíaca 3. Circulación asistida I. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección: María José Faraldo Vallés

Autoría: Janet Puñal Riobóo, Leonor Varela Lema

Documentalista: Beatriz Casal Acción

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (Avalia-t)**, unidad dependiente de la **Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)**, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del *Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 27 de enero de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017).

Para citar este informe: Puñal Riobóo J, Varela Lema L. Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2018.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS agradece a D. **Gregorio Rábago Juan-Aracil**, cirujano cardiovascular y director del Programa de Asistencia y Trasplante Cardíaco de la Clínica Universitaria de Navarra y a D. **José González Costello**, facultativo especialista de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del Servicio de Cardiología del Hospital Universitari de Bellvitge, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

José González Costello, revisor externo, declara haber recibido financiación de Abbot para impartir y recibir cursos de formación. No obstante, a pesar del conflicto de interés existente, el equipo coordinador del proyecto, ha considerado relevante su participación por su gran experiencia y conocimiento sobre el tema. Su colaboración no ha requerido acceso a material confidencial durante el desarrollo del informe de evaluación y solo ha tenido acceso a la información disponible en los últimos borradores del informe.

Gregorio Rábago Juan-Aracil revisor externo, declara haber recibido financiación de St. Jude y Medtronic por una asesoría técnica puntual y asistencia a un congreso respectivamente. No obstante, a pesar del conflicto existente, el equipo coordinador del proyecto, ha considerado relevante su participación en el proyecto por su gran experiencia y conocimiento sobre el tema. Su colaboración no ha requerido acceso a material confidencial durante el desarrollo del informe de evaluación y solo ha tenido acceso a la información disponible en los últimos borradores del informe.

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

Fecha de edición: junio de 2018

Edita: Santiago de Compostela. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t

Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO: 731-18-045-0

Depósito legal: C 1159-2018

Contacto: [Avalia-t@sergas.es](mailto:Avalia-t@sergas.es)

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

# Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino

Left Ventricular Assist Device (LVAD) as Destination Therapy

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

# Índice

<b>Resumen</b> .....	11
<b>Summary</b> .....	15
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	19
<b>Lista de tablas</b> .....	21
<b>Lista de figuras</b> .....	21
<b>Justificación</b> .....	23
<b>1 Introducción</b> .....	25
1.1 Descripción del problema de salud .....	25
1.1.1 Problema de salud diana .....	25
1.1.2 Manejo actual del problema de salud .....	27
1.1.3 Población diana .....	33
1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio .....	34
1.2.1 Características de la tecnología .....	34
1.2.2 Regulación: licencias y autorizaciones .....	37
1.2.3 Utilización .....	38
1.2.4 Requerimientos de la técnica .....	39
1.2.5 Financiación de la tecnología .....	40
<b>2 Alcance y objetivo</b> .....	41
2.1 Alcance .....	41
2.2 Objetivos principales .....	41
2.3 Objetivos secundarios .....	41
<b>3 Método</b> .....	43
3.1 Pregunta de investigación PICO .....	43
3.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	44
3.3 Criterios de selección de estudios .....	44

3.4	Síntesis de la evidencia . . . . .	45
3.5	Valoración de la evidencia . . . . .	47
<b>4</b>	<b>Resultados . . . . .</b>	<b>49</b>
4.1	Descripción de la evidencia disponible . . . . .	49
4.1.1	Resultados de la búsqueda . . . . .	49
4.1.2	Descripción y calidad de los estudios seleccionados . . . . .	50
4.2	Seguridad de la tecnología . . . . .	54
4.2.1	Seguridad del paciente . . . . .	54
4.3	Efectividad clínica de la tecnología . . . . .	59
4.3.1	Mortalidad . . . . .	59
4.3.2	Morbilidad . . . . .	60
4.3.3	Variables funcionales . . . . .	62
4.3.4	Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) . . . . .	63
4.3.5	Satisfacción y aceptabilidad del paciente y/o cuidadores . . . . .	64
4.4	Estudios en marcha . . . . .	66
<b>5</b>	<b>Consideraciones de implementación . . . . .</b>	<b>69</b>
5.1	Aspectos económicos . . . . .	69
5.1.1	Estimación del impacto presupuestario . . . . .	69
5.1.2	Eficiencia de la tecnología . . . . .	69
5.2	Aspectos organizativos . . . . .	69
<b>6</b>	<b>Aspectos éticos, sociales y legales . . . . .</b>	<b>71</b>
6.1	Aspectos éticos . . . . .	71
6.2	Aspectos sociales . . . . .	73
6.3	Aspectos legales . . . . .	73
<b>7</b>	<b>Discusión . . . . .</b>	<b>75</b>
7.1	Discusión de la metodología . . . . .	75
7.2	Discusión de los resultados de seguridad y efectividad . . . . .	75
7.3	Discusión de los aspectos económicos, organizativos y éticos . . . . .	80

<b>8 Conclusiones</b> . . . . .	83
<b>9 Bibliografía</b> . . . . .	85
<b>Anexos</b> . . . . .	95
Anexo A. Estrategias de búsqueda . . . . .	95
Anexo B. Principales características de los informes de ETS sobre DAVI como terapia de destino . . . . .	112
Anexo C. Relación de artículos excluidos . . . . .	115
Anexo D. Tablas de evidencia . . . . .	119
Anexo E. Valoración de la calidad de la evidencia . . . . .	131
Anexo F. Perfil de la evidencia GRADE . . . . .	136
Anexo G. Perfil de evidencia GRADE-CERQual . . . . .	141

# Resumen

**Introducción:** la insuficiencia cardíaca (IC) constituye una epidemia a nivel mundial que contribuye de manera importante al gasto sanitario en países desarrollados. A pesar del avance experimentado durante los últimos 20 años en el tratamiento médico de la IC, el porcentaje de pacientes en los que se produce un progreso de la enfermedad a un estadio avanzado o terminal sigue siendo elevado. Cuando la terapia médica deja de ser efectiva, el trasplante cardíaco es considerado el tratamiento de elección. Sin embargo, debido a la limitada disponibilidad de órganos y el tiempo de espera hasta que esté disponible un órgano compatible, los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) son una opción terapéutica aceptable. En el caso de pacientes que presentan contraindicación permanente a trasplante cardíaco debido a edad o comorbilidades los DAVI empleados como terapia de destino constituyen una de las principales opciones.

**Objetivos:** analizar la seguridad, efectividad, así como las consideraciones de implementación, aspectos económicos, organizacionales, sociales, éticos o legales derivadas del uso de los DAVI como terapia de destino.

**Métodos:** se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para localizar estudios que valoren la seguridad y/o efectividad de los DAVI como terapia de destino, su impacto económico y organizativo, la aceptabilidad y satisfacción del paciente y aspectos éticos, sociales y legales derivados de su utilización. Dichas estrategias fueron ejecutadas en noviembre de 2017 en las principales bases de datos de la literatura médica. Las principales características y resultados de los estudios incluidos fueron resumidos en tablas de evidencia. Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia mediante el sistema GRADE para lo cual fueron seleccionadas 14 variables de resultado, todas ellas clasificadas por los clínicos como críticas excepto una. Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios se utilizaron herramientas específicas según el tipo de estudio. La calidad de evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE en el caso de los estudios cuantitativos y se utilizó la versión GRADE-CERQual para los estudios cualitativos. Tanto la extracción de datos de los estudios, como la síntesis y valoración de la evidencia fue realizada por dos investigadores de forma independiente y ciega.

**Resultados:** mediante la búsqueda bibliográfica se identificó un informe de evaluación realizado por la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias Health Quality Ontario (Canadá). Se procedió a su actualización y ampliación recuperándose 8 estudios originales, 6 que valoraban la seguridad



y/o efectividad (1 ensayo clínico aleatorizado-ENDURANCE, 5 estudios observacionales), 2 estudios de coste-efectividad, 3 estudios cualitativos sobre la aceptabilidad del paciente/cuidador y 7 estudios que analizaron el impacto ético. La calidad de la evidencia fue clasificada de moderada a muy baja según el sistema GRADE.

En ensayos clínicos aleatorizados sobre DAVI en terapia de destino (REMATCH y ROADMAP) se ha demostrado que los pacientes tratados con DAVI de flujo pulsátil o continuo consiguen una supervivencia mayor a 1, 2 y 4 años, una mejor calidad de vida y un mejor estado funcional en comparación con el tratamiento médico óptimo. Los DAVI de flujo continuo presentaron una menor frecuencia de fallo cardíaco derecho, disfunción respiratoria, infección asociada al dispositivo y sepsis que los de flujo pulsátil. Sin embargo, los DAVI de flujo continuo presentaron un 4 % de trombosis frente a ningún caso en los de flujo pulsátil. Los DAVI de flujo continuo incrementan la supervivencia a 1 y 2 años, mejoran el estado funcional con respecto a los pulsátiles, aunque finalmente la calidad de vida de pacientes tratados con cualquiera de las dos versiones fue similar. El ensayo ENDURANCE encontró que los pacientes tratados con DAVI HeartWare™ parecen presentar una mayor frecuencia de ictus en comparación con el HeartMate® II, aunque la supervivencia de ambos grupos fue similar. Los estudios que valoraron la aceptabilidad de los pacientes y/o cuidadores señalaron en algunos casos la importante carga que supone el tratamiento con DAVI como terapia de destino, mientras que en otros destacaron la oportunidad de mejorar su calidad de vida que les ha supuesto el dispositivo.

En cuanto a los aspectos relacionados con la implementación de los DAVI como terapia de destino, destaca la razón de coste-incremental situada por encima de los 100 000 euros/AVAC (107 000-187 000 euros) y su impacto organizativo relacionado con la existencia de un equipo multidisciplinar con formación adecuada y continuada, educación de pacientes y/o cuidadores, adecuación del domicilio del paciente y coordinación de los distintos niveles asistenciales.

Finalmente, los aspectos éticos relacionados con el uso de DAVI como terapia de destino se centran en ofrecer al paciente y/o cuidador las diferentes opciones terapéuticas de las que dispone a través de un consentimiento informado especialmente diseñado para situaciones clínicas al final de la vida.

**Conclusiones:** según la evidencia publicada sobre los DAVI como terapia de destino, los dispositivos de flujo continuo, HeartWare™ (bomba centrífuga) y HeartMate II® (bomba axial), parecen ser la mejor opción terapéutica

en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y contraindicación a trasplante. Sin embargo, existen incertidumbres acerca de la mortalidad intrahospitalaria, así como, la influencia de reimplantación o la curva de aprendizaje en la frecuencia de eventos adversos. El impacto organizativo, económico, así como, la aceptabilidad del paciente y/o cuidador puede condicionar el uso de estos dispositivos. Por tanto, se considera adecuado la realización de un registro para identificar el grupo de pacientes que podrían obtener mejores resultados y determinar el impacto organizativo y económico que conlleva la utilización de los DAVI como terapia de destino.

# Summary

**Introduction:** heart failure (HF) is a worldwide epidemic that has a significant impact on healthcare costs in developed countries. Despite the progress made over the last 20 years in the medical treatment of HF, a high percentage of patients whose illness reaches an advanced or terminal stage still remains. When medical therapy is no longer effective, heart transplantation is considered the treatment of choice. However, due to the limited availability of organs and the waiting time until a compatible organ is available, Left Ventricular Assist Devices (LVAD) are an acceptable therapeutic alternative. In the case of patients with a permanent contraindication for heart transplant due to their age or comorbidities, LVAD used as a destination therapy are one of the main options.

**Aims:** to analyse the safety, effectiveness, considerations for use, and the economic, organisational, social, ethical, or legal aspects arising in relation to the use of LVAD as a destination therapy.

**Methods:** specific search strategies were designed in order to locate studies that have evaluated the safety and/or effectiveness of LVAD as a destination therapy, their economic and organisational impact, patient acceptability and satisfaction, and the ethical, social, and legal aspects associated with its use. These strategies were carried out in November 2017 using the principal medical literature databases. The main features and results of the studies that were included were summarised in evidence tables. A qualitative synthesis of the evidence was carried out using the GRADE system, for which 14 result variables were selected, all of which except one were classified by the clinicians as critical. In order to evaluate the bias risk of the studies, specific tools were used depending on the type of study. The quality of evidence was evaluated using the GRADE system in the case of the quantitative studies, and the GRADE-CERQual version was used for the qualitative studies. Both the extraction of data from the studies and the synthesis and evaluation of the evidence were carried out independently and blind by two investigators.

**Results:** throughout the bibliographic search, a health technology assessment (HTA) report from Health Quality Ontario HTA agency (Canada) was found. This was updated and extended, obtaining 8 original studies, 6 that evaluated safety and/or effectiveness (1 ENDURANCE randomised clinical trial, and 5 observational studies), 2 cost-effectiveness studies, 3 qualitative studies on patient/carer acceptability, and 7 studies that analysed the ethical

impact. The quality of the evidence was classified as moderate to very low, according to the GRADE system.

In randomised clinical trials with LVAD as a destination therapy (REMATCH and ROADMAP) it has been found that patients treated with continuous or pulsatile-flow LVAD achieved a higher 1, 2, and 4-year survival rate a better quality of life, and a better functional status in comparison with the optimal medical treatment. The continuous-flow LVAD presented a lower frequency of right heart failure, respiratory dysfunction, device-related infection, and sepsis than the pulsatile-flow LVAD. However, the continuous-flow LVAD presented a thrombosis rate of 4 %, compared to no cases with the pulsatile-flow LVAD. The continuous-flow LAVD increased the 1 and 2-year survival rate, and improved functional status in comparison to the pulsatile-flow LAVD, although finally the quality of life of patients treated with either of the two versions was similar. The ENDURANCE trial found that patients treated with HeartWare™ LAVD system had a higher frequency of stroke in comparison with the HeartMate® II, although the survival rate for both groups was similar. The studies that assessed patient and/or carer acceptability indicated in some cases, the important burden of treatment with LAVD as a destination therapy, while others highlighted the opportunity the device has offered them to improve their quality of life.

As regards aspects associated with the implementation of LAVD as a destination therapy, it is important to note the incremental cost-effectiveness ratio, which is higher than 100 000 euros/QALY (107 000 to 187 000 euros), in addition to its organisational impact i.e. presence of a multidisciplinary team with adequate and continuous training, education for patients and/or caregivers, adaptation of patient's homes, and coordination of the different healthcare settings.

Finally, the aspects associated with the use of LAVD as a destination therapy are focused on offering the patient and/or carer the different therapeutic options that are available through a specially designed informed consent form for end-of-life clinical situations.

**Conclusions:** based on the evidence that has been published on LAVD as a destination therapy, the HeartWare™ (centrifugal pump) and HeartMate II® (axial pump) continuous-flow devices appear to be the best therapeutic option for patients with advanced heart failure and contraindications for heart transplant. However, there is uncertainty with regard to in-hospital death rates, as well as the influence of reimplantation or the learning curve on the frequency of adverse events. The organisational and economic impact, as well as patient and/or caregiver acceptability may condition the use of

these devices. Therefore, it is considered appropriate to create a registry in order to identify the patient group that would obtain the best results, and to value the organisational and economic impact derived from using LAVD as a destination therapy.

# Lista de abreviaturas

- AIT:** accidente isquémico transitorio.
- ARA:** antagonista del receptor de la angiotensina.
- AVAC:** año de vida ajustado por calidad.
- AVG:** año de vida ganado.
- CVF:** capacidad vital forzada.
- DAI:** desfibrilador automático implantable.
- DAV:** desfibrilador de asistencia ventricular.
- DAVI:** dispositivo de asistencia ventricular izquierda.
- ECA:** ensayo clínico aleatorio.
- EQ-5D:** EuroQoL-5 dimensiones.
- ESC:** *European Society of Cardiology*.
- EUA:** Estado Unidos de América.
- FEVI:** fracción de eyección de ventrículo izquierdo.
- IC:** insuficiencia cardíaca.
- ICER:** *incremental cost-effectiveness ratio* (índice de coste-efectividad incremental).
- IECA:** inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.
- INTERMACS:** *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*.
- KCCQ:** *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.
- MLHFQ:** Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.
- NYHA:** New York Heart Association.
- SF-36:** 36-items Short Form Health Survey.
- SNS:** Sistema Nacional de Salud.
- TMO:** tratamiento médico óptimo.
- TRC:** terapia de resincronización cardíaca.
- VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.
- VHC:** virus de la hepatitis C.

# Lista de tablas

Tabla 1	Medidas terapéuticas en la insuficiencia cardíaca (IC) . . . . .	29
Tabla 2	Clasificación de contraindicaciones para trasplante cardíaco de los “Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco”. . . . .	31
Tabla 3	Escala INTERMACS . . . . .	32
Tabla 4	Pacientes candidatos a implante de DAV . . . . .	33
Tabla 5	Clasificación de los dispositivos de asistencia ventricular . . . . .	34
Tabla 6	Clasificación de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda . . . . .	35
Tabla 7	Licencias de comercialización e indicaciones aprobadas de los DAVI . . . . .	38
Tabla 8	Pregunta PICO . . . . .	43
Tabla 9	Criterio de selección de estudios . . . . .	45
Tabla 10	Variables de resultado . . . . .	46
Tabla 11	Puntuación otorgada por los evaluadores . . . . .	47
Tabla 12	Estudios en marcha sobre DAVI en terapia de destino . . . . .	66

# Lista de figuras

Figura 1	Resultados de la búsqueda . . . . .	51
----------	-------------------------------------	----

# Justificación

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

Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca avanzada, cuando la terapia médica deja de ser efectiva, el trasplante cardíaco es considerado el tratamiento de elección, aunque éste se encuentra limitado por la disponibilidad de órganos y el tiempo de espera hasta que esté disponible un órgano compatible. En este contexto, los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) especialmente los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI), constituyen una opción terapéutica aceptable en pacientes con IC avanzada refractaria a tratamiento médico, empleados principalmente como puente al trasplante cardíaco. Sin embargo, actualmente los DAVI están valorándose como terapia de destino en pacientes que presentan contraindicación permanente a trasplante cardíaco debido a sus comorbilidades, ya que constituyen la única opción terapéutica para estos pacientes.

Este informe ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Su objetivo es evaluar la utilidad clínica de los DAVI como terapia de destino, así como analizar los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales que pueden condicionar su utilización en el Sistema Nacional de Salud (SNS).



# 1 Introducción

## 1.1 Descripción del problema de salud

### 1.1.1 Problema de salud diana

¿Cuál es la enfermedad o problema de salud objetivo del estudio?

La insuficiencia cardíaca (IC) (clasificación CIE-10: I50) se define clínicamente como un síndrome que se caracteriza por presentar síntomas, signos típicos y evidencia objetiva de anormalidad cardíaca a nivel estructural o funcional en reposo caracterizada por cardiomegalia, tercer ruido cardíaco, soplos cardíacos, anormalidad en el electrocardiograma, etc. Todo ello reduce la capacidad del corazón de bombear sangre y por tanto de aportar oxígeno al metabolismo tisular en la cantidad requerida, a pesar de la existencia de una presión de llenado normal (o solo a costa de una presión de llenado incrementada) (1).

¿Cuáles son los factores de riesgo de la insuficiencia cardíaca?

Existen diversas causas fisiopatológicas responsables del desarrollo de la IC, cuya frecuencia varía en función de la región a nivel mundial que se considere. La existencia de cardiopatía isquémica representa una de las principales causas de IC, que también puede deberse a la presencia de alteraciones de la funcionalidad miocárdica debido a la exposición a tóxicos (drogas, metales pesados, fármacos o radiación), daños inducidos por una reacción inflamatoria (relacionada o no con infección) anormalidades genéticas, trastornos nutricionales u hormonales, una carga cardíaca anormal (hipertensión, enfermedad valvular cardíaca o miocárdica) o arritmias (arritmias ventriculares, disfunción del nodo sinusal o alteraciones de la conducción cardíaca) (1).

¿Cuál es la historia natural de la insuficiencia cardíaca?

En algunos pacientes, a pesar de la instauración de tratamiento médico óptimo y terapia de resincronización cardíaca, la IC continúa progresando y da lugar a la aparición de una sintomatología grave persistente que va a caracterizar la IC avanzada refractaria. Esta ha sido definida por la European Society of Cardiology (ESC) como una entidad clínica caracterizada por la existencia de sintomatología grave de IC (NYHA clase III o IV), episodios

de retención de líquidos y/o gasto cardíaco reducido en reposo, evidencia objetiva de disfunción cardíaca y daño de la capacidad funcional graves, una o más hospitalizaciones por IC en los últimos 6 meses y presencia de estas características previas a pesar una optimización de la terapia farmacológica y de la utilización de terapia de resincronización cardíaca, cuando está indicada (2).

¿Cuáles son los síntomas y carga de la insuficiencia cardíaca para el paciente?

La IC se caracteriza por la presencia de una serie de síntomas inespecíficos (disnea durante el ejercicio físico e incluso de reposo, ortopnea, cansancio muscular, edema en zonas declives del cuerpo, etc.) y signos típicos (taquicardia, taquipnea, presión venosa yugular elevada, crepitación pulmonar y latido del ápex desplazado, etc.), en ocasiones de difícil diagnóstico y reducida reproducibilidad (1). Los síntomas y signos que caracterizan la IC originan una importante discapacidad en el paciente, limitando en gran medida la realización de actividades diarias, sobre todo en los estadios más avanzados de la enfermedad. Aunque el objetivo final de las distintas opciones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas (DAV o trasplante), van encaminadas a retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la mortalidad asociada a la IC, también consiguen controlar la sintomatología y por tanto mejorar la calidad de vida de los pacientes.

¿Cuáles son las consecuencias /cargas de la insuficiencia cardíaca para la sociedad?

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

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

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

En los registros del *National Center for Health Statistics* y *National Heart, Lung, and Blood Institute* (Estados Unidos de América, EUA) la IC es la causa de 1 de cada 9 fallecimientos (3) y la causa subyacente de 58 309 fallecimientos en el 2011 (8). Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en España, la IC es la quinta causa de muerte, responsable del 3,18 % de los fallecimientos en hombres y el 5,59 % en mujeres en el 2016 (9).

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

Por último, la IC se trata de una entidad clínica compleja que suele presentarse en pacientes pluripatológicos que presentan sucesivos reingresos, lo que genera un impacto importante sobre el sistema sanitario. Así, los pacientes con IC constituyeron en 2015 el 5,52 % de las altas en pacientes mayores de 65 años (11).

### 1.1.2 Manejo actual del problema de salud

Actualmente, ¿cuál es el manejo diagnóstico y terapéutico de la insuficiencia cardíaca?

Según la guía elaborada por la *European Society of Cardiology* (ESC) en colaboración con la *Heart Failure Association* (HFA) en el 2016 (1), el

diagnóstico diferencial de la IC se realiza mediante diferentes algoritmos según si el inicio de la IC se manifieste de forma aguda o no. Habitualmente, la IC se manifiesta como una entidad clínica no aguda cuyo diagnóstico se inicia con la revisión de la historia clínica (cardiopatía isquémica o hipertensión arterial previa, uso de diuréticos, etc.), examen físico (presencia de estertores pulmonares, edema de tobillo bilateral, soplo cardíaco, ingurgitación yugular, etc.) y anormalidad en electrocardiograma. Si se identifica la presencia de uno o más de los factores mencionados anteriormente se considera que existe probabilidad de IC, por lo que se determinan los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos (NT-proBNP  $\geq 125$  pg/mL y BNP  $\geq 35$  pg/mL) y se realizan pruebas de imagen cardíaca (siendo la ecocardiografía transtorácica la prueba de elección aunque también puede emplearse la radiografía de tórax, ecocardiografía transesofágica o ecocardiografía de estrés, resonancia magnética cardíaca, tomografía de emisión de positrones, angiografía coronaria o tomografía computarizada cardíaca) con el objetivo de confirmar el diagnóstico de IC, determinar su etiología e instaurar el tratamiento médico óptimo.

En el tratamiento de la IC existen diversas opciones terapéuticas empleadas en diferentes etapas de la enfermedad y en función de la fisiopatología de IC de la que se trate (1, 12, 13):

- Terapia no farmacológica, fundamentalmente encaminada a instaurar unas adecuadas medidas dietéticas (dieta hiposódica, restricción hídrica y dieta hipocalórica), control del peso, supresión del hábito tabáquico, abstinencia de alcohol e indicación de ejercicio físico.
- Terapia farmacológica, fundamentalmente fármacos betabloqueantes, diuréticos, digitálicos e inhibidores de las enzimas convertidoras de la angiotensina (IECA) que se asocian con un aumento de la FEVI y una mejoría de la supervivencia.
- Tratamiento quirúrgico o implantación de dispositivos, como los marcapasos biventriculares, cuya acción principal reside en mejorar la capacidad de bombeo del corazón (aumento de la FEVI y mejoría sintomática), la cirugía de revascularización miocárdica (CABG), empleada en pacientes que precisan la restauración del flujo sanguíneo normal, los dispositivos de contención cardíaca para reducir la cardiomegalia, mejorar el estrés de la pared y función cardíaca, los balones de contrapulsación intraaórtica, empleados para soporte temporal en paciente con IC reversible aguda y los DAV o el corazón artificial.

- Trasplante de corazón, constituye el tratamiento de elección en pacientes con IC avanzada que no presenten exclusión expresa para ello y que no han respondido a tratamiento médico o con dispositivos convencionales.

Según se trate de una IC aguda o crónica, el tratamiento terapéutico de la IC puede variar en cuanto al abordaje terapéutico (tabla 1) (1, 14, 15). En la IC aguda se procede a la instauración de soporte circulatorio (fase urgente) y a continuación, en los 60-120 minutos siguientes se inicia la fase inmediata que consiste en identificar la etiología del IC e instaurar el tratamiento más adecuado.

**Tabla 1. Medidas terapéuticas en la insuficiencia cardíaca (IC)**

Tipo de tratamiento	IC aguda	IC no aguda (FEVI deprimida)
No farmacológico	Medidas dietéticas, control del peso, supresión del hábito tabáquico/ alcohol y realización de ejercicio físico	
Farmacológico	<p>Diuréticos de asa intravenosos, vasodilatadores y oxigenoterapia como tratamiento de primera línea,</p> <p>Fármacos inotrópicos en casos de IC aguda grave con disfunción sistólica e hipotensión arterial</p> <p>Otros: fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina-IECAs, digoxina y morfina</p>	<p>Combinación de IECAs, <math>\beta</math>-bloqueantes y diuréticos como primera línea</p> <p>Antagonistas de la aldosterona en caso de IC sintomática (clase II-IV NYHA)</p> <p>ARA II si no toleran IECAs</p> <p>ARNIs si persisten sintomáticos (clase II-IV NYHA) a pesar de tratamiento con los fármacos anteriores</p> <p>Digoxina</p> <p>Hidralazina y dinitrato de isosorbida si no tolera IECAs o ARA-II</p> <p>Otros: antagonistas del calcio, amiodarona, ivabradina y anticoagulantes orales</p>
Quirúrgico y con dispositivos médicos	<p>Revascularización coronaria</p> <p>Cirugía vascular</p> <p>Implante de marcapasos</p> <p>Terapia de resincronización cardíaca (TRC)</p> <p>Desfibrilador automático implantable (DAI)</p>	
<p>IECAs: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina; ARNI: antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores de la enzima neprilisina; NYHA: New York Heart Association.</p>		

Cuando las medidas dietéticas y farmacológicas dejan de funcionar suele valorarse principalmente el empleo de alguna de las siguientes opciones terapéuticas:

- Implantación de dispositivos de asistencia ventricular. Inicialmente los DAV se utilizaron en pacientes con IC en fase terminal, como una medida temporal, de “puente al trasplante”. Además, los DAV también podrían emplearse con el objetivo de solventar la disfunción de órganos diana, estrategia conocida como “puente hacia la candidatura” que podría permitir que pacientes no candidatos a trasplante cardíaco lleguen a serlo, como “puente a la decisión” o “puente hasta el puente” para solventar una situación aguda y posteriormente tomar una decisión sobre el tratamiento más adecuado en cada caso, es decir trasplante cardíaco o DAV o como “puente a la recuperación” que permite la retirada del dispositivo. En la actualidad también se está incrementando el uso de los DAV como tratamiento definitivo o “terapia de destino” en pacientes que no son candidatos al trasplante cardíaco (1, 15-17).
- Realización de trasplante cardíaco en función de la situación hemodinámica en la que se encuentre el paciente, el cuál además debe estar motivado, bien informado, emocionalmente estable y con capacidad de adherencia al tratamiento médico intensivo necesario tras la intervención (1, 14).

El trasplante cardíaco está contraindicado en pacientes con shock séptico (valorable en infecciones locales tratadas y que presenten buena evolución), abuso de drogas/alcohol, cáncer tratado en los 5 años previos sin enfermedad metastásica, comorbilidades crónicas con repercusión grave (enfermedad cerebrovascular o en arterias periféricas grave, fallo renal o hepático significativo, enfermedad sistémica con implicación multiorgánica y otras) o resistencia vascular pulmonar elevada (1). Según el documento de consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco, “el trasplante cardíaco estaría desaconsejado en presencia de una contraindicación absoluta o dos contraindicaciones relativas mayores o una contraindicación relativa mayor y dos contraindicaciones relativas menores” (tabla 2). Además, en este consenso, a diferencia de lo recogido en la Guía de la ESC, no se aconseja establecer un periodo arbitrario con respecto a la contraindicación por existencia de neoplasia, sino que se establece contraindicación en caso de neoplasia con posibilidad de neoplasia y que debe ser el oncólogo el que indique el riesgo de recurrencia en cada paciente (18).

**Tabla 2. Clasificación de contraindicaciones para trasplante cardíaco de los “Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco”**

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas mayores	Contraindicaciones relativas menores
Enfermedades sistémicas concomitantes con mal pronóstico	Peso >150 % del peso ideal	Peso del 120 al 150 % del peso ideal
Neoplasias malignas con posibilidades de recidiva	Infección por el VIH	Neoplasias con baja probabilidad de recidiva
Diabetes mellitus con afección orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía)	Diabetes mellitus sin afección orgánica (retinopatía, nefropatía, o neuropatía)	Osteoporosis
Enfermedad aterosclerótica severa cerebral o vascular periférica	Enfermedad aterosclerótica ligera-moderada cerebral o vascular periférica	Enfermedad pulmonar no grave (FEVI >40 % de lo predicho, CVF >50 % de lo normal)
Hipertensión arterial pulmonar severa o irreversible	Virus de la hepatitis C de alto riesgo	VHC o VHB de bajo riesgo
Enfermedad pulmonar severa (FEVI <40, CVF <50 %)	Insuficiencia renal en hemodiálisis (posibilidad de trasplante combinado)	Afección renal no grave sin hemodiálisis
Infección activa no controlada	Cirrosis (posibilidad de trasplante combinado)	Afección hepática no grave sin cirrosis
Enfermedad ulcerosa y diverticular activas	Edad biológica >65 años	Riesgo de incumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso de drogas previo
Muy alto riesgo de incumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso de drogas		Abuso de tabaco y/o alcohol
Edad biológica avanzada con una expectativa de vida inferior a 5 años con independencia de su enfermedad cardíaca		

Tomado de: Crespo Leiro MG, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Cuenca Castillo JJ, De la Fuente Galván L, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Rev Esp Cardiol Supl. 2007; 7:4B-54B. Abreviaturas: CVF, capacidad vital forzada; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VHC, virus de la hepatitis C y VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

En este contexto, los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria, especialmente los DAVI, implantables de forma permanente, se presentan como una opción terapéutica en pacientes con IC avanzada que han dejado de responder al tratamiento médico y además presentan situaciones clínicas irreversibles que imposibilita el trasplante cardíaco.

En general, en todo paciente con IC avanzada, como paso previo al implante de un DAV deben valorarse los siguientes aspectos (19):

- Gravedad del fallo cardíaco. Actualmente suele emplearse la escala INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) (tabla 3) que estratifica a los pacientes en 7 categorías en función de su perfil hemodinámico y el grado de daño en órganos diana previo implante del dispositivo, y permite

predecir la mortalidad y las complicaciones postoperatorias tras el implante de los DAV (20).

- Factores cardíacos y anatómicos.
- Factores no cardiológicos: edad, comorbilidades que condicionen la esperanza o la calidad de vida, aspectos psiquiátricos (capacidad de manejar el dispositivo) y sociales (apoyo familiar).
- Nivel de riesgo quirúrgico, incluyendo escalas para pacientes críticos o específicas para IC.

**Tabla 3. Escala INTERMACS**

Clasificación	Definición	Descripción	Inicio del soporte ventricular
INTERMACS 1	<i>Crash and burn</i>	Inestabilidad hemodinámica pese a dosis crecientes de catecolaminas y/o soporte circulatorio mecánico con hipoperfusión crítica de órganos diana (shock cardiogénico crítico).	En las horas siguientes.
INTERMACS 2	<i>Sliding on inotropes</i>	Soporte inotrópico intravenoso con cifras aceptables de presión arterial y deterioro rápido de la función renal, el estado nutricional o los signos de congestión.	En pocos días.
INTERMACS 3	<i>Inotrope dependent</i>	Estabilidad hemodinámica con dosis bajas o intermedias de inotrópicos e imposibilidad para su retirada por hipotensión, empeoramiento sintomático o insuficiencia renal progresiva.	En pocas semanas.
INTERMACS 4	<i>Frequent flyer</i>	Es posible retirar transitoriamente el tratamiento inotrópico, pero el paciente presenta recaídas sintomáticas frecuentes, habitualmente con sobrecarga hídrica.	En las semanas o meses siguientes.
INTERMACS 5	<i>Housebond</i>	Limitación absoluta de la actividad física, con estabilidad en reposo, aunque habitualmente con retención hídrica moderada y un cierto grado de disfunción renal.	Variable.
INTERMACS 6	<i>Walking wounder</i>	Menor limitación de la actividad física y ausencia de congestión en reposo. Fatiga fácil con actividad ligera.	Variable.
INTERMACS 7	<i>Placeholder</i>	Paciente en clase funcional NYHA III sin balance hídrico inestable actual ni reciente.	No candidato a DAV.

En la guía elaborada por la European Society of Cardiology (ESC) en el 2016 se recogen las características hemodinámicas de los pacientes potencialmente candidatos al implante de un DAV (tabla 4) (1).



**Tabla 4. Pacientes candidatos a implante de DAV**

<b>Pacientes con más de 2 meses de síntomas graves a pesar del empleo de tratamiento médico y/o dispositivos y que cumpla más de uno de los siguientes criterios:</b>
FEVI <25 % y VO <sub>2</sub> máx. <12 ml/kg/min
Tres o más hospitalizaciones por IC en los 12 meses previos sin causa aparente
Dependencia de fármacos inotrópicos IV
Progresiva disfunción de órganos diana (función renal y/o hepática debido a una perfusión reducida y no a una presión de llenado ventricular inadecuada (presión capilar pulmonar ≥20 mmHg y presión sanguínea sistólica ≤80-90 mmHg o índice cardíaco ≤2 L/min/m <sup>2</sup> )
Ausencia de deterioro de la función ventricular derecha severa junto con regurgitación tricúspide severa

Otros factores como la obesidad o caquexia (IMC <20 kg/m<sup>2</sup> en personas <65 años e <22 kg/m<sup>2</sup> en personas >65 años) ambas asociadas a un mayor riesgo de infecciones, disfunción del ventrículo derecho, historia de hemorragias gastrointestinales, así como, enfermedades neurológicas o psiquiátricas deben tenerse en cuenta durante la evaluación del candidato a soporte ventricular con DAV (21).

Además, en el caso de pacientes en los que se valora la implantación de un DAVI como terapia de destino, se pueden emplear escalas específicamente diseñadas para determinar el nivel de riesgo quirúrgico como el modelo multivariante HeartMate II Risk Score (HMRS) que establece el riesgo de fallecimiento a los 90 días (bajo, medio o alto) en función de la edad, niveles de albumina y creatinina, cociente normalizado internacional e intervenciones por centro, entre otros (sexo, indicación del dispositivo, uso preoperativo de inotropos, vasopresores y/o vasodilatadores, etc.) (22).

### 1.1.3 Población diana

¿Cuál es la población diana?

Pacientes con IC avanzada cuya condición clínica los hace candidatos a implante de DAVI y que además presentan alguna contraindicación clínica para trasplante cardíaco como la edad avanzada y/o presencia de comorbilidades importantes con pobre pronóstico.

## ¿Cuántos pacientes constituyen la población diana?

No se ha localizado información exacta sobre el número de pacientes con IC avanzada no candidatos a trasplante cardíaco que constituirían la población diana de los DAVI como terapia de destino.

## 1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

### 1.2.1. Características de la tecnología

#### ¿En qué consiste los DAVI y sus comparadores?

Los DAV han experimentado un rápido desarrollo desde su aparición y han mejorado su seguridad, aumentado su durabilidad y reducido su tamaño. Existen diversos tipos de dispositivos, que pueden clasificarse en función de sus características (tabla 5), aunque los más empleados en el tratamiento de la IC son fundamentalmente los DAVI.

**Tabla 5. Clasificación de los dispositivos de asistencia ventricular**

Característica	Clasificación
Duración	<ul style="list-style-type: none"><li>• Temporal</li><li>• Definitivo</li></ul>
Cámara asistida	<ul style="list-style-type: none"><li>• Izquierda (DAVI)</li><li>• Derecha</li><li>• Biventricular</li><li>• Corazón artificial total (CAT)</li></ul>
Tipo de flujo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pulsátil (ventrículo con válvulas)</li><li>• Continuo (bombas de rodillo, centrífugas y de flujo axial)</li></ul>
Ubicación	<ul style="list-style-type: none"><li>• Paracorpórea (en contacto con el paciente, generalmente sobre el abdomen; por ej.: TandemHeart®)</li><li>• Intracorpórea (interna)</li><li>• Externos (circuito conectado a la circulación del paciente, por ej.: Centrimag Levitronix®)</li></ul>
Estrategia de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"><li>• Puente al trasplante</li><li>• Puente a la recuperación</li><li>• Puente a la decisión</li><li>• Puente a la candidatura</li><li>• Tratamiento definitivo (terapia de destino)</li></ul>

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

En su primera generación los DAVI fueron bombas de flujo pulsátil o de desplazamiento positivo, pero los dispositivos más modernos son bombas de flujo continuo, con un rozamiento mínimo o incluso sin rozamiento. Los pacientes con bombas de flujo continuo tienen una presión pulsátil muy débil o inclusive carecen de pulso (lo que debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar las constantes vitales) (tabla 6) (21).

**Tabla 6. Clasificación de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda**

Clasificación		Dispositivo
Flujo pulsátil	1ª Generación	HeartMate® VE/XVE (Thoratec Corp., EUA) Thoratec PVAD y IVAD (Thoratec Corp., EUA) Novacor® Heart Assist Device (Novacor Baxter, EUA) Berlin Excor (Berlin Heart, Alemania) MEDOS VAD (MEDOS Medizintechnik, Alemania) CardioWest (TAH Syncardia Systems, EUA)
Flujo continuo	2ª Generación	HeartMate II® (Abbott, EUA) Jarvik 2000 (Jarvik Heart Inc., EUA) Incor® (Berlin Heart, Alemania) HeartAssist5 (Micromed Cardiovascular Inc., EUA) Synergy (CircuLite Inc., EUA)
	3ª Generación	HeartWare™ HVAD™ System (Medtronic, EUA) HeartMate 3 (Abbott, EUA) DuraHeart (Terumo Heart Inc., EUA) Levacor VAD (World Heart Inc., EUA) EVAHEART LVAS (EVAHEART, EUA)

Los DAVI son bombas mecánicas que generan un flujo circulatorio, que permite sustituir parcial o totalmente la función del corazón. La bomba se encuentra conectada al ventrículo izquierdo mediante una cánula de entrada y otra de salida que la conecta a la aorta ascendente. Finalmente, un cable conecta la bomba al controlador que dispone de un microprocesador que controla su funcionamiento y recoge información procedente de esta. La energía necesaria para el funcionamiento del sistema es suministrada bien a través de dos baterías, o una batería y corriente eléctrica procedente de una toma de pared o de automóvil. Las dos pilas proporcionan una autonomía de 8 a 12 horas. El peso total de la consola externa y las pilas ronda los 1,5 kilos. El almacenamiento de datos del sistema y el ajuste de parámetros de la consola externa se realiza a través un ordenador de pantalla táctil provisto de un software específico.

## ¿Cuál es la fase de desarrollo de los DAVI?

Los DAVI están ampliamente desarrollados e implementados en la práctica clínica habitual, siendo el dispositivo de flujo pulsátil HeartMate VE/XVE y los de flujo continuo de 2ª y 3ª generación, concretamente el HeartMate II®, el HeartWare™ HVAD™ System y el HeartMate 3 los empleados en la literatura publicada. Sin embargo, actualmente el DAVI HeartMate VE/XVE ha dejado de comercializarse (tabla 6).

## ¿Cuáles son los beneficios y riesgos declarados por el fabricante?

Se han consultado las páginas web de las casas comerciales de los principales DAVI empleados como terapia de destino, aunque la información recogida se refiere a los beneficios y riesgos declarados por el fabricante independientemente de la indicación bajo la que han sido empleados.

Según Abbott, el dispositivo HeartMate II® mejora la calidad de vida de los pacientes con IC ya que vuelven a desarrollar un estilo de vida más activo. Señalan que el 96 % de los pacientes son capaces de realizar la prueba de la marcha de 6 minutos tras 6 meses de la implantación del soporte. En cuanto a los riesgos asociados al uso de HeartMate II® destacan que presentan un riesgo quirúrgico similar a otras intervenciones de cirugía abierta y además añaden una serie de posibles eventos adversos post-implantación que consisten por orden de importancia en éxitus, hemorragias durante o tras la intervención, arritmia cardíaca, infección local, fallo respiratorio, fallo del dispositivo, trombosis del dispositivo, sepsis, insuficiencia cardíaca derecha, infección del *driveline* o el *pocket*, fallo renal, ictus, accidente cerebrovascular transitorio o definitivo, disfunción neurológica, entre otros. En cuanto al HeartMate 3, Abbott señala que el 77 % de los pacientes tratados con este dispositivo experimentan una mejoría de la clase NYHA (pasan de clase III-IV a I-II), el 83 % mejoran la distancia recorrida en el test de la marcha-6 minutos y el 68 % mejoran su puntuación en la escala KCCQ tras 6 meses de la implantación. Los riesgos declarados por el fabricante asociados al uso del HeartMate 3 son similares a los descritos para la HeartMate II. Abbott ya no recoge información sobre el dispositivo HeartMate VE/XVE en su página web ya que ha dejado de comercializarse (23).

En el caso del HeartWare™ HVAD™ System, Medtronic señala que estos dispositivos mejoran la supervivencia de los pacientes con IC (85 % a 1 año post-DAVI), y además contribuyen a que el paciente pueda desarrollar una vida plena, sin interferir en sus actividades diarias y en muchos casos vuelven a incorporarse al trabajo. En cuanto los riesgos derivados de la

implantación y uso del dispositivo, el fabricante señala riesgos similares a los descritos para el HeartMate II® (24).

Berlin Heart señala que el dispositivo Incor® consigue una supervivencia del 60 % a 24 meses, reduce la frecuencia de sangrado y trombosis del dispositivo gracias al diseño de la bomba optimizada hemodinámicamente, así como la frecuencia de infección del *driveline* debido al diseño de este donde solo la silicona está expuesta en el punto de salida del *driveline*. Además, el fabricante indica que el dispositivo Incor® presenta una tasa de ictus similar a otros DAVI (25).

En cuanto al DAVI Jarvik 2000, el fabricante Jarvik Heart Inc. indica que se trata de un dispositivo de reducido tamaño que se coloca en el interior del VI por lo que reduciría la posibilidad de infección y además no requiere un espacio para la bomba. No se ha localizado información detallada de los beneficios y riesgos del Jarvik 2000 elaborada por el fabricante (26).

## 1.2.2 Regulación: licencias y autorizaciones

¿Cuál es el estado de las licencias de comercialización de los DAVI y sus indicaciones aprobadas?

Actualmente existen 4 DAVI con aprobación por parte de la UE (Unión Europea) para ser utilizados como terapia de destino, HeartMate 3™, HeartWare™ HVAD™ System, Incor® y Jarvik 2000 (tabla 7).

**Tabla 7. Licencias de comercialización e indicaciones aprobadas de los DAVI**

Nombre del dispositivo	Mercado CE	Autorización FDA	Otras autorizaciones
	Año/Indicación	Año/Indicación	Año/Indicación
Jarvik 2000	2005: puente a trasplante y terapia de destino	2000: puente a trasplante 2012: terapia de destino (uso restringido a investigación clínica, Investigational Device Exemption-IDE G100124) <sup>1</sup>	<i>Japón</i> 2013 (no se recoge la indicación)
HeartMate 3™ Left Ventricular Assist Device (LVAD)	2015: puente trasplante/ recuperación o terapia de destino	2017: puente a trasplante/recuperación (uso restringido a investigación clínica, Investigational Device Exemption- MOMENTUM 3-Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing MCS Therapy With HeartMate 3) <sup>2</sup>	NC
HeartWare™ HVAD™ System	2009: puente a trasplante 2012: terapia de destino	2012: puente a trasplante o recuperación 2017: terapia de destino	NC
Incor®	Puente a trasplante y recuperación Terapia de destino	No disponible	NC
HeartMate II®	2005 (no se especifica indicación)	2008: puente a trasplante 2010: terapia de destino	<i>Canadá</i> 2014: puente a trasplante y terapia de destino
HeartMate® VE/ XVE (HeartMate I)	NC	2003: terapia de destino	NC

<sup>1</sup> Tomado de: <http://www.hfsa.org/wp-content/uploads/2014/06/jarvik+relive+poster.pdf> y <https://www.jarvikheart.com/about-us/company-timeline/>; <sup>2</sup> Heatley G, Sood P, Goldstein D, Uriel N, Cleveland J, Middlebrook D, Mehra MR; MOMENTUM 3 Investigators. Clinical trial design and rationale of the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) investigational device exemption clinical study protocol. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Apr;35(4):528-36.  
Abreviaturas: NC, no consta; FDA, Food and Drug Administration; CE, Conformidad Europea.

### 1.2.3. Utilización

¿Cuál es nivel de utilización de los DAVI?

Actualmente los DAVI son empleados en numerosos programas de asistencia mecánica tanto a nivel nacional como internacional. Aunque inicialmente

estos dispositivos se empleaban fundamentalmente como medida de soporte circulatorio en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco, cada vez están siendo más empleados como terapia de destino. En el registro INTERMACS realizado en 185 centros de Estados Unidos de América (EUA) (n = 17 632), se observó un incremento del empleo de los DAVI como terapia de destino durante el periodo (2008-2016), alcanzando el 49,8 % entre los años 2015-2016 en detrimento del empleo de estos dispositivos bajo otras indicaciones como puente a trasplante o la recuperación (27). En España, según el Registro Español de Trasplante Cardíaco en el 2015 se emplearon los DAVI de flujo continuo en el 33,9 % y de flujo pulsátil en el 13,9 % de los pacientes en espera de trasplante cardíaco, observándose un incremento del 50 % respecto al año 2014, mientras que el uso del balón de contrapulsación se redujo a la mitad durante ese mismo período. Se desconoce la indicación de los DAVI en cada caso, ya que ese registro no especificaba el número de DAVI empleados en cada indicación (28).

En el SNS existen diversos programas de asistencia ventricular mecánica de larga duración: Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Hospital Clínic (Barcelona), Hospital Universitario y Politécnico de La Fe (Valencia), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital do Meixoeiro de Vigo (Galicia), Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid), Hospital de Bellvitge (Barcelona), Hospital Puerta del Hierro (Madrid), Hospital 12 de octubre (Madrid), Clínica Universitaria de Navarra y Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (Galicia).

#### 1.2.4. Requerimientos de la técnica

¿Quién administra y en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utiliza los DAVI?

Según guías nacionales e internacionales (1, 29), el manejo de los pacientes con DAVI como terapia de destino debe ser realizado por un equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios entre los que se incluyen cirujanos cardíacos, cardiólogos especialistas en IC avanzada y coordinadores de programas de asistencia mecánica circulatoria (VAD *coordinator*). El papel de coordinador del programa puede ser desarrollado por una enfermera especializada, con experiencia en el cuidado de pacientes críticos

y postquirúrgicos entre otras habilidades) (30). Otros profesionales que podrían colaborar son: anestesiastas, hematólogos, psicólogos, trabajadores sociales, especialistas en rehabilitación, terapia ocupacional, entre otros. Preferentemente, los centros que empleen dicha tecnología deberían estar dotados de Unidades de Insuficiencia Cardíaca que cuenten con programas de asistencia ventricular.

¿Qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso de los DAVI?

El empleo de los DAVI como terapia de destino no precisa la utilización de instalaciones y/o suministros especiales diferentes a los empleados habitualmente para el tratamiento de los pacientes con IC avanzada.

En cuanto a los requerimientos de la tecnología una vez que el paciente recibe el alta hospitalaria, la International Society for Heart and Lung Transplantation, sugiere que debería asegurarse que su domicilio dispone de una fuente energética estable y que este está convenientemente adaptado (29).

### 1.2.5. Financiación de la tecnología

¿Cuál es el nivel de cobertura de los DAVI?

Actualmente los DAVI están incluidos en la cartera de servicios comunes del SNS, con las siguientes indicaciones recogidas en la Orden SSI/1356/2015, apartado CA 1 5:

- como puente al trasplante (temporal o a corto plazo) cuando el paciente tiene una situación hemodinámica comprometida o refractaria a tratamiento farmacológico,
- como puente a la recuperación en pacientes con IC aguda que no responde al tratamiento convencional y que tienen posibilidad de recuperación miocárdica, como el shock cardiogénico y la miocarditis aguda grave y,
- como terapia de destino (permanente o a largo plazo) para pacientes que no son candidatos a trasplante, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 25$  %, y con un NYHA clase IIIB/IV y pico  $VO_2 < 14$  ml/kg/min a pesar del tratamiento inotrópico óptimo, de acuerdo con los protocolos de cada administración sanitaria competente.



## 2 Alcance y objetivo

### 2.1 Alcance

El presente informe se centra en el análisis de la seguridad, efectividad, así como las consideraciones de implementación, aspectos económicos, organizacionales, sociales, éticos o legales derivadas del uso de los DAVI como terapia de destino, desde una perspectiva tanto clínica como del paciente. Sin embargo, no es objeto de este documento establecer recomendaciones clínicas sobre el uso de la tecnología evaluada.

### 2.2 Objetivos principales

- Determinar la seguridad de los dispositivos DAVI como terapia de destino en términos de eventos adversos asociados a su utilización.
- Analizar la efectividad de los DAVI como terapia de destino en términos de supervivencia y/o mortalidad a largo plazo, calidad de vida, satisfacción del paciente o adherencia al tratamiento.
- Evaluar la efectividad comparada de los DAVI como terapia de destino en relación al tratamiento farmacológico u otros dispositivos de asistencia ventricular.

### 2.3 Objetivos secundarios

- Estimar el impacto económico asociado a la utilización del DAVI como terapia de destino.
- Valorar los aspectos organizacionales, sociales, éticos o legales derivadas del uso de los DAVI como terapia de destino.

# 3 Método

## 3.1 Pregunta de investigación PICO

Para dar respuesta a los objetivos planteados en el presente informe se ha definido la siguiente pregunta de investigación o PICOD (población/intervención/comparación/resultados/diseño de estudios) (tabla 8).

**Tabla 8. Pregunta PICO**

Descripción	Alcance
Población	Pacientes con IC en fase terminal no candidatos a trasplante cardíaco debido a alguna condición clínica que lo contraindica (fragilidad, obesidad, hipertensión pulmonar, tumor maligno reciente, etc.).
Intervención	Dispositivos de asistencia ventricular izquierda con indicación para terapia de destino (HeartWare™ HVAD™ System, HeartMate II®, HeartMate 3, Jarvik 2000 o Incor).
Comparación	Tratamiento farmacológico u otros dispositivos de soporte circulatorio con indicación para terapia de destino.
Resultados	<p><b>Seguridad:</b> eventos adversos asociados a la utilización de DAVI recogidos en la evidencia como, complicaciones neurológicas (ictus o AIT), fallo cardíaco derecho, fallo respiratorio, trombosis del dispositivo, infección y hemorragia.</p> <p><b>Efectividad:</b> variables que valoran la efectividad de los DAVI como terapia de destino recogidas en la evidencia; por ejemplo: mortalidad hospitalaria, supervivencia, calidad de vida, satisfacción de los pacientes/cuidadores, adherencia al tratamiento, entre otras.</p> <p><b>Impacto económico:</b> se incluirán variables como el coste unitario de la tecnología y otras variables de evaluación económica recogidas en la evidencia.</p> <p><b>Impacto organizativo, social, ético y legal:</b> se incluirán variables relacionadas con el impacto derivado del empleo de los DAVI como terapia de destino.</p>
Diseño de estudios	<p>Revisiones sistemáticas y metanálisis.</p> <p>Estudios comparativos: ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), estudios de cohortes, casos y controles y series comparadas con emparejamiento por puntuaje de propensión-<i>propensity score matching</i> u otras técnicas estadísticas de emparejamiento de casos.</p> <p>Estudios prospectivos observacionales (sin grupo control)</p> <p>Estudios de costes y coste-efectividad/utilidad/beneficio, etc.</p> <p>Estudios cualitativos sobre perspectivas de paciente y/o cuidadores e impacto organizativo, social, ético o legal derivado del empleo de los DAVI como terapia de destino.</p>

Abreviaturas: AIT, accidente isquémico transitorio; DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; IV, intravenoso.

## 3.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se ejecutó en noviembre del 2017 en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas e informes de evaluación: Centre for Review and Dissemination (CRD) y la Cochrane Library. Además, se realizaron búsquedas en la web de INAHTA, CADTH and Pan American Health Organization para recuperar informes de evaluación sobre el tema de investigación no indexados en las anteriores bases de datos.
- Bases de datos generales: PubMed (Medline) y Embase (Ovid).
- Bases de datos de ensayos clínicos: Instituto Nacional de Salud de U.S. (clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Register Platform (ICTRP) (OMS) y EU Clinical Trials register.

La estrategia de búsqueda incluía, entre otros, los términos *heart failure*, *cardiomyopathies*, *ventricular dysfunction*, *heart ventricular device*, LVAD, jarvik 2000, heartware y heartmate. En la búsqueda bibliográfica diseñada para la recuperación de estudios sobre seguridad y efectividad de los DAVI en terapia de destino, se realizó una primera estrategia encaminada a localizar informes de evaluación y revisiones sistemáticas/metaanálisis. Para la localización de los estudios sobre evaluación económica y sobre aspectos éticos o preferencias de pacientes se emplearon además de los términos mencionados anteriormente, otros específicos para cada caso. En el anexo A figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos según el tipo de evidencia a localizar. Finalmente, se realizó una revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados con la finalidad de recuperar aquellos estudios no localizados en las búsquedas automatizadas. Las estrategias fueron replicadas cada mes hasta la fecha de publicación del informe con el objetivo de incorporar la evidencia más actualizada.

## 3.3 Criterios de selección de estudios

Se procedió a la lectura de los resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica, por parte de dos investigadores de manera independiente. La selección de los artículos, para su lectura a texto completo, fue realizada en base a los criterios de inclusión y exclusión que se exponen en la tabla 9. En caso de no disponer de un resumen, se leyó a texto completo.

**Tabla 9. Criterio de selección de estudios**

	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<b>Diseño del estudio y tipo de publicación</b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios prospectivos observacionales.	Revisiones narrativas, estudios de un caso, editoriales, cartas al director y comunicaciones a congresos
<b>Tipo de intervención</b>	DAVI (flujo pulsátil o continuo) con indicación de terapia de destino	Colocación de DAVI con otras indicaciones o resultados agregados de DAVI con diferentes indicaciones.  Otros dispositivos de soporte ventricular extracorpóreo (por ej.: Impella), paracorporeal (por ej.: Nipro-LVAD), membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) o corazón artificial.
<b>Tipo de comparación</b>	Terapia farmacológica u otros dispositivos de soporte ventricular izquierdo (flujo pulsátil o continuo)	Otro comparador
<b>Tamaño muestral</b>	Sin limitación	Sin limitación
<b>Población a estudiar</b>	Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada	Estudios en animales e <i>in vivo</i>
<b>Medidas de resultado</b>	Eficacia/efectividad: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fallo o disfunción del dispositivo</li> <li>Mortalidad hospitalaria</li> <li>Supervivencia: curvas de Kaplan-Meier</li> <li>Estado funcional: <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i> y <i>6-minute walk test (6MWT)</i></li> <li>Calidad de vida: <i>EuroQOL-5D Visual Analog Scale (EQ-5D VAD)</i></li> </ul> Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosis del dispositivo</li> <li>Otros efectos adversos (ictus, infección <i>drive-line</i>, sepsis, fallo renal, fallo cardíaco derecho, sangrado, etc.)</li> </ul>	Parámetros hemodinámicos y de funcionalidad cardíaca  Datos agrupados de distintos DAVI o con diferentes indicaciones
<b>Idioma</b>	Castellano e inglés	Otros idiomas

### 3.4 Síntesis de la evidencia

Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia ya que los estudios primarios emplearon DAVI de diferentes generaciones por lo que no se consideró metodológicamente factible el análisis agregado de las variables evaluadas. La síntesis de la evidencia disponible fue realizada por variables de resultado mediante el sistema GRADE. En primer lugar, y a partir de la revisión de

la literatura, fueron seleccionadas 14 variables de resultado consideradas de interés para contestar las preguntas de investigación planteadas (tabla 10).

**Tabla 10. Variables de resultado**

Variable de resultado		Descripción*
Seguridad	Eventos neurológicos	Disfunción neurológica global o focal, permanente o transitoria de nueva aparición. Incluye el ictus hemorrágico, isquémico y AIT.
	Insuficiencia cardíaca derecha	Función cardíaca derecha postoperatoria pobre que genera un compromiso hemodinámico/clínico que requiere tratamiento médico (soporte con inotrópicos durante más de 7-14 días u óxido nítrico durante más de 48 horas) o quirúrgico (implante de DAV derecho o izquierdo)
	Infección del cable percutáneo ( <i>driveline</i> )	Cultivo positivo de muestra procedente de piel o tejido adyacente al cable percutáneo que requiere tratamiento antibiótico y evidencia clínica de infección como dolor, fiebre, secreciones o leucocitosis
	Sepsis	Evidencia sistémica de infección demostrada mediante cultivo sanguíneo positivo y/o hipotensión
	Trombosis del dispositivo	Evento caracterizado por alteración de los parámetros del dispositivo (aumento de potencia), incremento de los biomarcadores de hemólisis (LDH), visualización de fibrina organizada y sonidos anormales en el dispositivo
	Eventos hemorrágicos	Episodio de sospecha de hemorragia interna o externa que resulta en más de un evento como: muerte, reintervención, hospitalización o transfusión de células sanguíneas.
Efectividad	Supervivencia global	Evaluada mediante curva de Kaplan-Meier
	Supervivencia libre de eventos	Se refiere a la supervivencia libre de ictus incapacitante o reemplazo/ reparación del dispositivo Evaluada mediante curva de Kaplan-Meier
	Capacidad funcional	Evaluada mediante diferentes escalas: Test de marcha de 6 minutos Clase funcional NYHA Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) Beck Depression Inventory scores
	Calidad de vida	Evaluada mediante diferentes escalas: EuroQol 5D o EQ-5D 36-items Short Form Health Survey (SF-36)
	Satisfacción y aceptabilidad del paciente/cuidador	Experiencias del pacientes y/o cuidador sobre un determinado tratamiento médico o quirúrgico

Abreviaturas: DAVI, Dispositivo de asistencia ventricular izquierda; AIT, accidente isquémico transitorio.  
\*Las descripciones de las diferentes variables corresponde a las elaboradas en el registro INTERMACS y las recogidas en la literatura revisada (31).

Según el sistema GRADE, la clasificación de las variables se realiza mediante una escala del 1-9, de acuerdo con la importancia para los pacientes (1: menor importancia y 9: máxima importancia). Esta clasificación fue realizada por cardiólogos y cirujanos cardíacos especialistas en trasplante e insuficiencia cardíaca avanzada (tabla 11). Ninguna de las variables propuestas inicialmente fue eliminada ya que todas ellas alcanzaron una puntuación superior a 4, es decir todas ellas fueron consideradas variables importantes o críticas para la evaluación de la seguridad y efectividad de los DAVI como terapia de destino.

**Tabla 11. Puntuación otorgada por los evaluadores**

Variable de resultado		Evaluador		Media	Clasificación
		1	2		
Seguridad	Eventos neurológicos	9	9	9	Critica
	Insuficiencia cardíaca derecha	7	8	7,5	Critica
	Infección del cable percutáneo ( <i>driveline</i> )	4	6	5	Importante
	Sepsis	8	8	8	Critica
	Trombosis del dispositivo	9	9	9	Critica
	Eventos hemorrágicos	7	7	7	Critica
Efectividad	Supervivencia global	9	9	9	Critica
	Supervivencia libre de eventos	8	9	8,5	Critica
	Capacidad funcional	7	9	8	Critica
	Calidad de vida	8	9	8,5	Critica
	Satisfacción y aceptabilidad del paciente y/o cuidador	7	8	7,5	Critica

Asimismo, las principales características y resultados de los estudios incluidos se sintetizaron en tablas de evidencia. Todo el proceso de síntesis fue realizado por pares.

### 3.5 Valoración de la evidencia

La valoración de la calidad de evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE en el caso de los estudios cuantitativos y se utilizó la versión GRADE-CERQual para los estudios cualitativos que analizaron la

satisfacción y aceptabilidad del paciente y/o cuidador. Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios se utilizó la herramienta, A Measurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR-2) en el caso de revisiones sistemáticas, la herramienta Cochrane Risk of Bias (RoB) 2.0 para ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), la herramienta Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) para estudios comparativos no aleatorizados y la escala para series de casos desarrollada por el Institute of Health Economics (IHE). Para la evaluación de la calidad de los estudios cualitativos se empleó la herramienta CASP (Critical Appraisal Skills Programme). La valoración de la calidad de la evidencia fue realizada por dos revisores de forma independiente y ciega. En caso de discrepancias entre los revisores, éstas se resolvieron mediante consenso.

# 4 Resultados

## 4.1 Descripción de la evidencia disponible

### 4.1.1 Resultados de la búsqueda

Como se ha descrito en la metodología, inicialmente se realizó una búsqueda bibliográfica de informes de evaluación, revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la utilidad clínica de los DAVI en terapia de destino. Se recuperaron 454 referencias y se preseleccionaron 4 informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) realizados por la Belgian Health Care knowledge Centre (KCE) (Bélgica, 2016), Health Quality Ontario (Canadá, 2016), Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) (Italia, 2015) y HTA-centrum (Suecia, 2014) para su lectura a texto completo. En el anexo B se puede consultar un resumen de las características y principales resultados descritos en estos informes de ETS.

Tras la evaluación de los correspondientes informes preseleccionados se incluyó únicamente el informe de ETS realizado por la Health Quality Ontario ya que era el único que se ajustaba a los objetivos fijados en el presente informe. Este informe se actualizó, utilizando las mismas estrategias de búsqueda para localizar estudios sobre seguridad/efectividad y evaluación económica a partir del 2015. Con esta búsqueda se recuperaron 3225 referencias y se seleccionaron para su lectura a texto completo 20 estudios primarios. Por otro lado, la búsqueda complementaria diseñada para recuperar evidencia sobre la aceptabilidad del paciente, así como información sobre el impacto ético, social y legal de los DAVI en terapia de destino se recuperaron 245 referencias y 8 referencias consideradas de interés recuperadas mediante búsqueda manual, seleccionándose para lectura a texto completo 12 referencias.

Atendiendo a los criterios de inclusión definidos en la metodología, de los 21 estudios proporcionados por la actualización de la revisión se seleccionaron 8 estudios originales, 6 que valoraban la seguridad y/o efectividad de los DAVI como terapia de destino (un ECA (ENDURANCE), un estudio comparativo no aleatorizado, 2 análisis retrospectivos del registro INTERMACS y 2 series de casos) y 2 estudios de coste-efectividad que evaluaron el impacto económico del uso de estos dispositivos. Respecto a la búsqueda complementaria, resultaron seleccionados 3 estudios cualitativos que valoran la aceptabilidad de los pacientes y 10 estudios que analizaron



el impacto ético que puede suponer la implementación de los DAVI en el sistema sanitario. No se identificaron estudios que valorasen el impacto social y legal de los DAVI. Por último, en las BBDD sobre ensayos en marcha se localizaron 2 estudios que responden a la pregunta de investigación planteada.

En la figura 1 se muestra el flujo de selección de estudios primarios que valoran la seguridad/efectividad, el impacto económico o ético del uso de los DAVI como terapia de destino.

La principal razón de exclusión de los estudios recuperados se refiere a la indicación de los DAVI, bien porque los dispositivos de soporte no fueron empleados como terapia de destino o porque proporcionaron resultados agregados del uso en diferentes indicaciones. Los estudios primarios excluidos y su razón de exclusión pueden consultarse en el anexo C.

#### 4.1.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

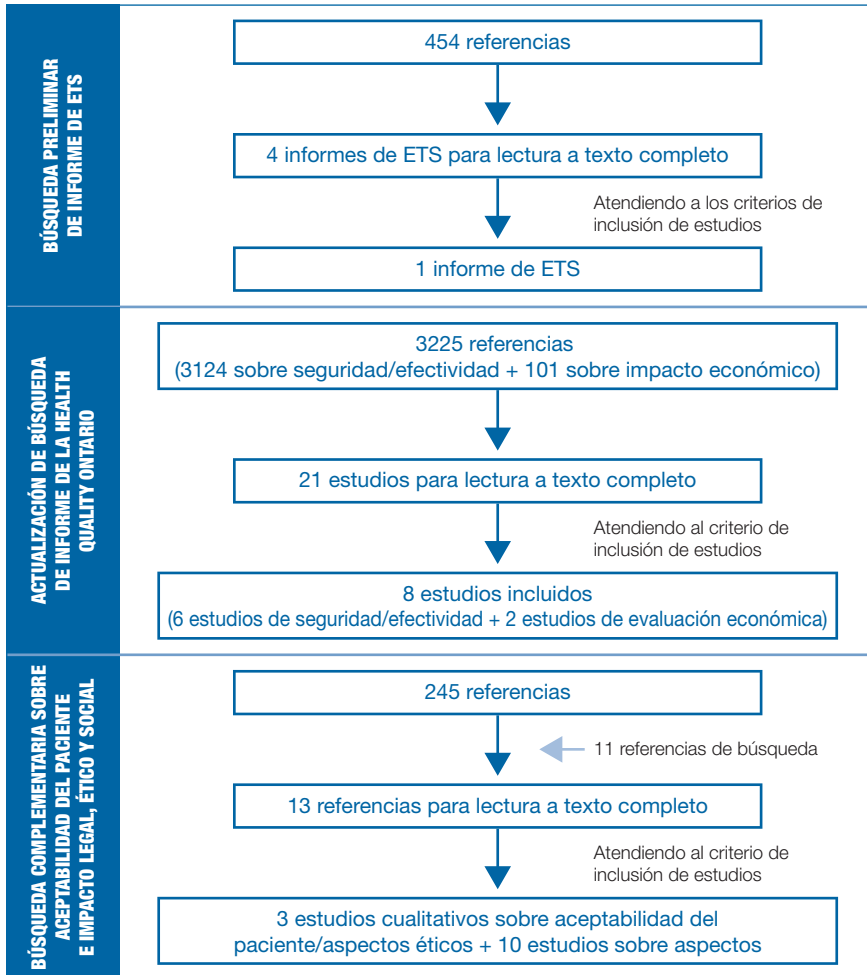
Para valorar la seguridad y efectividad de los DAVI como terapia de destino se incluyó una revisión sistemática, un ECA, un estudio comparativo no aleatorizado, dos análisis retrospectivos del registro INTERMACS, dos series de casos localizados en la actualización de la búsqueda bibliográfica y dos estudios de evaluación económica.

La aceptabilidad de los pacientes de los DAVI como terapia de destino fue analizada en tres estudios cualitativos recuperados en la ampliación de la búsqueda, mientras el impacto ético fue valorado en diez revisiones narrativas localizados a través de esta misma búsqueda.

La revisión sistemática incluía a su vez tres revisiones sistemáticas (32):

- Un informe de ETS realizado por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el 2015 cuyo objetivo fue determinar la efectividad de los DAVI tanto de flujo continuo-2ª generación (por ej., HeartMate II®) como de flujo pulsátil-1ª generación (por ej., HeartMate XVE) como terapia de destino (33). El informe, que se restringió a estudios observacionales (exclusión de series de casos), ECAs, revisiones sistemáticas y meta-análisis, incluyó un registro (INTERMACS), tres ECAS (uno de ellos que comparó los DAVI de flujo pulsátil (HeartMate XVE) en comparación con los de flujo continuo (HeartMate II®), el REMATCH trial (DAVI de flujo continuo como terapia de destino vs. TMO) y el seguimiento

**Figura 1. Resultados de la búsqueda**



a 4 años de este último), un estudio comparativo no aleatorizado y 4 series de casos (uno de ellos fue un subanálisis retrospectivo del ECA donde compararon los DAVI de pulsátil vs. continuo) (n = 2795 pacientes).

- Otra revisión sistemática realizada por Boothroyd et al. (34) en 2012 que evaluó la efectividad clínica de dos DAVI de flujo continuo (HeartMate II® y HeartWare™ HVAD™ System) como puente a trasplante y como terapia de destino. Se incluyeron 3 estudios, 2 de

ellos ya incluidos en el anterior informe de la NICE y el otro, un sub-análisis de otro también considerado en la misma.

- Finalmente, la revisión sistemática realizada por el US Department of Veterans Affairs en 2012 cuyo objetivo fue valorar la efectividad clínica de los DAVI de flujo pulsátil (HeartMate XVE) y continuo (HeartMate II®) (35). Se localizó una actualización del registro INTERMACS, un mayor seguimiento del RCT publicado con anterioridad y una serie de casos retrospectiva. Además, se incluyó un estudio observacional en el cual compararon pacientes tratados con HeartMate II® como terapia de destino de enero a septiembre de 2010 procedentes del registro INTERMACS con una cohorte histórica de pacientes reclutados entre el año 2005-2007 con la misma indicación (36).

A través de la actualización, se identificó un ECA multicéntrico (ENDURANCE), realizado en 48 centros de EUA, que comparó pacientes tratados con DAVI de flujo continuo axial (HeartMate II®) (n = 297) y flujo continuo centrífugo (HeartWare™ HVAD™ System) (n = 148) en una ratio 1:2 (37).

Además, se localizó un estudio comparativo no aleatorizado (ROADMAP study) realizado en 200 pacientes candidatos a soporte ventricular bajo la indicación de terapia de destino, pero no dependientes de tratamiento inotrópico procedentes de 41 centros de los EUA, cuyo objetivo fue determinar la seguridad y efectividad de los DAVI de flujo continuo (HeartMate II®) (n = 97) frente al TMO (n = 103) (38).

Otros dos estudios incluidos son análisis retrospectivos del registro INTERMACS, uno de ellos valoró la frecuencia de “resultado pobre” (variable compuesta definida como fallecimiento o puntuación media en la escala KCCQ-OS <45) tras la implantación de DAVI de flujo pulsátil o continuo en 1638 pacientes con IC avanzada no candidatos a trasplante y en el otro se analizó la supervivencia y calidad de vida a 1 año en 1470 pacientes con IC avanzada no candidatos a trasplante tras la implantación de DAVI de flujo continuo estratificado por edad (<60 años, 60-69 años y >70 años) (39, 40).

Las dos series de casos incluyeron <20 pacientes con IC avanzada no candidatos a trasplante que recibieron DAVI de flujo continuo axial HeartMate II® en un caso (41) o centrífugo HeartWare™ HVAD™ System en otro (42).

Para valorar el impacto económico que supone la implementación del DAVI como terapia de destino se analizó la revisión sistemática realizada por Health Quality Ontario y otros dos estudios de coste-efectividad localizados en la actualización bibliográfica. En la revisión sistemática se incluyó un estudio de costes y dos estudios de evaluación económica en los que se valoró el impacto económico de los DAVI de flujo pulsátil o continuo como terapia de destino en comparación con la utilización de tratamiento médico óptimo (TMO) (32). En cuanto a los dos estudios de evaluación económica localizados, uno de ellos valoró los DAVI de flujo continuo (43) y otro analizó el dispositivo HeartMate (44), aunque ambos lo hicieron en comparación con el TMO.

Finalmente, los 3 estudios cualitativos, localizados en la ampliación de la búsqueda, recogieron las experiencias de los cuidadores de pacientes con DAVI como terapia de destino a través de entrevistas personales y emplearon un análisis temático de los resultados. El tamaño muestral osciló entre 7-20 cuidadores y fueron realizados todos en EUA (45-47). Para valorar el impacto ético que supone la implementación de los DAVI como terapia de destino se incluyeron 10 estudios, 4 de ellos fueron estudios cualitativos en los que se realizaron entrevistas semi-estructuradas a pacientes, cuidadores y sanitarios en los que se reflejan las opiniones de los agentes implicados acerca de la información que debería contener un consentimiento informado y como debería manejarse el proceso de toma de decisiones de los DAVI como terapia de destino (48-51), mientras que los 6 restantes fueron revisiones narrativas sobre aspectos éticos a tener en cuenta en todo este proceso (52-57).

Las principales características y resultados de los estudios sobre seguridad, efectividad e impacto económico incluidos en la presente revisión se resumen en tablas de evidencia (Anexo D).

#### Calidad de evidencia de los estudios seleccionados

La evaluación de los riesgos de sesgo se realizó mediante las escalas descritas en el apartado de métodos. La calidad de la revisión sistemática realizada por la Health Quality Ontario analizada mediante la herramienta AMSTAR-2 fue moderada debido a que los autores no realizaron la selección y extracción de datos por pares y no incluyeron una lista de estudios excluidos.

El riesgo de sesgo del ECA ENDURANCE, evaluado mediante la herramienta RoB, fue moderado ya que se identificó un riesgo de sesgo poco claro en los ítems ocultación de la asignación y cegamiento de la evaluación de los resultados.

EL estudio comparativo no aleatorizado ROADMAP (38) alcanzó un riesgo de sesgo moderado según la herramienta ROBINS-I debido a que incluyeron a una población con IC avanzada seleccionada con respecto a su severidad (perfil INTERMACS >4), la valoración de las variables de resultados puede haber sido no cegada y hubo un 6 % de pérdidas.

En cuanto a los estudios sin grupo comparador, tan solo uno de los análisis retrospectivos alcanzó una calidad aceptable, evaluado mediante la herramienta para series de casos de la IHE, siendo las principales limitaciones en estos estudios que los pacientes fueron incluidos con diferentes niveles de gravedad (evaluado mediante escala NYHA o INTERMACS), no se describía el criterio de exclusión de pacientes o las co-intervenciones, o no se realizaba una estimación de la variabilidad de los resultados.

De los 3 estudios cualitativos, dos de ellos presentaron una calidad elevada, evaluada mediante la herramienta CASPe, mientras que el estudio realizado por Brush et al. (47) presentó algunas limitaciones metodológicas respecto a la recogida de información, y análisis e interpretación de datos.

La valoración de la calidad de la evidencia incluida en la revisión se recoge en el Anexo E.

Según el sistema de gradación de la calidad de la evidencia GRADE, la calidad de la evidencia para los diferentes desenlaces de interés fue muy variable en función del tipo de estudio que se considere situándose entre moderada cuando los resultados proceden de los ECAs y muy baja en el caso de las series de casos, ya que se trata de estudios que no poseen grupo control (Anexo F). En cuanto a los estudios cualitativos incluidos en la presente revisión, el nivel de confianza en los hallazgos evaluados mediante el sistema GRADE-CERQual fue moderada ya que la relevancia de estos puede verse afectada por el hecho de que todos los estudios fueron realizados en el sistema sanitario del mismo país (Anexo G).

## 4.2 Seguridad de la tecnología

### 4.2.1 Seguridad del paciente

¿Son seguros los DAVI en relación al comparador?

Cuatro estudios analizaron la frecuencia de eventos adversos de los pacientes tratados con DAVI como terapia de destino, una revisión sistemática (Health Quality Ontario) (32), un ECA (ENDURANCE trial) (37), un

estudio comparativo no aleatorizado (ROADMAP study) y dos series de casos (41, 42). En la revisión sistemática se incluyeron tres ECAs, dos de DAVI de flujo pulsátil (HeartMate XVE) vs. TMO (REMATCH trial a 2 y 4 años de seguimiento) y uno de DAVI de flujo pulsátil (HeartMate XVE) vs. continuo (HeartMate II), además de un estudio comparativo y 4 series de casos. El ECA ENDURANCE comparó los DAVI de flujo continuo axial (HeartMate II®) frente a los de flujo continuo centrífugo (HeartWare™), mientras que el estudio ROADMAP comparó los DAVI de flujo continuo (HeartMate II®) vs. TMO (38).

### Eventos neurológicos

En la revisión sistemática incluyeron un ECA que no encontró diferencias significativas en la tasa de ictus a los 2 años, tanto hemorrágico como isquémico, en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo o pulsátil, situándose en torno al 7-11 %. En las dos series de casos incluidas en la revisión observaron una tasa de ictus hemorrágico a los 2 años similar (7,7 %), mientras que el porcentaje de pacientes con ictus isquémico se situó en el 4 % (32). En el ECA ENDURANCE se observó una tasa de ictus significativamente superior en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo centrífugo HeartWare™ HVAD System en comparación con dispositivo de flujo continuo axial HeartMate II® (29,7 vs. 12,1 %,  $p < 0,001$ ). Al estratificar por tipo de ictus, también se encontró en el grupo tratado con HeartWare™ HVAD System vs. HeartMate II® una mayor tasa de ictus tanto hemorrágico (14,9 vs. 4,0;  $p < 0,001$ ) como isquémico (17,6 % vs. 8,1 %;  $p = 0,007$ ). En un análisis post-hoc en el cual se analizó la frecuencia de ictus en función de la presión arterial tras el implante de HeartWare™, se encontró que los pacientes que mantuvieron la presión arterial valores  $\leq 90$  mmHg se redujo la frecuencia de ictus en un 34 % (19 % ictus isquémico y 61 % de ictus hemorrágico). Además, los autores indicaron que el 40-50 % de los casos de ictus se produjeron en los primeros 6 meses post-DAVI (37). En el estudio ROADMAP se registró una mayor tasa de ictus al año de seguimiento en pacientes tratados con HMII vs. TMO. Al realizar un análisis estratificado por tipo de ictus, solo se observaron diferencias significativas entre ambas cohortes en el de causa isquémica (38). Una de las series de casos analizadas observó una tasa de ictus isquémico a  $>30$  días del 6 % ( $n = 1$ ) (42).

En cuanto a la tasa de accidente isquémico transitorio (AIT) asociada a la utilización de los DAVI, el ECA ENDURANCE encontró a los 2 años un 8,4 % de estos eventos en pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System y un 4,7 % en el grupo tratado con HeartMate II®, aunque las diferencias encontradas no fueron significativas (37). En la revisión

sistemática realizada por la Health Quality Ontario incluyeron una serie realizada en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo en la que encontraron una tasa de AIT a los 2 años del 12 % (32).

#### Hemorragias que requieren transfusión o reintervención

En la revisión sistemática se incluyeron dos series de casos en las cuales la tasa de hemorragias a los 2 años en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo que requieren trasfusión osciló entre el 54-76 % y las que requieren intervención se situó entre el 13-23 % (32). En el ECA ENDURANCE se registró una tasa de hemorragias del 60 % tanto en pacientes que recibieron el DAVI HeartMate II® o HeartWare™ HVAD™ System (37). Según el estudio ROADMAP, los pacientes tratados con HMII presentan una mayor tasa de hemorragias que los que recibieron tratamiento médico al año de seguimiento (47 % vs. 1 %,  $p < 0,001$ ) (38). Samson et al. (41) observaron un 87 % de hemorragias gastrointestinales que requieren realización de una trasfusión en pacientes tratados con HeartMate II® ( $n = 15$ ).

#### Trombosis del dispositivo

Según el ECA incluido en la revisión sistemática, los pacientes tratados con DAVI de flujo continuo presentaron una tasa de trombosis a los 2 años del 4 %, mientras que no se registró ningún caso en pacientes tratados con dispositivos de flujo pulsátil. En las series incluidas en esta revisión registraron una ocurrencia de trombosis a los 2 años que osciló entre el 3,6-5 % (32). Al año de seguimiento la tasa de trombosis en pacientes tratados con HMII se situó en torno al 6 % según se reporta en el ECA ROADMAP (38). En el ECA ENDURANCE se registró la frecuencia de dispositivos retirados debido a trombosis, encontrando un mayor porcentaje en pacientes que recibieron el DAVI HeartMate II® vs. HeartWare™, aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística (10,7 % vs. 6,4 %,  $p = 0,12$ ) (37). En la serie de casos realizada por Samson et al. (41) ( $n = 18$ ) se observó una tasa de trombosis en pacientes tratados con HeartMate II® a los 1,65 años de seguimiento del 39 %.

#### Insuficiencia cardíaca derecha

En el ECA ENDURANCE, se registró una tasa de insuficiencia cardíaca derecha del 38,5 % en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo centrífugo HeartWare™ HVAD System frente al 26,8 % en el grupo tratado con HeartMate II® ( $p = 0,02$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que precisaron el soporte

circulatorio derecho (HeartWare™ HVAD™ System 2,7 % vs. HeartMate II® 3,4 %;  $p = 0,77$ ) (37). La revisión sistemática de la Health Quality Ontario incluyó un ECA donde se compararon los DAVI de flujo continuo vs. flujo pulsátil encontrando valores a los 2 años en torno al 30 % (24 vs. 32 %,  $p = 0,02$ ). Además, en la serie de casos incluida los pacientes tratados con HeartMate II® identificaron un 18 % de eventos a los 2 años (32). Samson et al. (41) se observó una tasa de insuficiencia cardíaca derecha del 46,7 %. Haeck et al. (42) registraron un 13 % de pacientes con insuficiencia cardíaca derecha que requiere ECMO.

### Sepsis

En el ECA ENDURANCE registraron una tasa de sepsis a los 2 años superior en pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System vs. HeartMate II® (23,6 vs. 15,4 %;  $p = 0,048$ ) (37). En la revisión sistemática realizada por la Health Quality Ontario se incluyó un ECA en el cual encontraron una mayor frecuencia de sepsis a los 2 años en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo vs. flujo pulsátil (36 vs. 44 %;  $p < 0,001$ ), mientras que en un estudio observacional el 19 % de los pacientes tratados con DAVI de flujo continuo registraron una septicemia (32). Haeck et al. (42) observaron una tasa de sepsis del 5,9 % en pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System.

Samson et al. (41) observaron una frecuencia de bacteriemia del 33 % en pacientes tratados con HeartMate II®.

### Infección del driveline

En la revisión sistemática solo se recogieron los resultados de un estudio observacional en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo (HeartMate II® y HeartWare™), encontrando una tasa de infección a los 2 años del 28 % (32). En el ECA ENDURANCE registraron una tasa inferior a los estudios anteriores, no encontrando diferencias significativas entre los pacientes tratados con DAVI HeartMate II® vs. HeartWare™ HVAD™ System (15,4 % vs. 19,6 %) (37). Valores inferiores a los descritos en el estudio anterior fueron observados en el estudio ROADMAP donde la tasa de infección del *driveline* en pacientes tratados con HMII se situó en torno al 9,6 % (38). Haeck et al. (42) observaron una tasa de infección del *driveline* >30 días similar a la registrada en el ECA ENDURANCE en pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System (13 %), mientras que Samson et al. (41) detectaron una tasa del 26,7 % en pacientes que recibieron el HeartMate II®.



¿Están los eventos adversos relacionados con la reimplantación de los DAVI?

Una de las principales limitaciones de los DAVI es la necesidad de sustituir el dispositivo debido a un fallo de este. Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos en la presente revisión evalúan si la tasa de eventos adversos se modifica en aquellos pacientes en terapia de destino en los que son implantados sucesivos dispositivos de soporte ventricular.

¿Cambia la frecuencia y gravedad de los eventos en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios de los DAVI o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?

Según los resultados descritos en apartados anteriores, los DAVI de flujo continuo parecen presentar una menor tasa de eventos adversos como la sepsis o la disfunción respiratoria que los dispositivos de flujo pulsátil. Sin embargo, los dispositivos de flujo continuo parecen presentar una tasa de trombosis superior o no encontraron diferencias entre ambas generaciones en la frecuencia de ictus o infección asociada al DAVI. Además, al comparar el DAVI de flujo continuo centrífugo HeartWare™ HVAD™ System (3ª generación) y el de flujo continuo axial HeartMate II® (2ª generación), se observó una mayor tasa de ictus, insuficiencia cardíaca derecha y sepsis, aunque en este último la significación estadística fue marginal ( $p = 0,048$ ).

Ninguno de los estudios localizados valoró la influencia de la curva de aprendizaje en la implantación de los DAVI como terapia de destino o el nivel de organización donde se realice en la tasa de eventos asociados a la intervención evaluada.

¿Cuál es el grupo de pacientes con mayor susceptibilidad de presentar eventos adversos debido al uso de los DAVI?

Los estudios incluidos en la presente revisión no analizaron la tasa de eventos adversos en distintos subgrupos de pacientes tratados con DAVI como terapia de destino debido a sus comorbilidades o características basales, es decir edad, sexo, gravedad clínica evaluada mediante la escala NYHA o INTERMACS, etc.

## 4.3 Efectividad clínica de la tecnología

### 4.3.1 Mortalidad

¿Cuál es el efecto beneficioso esperado de los DAVI en la mortalidad?

En la literatura publicada se proporciona principalmente información sobre la tasa de supervivencia global de los pacientes tratados con DAVI, así como la supervivencia libre de eventos (ictus incapacitante o reemplazo/reparación del dispositivo) estimada mediante curvas de Kaplan-Meier.

Tan solo un estudio observacional registró una mortalidad hospitalaria del 25 % en 16 pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System (42).

En la revisión sistemática realizada por la Health Quality Ontario se incluyeron dos ECAs que encontraron que los pacientes tratados con DAVI de flujo pulsátil presentaron una mayor supervivencia frente al TMO (a 2 años: 23 vs. 8 %,  $p = 0,09$ ; a 4 años: 16 vs. 8 %,  $p =$  no disponible) (estudio REMACTH) o DAVI de flujo continuo (a 1 año: 68 % vs. 76 %,  $p < 0,0001$ ; a 2 años: 45 % vs. 67 %,  $p < 0,0001$  respectivamente). Según un estudio observacional en pacientes tratados con HeartMate II® la supervivencia libre de eventos a 2 años fue del 54 % (32).

Según el ECA ROADMAP, la supervivencia a 1 año de pacientes tratados con TMO fue inferior al grupo en el que se implantó un DAVI de flujo continuo (HMII) ( $63 \pm 5$  % vs.  $80 \pm 4$  %,  $p = 0,024$ ). En el análisis por intención de tratar la supervivencia a 1 año fue similar en ambos grupos (HMII  $81 \pm 4$  % vs. TMO  $82 \pm 4$  %). Sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la supervivencia libre de eventos a 1 año (trasplante cardíaco urgente o DAVI) ( $63 \pm 5$  % vs.  $82 \pm 4$  % respectivamente,  $p = 0,024$ ) (38).

En el ECA ENDURANCE tanto la tasa de supervivencia global como la libre de eventos a 2 años fue similar en pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System vs. HeartMate II® (60,2 vs. 67,6 % y 55,0 vs. 57,4 % respectivamente) (37).

Finalmente, según algunos de los estudios observacionales se registró una supervivencia global a 1 año en torno al 70 % en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo (HeartMate II® o HeartWare™ HVAD™ System) (39-41). Grady et al. (40) realizaron un análisis estratificado por edad (<60 años, 60-69 años y >70 años) no encontrando diferencias significativas en la tasa de supervivencia en los grupos analizados. En el estudio realizado por

Haeck et al. (42), la supervivencia global a 30 días en pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System fue del 88 % y del 75 % a 6 meses.

¿Está la mortalidad relacionada con la reimplantación de los DAVI?

Una de las principales limitaciones de los DAVI es la necesidad de sustituir el dispositivo debido a un fallo de este. Sin embargo, actualmente no se han publicado estudios que evalúen si la tasa de mortalidad o supervivencia se modifica en aquellos pacientes con indicación de terapia de destino en los que son implantados diversos dispositivos de soporte ventricular.

¿Varía la mortalidad en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios de los DAVI o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?

Según los resultados descritos en los apartados anteriores los DAVI de flujo continuo mejoran la supervivencia de los pacientes con IC avanzada en comparación con generaciones anteriores de dispositivos de soporte ventricular. Sin embargo, no parece que existan diferencias entre las dos generaciones de dispositivos de flujo continuo, HeartMate II® y HeartWare™ HVAD™ System.

Los estudios analizados en la presente revisión no reportaron datos sobre la influencia de la curva de aprendizaje en la implantación de los DAVI como terapia de destino o el nivel de organización donde se realice en la tasa de supervivencia asociada a la dicha intervención.

#### 4.3.2 Morbilidad

¿Cómo afecta la tecnología a los síntomas, signos y eventos relacionados de la enfermedad o condición clínica?

Algunos de los estudios publicados valoraron el efecto de los DAVI sobre los síntomas y signos de la IC avanzada mediante la evaluación de la clase funcional NYHA y el test de la marcha de 6 minutos antes y después de la implantación del dispositivo.

Así en el ECA ENDURANCE observaron que casi el 100 % de los pacientes incluidos tanto en el grupo tratado con HeartMate II® o HeartWare™ HVAD™ System presentaban una clase NYHA III o IV previa al implante, mientras que a los 3 meses tras la intervención entre el 70-80 % de los pacientes alcanzaron una clase I o II, manteniéndose estos

resultados a 6, 12 y 24 meses (37). Por otro lado, en el ECA ROADMAP se observó que el 23 % de los pacientes tratados con HMII presentaron una clase NYHA >III frente al 71 % en el grupo de pacientes que recibieron TMO ( $p < 0,001$ ). Además ningún paciente tratado con TMO alcanzó clase NYHA I, mientras que el 25 % de los pacientes con HMII lograron esta clase (38). En la serie de casos realizada por Haeck et al. (42) se observaron resultados similares, de modo que la clase NYHA media previa al implante se situó en torno al  $3,7 \pm 0,1$  que se redujo a una clase II a los 3 meses y se mantuvo a los 6 meses.

En cuanto al test de la marcha-6 minutos, en la revisión sistemática realizada por la Health Quality Ontario se incluyó un ECA que comparó los pacientes tratados con DAVI de flujo continuo vs. flujo pulsátil, encontrando diferencias significativas al año de seguimiento, así como entre los subgrupos evaluados ( $p = 0,02$ ) (32). El ECA ENDURANCE observó una mejoría a los meses post-DAVI en los pacientes tratados con HeartMate II® o HeartWare™ HVAD™ System, manteniéndose los resultados a los 6, 12 y 24 meses, sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos (37). En el ECA ROADMAP se observó que los pacientes con TMO no experimentaron una mejoría en el test de la marcha-6 minutos, mientras que los pacientes que recibieron el HMII incrementaron el número de metros en 6 minutos (187 metros pre-DAVI a 263 metros post-implante,  $p < 0,001$ ) (38). En la serie realizada por Haeck et al. (42) también encontraron un incremento significativo de los metros recorridos en pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System a los 6 meses de seguimiento ( $p \leq 0,001$ ).

### ¿Cómo afecta los DAVI a la progresión de la insuficiencia cardíaca?

El principal objetivo de las distintas opciones terapéuticas disponibles actualmente para el manejo de la IC, incluidos los DAVI, es paliar la sintomatología asociada a esta condición y por tanto mejorar la calidad de vida del paciente con IC. Los estudios revisados no han analizado la relación entre el uso de los DAVI como terapia de destino y la progresión de la IC.

### ¿Está la morbilidad relacionada con la reimplantación de los DAVI?

Una de las principales limitaciones de los DAVI es la necesidad de sustituir el dispositivo debido a un fallo de este. Sin embargo, los estudios analizados en la presente revisión no evaluaron si la morbilidad se modifica en aquellos pacientes con indicación de terapia de destino en los que son implantados sucesivos dispositivos de soporte ventricular.

¿Varía la morbilidad en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios de los DAVI o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?

Tal y como se ha descrito anteriormente los DAVI de flujo continuo parecen ser más efectivos en la mejoría de los síntomas y signos asociados a la IC avanzada con respecto a los dispositivos de flujo pulsátil, sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas entre los DAVI de flujo continuo axial o centrífugo. Por otro lado, la evidencia revisada en el presente documento no valoró la influencia de la curva de aprendizaje en la implantación de los DAVI como terapia de destino o el nivel de organización donde se realice en la morbilidad asociada a la dicha intervención.

### 4.3.3 Variables funcionales

¿Cuál es el efecto de los DAVI en las variables funcionales y actividad de la vida diaria?

En la literatura publicada se evalúa el efecto de los DAVI en el estado de salud de los pacientes con IC avanzada a través de diversas escalas que valoran la capacidad cardíaca como la Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (mayor puntuación cuando más afecta la IC a la vida diaria) o la Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (mejor estado de salud a mayor puntuación) o el estado psicológico como la Beck Depression Inventory scores (menor grado de depresión a menor puntuación). En algunos estudios los aspectos evaluados en dichas escalas también se relacionan con la calidad de vida de pacientes con IC avanzada.

En la revisión sistemática realizada por la Health Quality Ontario se recoge un ECA en el cual los pacientes tratados TMO o con DAVI de flujo pulsátil (estudio REMATCH) experimentan una mejoría de su estado de salud evaluado mediante la escala MLHFQ a 1 año de seguimiento post-DAVI, aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos subgrupos. Asimismo, tampoco se encontraron diferencias en la puntuación obtenida en la escala KCCQ o a 1 año de seguimiento entre el grupo tratado con dispositivos de flujo pulsátil o continuo. Sin embargo, el estado funcional evaluado mediante la escala MLHFQ es significativamente mejor en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo vs. flujo pulsátil a 1 año de seguimiento ( $p = 0,03$ ). El grado de depresión de los pacientes tratados con DAVI de flujo pulsátil parece ser menor que los tratados con TMO ( $p < 0,05$ ) (32). Según el ECA ENDURANCE, los pacientes tratados con DAVI tanto HeartWare™ HVAD™ System como HeartMate II® experimentan una

mejoría de su estado de salud evaluado mediante la escala KCCQ a los 3 meses de la implantación del dispositivo, manteniéndose dicha mejoría a los 6, 12 y 24 meses (no se encontraron diferencias entre ambos subgrupos) (37). Según la serie de casos realizada por Haeck et al. (42) los pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System experimentaron una mejoría de su estado de salud evaluado mediante la escala MLHFQ a 3 y 6 meses post-DAVI ( $p \leq 0,001$ ).

#### 4.3.4 Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

¿Cuál es el efecto de los DAVI en la calidad de vida general y específica de la insuficiencia cardíaca?

Con respecto al efecto de los DAVI en la calidad de vida de pacientes con IC avanzada, esta fue evaluada en la literatura publicada a través de la escala EuroQol 5D o EQ-5D, la 36-items Short Form Health Survey (SF-36) (en ambos casos a mayor puntuación mejor calidad de vida) y el Cuestionario sobre la salud del paciente-9 (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) (mejor calidad a menor puntuación).

En la revisión sistemática realizada por la Health Quality Ontario se incluyó un ECA que observó una mejor calidad de vida, evaluada mediante la escala SF-36, a 1 año post-DAVI en los pacientes tratados con DAVI de flujo pulsátil vs. TMO ( $p < 0,05$ ) (estudio REMATCH). Además, en una serie de casos realizada en pacientes tratados con HeartMate II®, se observó una mejoría en la puntuación de la escala EQ-5D a los 3 meses (40 a 70 puntos) y se mantuvo a los 24 meses (32).

En la misma línea del ensayo REMATCH, el ECA ROADMAP reportó una mejoría de la calidad de vida a 1 año de seguimiento (evaluado mediante el cuestionario PHQ-9) superior en pacientes tratados con HMII en comparación con aquellos que reciben TMO (reducción puntuación = 4,7 vs. 0,6;  $p < 0,001$ ) (38).

El ECA ENDURANCE los pacientes tratados con HeartMate II® o HeartWare™ HVAD™ System experimentaron una mejoría de la calidad de vida evaluada mediante la escala EQ-5D a los 3 meses post-DAVI (45 a 70 puntos) que se mantuvo a los 24 meses de seguimiento (no se encontraron diferencias entre los dos grupos evaluados) (37).

En el análisis retrospectivo del registro INTERMACS realizado por Grady et al. (40), observaron que los pacientes tratados con DAVI de flujo

continuo (HeartMate II® o HeartWare™ HVAD™ System) presentaron una mejoría significativa en su calidad de vida (EQ-5D) a los 12 meses de seguimiento post-implante (30-40 pre-implante a 70-77 puntos) ( $p < 0,0001$ ), sin embargo al estratificar los resultados por grupos de edad (<60 años, 60-69 años y >70 años) no se encontraron diferencias.

#### 4.3.5 Satisfacción y aceptabilidad del paciente y/o cuidadores

¿Cuál es la aceptabilidad y satisfacción del paciente y/o cuidadores con los DAVI?

Para analizar la aceptabilidad de los DAVI por parte de los usuarios solo fueron localizados 3 estudios cualitativos que recogieron las experiencias de los cuidadores de pacientes tratados con DAVI como terapia de destino.

En un estudio se analizaron las experiencias de los cuidadores familiares de pacientes adultos con un DAVI como terapia de destino. Se identificaron 5 temas principales que engloban las experiencias de los cuidadores (58):

- la IC avanzada es una condición que cambia la vida, evoluciona rápidamente y el paciente se encuentra muy débil de modo que los cuidadores deben ocuparse de todas las tareas domésticas,
- dudas acerca de que el trabajo asumido por el cuidador mejore con el tiempo ya que se sienten abrumados y asustados del compromiso que requieren estos pacientes,
- necesidad de modificar su estilo de vida debido a las responsabilidades asociadas al cuidado de un paciente con DAVI como terapia de destino,
- el estrés y preocupación de que el paciente vuelva a empeorar, y
- que ser cuidador no es una carga, es parte de su vida.

Kitko et al. (46) recogieron las experiencias de 10 cónyuges de pacientes con DAVI como terapia de destino. Identificaron 4 temas principales que afectan a las 3 etapas principales de la adaptación como cuidador: cuidado de cónyuge con IC avanzada, el proceso de toma de decisión de la implantación del DAVI y el cuidado de un paciente con soporte ventricular como terapia de destino. Los temas descritos por los cuidadores de cónyuges con DAVI se refieren a:

- adaptación al papel de cuidador, ya que necesitan ajustar e implementar diferentes estrategias para cuidar al paciente con DAVI, adaptar su vida al dispositivo. Aunque están agradecidos de que su cónyuge tenga una nueva oportunidad, manifiestan su preocupación ante un futuro incierto al no existir otras opciones terapéuticas tras el DAVI,
- cuidado de cónyuge con IC, destacan el deterioro físico del paciente, la carga de trabajo doméstico que les supone y en consecuencia la necesidad de contratar ayuda o trasladarse a una casa más pequeña,
- toma de decisión de implantación del DAVI, los cuidadores relatan que cuando llega el momento de implantar el DAVI no tienen otra elección ya que su cónyuge/paciente se encuentra en una situación de emergencia y en ocasiones se sienten culpables si su cónyuge sufre complicaciones post-implante, y
- cuidado de un cónyuge con DAVI como terapia de destino, donde destacan el miedo y ansiedad que les produce la nueva situación, las dificultades que genera el dispositivo en tareas diarias como bañarse o vestirse, qué hacer cuando se produce una situación de emergencia, etc. Cuando cuidadores y pacientes se adaptan a su nueva vida, algunos de ellos vuelven a trabajar o incluso practicar deporte y todos agradecen su nueva oportunidad de vida. Sin embargo, los cuidadores de pacientes que no experimentan una mejora de su calidad de vida, aunque agradecidos de que su cónyuge permanezca vivo, expresan su arrepentimiento acerca de la implantación del DAVI.

Finalmente, en el estudio realizado por Brush et al. (47) se recogieron, mediante entrevistas estructuradas, las experiencias de 20 cuidadores y pacientes que recibieron un DAVI como terapia de destino durante el proceso de retirada del dispositivo y ayuda en la etapa final de la vida. De los 20 casos, 17 eligieron desconectar el DAVI y 3 decidieron continuar con el soporte ventricular hasta que se produce el deceso de forma natural. Los cuidadores manifiestan que la decisión de retirada del DAVI está relacionada con un deterioro evidente de la calidad de vida del paciente, que quieren que el equipo médico esté involucrado en la toma de decisión, conocer qué sucede cuando el dispositivo es desconectado. Además, los pacientes y la familia desean que se proporcione un manejo del dolor, la disnea y la ansiedad con el objetivo de proporcionar el mayor confort al paciente durante el proceso de desconexión del dispositivo. En pacientes que deciden continuar con el soporte hasta el final de la vida, los cuidadores



sienten que este fallecimiento es más natural y prefieren que exista un plan detallado de retirada del dispositivo y, en estos casos, tanto pacientes como cuidadores aceptan la instauración de un tratamiento paliativo.

En un estudio cuyo objetivo fue valorar la influencia de los sesgos cognitivos en el proceso de toma de decisiones, se observó que los pacientes que aceptaron el DAVI como terapia de destino presentaban sesgo de anclaje, de disponibilidad, de optimismo y predicción afectiva, es decir el paciente tiene la percepción y se siente confiado de que el tratamiento le beneficiará, mientras que en el grupo que lo rechazó se identificó error en la predicción afectiva que se refiere a que el paciente sobreestima la intensidad y duración de las emociones, y rechaza la capacidad de adaptación del ser humano (51).

#### 4.4 Estudios en marcha

En la búsqueda bibliográfica fueron localizados 2 estudios en marcha sobre la utilidad clínica de los DAVI como terapia de destino cuyas principales características se resumen en la tabla 12.

**Tabla 12. Estudios en marcha sobre DAVI en terapia de destino**

Estudio	Características
Evaluation of the Jarvik 2000 Left Ventricular Assist System With Post-Auricular Connector-Destination Therapy Study	<p>Diseño: ECA abierto (<i>open label</i>)</p> <p>Objetivo: evaluar la seguridad (eventos adversos graves) y la eficacia (supervivencia libre de eventos como reemplazo/ reparación del dispositivo o ictus con una puntuación en la escala Rankin modificada &gt;3) del DAVI Jarvik 2000 como terapia de destino en comparación con el HeartMate II®</p> <p>Intervención: Jarvik 2000 con conector posauricular</p> <p>Control: HeartMate II®</p> <p>Población estimada: 350 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco</p> <p>Seguimiento: 2 años</p> <p>Fecha de finalización: diciembre 2018</p> <p>Procedencia centros: EUA</p> <p>Patrocinador: Jarvik Heart, Inc.</p>

Estudio	Características
<p>Trial of a Decision Support Intervention for Patients and Caregivers Offered Destination Therapy Heart Assist Device (DECIDE-LVAD)</p>	<p><b>Diseño:</b> ECA abierto (<i>open label</i>)</p> <p><b>Objetivo:</b> valorar la utilidad de materiales recibidos por pacientes candidatos a terapia de destino y/o cuidadores en la toma de decisiones</p> <p><b>Intervención:</b> pacientes y cuidadores reciben materiales para la ayuda a la toma de decisión sobre DAVI como terapia de destino</p> <p><b>Comparador:</b> pacientes y cuidadores reciben consentimiento informado e información de la industria para ayuda en la toma de decisión</p> <p><b>Población estimada:</b> no se especifica. Actualmente, se encuentran incluidos 445 participantes, tanto pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada que están siendo evaluados para implantación de DAVI como terapia de destino como cuidadores de pacientes</p> <p><b>Fecha de finalización:</b> febrero 2018</p> <p><b>Procedencia centros:</b> EUA</p> <p><b>Patrocinador:</b> Universidad de Colorado</p>

# 5 Consideraciones de implementación

## 5.1 Aspectos económicos

### 5.1.1 Estimación del impacto presupuestario

¿Cuáles son los costes estimados de la tecnología y de los recursos necesarios para su implementación?

Según la información sobre costes incluida en diferentes estudios de evaluación económica analizados en la presente revisión, el coste unitario de los DAVI de flujo continuo (HeartMate II® y HeartWare™ HVAD™ System) se situaría en torno a los 80 000-100 000 euros (32, 59). El coste de implantación de estos dispositivos que incluye el coste unitario y los gastos sanitarios asociados a la implantación podrían incrementarse hasta los 146 000 euros (32).

### 5.1.2 Eficiencia de la tecnología

¿Se estima que la tecnología evaluada supone un impacto económico respecto a su/s comparador/es?

Todos los estudios de evaluación económica localizados compararon el coste-efectividad de los DAVI como terapia de destino frente al TMO. En todos ellos la utilización de los DAVI en el tratamiento de la IC avanzada con esta indicación supone un importante coste-incremental (ICER) ajustado por AVAC que oscila entre los 107 000 a los 187 000 euros (94 100-156 000 euros/AVG) (43, 44).

## 5.2 Aspectos organizativos

¿La introducción y uso de la nueva tecnología en lugar de su comparador requiere cambios relevantes en la organización y prestación de servicios?

Diversas GPC y documentos de consenso elaborados a nivel nacional (12) e internacional (Guía de la ESC (1) y Guía de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (29)) se recogen algunos de los aspectos a

tener en cuenta en el empleo de estos dispositivos de asistencia mecánica circulatoria:

- El manejo del paciente con DAVI debe ser realizado por un equipo multidisciplinar que incluye cirujanos cardíacos, cardiólogos especialistas en IC avanzada y coordinadores de programas de asistencia mecánica circulatoria. Otros profesionales que podrían colaborar son: psicólogos, trabajadores sociales, especialistas en rehabilitación, terapia ocupacional, etc.
- El personal sanitario involucrado en el implante de los DAVI debe recibir un entrenamiento previo, así como asistir a cursos de formación continuada y evaluación de competencia profesional.
- La educación de pacientes y cuidadores debe iniciarse antes de la cirugía, continuarse después de esta y ser reforzada por el personal de enfermería. La información será facilitada por escrito, verbalmente y mediante métodos prácticos.
- Además, sería adecuado la coordinación de los diferentes niveles de la asistencia médica en el manejo del paciente con DAVI al alta hospitalaria para gestionar emergencias, seguimientos médicos, etc. función que desempeñaría el coordinador del programa de asistencia ventricular (*VAD Coordinator*).

# 6 Aspectos éticos, sociales y legales

## 6.1 Aspectos éticos

¿La introducción de la nueva tecnología en lugar de su comparador supone algún conflicto ético relevante?

La indicación como terapia de destino de los DAVI ha surgido como una única opción terapéutica en pacientes con IC avanzada no candidatos a trasplante cardíaco, cuyos beneficios se centrarían en un incremento de la supervivencia y una reducción de la sintomatología asociada a la condición clínica. Sin embargo, la implantación de los DAVI parece estar asociada a una elevada frecuencia de eventos adversos graves sin que quede claro qué pacientes se podrían beneficiar en mayor medida de este tipo de dispositivos. Actualmente varias revisiones e informes apuntan a que la terapia de destino y puente al trasplante no son mutuamente excluyentes y que existen importantes incertidumbres respecto a las variables preoperatorias que podrían emplearse para definir la selección de pacientes (34, 35). En consecuencia, la utilización de los DAVI como terapia de destino pueden plantear algunos conflictos éticos, en tres momentos de decisión claves: la selección de pacientes, el momento de inicio del tratamiento con DAVI y la desconexión del dispositivo cuando el deterioro de la calidad de vida del paciente es evidente. Para que todo el proceso resulte éticamente aceptable deben respetarse los 4 principios éticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía proporcionando toda la información relativa al procedimiento durante la toma de decisiones a pacientes y/o sus familiares.

Según algunos autores (52, 53) se considera fundamental proporcionar a los pacientes y familiares un adecuado consentimiento informado en el cual se recoja información sobre los riesgos y beneficios de los DAVI, sobre mejoras esperadas en su vida diaria con un DAVI, alternativas terapéuticas al DAVI y aspectos relacionados con la etapa del final de la vida, incluyendo la desactivación del dispositivo. Además de lo anteriormente descrito, otros autores refieren la necesidad de incluir en el consentimiento informado información sobre el impacto en la salud física, psicológica, social y financiera de los cuidadores que puede suponer el cuidado de un paciente con DAVI como terapia de destino (50, 54). Con respecto al proceso de desconexión del soporte ventricular, existen opiniones contrapuestas sobre si es moralmente

aceptable llevar a cabo la desactivación del dispositivo. En cualquier caso, se considera necesario la directa participación de un equipo sanitario multidisciplinar con una formación adecuada y un plan de actuación en esta etapa final de la vida que contribuya a un adecuado soporte tanto de pacientes como familiares.

Thompson et al. (48) realizaron un estudio cualitativo a través de entrevistas semiestructuradas a 24 pacientes, 20 cuidadores y 24 clínicos para evaluar la legibilidad, sesgos y usabilidad de los materiales desarrollados para el proceso de toma de decisiones en el uso de DAVI como terapia de destino. Los participantes manifestaron que estos materiales deberían incluir aspectos críticos de una enfermedad terminal como el estado emocional del paciente y el miedo a morir, presentar todas las opciones terapéuticas posibles, incluyendo los DAVI, enfocándolas a la supervivencia, y haciendo hincapié en los cuidados paliativos en etapa final de la vida, integrar el papel del cuidador e incluir distintos puntos de vista del tratamiento de DAVI como terapia destino. En otro estudio cualitativo mediante entrevistas en profundidad semiestructuradas a 18 coordinadores de programas de soporte circulatorio mecánico concluyeron que el proceso de toma de decisiones debe empezar de manera temprana, empleando materiales educativos no sesgados e implicar a un equipo multidisciplinar con capacidad de proporcionar información objetiva sobre las distintas opciones terapéuticas (49).

Finalmente, otra cuestión a tener en cuenta en el proceso de toma de decisión en los DAVI es el estado psicológico en el que se encuentra el paciente. Magid et al. (51) analizaron 22 pacientes con IC, 15 que aceptaron el DAVI y 7 que rechazaron el dispositivo, de modo que en ambos grupos se observó la existencia de sesgo cognitivo que afectaba al proceso de toma de decisiones, aunque de diferente modo. En el grupo que aceptó DAVI se observó sesgo de anclaje, de disponibilidad, de optimismo y predicción afectiva, mientras que en el grupo que lo rechazó se identificó error en la predicción afectiva.

Algunos autores han descrito experiencias de desconexión de DAVI tanto en centros hospitalarios como en el domicilio del paciente. En primer lugar, la decisión de realizar la desactivación del dispositivo viene motivada por un empeoramiento funcional del paciente y de sus comorbilidades que puede también llevar asociado un deterioro neurocognitivo que limita la relación con sus familiares. Seguidamente el equipo multidisciplinar estima el pronóstico de supervivencia (minutos a días), establece un plan de actuación durante el proceso, es decir el tratamiento farmacológico que se

administrará al paciente una vez que se desconecte el DAVI con el objetivo de paliar la sintomatología asociada a la falta de oxígeno (opioides, ansiolíticos, anticolinérgicos o haloperidol). Las posibilidades de mejoría clínica, así como el plan de actuación es discutido entre el equipo multidisciplinar y el paciente y/o sus familiares. En algunos casos se ha descrito la realización de una valoración ética de la retirada del soporte. La desconexión del dispositivo es realizada por profesionales clínicos que en un primer momento apagan las alarmas del DAVI y a continuación el controlador y las baterías. Se continúa realizando la monitorización de síntomas y eficacia del tratamiento por si fuese necesario modificar la pauta. Finalmente, se procede a proporcionar soporte psicológico y/o espiritual en el proceso de duelo una vez que se produce el fallecimiento del paciente (47,55-57).

## 6.2. Aspectos sociales

¿La introducción de los DAVI en lugar de su comparador supone algún conflicto/problema social relevante?

Aunque no se localizado ningún estudio que valore las implicaciones sociales que podría suponer la implementación de los DAVI como terapia de destino en pacientes con IC avanzada, cuestiones descritas anteriormente como el acondicionamiento del hogar, la necesidad de un cuidador sobre todo en los primeros meses tras la implantación del DAVI así como, el desarrollo de una vida personal y/o social plena o incluso la reincorporación al mundo laboral pueden constituir problemas sociales relevantes para este grupo de pacientes.

## 6.3. Aspectos legales

¿La introducción de los DAVI en lugar de su comparador supone algún conflicto/problema legal relevantes?

No se localizado ningún estudio que valore las implicaciones legales que podría suponer la implementación de los DAVI como terapia de destino en pacientes con IC avanzada.

# 7 Discusión

## 7.1 Discusión de la metodología

Con el objetivo de localizar los estudios más relevantes en el área, se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para las principales bases de datos, en las que fueron utilizados tanto descriptores como términos de búsqueda libre con múltiples combinaciones con el objetivo de evitar posibles pérdidas de información relevante. También se procedió a la búsqueda manual de las referencias de los estudios localizados.

Aunque dichas búsquedas se limitaron a la recuperación de estudios realizados en humanos, el empleo de este límite no pareció afectar a la recuperación de artículos, ya que en la búsqueda manual de las referencias de los estudios finalmente incluidos no se localizó ningún trabajo adicional.

En cuanto a los criterios de inclusión/exclusión, el diseño del estudio fue considerado relevante. Se incluyó evidencia procedente de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles y series de casos. Fueron excluidas aquellas publicaciones que no ofreciesen suficiente información para valorar su calidad y que no constituyesen una fuente de información clínica relevante para evaluar la eficacia y seguridad de los DAVI como terapia de destino, tales como editoriales, cartas al director o comunicaciones a congresos. Asimismo, las revisiones narrativas tampoco se incluyeron debido a la falta de sistematización en la recuperación de la información.

## 7.2 Discusión de los resultados de seguridad y efectividad

En la mayoría de los pacientes con IC avanzada que permanecen sintomáticos a pesar de la instauración de un TMO, el trasplante cardíaco es una opción terapéutica viable o el DAVI en caso de no disponer de donante de órgano compatible. Sin embargo, en pacientes en los cuales el trasplante cardíaco está contraindicado debido fundamentalmente a la presencia de comorbilidades y edad avanzada, el empleo de los DAVI como terapia de destino o el tratamiento paliativo son las opciones terapéuticas disponibles.



Según la evidencia disponible, los DAVI de flujo continuo parecen ser la mejor opción terapéutica como terapia de destino, cuya calidad osciló de moderada a muy baja según el sistema GRADE.

En los principales ECAs publicados sobre DAVI (REMATCH y ROADMAP) se ha demostrado que los pacientes tratados con DAVI de flujo pulsátil o continuo consiguen una supervivencia mayor a 1, 2 y 4 años, una mejor calidad de vida evaluada mediante la escala SF-36 o EQ-5D y un mejor estado funcional (reducción de clase NYHA y aumento metros recorridos en test de la marcha-6 minutos) en comparación con el TMO. Además, los dispositivos de flujo pulsátil no parecen mejorar el estado funcional medido mediante la escala MLHFQ en comparación con el tratamiento farmacológico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el empleo de dispositivo de soporte ventricular tanto de flujo pulsátil como continuo lleva asociado el incremento de eventos adversos asociados fundamentalmente a la propia implantación del dispositivo.

En otros ensayos que compararon los DAVI de flujo continuo con los de flujo pulsátil, los primeros presentaron un mejor perfil de seguridad, ya que presentaron una menor frecuencia de fallo cardíaco derecho, disfunción respiratoria, infección asociada al dispositivo y sepsis. En un ECA los DAVI de flujo continuo presentaron un 4 % de trombosis frente a ningún caso en los de flujo pulsátil. La eficacia de los DAVI de flujo continuo parece ser mayor que los de flujo pulsátil ya que presentan una menor tasa de reemplazamiento, incrementan la supervivencia a 1 y 2 años, mejoran el estado funcional (evaluado mediante el test de la marcha de 6 minutos y la escala MLHFQ), aunque finalmente la calidad de vida de pacientes tratados con cualquiera de las dos versiones fue similar (32). En un estudio reciente se ha observado que la mejoría de la capacidad funcional en pacientes tratados con DAVI (HeartWare®) puede estar asociada a un proceso de remodelación reversa a nivel funcional y estructural asociado al uso del dispositivo que se traduce en la disminución del tamaño celular del cardiomiocito del VI, del estrés del VI (derivado del descenso de los niveles de fracción N-terminal del péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP)) y el aumento de la FEVI (60).

Finalmente, en cuanto los DAVI de flujo continuo (HeartWare™ HVAD™ System y HeartMate II®), el ECA ENDURANCE (37) encontró algunas diferencias a destacar. Por un lado, los pacientes tratados con DAVI HeartWare™ HVAD™ System parecen presentar una mayor frecuencia de ictus, tanto hemorrágico como isquémico. Según los autores del ensayo ello podría deberse a que los pacientes presentaron una presión arterial media >90

mmHg, lo cual parece estar asociado con un incremento del riesgo de ictus del 34 % en comparación con pacientes con presión arterial <90 mmHg. Teniendo en cuenta lo anterior, sería recomendable un manejo adecuado de la presión arterial en pacientes que reciben un DAVI, manteniéndola en valores inferiores a 90 mmHg (61). Por otro lado, los pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System presentan una menor frecuencia de fallo del dispositivo, que puede deberse, según indican los autores a modificaciones en el diseño de este dispositivo durante el ensayo. Sin embargo, estudios previos donde se empleó el HeartWare™ HVAD System como puente a trasplante se demostró que estos dispositivos están asociados a una menor tasa de trombosis (62, 63), no se encontró relación con el diseño de los mismos. Además, los pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System parecen tener mayor riesgo de sufrir otros eventos como insuficiencia cardíaca derecha o sepsis.

Además de los DAVI mencionados anteriormente, también se han publicado diversos estudios sobre el HeartMate 3 (HM3) (flujo centrífugo) (MOMENTUM 3 *trial*). Aunque estos estudios no fueron incluidos en la actual revisión por reportar resultados agregados de pacientes tratados con el DAVI bajo la indicación de terapia de destino (59,4 %), puente al trasplante (24,8 %) o puente a la candidatura (15,8 %) se ha considerado de interés recoger sus principales resultados. Así, el HeartMate 3 parece mejorar la supervivencia libre de eventos a 24 meses (ictus incapacitante, reintervención para reemplazo o retirada de dispositivo) (77,9 % vs. 56,4 %) (84,4 % vs. 73,6 % a 12 meses), además de la frecuencia de ictus isquémico (6,3 % vs. 13,4 %,  $p = 0,03$ ) y la trombosis del dispositivo (1,1 % vs. 15,7 %,  $p < 0,001$ ) en comparación con HeartMate II (flujo axial) (64). Otras dos cohortes prospectivas, una de ellas multicéntrica (Australia, Austria, Canadá, República Checa, Alemania y Kazajistán) (65) y otra realizada en Alemania (66) reportaron resultados similares con respecto a la efectividad de los dispositivos HeartMate 3 (46 % en terapia de destino y 54 % como puente a trasplante) ya que observaron una supervivencia a 6 meses del 92 % y del  $81 \pm 6$  % a 12 meses en los pacientes tratados con HM3 respectivamente. En cuanto a los eventos adversos asociados al uso del HeartMate 3, ambas cohortes reportaron frecuencias similares de fallo cardíaco derecho (10 %), trombosis del dispositivo (ningún caso) y casos de sangrado (38 % y 44 % a 6 y 12 meses de seguimiento), en línea con los resultados encontrados en el ECA MOMENTUM 3 a mayor periodo de seguimiento. Por el contrario, se observó un incremento de la frecuencia de infecciones del *driveline*, situándose en un 10 % y un 16 % a 6 y 12 meses respectivamente frente al 23,8 % encontrado en el ECA MOMENTUM 3 a 24 meses. Sin embargo, la evidencia publicada sobre la tasa de ictus isquémico asociada al uso del

HM3 no es concordante. Ambas cohortes encontraron una frecuencia de ictus isquémico (8 % y 10 % a 6 y 12 meses respectivamente) superior a la registrada en el ECA MOMENTUM 3. Los resultados de ambas cohortes deben analizarse teniendo en cuenta que se ha detectado un posible solapamiento entre ambos estudios.

Un análisis secundario de los resultados del ECA MOMENTUM 3 analizó la efectividad del HM3 en comparación con el HMII sobre la calidad de vida (evaluada mediante la escala EQ-5D y KCCQ) y la capacidad funcional (estimada mediante el test de la marcha-6 minutos y clase NYHA) de los pacientes con IC avanzada. Ambos dispositivos consiguieron una mejoría significativa a los 6 meses de seguimiento aunque no registraron diferencias significativas entre el grupo tratado con HM3 o HMII (67). Los resultados para HM3 fueron similares a los observados en las dos cohortes prospectivas mencionadas anteriormente (65, 66).

A pesar de que los resultados de seguridad y efectividad del dispositivo HeartMate 3 parecen prometedores, se consideran necesarios estudios en una cohorte de pacientes con indicación de DAVI como terapia de destino para poder establecer conclusiones firmes sobre la seguridad y/o efectividad del HM3 en terapia de destino. Además, sería de interés comparar el dispositivo de flujo centrífugo HM3 con otros DAVI del mismo tipo como el HeartWare™ HVAD™.

Theochari et al. (68) publicaron recientemente una revisión sistemática y metaanálisis donde se compara la mortalidad a 1 año de pacientes tratados con DAVI como puente a trasplante o terapia de destino frente a aquellos que reciben un trasplante cardíaco. Según este estudio, los pacientes trasplantados presentan un menor riesgo de mortalidad frente a aquellos que reciben un DAVI como terapia de destino ( $n = 5$  estudios; OR: 1,49 IC95 % [0,48-4,66];  $I^2 = 82,8\%$ ,  $p = 0.000$ ). Sin embargo, tal y como discuten los autores, el análisis fue realizado a partir de un número reducido de cohortes observacionales, incluso retrospectivos, de pacientes que recibieron un trasplante cardíaco o un DAVI y, que incluyeron poblaciones heterogéneas en características basales, por lo que estos resultados deben ser analizados con cautela.

Una de las principales lagunas de la evidencia reside fundamentalmente en la falta de información sobre los candidatos idóneos para el tratamiento con DAVI como terapia de destino, ya que la literatura publicada en pacientes tratados bajo esta indicación no analiza la influencia de las diferentes comorbilidades y/o características basales de la población sobre la seguridad y/o efectividad de estos dispositivos. Ello conlleva incertidumbres

con respecto a la selección de pacientes, ya que actualmente la asignación de pacientes a terapia de destino o puente a trasplante no parecen mutuamente excluyentes.

Sin embargo, en algunos estudios retrospectivos cuyo objetivo fue identificar qué características basales o comorbilidades están asociadas a un mayor riesgo de eventos adversos derivados del uso de DAVI (HeartMate XVE, HeartMate II™ o HeartWare®) (empleados bajo la indicación de puente a trasplante y terapia de destino), apuntaron algunos potenciales factores de riesgo.

En cuanto a la frecuencia de trombosis del dispositivo, en la cohorte prospectiva PREVENTion, donde se trataron 300 pacientes con HMII (78 % como terapia de destino y 22 % como puente a trasplante) solo encontraron relación entre la frecuencia de trombosis y el sexo femenino; mientras que otras características basales como la edad, indicación del DAVI, perfil IMTERMACS e IMC no parecen incrementar el riesgo de trombosis del dispositivo. Por otro lado, en un estudio observaron que la instauración de una velocidad de la bomba  $\geq 9000$  rpm podría contribuir a una menor formación de trombos (69). Según Joly et al. (70), la frecuencia sangrado gastrointestinal en pacientes con DAVI (HeartMate II™ o HeartWare®) y sometidos a un cateterismo cardíaco derecho podría estar asociada a la edad de implantación del dispositivo ( $\geq 60$  años), historia de sangrado gastrointestinal previa, presión de pulso  $< 35$  mmHg o indetectable y presión atrial derecha  $\geq 16$  mmHg. En la misma línea, Uriel et al. (71) encontraron asociación significativa entre la edad avanzada ( $> 60$  años), cardiopatía isquémica como etiología del fallo cardíaco e hipertensión y la frecuencia de episodios de sangrado severos (requieren transfusión) en pacientes tratados con HeartMate XVE o HeartMate II. Además, en este estudio registraron que los pacientes tratados con HMII precisaron una mayor cantidad de unidades de productos sanguíneos.

Otra cuestión relevante es conocer la influencia de la curva de aprendizaje y/o el volumen de procedimientos del centro. Los estudios analizados en la presente revisión no analizaron este aspecto pero atendiendo a los resultados de un estudio cuyo objetivo fue elaborar y validar un modelo de predicción de la mortalidad a 90 días de los pacientes tratados con DAVI (HeartMate II Risk Score) como puente a trasplante o terapia de destino se estima que podría ser un aspecto clave a tener en cuenta (22). En el análisis multivariante realizado se encontró que los pacientes intervenidos en centros que realizan un número de intervenciones  $< 15$  (realizadas durante el estudio, aproximadamente 24 meses) presentaron un riesgo de mayor riesgo

de fallecimiento a los 90 días (vs.  $\geq 15$  procedimientos, OR = 2,24 IC95 % [1,15-4,37]).

Además, existe incertidumbre sobre el impacto de los eventos adversos en la mortalidad a corto plazo de los pacientes tratados con DAVI como terapia de destino. Actualmente, solo un estudio observacional se registra la mortalidad hospitalaria de los pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System que alcanzó el 25 %.

Finalmente, en ninguno de los estudios que valoraron la seguridad y/o efectividad de los DAVI como terapia de destino han proporcionado información respecto a la tasa de reimplantación o la seguridad o efectividad de sucesivos dispositivos. Como aproximación de la cuestión planteada, el 7ª informe anual INTERMACS donde se observó una asociación inversa entre la mortalidad y el número de implantes realizados. De modo que en pacientes tratados con DAVI de flujo continuo o DAV biventricular (n = 12 030) con diversas indicaciones (46 % en terapia de destino), encontraron por ejemplo una supervivencia a dos años del 70 % tras el 1er implante, del 52 % tras el 2º y del 20 % tras el 3er implante (72). Resultados similares a los anteriores también fueron reportados en el 8º informe INTERMACS (n = 17 633, 50 % pacientes en terapia de destino) (27). Teniendo en cuenta que los DAVI tienen una vida útil limitada, conocer su durabilidad y los resultados de efectividad y seguridad de estos reimplantes resultaría de especial interés para poder valorar la idoneidad clínica de utilizar un segundo DAVI, así como, su impacto económico y organizacional.

### 7.3 Discusión de los aspectos económicos, organizativos y éticos

La implementación de los DAVI como terapia de destino supone un importante impacto económico en cualquier sistema sanitario, ya que además del coste de implantación del dispositivo (incluido el coste unitario), existen costes derivados de consultas de seguimiento, reingresos, recambio o retirada del dispositivo, tratamiento farmacológico, etc. que incrementa aún más el coste total del tratamiento de un paciente con IC avanzada no candidato a trasplante. Según los estudios de evaluación económica analizados, el ICER que supone la implementación de los DAVI como terapia de destino se sitúa por encima de los 100 000 euros/AVAC, valor superior al umbral a partir del cual una determinada tecnología sanitaria se considera coste-efectiva en la mayoría de los países. La reducción del impacto económico pasaría por una disminución del coste unitario del DAVI, además de mejoras técnicas

y/o de diseño del dispositivo y/o una adecuada selección de candidatos a DAVI como terapia de destino que podrían reducir la frecuencia de eventos adversos y, en último término los reingresos, recambio de dispositivos, etc.

Desde el punto de vista de la organización sanitaria, la implementación de los DAVI como terapia de destino no requiere la utilización de más recursos materiales o humanos de los ya existentes en la Unidades de Insuficiencia Cardíaca y/o Trasplante Cardíaco para la implantación de otros dispositivos de asistencia ventricular. Sin embargo, el uso de los DAVI como terapia de destino debe de ir acompañado de la implantación de un programa de coordinación de los diferentes niveles de la asistencia médica en el manejo del paciente con DAVI una vez que recibe el alta hospitalaria. Además, el domicilio del paciente debería estar convenientemente acondicionado a sus necesidades.

Finalmente, la utilización de los DAVI como terapia de destino implica diversas cuestiones éticas ya que se trata de un tratamiento que se ofrece a pacientes con una enfermedad terminal. Por un lado, cumpliendo el principio ético de justicia, todo paciente debe tener la posibilidad de recibir un DAVI independientemente de los recursos económicos disponibles que pueden limitar el uso de estos dispositivos en pacientes ancianos en los que previsiblemente el beneficio esperado podría ser menor (53). Otra cuestión relevante es ofrecer el DAVI como terapia de destino a aquellos pacientes que a priori obtendrían un mejor resultado y presentarían una baja frecuencia de eventos adversos, cumpliendo de este modo los principios éticos sobre no maleficencia y beneficencia, para lo cual debería llevarse a cabo una cuidada selección de los pacientes. Por último, en el proceso de toma de decisiones sobre la utilización de estos dispositivos debería ofrecerse información detallada, a través de un consentimiento informado de las opciones terapéuticas de las que dispone, beneficios y riesgos del DAVI, implicaciones del DAVI en la vida diaria incluyendo carga física, psicológica, emocional y económica para el cuidador, así como información sobre el manejo clínico en la etapa final de la vida y/o desconexión del DAVI con un plan específico de actuación (47, 48, 50, 54, 56). Con toda esta información será el paciente y/o cuidador, siempre apoyados por un equipo multidisciplinar, quienes decidirán el tratamiento que desean recibir en las distintas etapas del soporte ventricular, respetando así el principio de autonomía.

# 8 Conclusiones

- Las conclusiones descritas a continuación derivan fundamentalmente de una revisión sistemática y dos ECA ambos de calidad moderada.
- Los dispositivos de flujo pulsátil (HeartMate XVE) y continuo (HeartMate II) parecen presentar una mayor eficacia que el tratamiento médico óptimo (TMO) como terapia de destino, aunque los DAVI están asociados a una mayor frecuencia de eventos adversos inherente a la implantación del propio dispositivo.
- Los DAVI de flujo continuo parecen presentar una mayor eficacia como terapia de destino, en términos de supervivencia y calidad de vida en comparación con DAVI de flujo pulsátil. Sin embargo, en cuanto a la seguridad, los de flujo continuo parecen estar asociados a una mayor tasa de trombosis.
- No se encontraron diferencias en la eficacia como terapia de destino entre los DAVI de flujo continuo centrífugo (HeartWare™ HVAD™ System) y los de flujo axial (HeartMate II®). En cuanto a la seguridad, los pacientes tratados con HeartWare™ HVAD™ System parecen presentar un mayor riesgo de ictus, mientras que el HeartMate II® podría estar asociado a una mayor frecuencia de fallo del dispositivo.
- Actualmente no se dispone de estudios que empleen el DAVI HeartMate 3 exclusivamente como terapia de destino en la población evaluada, por lo que la información sobre su utilidad clínica para esta indicación es limitada.
- La satisfacción del paciente y/o cuidador de los DAVI como terapia de destino podría ser menor de la esperada debido a la importante carga física, emocional e incluso económica que suponen el tratamiento con estos dispositivos. En cuanto a la aceptabilidad, parece que podría estar influenciada por la existencia de sesgos cognitivos en los pacientes.
- Durante el proceso de toma de decisiones para DAVI como terapia de destino resulta fundamental la existencia de un consentimiento informado y material didáctico que recoja toda la información relevante para el paciente, así como la participación en todo el proceso de un equipo multidisciplinar con formación específica

en la etapa final de la vida de enfermedades terminales y una coordinación adecuada de todos los niveles asistenciales que puedan estar involucrados en el manejo de pacientes con DAVI.

- La implementación de los DAVI como terapia de destino puede suponer un elevado impacto económico, ya que además del coste de implantación del dispositivo, habría que tener en cuenta los costes derivados de reingresos, recambio o retirada del dispositivo, etc.
- Las principales lagunas del conocimiento de la literatura publicada sobre la utilidad clínica de los DAVI en terapia de destino residen en la falta de información sobre los eventos adversos y la mortalidad intrahospitalaria en este grupo de pacientes, el impacto clínico y organizacional de la reimplantación de dispositivos, así como la influencia de la curva de aprendizaje y/o volumen de procedimientos del centro en los resultados clínicos.
- Debido a la frecuencia de eventos adversos asociados a la utilización de los DAVI exige una adecuada selección de pacientes y las incertidumbres detectadas en la literatura publicada, se recomienda la puesta en marcha de un estudio de monitorización. Su objetivo consistiría en establecer unas indicaciones clínicas para estos dispositivos empleados como terapia de destino mediante la identificación del subgrupo de pacientes con IC avanzada y contraindicación a trasplante cardíaco que obtendría el mayor beneficio del uso de la tecnología evaluada. Además, sería de interés conocer el impacto económico y organizativo que supone el uso de los DAVI como terapia de destino en la práctica clínica.



## 9 Bibliografía

- 1 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
- 2 Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):684-94.
- 3 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association. *Circulation*. 2015;4(131):e29-e322.
- 4 Trochu JN, Leprince P, Bielefeld-Gomez M, Bastien O, Beauvais F, Gueffet JP, et al. Left ventricle assist device: when and which patients should we refer? *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(2):114-21.
- 5 Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-49.
- 6 Gómez-Soto FM, Andrey JL, García-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, García-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol*. 2011;151(1):40-5.
- 7 Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):259-69.
- 8 National Center for Health Statistics. Mortality Multiple Cause Micro-data Files. Public-use data file and documentation. NHLBI tabulations [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2011 [citado 25 feb 2015]. Disponible en: [http://www.cdc.gov/nchs/data\\_access/Vitalstatsonline.htm#Mortality\\_Multiple](http://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm#Mortality_Multiple).
- 9 Instituto Nacional de Estadística. Notas de prensa. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2016 [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de

- Estadística; 2017 [citado 13 mar 2018]. Disponible en: [http://www.ine.es/prensa/edcm\\_2016.pdf](http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf).
- 10 Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50.
  - 11 Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de morbilidad hospitalaria 2015. Altas hospitalarias según el sexo, el grupo de edad y el diagnóstico principal [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística (INE); 2015 [citado 13 mar 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p414/a2015/10/&file=01003.px>.
  - 12 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid; 2016. [citado 15 enero de 2018].
  - 13 González Juanatey JR, Varela Román A, Gómez Otero I, Grigorian Shamagian L, Otero Barreiro MC, Otero Fernández D, et al. Manual de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica [Internet]. 2011 [citado 23 febrero 2018]. Disponible en: <https://www.sergas.es/gal/publicaciones/docs/atespecializada/pdf-2057-ga.pdf>.
  - 14 Di Somma S, Magrini L. Drug Therapy for Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(8):706-13.
  - 15 Slaughter MS SR. El papel de los dispositivos de asistencia ventricular en la insuficiencia cardíaca avanzada. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:982-5.
  - 16 Molina Linde JM CGA, Gómez RI, Beltrán Calvo C. Eficacia y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013. [citado 15 enero de 2018].
  - 17 Sanchez-Enrique C, Jorde UP, Gonzalez-Costello J. Heart Transplant and Mechanical Circulatory Support in Patients With Advanced Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 May;70(5):371-81. PubMed PMID: 28188009.
  - 18 Crespo Leiro MG, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Cuenca Castillo JJ, De la Fuente Galván L, et al. Conferencia de

Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Rev Esp Cardiol Supl. 2007;7:4B-54B.

- 19 Perez de la Sota E. Asistencia circulatoria permanente en la insuficiencia cardíaca crónica refractaria. Cir Cardio. 2011;18(3):175-88.
- 20 Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. J Heart Lung Transplant. 2009 Jun;28(6):535-41. PubMed PMID: 19481012.
- 21 Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. J Heart Lung Transplant. 2010;29(4 Suppl):S1-39. PubMed PMID: 20181499.
- 22 Cowger J, Sundareswaran K, Rogers JG, Park SJ, Pagani FD, Bhat G, et al. Predicting survival in patients receiving continuous flow left ventricular assist devices: the HeartMate II risk score. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 22;61(3):313-21. PubMed PMID: 23265328.
- 23 Abbott. HeartMate II left ventricular assist system. Indications, safety & warnings [Internet]. Minnesota: Abbott; 2018 [citado 22 feb 2018]. Disponible en: <https://www.sjm.com/en/professionals/featured-products/heart-failure-management/mechanical-circulatory-support/left-ventricular-assist-device/heartmate-ii-left-ventricular-assist-system/isw#tabs>.
- 24 HeartWare Inc. HeartWare™ HVAD™ System. Instructions for use [Internet]. Florida: HeartWare Inc; 2017 [citado 23 feb 2018]. Disponible en: [http://heartware.com/sites/default/files/uploads/docs/ifu00375\\_rev04\\_hvad\\_ifu\\_en-english\\_electronic.pdf](http://heartware.com/sites/default/files/uploads/docs/ifu00375_rev04_hvad_ifu_en-english_electronic.pdf).
- 25 Berlin Heart. INCOR VAD par Excellence [Internet]. Berlin Heart GmbH; 2015 [citado 25 abril 2018]. Disponible en: [http://www.berlinheart.de/UserFiles/Downloaddokumente/Medical\\_Professionals\\_Distributoren/Non\\_US/INCOR\\_Implantierbares\\_LVAD\\_System/Broschueren/INCORMainFacts2015.pdf](http://www.berlinheart.de/UserFiles/Downloaddokumente/Medical_Professionals_Distributoren/Non_US/INCOR_Implantierbares_LVAD_System/Broschueren/INCORMainFacts2015.pdf).
- 26 Jarvik Heart Inc. The Jarvik 2000 [Internet]. 2018 [citado 25 abril 2018]. Disponible en: <https://www.jarvikheart.com/products/the-jarvik-2000/>.
- 27 Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus

- on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1080-6. PubMed PMID: 28942782.
- 28 González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Sousa I, et al. Spanish Heart Transplant Teams. Spanish Heart Transplantation Registry. 27th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2015). *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(11):1071-82.
  - 29 Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:157-87.
  - 30 Conejero-Ferrer. El rol de la enfermera coordinadora de asistencia ventricular en España: el futuro ya ha llegado. *Cir Cardiovasc*. 2016;23(S):62-7.
  - 31 UAB School of Medicine. Appendix A: INTERMACS Adverse Event Definitions Birmingham: UAB School of Medicine; 2013 [citado 19 feb 2018]. Disponible en: <http://www.uab.edu/medicine/intermacs/appendices-4-0/appendix-a-4-0>.
  - 32 Health Quality Ontario. Left Ventricular Assist Device for Destination Therapy: A Health Technology Assessment [Internet]. 2016 [citado 02 ene 2018]. Disponible en: <http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/hta-lvad-1602-en.pdf>.
  - 33 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Interventional procedure overview of implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [citado 02 ene 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg516/evidence/overview-pdf-497315341>.
  - 34 Boothroyd LJ, Lambert LJ, Sas G, Guertin JR, Ducharme A, Charbonneau E, et al. Should eligibility for heart transplantation be a requirement for left ventricular assist device use? Recommendations based on a systematic review. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1712-20.
  - 35 Rector TS, Taylor BC, Greer N, Rutks I, Wilt TJ. Use of left ventricular assist devices as destination therapy in end-stage congestive heart failure: a systematic review [Internet]. US Department of Veteran's

Affairs; 2012 [citado 02 ene 2018]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99059/pdf/Bookshelf\\_NBK99059.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99059/pdf/Bookshelf_NBK99059.pdf).

- 36 Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, et al. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1751-7. PubMed PMID: 24613333.
- 37 Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, et al. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(5):451-60. PubMed PMID: 28146651.
- 38 Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 20;66(16):1747-61. PubMed PMID: 26483097.
- 39 Arnold SV, Jones PG, Allen LA, Cohen DJ, Fendler TJ, Holtz JE, et al. Frequency of Poor Outcome (Death or Poor Quality of Life) After Left Ventricular Assist Device for Destination Therapy: Results From the INTERMACS Registry. *Circ Heart Fail*. 2016;9(8). PubMed PMID: 27507111.
- 40 Grady KL, Naftel DC, Myers S, Dew MA, Weidner G, Spertus JA, et al. Change in health-related quality of life from before to after destination therapy mechanical circulatory support is similar for older and younger patients: analyses from INTERMACS. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(2):213-21. PubMed PMID: 25578625.
- 41 Samson R, Rajapreyar I, Jaiswal A, Payne B, Cassidy M, Weaver M, et al. Device Thrombosis During Destination Therapy. *Am J Med Sci*. 2016;351(5):441-6. PubMed PMID: 27140700.
- 42 Haeck ML, Beeres SL, Hoke U, Palmén M, Couperus LE, Delgado V, et al. Left ventricular assist device for end-stage heart failure: results of the first LVAD destination program in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2015;23(2):102-8. PubMed PMID: 25273921.
- 43 Chew DS, Manns B, Miller RJH, Sharma N, Exner DV. Economic Evaluation of Left Ventricular Assist Devices for Patients With End

Stage Heart Failure Who Are Ineligible for Cardiac Transplantation. *Can J Cardiol.* 2017;33(10):1283-91. PubMed PMID: 28941608.

- 44 Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Royle P, Bryant J. Clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices as destination therapy for people with end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care.* 2007;23(2):261-8. PubMed PMID: 17493313.
- 45 Marcuccilli L, Casida JM. From insiders' perspectives: adjusting to caregiving for patients with left ventricular assist devices. *Prog Transplant.* 2011;21(2):137-43. PubMed PMID: 21736243.
- 46 Kitko LA, Hupcey JE, Gilchrist JH, Boehmer JP. Caring for a spouse with end-stage heart failure through implantation of a left ventricular assist device as destination therapy. *Heart Lung.* 2013;42(3):195-201. PubMed PMID: 23499234.
- 47 Brush S, Budge D, Alharethi R, McCormick AJ, MacPherson JE, Reid BB, et al. End-of-life decision making and implementation in recipients of a destination left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(12):1337-41. PubMed PMID: 20817564.
- 48 Thompson JS, Matlock DD, McIlvennan CK, Jenkins AR, Allen LA. Development of a Decision Aid for Patients With Advanced Heart Failure Considering a Destination Therapy Left Ventricular Assist Device. *JACC Heart Fail.* 2015;3(12):965-76. PubMed PMID: 26671675.
- 49 McIlvennan CK, Matlock DD, Narayan MP, Nowels C, Thompson JS, Cannon A, et al. Perspectives from mechanical circulatory support coordinators on the pre-implantation decision process for destination therapy left ventricular assist devices. *Heart Lung.* 2015;44(3):219-24. PubMed PMID: 25724116.
- 50 McIlvennan CK, Jones J, Allen LA, Lindenfeld J, Swetz KM, Nowels C, et al. Decision-making for destination therapy left ventricular assist devices: implications for caregivers. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(2):172-8. PubMed PMID: 25759442.
- 51 Magid M, McIlvennan CK, Jones J, Nowels CT, Allen LA, Thompson JS, et al. Exploring cognitive bias in destination therapy left ventricular assist device decision making: A retrospective qualitative framework analysis. *Am Heart J.* 2016;180:64-73. PubMed PMID: 27659884.

- 52 Chamsi-Pasha H, Chamsi-Pasha MA, Albar MA. Ethical challenges of deactivation of cardiac devices in advanced heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(2):119-25. PubMed PMID: 24619521.
- 53 Dudzinski DM. Ethics guidelines for destination therapy. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(4):1185-8. PubMed PMID: 16564238.
- 54 Rizzieri AG, Verheijde JL, Rady MY, McGregor JL. Ethical challenges with the left ventricular assist device as a destination therapy. *Philos Ethics Humanit Med.* 2008;3:20. PubMed PMID: 18694496.
- 55 Gafford EF, Luckhardt AJ, Swetz KM. Fast facts and concepts #269. Deactivation of a left ventricular assist device at the end-of-life [Internet]. *Mayo Clinic*; 2015 [citado 21 mayo 2018]. Disponible en: [www.mypcnow.org](http://www.mypcnow.org).
- 56 Panke JT, Ruiz G, Elliott T, Pattenden DJ, DeRenzo EG, Rollins EE, et al. Discontinuation of a Left Ventricular Assist Device in the Home Hospice Setting. *J Pain Symptom Manage.* 2016 Aug;52(2):313-7. PubMed PMID: 27208865.
- 57 Mueller PS, Swetz KM, Freeman MR, Carter KA, Crowley ME, Severson CJ, et al. Ethical analysis of withdrawing ventricular assist device support. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):791-7. PubMed PMID: 20584919.
- 58 Marcuccilli L, Casida JJ, Bakas T, Pagani FD. Family caregivers' inside perspectives: caring for an adult with a left ventricular assist device as a destination therapy. *Prog Transplant.* 2014;24(4):332-40.
- 59 Pulikottil-Jacob R, Suri G, Connock M, Kandala NB, Sutcliffe P, Maheswaran H, et al. Comparative cost-effectiveness of the HeartWare versus HeartMate II left ventricular assist devices used in the United Kingdom National Health Service bridge-to-transplant program for patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(4):350-8.
- 60 Muthiah K, Humphreys DT, Robson D, Dhital K, Spratt P, Jansz P, et al. Longitudinal structural, functional, and cellular myocardial alterations with chronic centrifugal continuous-flow left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant.* 2017 Jul;36(7):722-31. PubMed PMID: 27373819.
- 61 Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, McGee EC, Pagani FD, Gordon R, et al. The HVAD Left Ventricular Assist Device: Risk Factors for

- Neurological Events and Risk Mitigation Strategies. *JACC Heart Fail.* 2015 Oct;3(10):818-28. PubMed PMID: 26450000.
- 62 Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, et al. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(7):675-83.
- 63 Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, et al. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(1):23-34.
- 64 Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno C, et al. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1386-95. PubMed PMID: 29526139.
- 65 Netuka I, Sood P, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, et al. Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 15;66(23):2579-89. PubMed PMID: 26670056.
- 66 Krabatsch T, Netuka I, Schmitto JD, Zimpfer D, Garbade J, Rao V, et al. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure -1 year results from the Ce mark trial. *J Cardiothorac Surg.* 2017 Apr 4;12(1):23. PubMed PMID: 28376837.
- 67 Uriel N, Colombo PC, Cleveland JC, Long JW, Salerno C, Goldstein DJ, et al. Hemocompatibility-Related Outcomes in the MOMENTUM 3 Trial at 6 Months: A Randomized Controlled Study of a Fully Magnetically Levitated Pump in Advanced Heart Failure. *Circulation.* 2017 May 23;135(21):2003-12. PubMed PMID: 28385948.
- 68 Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, et al. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):3-11. PubMed PMID: 29492379.
- 69 Maltais S, Kilic A, Nathan S, Keebler M, Emani S, Ransom J, et al. PREVENTion of HeartMate II Pump Thrombosis Through Clinical



Management: The PREVENT multi-center study. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Jan;36(1):1-12. PubMed PMID: 27865732.

- 70 Joly JM, El-Dabh A, Kirklin JK, Marshall R, Smith MG, Acharya D, et al. High Right Atrial Pressure and Low Pulse Pressure Predict Gastrointestinal Bleeding in Patients With Left Ventricular Assist Device. *J Card Fail*. 2018 Mar 20. PubMed PMID: 29572191.
- 71 Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, et al. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct 5;56(15):1207-13. PubMed PMID: 20598466.
- 72 Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Dec;34(12):1495-504. PubMed PMID: 26520247.
- 73 Neyt M, Leroy R, Devos C, Van Brabant H. Left ventricular assist devices in the treatment of end-stage heart failure. Internet. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2016. Informe N°.: KCE Reports 264. [citado ene 2018]. Disponible en: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_264\\_LVAD\\_report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_264_LVAD_report.pdf).
- 74 Gillespie F, Abraha I, Amicosante AMV, Caimmi PP, Chiarolla E, Corio M, et al. Implantable LVAD (Left Ventricular Assist Device) in addition to guideline directed medical therapy (GDMT) in end stage heart failure [Internet]. Roma: Agenzia Nazionale per i servizi sanitari regionali-Agenas; 2015 [citado 02 ene 2018]. Disponible en: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1202\\_listaFile\\_itemName\\_10\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1202_listaFile_itemName_10_file.pdf).
- 75 Karanson K, Dellgren G, Redfors B, Isaksson E, Lidén H, Liljegren H, et al. Left Ventricular Assist Device as Permanent Support in Patients with End-Stage Heart Failure [Internet]. Göteborg: HTA-centrum; 2014 [citado 02 ene 2018]. Disponible en: <https://alfresco.vgregion.se>.

# Anexos

## Anexo A. Estrategias de búsqueda

### Estrategia de búsqueda para la localización de informes de evaluación y revisiones sistemáticas/metaanálisis

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Cochrane Library (Wiley)

- #1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees
- #6 (end stage\* or endstage\* or advance\* or acute\*) near/4 heart near/4 failur\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7 ventricul\* near/3 dysfunct\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 cardiogenic\* near/3 shock\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 carditis or myocardit\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10 cardiomyopath\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #9 or #10
- #12 MeSH descriptor: [Heart-Assist Devices] explode all trees
- #13 MeSH descriptor: [Assisted Circulation] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
- #15 (((heart or ventric\* or vascular\*) near/3 assist\* near/3 (device\* or pump\* or system\* or treat\* or therap\* or surg\*)) or (artificial near/3 ventricl\*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #16 assist\* near/2 circulat\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

- #17 (left ventricul\* assist\*) near/3 (device\* or system\* or pump\*):ti,ab,kw  
(Word variations have been searched)
- #18 LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD or heartmate or “jarvik  
2000” or heartware:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #19 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- #20 Animals not (Animals and Humans):ti,ab,kw (Word variations have  
been searched)
- #21 #11 and #19
- #22 #21 not #20

#### CRD databases

- #1 ((left ventricular assist\*) OR (lvad OR lvas OR vas OR HVAD OR  
vad) OR (left ventricular dysfunction))
- #2 ((heart failure) OR (cardiogenic shock) OR cardiomiopath\* OR  
(ventricular dysfunction\*) OR myocarditis)
- #3 #1 AND #2

#### INAHTA, CADTH, Pan American Health organization

- #1 left ventricular assist\*
- #2 lvad OR lvas OR vas OR HVAD OR vad
- #3 left ventricular dysfunction

#### Bases de datos generales

##### Medline (PubMed)

- #1 (((“Heart Failure”[Mesh]) OR “Cardiomyopathies”[Mesh]) OR  
“Ventricular Dysfunction”[Mesh]) OR “Shock, Cardiogenic”[Mesh]  
OR “Myocarditis”[Mesh]
- #2 ((end[TIAB] AND stage\*[TIAB]) OR endstage\*[TIAB] OR  
advance\*[TIAB] OR acute\*[TIAB]) AND heart[TIAB] AND  
failur\*[TIAB]
- #3 ((Cardiomyopath\*[Title/Abstract]) OR (ventricul\*[TIAB]  
AND dysfunct\*[TIAB]) OR (Cardiogenic\*[Title/Abstract]  
AND shock\*[Title/Abstract])) OR (carditis[Title/Abstract] OR  
myocardit\*[Title/Abstract])
- #4 #1 OR #2 OR #3

- #5 “Heart-Assist Devices”[Mesh] OR “Assisted Circulation”[Mesh]  
OR “Ventricular Dysfunction, Left/surgery”[Mesh] OR “Ventricular  
Dysfunction, Left/therapy”[Mesh]
- #6 (((assist\*[Title/Abstract] AND circulat\*[Title/Abstract])) OR  
(((left[Title/Abstract] ventricul\*[Title/Abstract] assist\*[Title/Abstract])  
AND (device\*[Title/Abstract] OR system\*[Title/Abstract] OR  
pump\*[Title/Abstract]))) OR (LVAD[Title/Abstract] OR LVAS[Title/  
Abstract] OR VAS[Title/Abstract] OR HVAD[Title/Abstract] OR  
VAD[Title/Abstract])) OR (heartmate[Title/Abstract] OR “jarvik  
2000”[Title/Abstract] OR heartware[Title/Abstract])
- #7 #5 OR #6
- #8 #4 AND #7
- #9 #8 AND ((Addresses[ptyp] OR Autobiography[ptyp] OR  
Congresses[ptyp] OR Editorial[ptyp] OR Interview[ptyp] OR  
Lectures[ptyp] OR Legal Cases[ptyp] OR Legislation[ptyp] OR  
Letter[ptyp] OR Portraits[ptyp]) AND ( “2015/02/01”[PDat] :  
“3000/12/31”[PDat] )))
- #10 #8 NOT #9
- #11 (Animals[MeSH Terms]) NOT (Animals and Humans[MeSH Terms])
- #12 (#10 NOT #11) AND (“2015/02/01”[PDat] : “3000/12/31”[PDat])
- #13 systemat\*[TIAB] AND review\*[TIAB]) OR (systemat\*[TIAB] AND  
overview\*[TIAB]) OR (integrati\*[TIAB] AND review\*[TIAB]) OR  
(integrati\*[TIAB] AND overview\*[TIAB]) OR (quantitativ\*[TIAB]  
AND review\*[TIAB]) OR (quantitativ\*[TIAB] AND  
overview\*[TIAB]) OR (methodologic\*[TIAB] AND review\*[TIAB])  
OR (methodologic\* AND overview\*[TIAB]) OR (manual[TIAB]  
AND search\*[TIAB]) OR (collaborativ\*[TIAB] AND  
review\*[TIAB]) OR (collaborativ\*[TIAB] AND overview\*[TIAB])  
OR (cochrane[tw] AND review[tw]) OR “hand searched”[tw] OR  
handsearch\*[tw] OR “hand search”[tw] OR “hand searching”[tw]  
OR “pooled data”[tw] OR “Review Literature as Topic”[Mesh] OR  
meta-analy\* OR metaanaly\* OR meta analy\* OR meta-analysis[pt]  
OR “Meta-Analysis as topic”[MeSH] OR systematic[sb]
- #14 #12 AND #13
- #15 Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-  
Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Scientific Integrity  
Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]
- #16 #12 AND #15
- #17 #14 OR #16

Embase (Ovid SP)

- 1 exp heart failure/
- 2 ((end stage\* or endstage\* or advance\* or acute\*) adj4 heart adj4 failur\*).ab,ti. (27699)
- 3 cardiomyopathy/
- 4 “cardiomyopath\*”:ab,ti.
- 5 exp Ventricular Dysfunction/
- 6 (ventricul\* adj3 dysfunct\*).ti,ab.
- 7 Shock, Cardiogenic/
- 8 (cardiogenic\* adj3 shock\*).ti,ab.
- 9 Myocarditis/ (21448)
- 10 (carditis or myocardit\*).ti,ab.
- 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
- 12 Ventricular Dysfunction, Left/su, th [Surgery, Therapy] Includiendo términos relacionados
- 13 (LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD).ti,ab.
- 14 (left ventricl\* assist\* adj3 (device\* or system\* or pump\*)).ti,ab.
- 15 12 or 13 or 14
- 16 11 and 15
- 17 exp Animals/ not (exp Animals/ and Humans/)
- 18 16 not 17
- 19 limit 18 to (meta analysis or “systematic review”)
- 20 limit 19 to embase
- 21 (literature searching or (systematic review\$ or metaanal\$ or meta anal\$)).sh.
- 22 ((analy\$ or assessment\$ or evidence\$ or methodol\$ or qualitativ\$ or quantativ\$ or systematic\$) adj5 (overview\$ or review\$)).tw. or ((analy\$ or assessment\$ orevidence\$ or methodol\$ or quantativ\$ or qualitativ\$ or systematic\$).ti. and review\$.ti.pt.) or (systematic\$ adj5 search\$).ti,ab.
- 23 (electronic database\* or bibliographic database\* or computeri\$ed database\* or online database\*).sh,tw.
- 24 (bids or cochrane or index medicus or isi citation or psyclit or psychlit or scisearch or science citation).tw.
- 25 (web adj2 science).tw.

- 26 “cochrane\*”:sh.
- 27 24 or 25 or 26
- 28 “review\*”:ab,pt,sh,ti.
- 29 “systematic\*”:ab,ti.
- 30 28 or 29
- 31 23 or 27
- 32 30 and 31
- 33 (metaanal\$ or meta anal\$ or metasyntes\$ or meta syntes\$).ti,ab.
- 34 (research adj (review\$ or integration)).ti,ab.
- 35 reference list\$.ab.
- 36 bibliograph\$.ab.
- 37 published studies.ab.
- 38 relevant journals.ab.
- 39 selection criteria.ab.
- 40 (data adj (extraction or synthesis)).ab.
- 41 (handsearch\$ or ((hand or manual) adj search\$)).ti,ab.
- 42 (mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian).ti,ab.
- 43 (fixed effect\$ or random effect\$).ti,ab.
- 44 ((pool\$ or combined or combining) adj2 (data or trials or studies or results)).ti,ab.
- 45 21 or 22 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44
- 46 18 and 45
- 47 limit 46 to embase
- 48 20 or 47

## Actualización de la revisión realizada por la Health Quality Ontario. Estrategia de búsqueda para estudios de seguridad/efectividad

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Cochrane Library (Wiley)

#1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees

- #2 ((end stage\* or endstage\* or advance\* or acute\*) near/4 heart near/4 failur\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees
- #4 cardiomyopath\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees
- #6 ventricul\* near/3 dysfunct\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7 MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees
- #8 cardiogenic\* near/3 shock\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees
- #10 carditis or myocardit\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
- #12 MeSH descriptor: [Heart-Assist Devices] explode all trees
- #13 ((heart or ventric\* or vascular\*) near/3 assist\* near/3 (device\* or pump\* or system\* or treat\* or therap\* or surg\*)) or (artificial near/3 ventricl\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 MeSH descriptor: [Assisted Circulation] explode all trees
- #15 assist\* near/2 circulat\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #16 MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
- #17 LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #18 heartmate or jarvik 2000 or heartware:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #19 left ventricl\* assist\* near/3 (device\* or system\* or pump\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #20 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
- #21 #11 and #20
- #22 MeSH descriptor: [Animals] explode all trees
- #23 MeSH descriptor: [Humans] explode all trees
- #24 #22 not (#22 and #23)
- #25 #21 not #24
- #26 MeSH descriptor: [Animal Experimentation] explode all trees
- #27 MeSH descriptor: [Models, Animal] explode all trees
- #28 MeSH descriptor: [Animal Experimentation] explode all trees

- #29 MeSH descriptor: [Vertebrates] explode all trees
- #30 #26 or #27 or #28 or #29
- #31 MeSH descriptor: [Humans] explode all trees
- #32 MeSH descriptor: [Human Experimentation] explode all trees
- #33 #31 or #32
- #34 #30 not (#30 and #33)
- #35 #21 not #34
- #36 #25 or #35 Publication Year from 2015 to 2018

## Bases de datos generales

### Embase y Medline (Ovid SP)

- 1 exp heart failure/
- 2 ((end stage\* or endstage\* or advance\* or acute\*) adj4 heart adj4 failur\*).ti.
- 3 cardiomyopathy/
- 4 "cardiomyopath\*":ti.
- 5 exp Ventricular Dysfunction/
- 6 (ventricul\* adj3 dysfunct\*).ti.
- 7 Shock, Cardiogenic/
- 8 (cardiogenic\* adj3 shock\*).ti.
- 9 Myocarditis/
- 10 (carditis or myocardit\*).ti.
- 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
- 12 Heart-Assist Devices/
- 13 (((heart or ventric\* or vascular\*) adj3 assist\* adj3 (device\* or pump\* or system\* or treat\* or therap\* or surg\*)) or (artificial adj3 ventricl\*).ti.
- 14 Assisted Circulation/
- 15 (assist\* adj2 circulat\*).ti.
- 16 Ventricular Dysfunction, Left/su, th [Surgery, Therapy]
- 17 (LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD).ti.
- 18 (heartmate or jarvik 2000 or heartware).ti.
- 19 (left ventricl\* assist\* adj3 (device\* or system\* or pump\*)).ti.
- 20 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19



21 11 and 20  
22 exp Animals/ not (exp Animals/ and Humans/)  
23 21 not 22  
24 limit 23 to (embase and yr="2015 -Current")  
25 limit 24 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note or short survey or tombstone)  
26 24 not 25  
27 exp heart failure/  
28 ((end stage\* or endstage\* or advance\* or acute\*) adj4 heart adj4 failur\*).ti.  
29 cardiomyopathy/  
30 cardiomyopath\*.ti.  
31 heart ventricle function/  
32 (ventricul\* adj3 dysfunct\*).ti.  
33 cardiogenic shock/  
34 (cardiogenic\* adj3 shock\*).ti.  
35 (carditis or myocardit\*).ti.  
36 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35  
37 heart assist device/  
38 (((heart or ventric\* or vascular\*) adj3 assist\* adj3 (device\* or pump\* or system\* or treat\* or therap\* or surg\*)) or (artificial adj3 ventricl\*).ti.  
39 assisted circulation/  
40 (assist\* adj2 circulat\*).ti.  
41 exp left ventricular assist device/  
42 heart ventricle function/su, th [Surgery, Therapy]  
43 (LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD).ti.  
44 (heartmate or terumo or jarvik 2000 or heartware).ti.  
45 (left ventricl\* assist\* adj3 (device\* or system\* or pump\*)).ti.  
46 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45  
47 36 and 46  
48 exp animal experimentation/ or exp models animal/ or exp animal experiment/ or nonhuman/ or exp vertebrate/  
49 exp humans/ or exp human experimentation/ or exp human experiment/

- 50 8 not 49
- 51 47 not 50
- 52 case report/ or conference abstract.pt.
- 53 51 not 52
- 54 limit 53 to (embase and yr="2015 -Current")
- 55 26 or 54
- 56 limit 55 to (embase and yr="2015 -Current")
- 57 limit 56 to (english or spanish)

## Estrategia de búsqueda para estudios económicos

### Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Cochrane Library (Wiley)

- #1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
- #2 ((end stage\* or endstage\* or advance\* or acute\*) near/4 heart near/4 failur\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees
- #4 cardiomyopath\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees
- #6 ventricul\* near/3 dysfunct\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7 MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees
- #8 cardiogenic\* near/3 shock\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees
- #10 carditis or myocardit\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
- #12 MeSH descriptor: [Heart-Assist Devices] explode all trees
- #13 ((heart or ventric\* or vascular\*) near/3 assist\* near/3 (device\* or pump\* or system\* or treat\* or therap\* or surg\*)) or (artificial near/3 ventricl\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 MeSH descriptor: [Assisted Circulation] explode all trees
- #15 assist\* near/2 circulat\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #16 MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
- #17 LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

- #18 heartmate or jarvik 2000 or heartware:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #19 left ventricl\* assist\* near/3 (device\* or system\* or pump\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #20 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
- #21 #11 and #20
- #22 MeSH descriptor: [Animals] explode all trees
- #23 MeSH descriptor: [Humans] explode all trees
- #24 #22 not (#22 and #23)
- #25 #21 not #24
- #26 MeSH descriptor: [Animal Experimentation] explode all trees
- #27 MeSH descriptor: [Models, Animal] explode all trees
- #28 MeSH descriptor: [Animal Experimentation] explode all trees
- #29 MeSH descriptor: [Vertebrates] explode all trees
- #30 #26 or #27 or #28 or #29
- #31 MeSH descriptor: [Humans] explode all trees
- #32 MeSH descriptor: [Human Experimentation] explode all trees
- #33 #31 or #32
- #34 #30 not (#30 and #33)
- #35 #21 not #34 in Economic Evaluations

## Bases de datos generales

Embase y Medline (Ovid SP)

1. exp heart failure/
2. ((end stage\* or endstage\* or advance\* or acute\*) adj4 heart adj4 failur\*).ab,ti.
3. cardiomyopathy/
4. "cardiomyopath\*"ab,ti.
5. exp Ventricular Dysfunction/
6. (ventricul\* adj3 dysfunct\*).ti,ab.
7. Shock, Cardiogenic/
8. (cardiogenic\* adj3 shock\*).ti,ab.
9. Myocarditis/
10. (carditis or myocardit\*).ti,ab.
11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12. Ventricular Dysfunction, Left/su, th [Surgery, Therapy]
13. (LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD).ti,ab.

14. (left ventricl\* assist\* adj3 (device\* or system\* or pump\*)),ti,ab.
15. 12 or 13 or 14
16. 11 and 15
17. \*Economics, Medical/ use prmz
18. \*Economics, Pharmaceutical/ use prmz
19. exp “Costs and Cost Analysis”/ use prmz
20. exp Models, Economic/ use prmz
21. Markov Chains/ use prmz
22. Monte Carlo Method/ use prmz
23. Quality-Adjusted Life Years/ use prmz
24. \*Economic Aspect/ use oomezd
25. Health Economics/ use oomezd
26. exp Health Care Cost/ use oomezd
27. exp Economic Evaluation/ use oomezd
28. exp Pharmacoeconomics/ use oomezd
29. (econom\* or cost or costly or costing or costed or price or prices or pricing or priced or discount or discounts or discounted or discounting or expenditure or expenditures or budget\* or afford\* or pharmaco-economic\* or pharmaco-economic\*).tw.
30. (cost\* adj1 (util\* or effective\* or efficac\* or benefit\* or consequence\* or analy\* or minimi\* or saving\* or breakdown or lowering or estimate\* or variable\* or allocation or control or illness or sharing or life or lives or affordabl\* or instrument\* or technolog\* or day\* or fee or fees or charge or charges)).tw.
31. (decision adj1 (tree\* or analy\* or model\*)),tw.
32. ((value or values or valuation) adj2 (money or monetary or life or lives or costs)).tw.
33. (qoly or qolys or hrqol or qaly or qalys or qale or qales).tw.
34. (sensitivity analys\*s or “willingness to pay” or quality-adjusted life year\* or quality adjusted life year\* or quality-adjusted life expectanc\* or quality adjusted life expectanc\*).tw.
35. OR/17-34
36. #16 AND #35

# Estrategia de búsqueda para estudios cualitativos

Bases de datos generales

Medline (PubMed)

- #1. (((((((("Heart Failure"[Mesh] OR "Cardiomyopathies"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction"[Mesh] OR "Shock, Cardiogenic"[Mesh] OR "Myocarditis"[Mesh])) OR ((end[TIAB] AND stage\*[TIAB]) OR endstage\*[TIAB] OR advance\*[TIAB] OR acute\*[TIAB]) AND heart[TIAB] AND failur\*[TIAB])) OR (Cardiomyopath\*[Title/Abstract] OR (ventricul\*[TIAB] AND dysfunct\*[TIAB]) OR (Cardiogenic\*[Title/Abstract] AND shock\*[Title/Abstract]) OR carditis[Title/Abstract] OR myocardit\*[Title/Abstract]))) AND (((("Heart-Assist Devices"[Mesh] OR "Assisted Circulation"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction, Left/surgery"[Mesh] OR "Ventricular Dysfunction, Left/therapy"[Mesh])) OR ((assist\*[Title/Abstract] AND circulat\*[Title/Abstract]) OR ((left[Title/Abstract] ventricul\*[Title/Abstract] assist\*[Title/Abstract]) AND (device\*[Title/Abstract] OR system\*[Title/Abstract] OR pump\*[Title/Abstract])) OR (LVAD[Title/Abstract] OR LVAS[Title/Abstract] OR VAS[Title/Abstract] OR HVAD[Title/Abstract] OR VAD[Title/Abstract]) OR (heartmate[Title/Abstract] OR "jarvik 2000"[Title/Abstract] OR heartware[Title/Abstract]))) NOT (((Animals[MeSH Terms]) NOT (Animals and Humans[MeSH Terms]))) OR ((Animal\* NOT (Animal\*[Title/Abstract] AND Human\*[Title/Abstract]))
- #2. ("Health Care Surveys"[Mesh]) OR ((critical[TIAB] AND social\*[TIAB]) OR (ethical[TIAB] AND enquiry[TIAB])) OR ((pilot[TIAB] AND testing[TIAB]) AND survey[TIAB]) OR shadowing[TIAB] OR ((philosophical[TIAB] OR social[TIAB] AND research\*[TIAB])) OR ("action research"[TIAB] OR "human science") OR (van[TIAB] AND kaam\*[TIAB]) OR (van[TIAB] AND manen[TIAB]) OR (constant[TIAB] AND compar\*[TIAB]) OR ((theoretical[TIAB] AND sampl\*[TIAB]) OR ricoeur[TIAB] OR spiegelberg\*[TIAB] OR merleau[TIAB]) OR ((thematic\*[TIAB] AND analys\*[TIAB]) OR themes[TIAB]) OR ((structured categor\*) OR (unstructured categor\*)) OR (purpos\*[TIAB] AND sampl\*[TIAB]) OR (cross[TIAB] case[TIAB] analys\*[TIAB]) OR (epi[TIAB] approach[TIAB]) OR metaethno\*[TIAB] OR (meta[TIAB] ethno\*[TIAB]) OR metanarrative\*[TIAB] OR (meta[TIAB] narrative\*[TIAB]) OR (meta[TIAB] overview[TIAB]) OR metaoverview[TIAB] OR metastud\*[TIAB])

OR (meta[TIAB] stud\*[TIAB]) OR metasummar\*[TIAB]  
 OR (meta[TIAB] summar\*[TIAB]) OR (qualitative[TIAB]  
 overview\*[TIAB]) OR ((“critical interpretative”[TIAB] OR  
 evidence[TIAB] OR meta[TIAB] OR “mixed methods”[TIAB] OR  
 multilevel[TIAB] OR “multi level”[TIAB] OR narrative[TIAB]  
 OR parallel[TIAB] OR realist[TIAB]) AND (synthes\*[TIAB]  
 OR metasynthes\*[TIAB])) OR (qualitative\*[TIAB] AND  
 (metaanal\*[TIAB] OR (meta[TIAB] anal\*[TIAB]) OR  
 synthes\*[TIAB] OR (systematic[TIAB] AND review\*[TIAB]))) OR  
 ((maximum[TIAB] AND variation[TIAB]) OR snowball[TIAB])  
 OR hermeneutic\*[TIAB] OR heidegger\*[TIAB] OR husserl\*[TIAB]  
 OR colaizzi\*[TIAB] OR giorgi\*[TIAB] OR glaser[TIAB] OR  
 spiegelberg\*[TIAB] OR strauss[TIAB]) OR (grounded[TIAB]  
 AND (theor\*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR  
 research[TIAB])) OR (discourse[TIAB] AND analysis[TIAB])  
 OR (data[TIAB] AND saturat\*[TIAB]) OR (content[TIAB]  
 analy\*[TIAB]) OR (field[TIAB] AND (note\*[TIAB] OR  
 record\*[TIAB] OR stud\*[TIAB] OR research[TIAB])) OR  
 fieldnote\*[TIAB] OR (constant[TIAB] AND (comparative[TIAB]  
 OR comparison[TIAB])) OR ((participant\*[TIAB] OR  
 nonparticipant\*[TIAB]) AND observ[TIAB]) OR (focus[TIAB]  
 AND (group\*[TIAB] OR sampl\*[TIAB])) OR narrat\*[TIAB]  
 OR (life[TIAB] OR lived[TIAB]) AND experience\*[TIAB])  
 OR testimon\*[TIAB] OR story[TIAB] OR stories[TIAB] OR  
 storytell\*[TIAB] OR (story[TIAB] tell\*[TIAB]) OR ((focus\*[TIAB]  
 OR structured[TIAB]) AND interview\*[TIAB]) OR “Cluster  
 Analysis”[Mesh] OR “Ethnology”[Mesh] OR “Focus Groups”[Mesh]  
 OR qualitative\*[TIAB] OR ethno\*[TIAB] OR emic[TIAB]  
 OR etic[TIAB] OR heuristic[TIAB] OR semiotics[TIAB] OR  
 “Anthropology, Cultural”[Mesh] OR “Focus Groups”[Mesh] OR  
 “Tape Recording”[Mesh] OR “Interview, Psychological”[Mesh] OR  
 “Interviews as Topic”[Mesh] OR “Narration”[Mesh] OR “Nursing  
 Methodology Research”[Mesh] OR “Observation”[Mesh] OR  
 “Qualitative Research”[Mesh] OR “Sampling Studies”[Mesh] OR  
 “Cluster Analysis”[Mesh] OR “Videodisc Recording”[Mesh] OR  
 “Anthropology, Cultural”[Mesh] OR “Focus Groups”[Mesh] OR  
 “Tape Recording”[Mesh] OR “Interview, Psychological”[Mesh] OR  
 “Interviews as Topic”[Mesh] OR “Narration”[Mesh] OR “Nursing  
 Methodology Research”[Mesh] OR “Observation”[Mesh] OR  
 “Qualitative Research”[Mesh] OR “Sampling Studies”[Mesh] OR  
 “Cluster Analysis”[Mesh] OR “Videodisc Recording”[Mesh]) OR  
 (“Cluster Analysis”[Mesh] OR “Ethnology”[Mesh] OR “Focus

Groups"[Mesh]) OR qualitative\*[TIAB] OR ethno\*[TIAB]  
OR emic[TIAB] OR etic[TIAB] OR heuristic[TIAB] OR  
semiotics[TIAB]

Embase (OVID)

- 1 exp heart failure/
- 2 ((end stage\* or endstage\* or advance\* or acute\*) adj4 heart adj4 failur\*).ab,ti.
- 3 cardiomyopathy/
- 4 "cardiomyopath\*"ab,ti.
- 5 exp Ventricular Dysfunction/
- 6 (ventricul\* adj3 dysfunct\*).ti,ab.
- 7 Shock, Cardiogenic/
- 8 (cardiogenic\* adj3 shock\*).ti,ab.
- 9 Myocarditis/
- 10 (carditis or myocardit\*).ti,ab.
- 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
- 12 Ventricular Dysfunction, Left/su, th [Surgery, Therapy]
- 13 (LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD).ti,ab.
- 14 (left ventricl\* assist\* adj3 (device\* or system\* or pump\*)).ti,ab.
- 15 12 or 13 or 14
- 16 11 and 15
- 17 anthropology, cultural/ or focus groups/ or exp tape recording/ or interview/ or narration/ or nursing methodology research/ or observation/ or qualitative research/ or sampling studies/ or cluster analysis/ or videodisc recording/
- 18 structured interview/ or thematic analysis/ or theoretical sample/ or videodiscs/
- 19 anthropology, cultural/ or audiorecording/ or cluster analysis/ or constant comparative.mp. or ethod/ or content analysis/ or discourse analysis/ or ethnology/ or field studies/ or focus groups/ [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]
- 20 interviews/ or life experiences/ or narratives/ or observation methods/ or purposive sample/ or exp qualitative studies/ or semi structured interview/

- 21 cluster analysis/ or constant comparative method/ or content analysis/  
or cultural anthropology/ or discourse analysis/ or ethnographic  
research/ or ethnography/ or ethnology/ or ethn nursing research/ or  
field study/ or grounded theory/ or information processing/ or nursing  
methodology research/ or personal experience/ or phenomenology/ or  
purposive sample/ or qualitative research/ or exp recording/ or semi  
structured interview/ or storytelling/ or structured interview/ or tape  
recorder/ or thematic analysis/ or theoretical sample/  
22 (qualitative\$ or ethno\$ or emic or etic or heuristic or semiotics).ti,ab.  
23 ((focus\$ or structured) adj2 interview\$).ti,ab.  
24 (((audio or tape or video\$) adj5 record\$) or audiorecord\$ or  
taperecord\$ or videorecord\$ or videotap\$).ti,ab.  
25 (story or stories or storytell\$ or story tell\$).ti,ab.  
26 testimon\$.ti,ab.  
27 ((focus adj4 (group\$ or sampl\$)) or narrat\$ or ((life or lived) adj  
experience\$)).ti,ab.  
28 ((participant\$ or nonparticipant\$) adj3 observ\$).ti,ab.  
29 (constant adj (comparative or comparison)).ti,ab.  
30 (content analy\$ or (field adj (note\$ or record\$ or stud\$ or research))  
or fieldnote\$).ti,ab.  
31 (data adj1 saturat\$).ti,ab.  
32 discourse analys?s.ti,ab.  
33 (grounded adj (theor\$ or study or studies or research)).ti,ab.  
34 (hermeneutic\$ or heidegger\$ or husserl\$ or colaizzi\$ or giorgi\$ or  
glaser or spiegelberg\$ or strauss).ti,ab.  
35 (maximum variation or snowball).ti,ab.  
36 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29  
or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35  
37 16 and 36  
38 limit 37 to embase  
39 limit 38 to (conference abstract or conference paper or “conference  
review” or editorial or letter or note)  
40 38 not 39

WoS (Web of Knowledge)

- #1. TI=(“Heart Failure” OR “Cardiomyopathies” OR “Ventricular  
Dysfunction” OR “Cardiogenic shock” OR “Myocarditis”) OR



TI((((end stage\*) OR endstage\* OR advance\* OR acute\*) AND heart AND failur\*) OR Cardiomyopath\* OR (ventricul\* AND dysfunct\*) OR (Cardiogenic\* AND shock\*) OR carditis OR myocardit\*)

#2. TI=(“Heart-Assist Devices” OR “Assisted Circulation” OR “left Ventricular Dysfunction”) OR TI=((assist\* NEAR circulat\*) OR ((left NEAR ventricul\* NEAR assist\*) AND (device\* OR system\* OR pump\*))) OR (LVAD OR LVAS OR VAS OR HVAD OR VAD) OR heartmate OR jarvik 2000 OR heartware)

#3. #1 AND #2

#4. TI=((anthropology NEAR cultural) or (focus NEAR groups) or “tape recording” or interview or narration or “nursing methodology research” or observation or “qualitative research” or “sampling studies” or “cluster analysis” or “videodisc recording”) OR TI=(“structured interview” or “thematic analysis” or “theoretical sample” or videodiscs) OR TI=(audiorecording or “cluster analysis” or “constant comparative” or method or “content analysis” or “discourse analysis” or ethnology or “field studies” or “focus groups”) OR TI=(interviews or “life experiences” or narratives or “observation methods” or “purposive sample” or “qualitative studies” or “semi structured interview”) OR TI=(“cluster analysis” or “constant comparative method” or “content analysis” or “cultural anthropology” or “discourse analysis” or “ethnographic research” or ethnography or ethnology or “ethnonursing research” or “field study” or “grounded theory” or “information TS=((content NEAR analy\$) or (field NEAR (note\$ or record\$ or stud\$ or research)) or fieldnote\$) OR TI=((content NEAR analy\$) or (field NEAR (note\$ or record\$ or stud\$ or research)) or fieldnote\$) OR TS=(data NEAR/1 saturat\$) OR TI=(data NEAR/1 saturat\$) OR TS=(discourse analys?s) OR TI=(discourse NEAR analys?s) OR TS=(grounded NEAR (theor\$ or study or studies or research)) OR TI=(grounded NEAR (theor\$ or study or studies or research)) OR TS=(hermeneutic\$ or heidegger\$ or husserl\$ or colaizzi\$ or giorgi\$ or glaser or spiegelberg\$ or strauss) OR TI=(hermeneutic\$ or heidegger\$ or husserl\$ or colaizzi\$ or giorgi\$ or glaser or spiegelberg\$ or strauss) OR TS=(“maximum variation” or snowball) OR TI=(“maximum variation” or snowball) processing” or “nursing methodology research” or “personal experience” or phenomenology or “purposive sample” or “qualitative research” or recording or “semi structured interview” or storytelling or “structured interview” or “tape recorder” or “thematic analysis” or “theoretical sample”)

- #5. Tema: (qualitative\$ or ethno\$ or emic or etic or heuristic or semiotics)  
 OR Título: (qualitative\$ or ethno\$ or emic or etic or heuristic or semiotics)  
 OR Tema: ((focus\$ or structured) NEAR/2 interview\$)  
 OR Título: ((focus\$ or structured) NEAR/2 interview\$) OR Tema:  
 (((audio or tape or video\$) NEAR/5 record\$) or audiorecord\$ or taperecord\$ or videorecord\$ or videotap\$)) OR Título: (((audio or tape or video\$) NEAR/5 record\$) or audiorecord\$ or taperecord\$ or videorecord\$ or videotap\$))
- #6. Tema: ((focus NEAR/4 (group\$ or sampl\$)) or narrat\$ or ((life or lived) NEAR experience\$)) OR Título: ((focus NEAR/4 (group\$ or sampl\$)) or narrat\$ or ((life or lived) NEAR experience\$)) OR Tema: ((participant\$ or nonparticipant\$) NEAR/3 observ\$) OR Título: ((participant\$ or nonparticipant\$) NEAR/3 observ\$) OR Tema: (constant NEAR (comparative or comparison)) OR Título: (constant NEAR (comparative or comparison)) OR Tema: (story or stories or storytell\$ or story tell\$) OR Título: (story or stories or storytell\$ or story tell\$) OR Tema: (testimon\$) OR Título: (testimon\$)
- #7. TS=((content NEAR analy\$) or (field NEAR (note\$ or record\$ or stud\$ or research)) or fieldnote\$) OR TI=((content NEAR analy\$) or (field NEAR (note\$ or record\$ or stud\$ or research)) or fieldnote\$)  
 OR TS=(data NEAR/1 saturat\$) OR TI=(data NEAR/1 saturat\$)  
 OR TS=(discourse analys?s) OR TI=(discourse NEAR analys?s)  
 OR TS=(grounded NEAR (theor\$ or study or studies or research))  
 OR TI=(grounded NEAR (theor\$ or study or studies or research))  
 OR TS=(hermeneutic\$ or heidegger\$ or husserl\$ or colaizzi\$ or giorgi\$ or glaser or spiegelberg\$ or strauss) OR TI=(hermeneutic\$ or heidegger\$ or husserl\$ or colaizzi\$ or giorgi\$ or glaser or spiegelberg\$ or strauss) OR TS=(“maximum variation” or snowball) OR TI=(“maximum variation” or snowball)
- #8. #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9. #3 AND #8 Refinado por: [excluyendo] Tipos de documento:  
 (MEETING ABSTRACT OR PROCEEDINGS PAPER OR LETTER OR NOTE)
- Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Período de tiempo=Todos los años

## Anexo B. Principales características de los informes de ETS sobre DAVI como terapia de destino

Autor (año)/País/Tipo de estudio/Objetivo	Criterio selección estudios/ Estudios incluidos	Conclusiones y recomendaciones
<p><b>Health Quality Ontario (2016) (32)</b> Canadá</p> <p>Informe de ETS/Revisión sistemática.</p> <p><i>Objetivos</i></p> <p>Determinar la efectividad clínica de los DAVI para terapia de destino en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco.</p> <p>Estimar el coste-efectividad de los DAVI como terapia de destino para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco y el impacto presupuestario durante 5 años.</p>	<p><i>Criterio de selección estudios</i></p> <p>Documentos publicados en inglés a texto completo entre enero 2012 a marzo de 2015. La búsqueda sobre estudios de evaluación económica fue limitada entre enero de 2000 a febrero de 2015.</p> <p>Estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas y metaanálisis para valorar la seguridad/efectividad de los DAVI y análisis de coste-utilidad, coste-efectividad y coste-beneficio para estimar el impacto económico de los DAVI.</p> <p>Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco que recibieron un DAVI para terapia de destino.</p> <p><i>Estudios incluidos</i></p> <p>Tres revisiones sistemáticas (realizadas por la NICE en 2015, por el US Department of Veterans Affairs en 2012 y por el Institut national d'excellence en santé et en services sociaux –INESSS en 2013) y un estudio observacional realizado en 247 pacientes. Además, se incluyeron tres estudios de evaluación económica.</p>	<p>En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco, el tratamiento permanente con DAVI de flujo continuo es efectivo ya que mejora la supervivencia y calidad de vida comparado con terapia farmacológica. Sin embargo, los DAVI de flujo continuo presentan una mayor tasa de eventos adversos que la terapia farmacológica.</p> <p>Tanto el dispositivo como su procedimiento de implantación suponen un alto impacto económico.</p> <p>No se recogen recomendaciones sobre el uso de los DAVI como terapia de destino.</p>

Autor (año)/País/Tipo de estudio/Objetivo	Criterio selección estudios/ Estudios incluidos	Conclusiones y recomendaciones
<p><b>Neyt et al.</b> (2016) (73) Bélgica</p> <p>Informe de ETS/Revisión sistemática.</p> <p><i>Objetivo</i></p> <p>Determinar la seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad de los DAVI como terapia de destino o como puente a candidato en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.</p>	<p><i>Criterio de selección estudios</i></p> <p>Documentos publicados en inglés, francés, alemán y holandés.</p> <p>Revisiones sistemáticas, ECAs, estudios comparativos y series de casos (n≥200) que valoren los eventos adversos, la efectividad clínica en términos de supervivencia y calidad de vida y estudios de coste-efectividad de los DAVI de flujo continuo.</p> <p>Pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que presenten NYHA clase III/IV o shock cardiogénico.</p> <p><i>Estudios incluidos</i></p> <p>Dos ECAs, un registro (INTERMACS) y 4 revisiones sistemáticas para valorar los eventos adverso y efectividad clínica y 4 estudios de evaluación económica.</p>	<p>Los pacientes tratados con DAVI de flujo continuo presentaron una tasa de supervivencia a 1 y 2 años y una supervivencia libre de eventos adversos (ictus y reintervención) mayor en comparación con los de flujo pulsátil. Tanto los DAVI de flujo continuo como pulsátil consiguen una mejoría similar de la clase NYHA y en el test de la marcha de 6 minutos. Los dispositivos de flujo continuo alcanzaron una mejoría de la calidad de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) superior a los pulsátiles.</p> <p>El coste-efectividad de los DAVI de flujo continuo continúan siendo relativamente elevado y precisa mejoras respecto a la supervivencia y eventos adversos para sea considerado una técnica aceptable desde el punto de vista médico/ económico.</p> <p>No se recogen recomendaciones sobre el uso de los DAVI como terapia de destino.</p>
<p><b>Gillespie et al.</b> (2015) (74) Italia</p> <p>Informe de ETS/Revisión sistemática.</p> <p><i>Objetivos</i></p> <p>Evaluar la seguridad, efectividad clínica e impacto económico y organizacional de usar los DAVI asociados a tratamiento médico (farmacológico y dispositivos implantables).</p>	<p><i>Criterio de selección estudios</i></p> <p>Documentos publicados hasta abril 2015.</p> <p>Informes de ETS, revisiones sistemáticas, ECAs, ensayos no aleatorizados y series de casos.</p> <p>Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada que presenta una situación hemodinámica reversible o no y que no son candidatos a trasplante cardíaco.</p> <p><i>Estudios incluidos</i></p> <p>Dos revisiones sistemáticas, dos informes de ETS y 2 estudios primarios.</p>	<p>La implantación de DAVI mejora la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, aunque la elevada tasa de eventos adversos debe tenerse en cuenta en la selección de candidatos a soporte circulatorio.</p> <p>El empleo de estos dispositivos debe limitarse a centros especializados para mejorar su utilización y los resultados clínicos mediante programas médico-quirúrgicos que involucren a profesionales y organizaciones sanitarias.</p>

Autor (año)/País/Tipo de estudio/Objetivo	Criterio selección estudios/ Estudios incluidos	Conclusiones y recomendaciones
<p><b>Karason et al.</b> (2014) (75) Suecia Informe de ETS/Revisión sistemática. <i>Objetivos</i> Evaluar la seguridad y efectividad clínica de los DAVI en términos de morbilidad, calidad de vida y supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco en comparación con tratamiento médico óptimo.</p>	<p><i>Criterio de selección estudios</i> Documentos publicados en inglés, sueco, danés y noruego desde el año 2000 a 2013.  Revisiones sistemáticas, ECAs, ensayos clínicos no aleatorizados y series de casos (n≥30) que valoren la seguridad (eventos adversos como infecciones, hemorragias, trombosis y función neuropsicológica) y efectividad clínica (supervivencia, calidad de vida, capacidad funcional evaluada mediante clase NYHA, test de la marcha de 6 minutos o test de esfuerzo) de los DAVI de flujo continuo y pulsátil.  Pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada a pesar de un tratamiento médico óptimo.  <i>Estudios incluidos</i> Un ECA y un ensayo no aleatorizado que comparan los dispositivos pulsátiles con tratamiento médico óptimo. Un ECA y dos ensayos no aleatorizados que comparan los DAVI de flujo continuo con los de pulsátil.</p>	<p>Los DAVI de flujo pulsátil parecen mejorar la supervivencia y la capacidad funcional en comparación con el tratamiento médico. La supervivencia es mayor en pacientes tratados con dispositivos de flujo continuo en comparación con los de flujo pulsátil. No se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida y capacidad funcional de ambos subgrupos. Se trata de un dispositivo costoso y asociado a complicaciones severas.  No se recogen recomendaciones sobre el uso de los DAVI como terapia de destino.</p>

## Anexo C. Relación de artículos excluidos

Referencia bibliográfica	Razón de exclusión
<b>Revisiones sistemáticas</b>	
<p>Neyt M, Leroy R, Devos C, Van Brabant H. Left ventricular assist devices in the treatment of end-stage heart failure [Internet]. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2016 [citado enero 2018]. KCE Reports 264. Disponible en: <a href="https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_264_LVAD_report.pdf">https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_264_LVAD_report.pdf</a>.</p>	<p>No se ajusta al objetivo planteado en el presente informe. Se valora la utilidad clínica de los DAVI como puente a la recuperación y como terapia de destino.</p>
<p>Nunes AJ, MacArthur RGG, Kim D, Singh G, Buchholz H, Chatterley P, et al. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Long-Term Mechanical Circulatory Support. <i>Value in Health</i>. 2016;19(4):494-504.</p>	<p>No se ajusta al objetivo planteado en el presente informe. Se valora la utilidad clínica de los DAVI como puente a trasplante y terapia de destino.</p>
<p>Gillespie F, Abraha I, Amicosante AMV, Caimmi PP, Chiarolla E, Corio M, et al. Implantable LVAD (Left Ventricular Assist Device) in addition to guideline directed medical therapy (GDMT) in end stage heart failure [Internet]. Roma: Agenzia Nazionale per i servizi sanitari regionali-Agenas; 2015. Disponible en: <a href="http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1202_listaFile_itemName_10_file.pdf">http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1202_listaFile_itemName_10_file.pdf</a>.</p>	<p>No se ajusta al objetivo planteado en el presente informe. El objetivo fue valorar la seguridad y efectividad clínica de los DAVI asociados con terapia médica.</p>
<p>Karanson K, Dellgren G, Redfors B, Isaksson E, Lidén H, Liljegren H, et al. Left Ventricular Assist Device as permanent support in patients with terminal heart failure [Internet]. Göteborg: HTA-centrum; 2014. Disponible en:</p>	<p>Los estudios recuperados se encuentran incluidos en revisiones posteriores.</p>
<b>Estudios primarios</b>	
<p>Rojas SV, Hanke JS, Avsar M, Ahrens PR, Deutschmann O, Tumler KA, et al. Left Ventricular Assist Device Therapy for Destination Therapy: Is Less Invasive Surgery a Safe Alternative? <i>Revista española de cardiología (English ed)</i>. 2018;71(1):13-7.</p>	<p>No responde al objetivo fijado en la revisión. El objetivo fue evaluar la influencia del tipo de cirugía (convencional o mínimamente invasiva) en los resultados postoperatorios de DAVI.</p>
<p>Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatrooles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y; MOMENTUM 3 Investigators. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. <i>N Engl J Med</i>. 2018 Apr 12; 378 (15):1386-1395.</p>	<p>No se ajusta al objetivo planteado en el presente informe. Se compara la utilidad clínica del DAVI HeartMate II vs. HeartMate 3 como terapia de destino y puente a trasplante.</p>

Referencia bibliográfica	Razón de exclusión
<p>Cowger JA, Naka Y, Aaronson KD, Horstmanhof D, Gulati S, Rinde-Hoffman D, Pinney S, Adatya S, Farrar DJ, Jorde UP; MOMENTUM 3 Investigators. Quality of life and functional capacity outcomes in the MOMENTUM 3 trial at 6 months: A call for new metrics for left ventricular assist device patients. <i>J Heart Lung Transplant</i>. 2018 Jan;37(1):15-24.</p>	<p>No se ajusta al objetivo planteado en el presente informe. Se compara la calidad de vida y capacidad funcional de pacientes tratados con HeartMate 3 vs. HeartMate II como terapia de destino y puente a trasplante.</p>
<p>Uriel N, Colombo PC, Cleveland JC, Long JW, Salerno C, Goldstein DJ, Patel CB, Ewald GA, Tatooles AJ, Silvestry SC, John R, Caldeira C, Jeevanandam V, Boyle AJ, Sundareswaran KS, Sood P, Mehra MR. Hemocompatibility-Related Outcomes in the MOMENTUM 3 Trial at 6 Months: A Randomized Controlled Study of a Fully Magnetically Levitated Pump in Advanced Heart Failure. <i>Circulation</i>. 2017 May 23;135(21):2003-2012.</p>	<p>No se ajusta al objetivo planteado en el presente informe. Se valora la utilidad clínica de los DAVI como puente a trasplante y terapia de destino.</p>
<p>Krabatsch T, Netuka I, Schmitto JD, Zimpfer D, Garbade J, Rao V, Morshuis M, Beyersdorf F, Marasco S, Damme L, Pya Y. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure-1 year results from the Ce mark trial. <i>J Cardiothorac Surg</i>. 2017 Apr 4;12(1):23.</p>	<p>No se ajusta al objetivo planteado en el presente informe. Se valora la utilidad clínica de los DAVI como puente a trasplante y terapia de destino.</p>
<p>Maltais S, Kilic A, Nathan S, Keebler M, Emani S, Ransom J, Katz JN, Sheridan B, Brieke A, Egnaczyk G, Entwistle JW 3rd, Adamson R, Stulak J, Uriel N, O'Connell JB, Farrar DJ, Sundareswaran KS, Gregoric I; PREVENT Study Investigators. PREVENTion of HeartMate II Pump Thrombosis Through Clinical Management: The PREVENT multi-center study. <i>J Heart Lung Transplant</i>. 2017 Jan;36(1):1-12.</p>	<p>No se ajusta al objetivo planteado en el presente informe. Se valora la utilidad clínica de los DAVI como puente a trasplante y terapia de destino.</p>
<p>Nakagawa S, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, Naka Y, Blinderman CD. Palliative Care Interventions before Left Ventricular Assist Device Implantation in Both Bridge to Transplant and Destination Therapy. <i>Journal of palliative medicine</i>. 2017 Sep;20(9):977-83.</p>	<p>No responde al objetivo fijado en la revisión. El objetivo fue valorar si era factible realizar intervenciones encaminadas al cuidado paliativo en pacientes con IC avanzada previas al implante del DAVI.</p>
<p>Milano C, Rogers J, Tatooles A, Bhat G, Slaughter M, Birks E, et al. The treatment of patients with advanced heart failure ineligible for cardiac transplantation with the heartware ventricular assist device: results of the endurance supplement trial. <i>Journal of heart and lung transplantation Conference: 37th annual meeting and scientific sessions of the international society for heart and lung transplantation, ISHLT 2017 United States [Internet]</i>. 2017; 36 (4 Supplement 1):[S10 p.].</p>	<p>No cumple criterio de inclusión de estudios (resumen a congreso).</p>

Referencia bibliográfica	Razón de exclusión
Perri G, Filippelli S, Adorasio R, Iacobelli R, Iodice F, Testa G, et al. Left ventricular assist device as destination therapy in cardiac end-stage dystrophinopathies: Midterm results. <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery</i> . 2017;153(3):669-74.	No cumple criterio de inclusión de estudios (población pediátrica).
Loup O, Wustmann K, Martinelli MV, Schwerzmann M, Mohacsi P, Carrel TP, et al. Failing Systemic Right Ventricles With Persistent Pulmonary Hypertension: Candidates for Ventricular Assist Devices as Destination Therapy? <i>The Annals of thoracic surgery</i> . 2017;103(2):e179-e81.	No cumple criterio de inclusión de estudios (caso clínico).
Haddad E, Lescure FX, Ghodhbane W, Lepage L, D'Humieres C, Vindrios W, et al. Left ventricular assist pump pocket infection: conservative treatment strategy for destination therapy candidates. <i>The International journal of artificial organs</i> . 2017; 20:0.	No cumple criterio de inclusión de estudios (caso clínico).
Marasco SF, Summerhayes R, Quayle M, McGiffin D, Luthe M. Cost comparison of heart transplant vs. left ventricular assist device therapy at one year. <i>Clinical Transplantation</i> . 2016; 30: 598-605.	No cumple criterio de inclusión de estudios. Estudio de coste-efectividad de los DAVI como terapia de destino en comparación con trasplante cardíaco.
Del Barrio Gómez E, Rodríguez JM, Martínez S, García E, Vargas MC, Sastre JA. Manejo anestésico en el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda como terapia definitiva: nuestra primera experiencia. <i>Revista española de anestesiología y reanimación</i> . 2016;63(3):168-71.	No cumple criterio de inclusión de estudios (caso clínico).
Netuka I, Sood P, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, Rao V, Morshuis M, Marasco S, Beyersdorf F, Damme L, Schmitto JD. Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2015 Dec 15;66(23):2579-2589.	No se ajusta al objetivo planteado en el presente informe. Se valora la utilidad clínica de los DAVI como puente a trasplante y terapia de destino.
Kiernan MS, Gosev I, Katz J, Patel C, Joseph S, Cowger J, Rich J, et al. Late right heart failure in destination therapy patients with heart mate II continuous flow device. <i>Journal of heart and lung transplantation [Internet]</i> . 2015; 34(4 suppl. 1):[S65-s6 pp.].	No cumple criterio de inclusión de estudios (resumen a congreso).
Iodice F, Testa G, Averardi M, Brancaccio G, Amodeo A, Cogo P. Implantation of a left ventricular assist device as a destination therapy in Duchenne muscular dystrophy patients with end stage cardiac failure: management and lessons learned. <i>Neuromuscular disorders: NMD</i> . 2015;25(1):19-23.	No cumple criterio de inclusión de estudios (población pediátrica).



Referencia bibliográfica	Razón de exclusión
Pagani F, Milano C, Tatoes A, Bhat G, Slaughter M, Birks E, et al. Heartware HVAD for the treatment of patients with advanced heart failure ineligible for cardiac transplantation: results of the endurance destination therapy trial. Journal of heart and lung transplantation [Internet]. 2015; 34(4 suppl. 1):[S9 p.].	No cumple criterio de inclusión de estudios (resumen a congreso).
Snipelisky D, Stulak JM, Schettle SD, Sharma S, Kushwaha SS, Dunlay SM. Psychosocial characteristics and outcomes in patients with left ventricular assist device implanted as destination therapy. American heart journal. 2015;170(5):887-94.	No responde al objetivo fijado en la revisión. El objetivo fue determinar la asociación entre las características psicosociales pre-DAVI y los resultados post-DAVI.
Saito S. Towards destination therapy with left ventricular assist devices in Japan. General thoracic and cardiovascular surgery. 2015;63(10):537-9.	No cumple criterio de inclusión de estudios (editorial).
Grogan S, Kostick K, Delgado E, Bruce CR. Ventricular assist devices as destination therapy: psychosocial and ethical implications. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2015; 11(1):9-11.	No cumple criterio de inclusión de estudios (caso clínico).
Marcuccilli L, Casida JM. From insiders' perspectives: adjusting to caregiving for patients with left ventricular assist devices. Prog Transplant. 2011;21(2):137-43.	Se analiza conjuntamente los resultados de pacientes tratados con DAVI como puente a trasplante y como terapia de destino.

# Anexo D. Tablas de evidencia

## Estudios sobre seguridad y efectividad de los DAVI como terapia de destino

Autor																																																															
Revisiones sistemáticas																																																															
<p><b>Health Quality Ontario (2016) (32)</b> Revisión sistemática</p> <p><b>Objetivo:</b> Determinar la efectividad clínica de los DAVI para terapia de destino en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco.</p>	<p><b>Dispositivo evaluado:</b> DAVI de flujo continuo (HeartMate II® (HMII) o HeartWare™ HVAD™ System) (HW) y flujo pulsátil (HeartMate XVE).</p> <p><b>Criterio de inclusión:</b> Estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas y metaanálisis. Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco que recibieron un DAVI para terapia de destino.</p> <p><b>Criterio de exclusión:</b> Series de un caso, cartas al director, pacientes candidatos a trasplante cardíaco o reciben un DAVI con indicación diferente de terapia de destino.</p> <p><b>Estudios primarios incluidos:</b> registro INTERMACS (2006-2011), 3 ECAs, 2 estudios comparativos y 4 series de casos incluidos en el informe de ETS realizado por la NICE. Además, se incluyeron otras dos revisiones que aportaron, un subanálisis del registro INTERMACS en terapia de destino, un subanálisis y mayor seguimiento de un ECA anterior y una serie de casos.</p> <p><b>Procedencia:</b> todos los estudios fueron realizados en EUA, excepto un registro europeo multicéntrico (Alemania, Dinamarca, Países Bajos, Suecia, Francia, Grecia e Italia).</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 31-1.287 pacientes.</p> <p><b>Periodo de reclutamiento:</b> 2004-2005 a 2011.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 10 meses a 4 años (un ECA y una serie de casos no especificaron el periodo de seguimiento).</p>	<p>Rango valores recogidos en estudios incluidos en la revisión<sup>1</sup></p> <table border="1"> <tr> <td>Edad (años, media±DE)</td> <td>52,5 ±14 a 68 ±8,2</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% hombres)</td> <td>73-93</td> </tr> <tr> <td>Área superficie corporal (m<sup>2</sup>, media)</td> <td>1,4 a 2,5</td> </tr> <tr> <td>Escala INTERMACS 1-2 (% pacientes)<sup>2</sup></td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Clase NYHA IV (% pacientes)<sup>3</sup></td> <td>63-100</td> </tr> <tr> <td>AIT o ictus previo (% pacientes)</td> <td>14-20</td> </tr> <tr> <td>FEVI (% , media±DE)</td> <td>16,8 ±5,0 a 19 ±4,6</td> </tr> <tr> <td>Desfibrilador cardíaco interno concomitante (% pacientes)</td> <td>82-85</td> </tr> <tr> <td>Balón de contrapulsación intraaórtica (% pacientes)</td> <td>12-26</td> </tr> </table> <p><sup>1</sup> El registro INTERMACS no recogió las características de los pacientes incluidos. <sup>2</sup> Esta variable solo fue recogida en un estudio observacional. <sup>3</sup> Tres estudios incluyeron solo pacientes con NYHA IV.</p>	Edad (años, media±DE)	52,5 ±14 a 68 ±8,2	Sexo (% hombres)	73-93	Área superficie corporal (m <sup>2</sup> , media)	1,4 a 2,5	Escala INTERMACS 1-2 (% pacientes) <sup>2</sup>	47	Clase NYHA IV (% pacientes) <sup>3</sup>	63-100	AIT o ictus previo (% pacientes)	14-20	FEVI (% , media±DE)	16,8 ±5,0 a 19 ±4,6	Desfibrilador cardíaco interno concomitante (% pacientes)	82-85	Balón de contrapulsación intraaórtica (% pacientes)	12-26	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable (% pacientes) (2 años)</th> <th>DAVI continuo</th> <th>DAVI pulsátil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ictus hemorrágico</td> <td>8 HW: 7,7</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Ictus isquémico</td> <td>11 HW: 4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Otros eventos neurológicos<sup>1</sup></td> <td>12</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hemorragia (requiere transfusión)</td> <td>76 HMII: 54</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Hemorragia (requiere intervención)</td> <td>13-23</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Trombosis del dispositivo (% pacientes)</td> <td>4-5 HMII: 3,6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Insuficiencia cardíaca derecha</td> <td>24 HW: 18</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Sepsis*</td> <td>36 HMII: 19</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Infección driveline</td> <td>28</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Disfunción respiratoria*</td> <td>38</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Infección asociada al DAVI</td> <td>35 HMII: 19</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p &lt;0,001. <sup>1</sup> Se refiere a AIT, convulsiones o confusión.</p>	Variable (% pacientes) (2 años)	DAVI continuo	DAVI pulsátil	Ictus hemorrágico	8 HW: 7,7	7	Ictus isquémico	11 HW: 4	8	Otros eventos neurológicos <sup>1</sup>	12		Hemorragia (requiere transfusión)	76 HMII: 54	--	Hemorragia (requiere intervención)	13-23	--	Trombosis del dispositivo (% pacientes)	4-5 HMII: 3,6	0	Insuficiencia cardíaca derecha	24 HW: 18	32	Sepsis*	36 HMII: 19	44	Infección driveline	28	--	Disfunción respiratoria*	38	41	Infección asociada al DAVI	35 HMII: 19	36						
Edad (años, media±DE)	52,5 ±14 a 68 ±8,2																																																														
Sexo (% hombres)	73-93																																																														
Área superficie corporal (m <sup>2</sup> , media)	1,4 a 2,5																																																														
Escala INTERMACS 1-2 (% pacientes) <sup>2</sup>	47																																																														
Clase NYHA IV (% pacientes) <sup>3</sup>	63-100																																																														
AIT o ictus previo (% pacientes)	14-20																																																														
FEVI (% , media±DE)	16,8 ±5,0 a 19 ±4,6																																																														
Desfibrilador cardíaco interno concomitante (% pacientes)	82-85																																																														
Balón de contrapulsación intraaórtica (% pacientes)	12-26																																																														
Variable (% pacientes) (2 años)	DAVI continuo	DAVI pulsátil																																																													
Ictus hemorrágico	8 HW: 7,7	7																																																													
Ictus isquémico	11 HW: 4	8																																																													
Otros eventos neurológicos <sup>1</sup>	12																																																														
Hemorragia (requiere transfusión)	76 HMII: 54	--																																																													
Hemorragia (requiere intervención)	13-23	--																																																													
Trombosis del dispositivo (% pacientes)	4-5 HMII: 3,6	0																																																													
Insuficiencia cardíaca derecha	24 HW: 18	32																																																													
Sepsis*	36 HMII: 19	44																																																													
Infección driveline	28	--																																																													
Disfunción respiratoria*	38	41																																																													
Infección asociada al DAVI	35 HMII: 19	36																																																													
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable (% pacientes /media±DE)</th> <th>DAVI continuo</th> <th>DAVI flujo</th> <th>TMO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad (2 años)</td> <td>&lt;1</td> <td>2</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de eventos*(2 años)</td> <td>HMII: 54</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia libre de eventos* (1 año)</td> <td>96</td> <td>83</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia global (1 años)<sup>1</sup></td> <td>76 HMII: 74 ±3</td> <td>68</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia global (2 años)<sup>1</sup></td> <td>67 HMII: 61 ±3</td> <td>45 (23 vs TMO)</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Supervivencia global (4 años)</td> <td>--</td> <td>16</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Reemplazamiento DAVI (2 años)<sup>2</sup></td> <td>9 HMII: 4,0</td> <td>34</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Test de la marcha de 6 minutos (metros) (1 año)<sup>3</sup></td> <td>318 HMI: 297 ±118</td> <td>306</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>EQ-5D (puntuación) (3 meses)<sup>4</sup></td> <td>HMII: 70</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>EQ-5D (puntuación) (24 meses)</td> <td>HMII: 70</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>MLHFQ (puntuación) (1 año)<sup>5</sup></td> <td>34,1</td> <td>44,4-41</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>KCCQ (puntuación) (1 año)<sup>6</sup></td> <td>65,9</td> <td>59,1</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>SF-36 (puntuación) (1 año)<sup>7</sup></td> <td></td> <td>64</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Beck Depression Inventory (BDI) (puntuación)* (1 año)<sup>8</sup></td> <td></td> <td>8</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Definiciones: supervivencia libre de eventos = ictus incapacitante o reemplazo/repación del dispositivo; Beck Depression Inventory = menor grado de depresión a menor puntuación. <sup>1</sup> DAVI continuo vs. pulsátil p &lt;0,0001. <sup>2</sup> p &lt;0,001. <sup>3</sup> Test de la marcha previo: DAVI continuo = 182 (HMII = 180 ±97) y pulsátil = 172; DAVI pulsátil vs. TMO; p entre pre vs. post-DAVI &lt;0,001; p entre grupos = 0,02. <sup>4</sup> EQ-5D previa=40. <sup>5</sup> MLHFQ previa, DAVI continuo = 75,4, pulsátil = 75-76,1, TMO = 75; DAVI continuo vs. pulsátil; p entre pre vs. post-DAVI &lt;0,001; p entre grupos = 0,03. <sup>6</sup> KCCQ previa, DAVI continuo = 27,4 y pulsátil = 46,5. <sup>7</sup> SF-36 previo, DAVI pulsátil = 64 y TMO = 25. <sup>8</sup> BDI, DAVI pulsátil = 8 y TMO = 13; p entre grupos &lt;0,05.</p>	Variable (% pacientes /media±DE)	DAVI continuo	DAVI flujo	TMO	Mortalidad (2 años)	<1	2	--	Supervivencia libre de eventos*(2 años)	HMII: 54	--	--	Supervivencia libre de eventos* (1 año)	96	83	--	Supervivencia global (1 años) <sup>1</sup>	76 HMII: 74 ±3	68	--	Supervivencia global (2 años) <sup>1</sup>	67 HMII: 61 ±3	45 (23 vs TMO)	8	Supervivencia global (4 años)	--	16	8	Reemplazamiento DAVI (2 años) <sup>2</sup>	9 HMII: 4,0	34	--	Test de la marcha de 6 minutos (metros) (1 año) <sup>3</sup>	318 HMI: 297 ±118	306	--	EQ-5D (puntuación) (3 meses) <sup>4</sup>	HMII: 70	--	--	EQ-5D (puntuación) (24 meses)	HMII: 70	--	--	MLHFQ (puntuación) (1 año) <sup>5</sup>	34,1	44,4-41	48	KCCQ (puntuación) (1 año) <sup>6</sup>	65,9	59,1	--	SF-36 (puntuación) (1 año) <sup>7</sup>		64	17	Beck Depression Inventory (BDI) (puntuación)* (1 año) <sup>8</sup>		8	13
Variable (% pacientes /media±DE)	DAVI continuo	DAVI flujo	TMO																																																												
Mortalidad (2 años)	<1	2	--																																																												
Supervivencia libre de eventos*(2 años)	HMII: 54	--	--																																																												
Supervivencia libre de eventos* (1 año)	96	83	--																																																												
Supervivencia global (1 años) <sup>1</sup>	76 HMII: 74 ±3	68	--																																																												
Supervivencia global (2 años) <sup>1</sup>	67 HMII: 61 ±3	45 (23 vs TMO)	8																																																												
Supervivencia global (4 años)	--	16	8																																																												
Reemplazamiento DAVI (2 años) <sup>2</sup>	9 HMII: 4,0	34	--																																																												
Test de la marcha de 6 minutos (metros) (1 año) <sup>3</sup>	318 HMI: 297 ±118	306	--																																																												
EQ-5D (puntuación) (3 meses) <sup>4</sup>	HMII: 70	--	--																																																												
EQ-5D (puntuación) (24 meses)	HMII: 70	--	--																																																												
MLHFQ (puntuación) (1 año) <sup>5</sup>	34,1	44,4-41	48																																																												
KCCQ (puntuación) (1 año) <sup>6</sup>	65,9	59,1	--																																																												
SF-36 (puntuación) (1 año) <sup>7</sup>		64	17																																																												
Beck Depression Inventory (BDI) (puntuación)* (1 año) <sup>8</sup>		8	13																																																												

## Autor

## Ensayos clínicos aleatorizados

**Rogers et al.**  
(2017) (37)  
ECA multicéntrico  
ENDURANCE  
EUA (48 centros)

Objetivo: evaluar la seguridad y la efectividad de los DAVI de flujo centrifugo en comparación con los de flujo axial en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.

**Dispositivo evaluado:**  
*Grupo estudio:* DAVI de flujo continuo centrifugo, HeartWare™ HVAD™ System.  
*Grupo control:* DAVI de flujo continuo axial, HeartMate II®.

**Criterio inclusión:** pacientes con insuficiencia ventricular izquierda avanzada con clase funcional NYHA III o IV a pesar del tratamiento farmacológico, FEVI $\leq$ 25 % y no candidatos a trasplante cardíaco en el momento de inclusión en el estudio.

**Criterio exclusión:** IMC >40, existencia de un dispositivo de soporte circulatorio (excepto balón de contrapulsación intraaórtico), historia de aneurisma aórtico abdominal >5 cm, trasplante cardíaco previo, cirugía cardiotorácica en los 30 días previos, IAM en los 14 días previos, soporte ventilatorio >72 horas en los 4 días previos, embolia pulmonar en las 3 semanas previas, enfermedad cerebrovascular sintomática (ictus en los 180 días previos o estenosis de carótida o vasos craneales >80 %), insuficiencia aórtica moderada o severa no controlada, insuficiencia ventricular derecha grave, existencia de patologías graves que limita la supervivencia a menos de 3 años, entre otras.

**Tamaño muestral:**  
Grupo estudio: 296 pacientes  
Grupo control: 149 pacientes.

**Periodo de reclutamiento:** agosto 2010 a mayo 2012.

**Seguimiento:** 3, 6, y 24 meses (la calidad de vida y capacidad funcional fue también evaluada a los 12 meses).

Característica	HW	HM	
Edad (años, media $\pm$ DE)	63,9 $\pm$ 11,6	66,2 $\pm$ 10,2	
Sexo (% hombres)	76,4	82,4	
Escala INTERMACS (% pacientes)	<2	32,4	34,5
	3-4	60,3	58,7
	5-7	7,4	6,8
Fallo cardíaco de causa isquémica (% pacientes)	57,9	60,1	
AIT o ictus previo (% pacientes)	19,2	16,2	
FEVI (% , media $\pm$ DE)	17,1 $\pm$ 4,6	16,2 $\pm$ 4,8	
Diabetes (% pacientes)	44,4	43,9	
Hipertensión que requiere medicación (% pacientes)	65,3	70,9	
Desfibrilador cardíaco interno concomitante (% pacientes)	85,5	91,2	
Terapia de resincronización cardíaca concomitante (% pacientes)	27,9	25,0	

Variable (2 años)	HW	HM
Ictus (% pacientes) <sup>2</sup>	29,7	12,1
Ictus hemorrágico (% pacientes) <sup>2</sup>	14,9	4,0
Ictus isquémico (% pacientes) <sup>2</sup>	17,6	8,1
AIT (% pacientes)	8,4	4,7
Tasa de hemorragias (% pacientes)	60,1	60,4
Insuficiencia cardíaca derecha (% pacientes) <sup>3</sup>	38,5	26,8
Sepsis (% pacientes) <sup>1</sup>	23,6	15,4
Infección del <i>driveline</i> (% pacientes)	19,6	15,4
Arritmia cardíaca (% pacientes)	37,8	40,9
Disfunción hepática (% pacientes)	4,7	8,1
Hipertensión (% pacientes)	15,9	16,8
Disfunción renal/respiratoria (% pacientes)	44	37,6
Reingreso (% pacientes)	84,1	79,2

<sup>1</sup> p = 0,048; <sup>2</sup> p <0,001 y p = 0,007 para ictus isquémico. En los primeros 6 meses post-DAVI se produjeron el 55 % y el 41 % de ictus en el grupo estudio y control respectivamente. <sup>3</sup> p = 0,02. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que precisaron de soporte circulatorio derecho (HeartWare™ HVAD™ System 2,7 % vs. HeartMate II® 3,4 %, p = 0,77).

Variable	HW	HM	
Mortalidad	39,2	32,2	
Supervivencia libre de ictus incapacitante o reemplazo/ reparación del dispositivo a 2 años (curva de Kaplan-Meier) (% pacientes) <sup>1</sup>	55,0	57,4	
Supervivencia global a 2 años (curva Kaplan-Meier) (%) <sup>2</sup>	60,2	67,6	
Clase NYHA post-DAVI I o II (% pacientes)	80	80	
Test de la marcha de 6 minutos (metros, media $\pm$ DE)	Pre-DAVI	100,2 $\pm$ 127,9	91,9 $\pm$ 125,3
	Post-DAVI 3 meses <sup>4</sup>	199,4 $\pm$ 183,4	190,1 $\pm$ 159,01
Estado de salud (KCCQ) 3 meses (incremento puntuación) <sup>3</sup>	25,8	25,3	
Calidad de vida (EQ-5D) 3 meses (incremento puntuación) <sup>3</sup>	22,5	25,5	
Éxito implantación (% pacientes)	55,2	57,4	
Fallo procedimiento (% pacientes) <sup>4</sup>	44,8	42,6	

<sup>1</sup> p = 0,67; <sup>2</sup> p = 0,17; <sup>3</sup> Estos resultados se mantienen a los 6, 12 y 24 meses; <sup>4</sup> La tasa de fallo asociada al dispositivo que requiere recambio, implantación o trasplante urgente fue mayor en pacientes tratados con HeartMate II® en comparación con HeartWare™ HVAD™ System (16,2 vs. 8,8; p = 0,03).

## Autor

## Estudios comparativos no aleatorizados

Estep et al. (2015) (38)		Dispositivo evaluado: Grupo estudio: HeartMate II (HMII) Grupo control: TMO.			Variable (12 meses)			Variable (12 meses)					
Estudio comparativo no aleatorizado EUA (41 centros)  Objetivo: evaluar el soporte ventricular mediante HeartMate II vs. TMO en pacientes con indicación de terapia de destino pero no dependientes de tratamiento inotrópico.	<b>Criterio de inclusión:</b> pacientes con IC avanzada (clase NYHA III/IV), no dependientes de tratamiento inotrópico (perfil INTERMACS $\geq$ 4) y cumplen indicaciones de la FDA del HMII para terapia de destino (FEVI $\leq$ 25%, TMO recomendado por guías durante 45 días en los 60 días previos). Los pacientes en el grupo control continuaron con el tratamiento médico por indicación clínica o decisión del paciente (no aceptar una cirugía mayor o depender de un dispositivo y no sentirse muy enfermo).  <b>Criterio de exclusión:</b> no recogido.  <b>Tamaño muestral:</b> Grupo estudio: 97 pacientes Grupo control: 103 pacientes.  <b>Periodo de reclutamiento:</b> octubre 2011 a julio de 2013.  <b>Seguimiento:</b> >2 años.	Característica	TMO	HMII	Variable (12 meses)	TMO	HM	Variable (12 meses)	TMO	HM			
		Edad (años, mediana, cuartil 1-3)	66 (54-74)	64 (55-70)	Ictus (% pacientes) <sup>1</sup>	2	8,5	Supervivencia libre de trasplante cardíaco urgente o DAVI (curva de Kaplan-Meier-pacientes tratados) (% pacientes) <sup>1</sup>	63 $\pm$ 5	80 $\pm$ 4			
		Sexo (% hombres)	69	77	Ictus hemorrágico (% pacientes)	1	4,3	Supervivencia global (curva Kaplan-Meier-intención de tratar) (% pacientes)	81 $\pm$ 4	82 $\pm$ 4			
		Clase NYHA (% pacientes)*	III B	75	48	Ictus isquémico (% pacientes) <sup>1</sup>	1				5,3		
			IV	25	52	Tasa de hemorragias (% pacientes) <sup>2</sup>	1	47					
		Escala INTERMACS (% pacientes)*	4	34	65	Hemorragias gastrointestinales (% pacientes) <sup>2</sup>	1	31	Clase NYHA (% pacientes) <sup>2</sup>	I	0	25	
			5	28	22	Trombosis del dispositivo (% pacientes) <sup>3</sup>	--	6,4			II	29	52
			6	34	10						III	71	23
		7	2	0	Fallo cardíaco de causa isquémica (% pacientes)	50	60	Infección del <i>driveline</i> (% pacientes)	--	9,6	Test de la marcha de 6 minutos (incremento medio, metros)	35 (214 a 249)	75 (187 a 263) <sup>2</sup>
		Test de la marcha-6 min (mediana, cuartil 1-3)	219 (157-269)	182 (122-259)									
Desfibrilador cardíaco interno o terapia de resincronización cardíaca concomitante (% pacientes)	64	69	Reingreso (% pacientes) <sup>4</sup>	62	79,8	Calidad de vida (EQ-5D) (incremento puntuación) <sup>2</sup>	10 (60 a 70)	29 (41 a 70)					
EVA- EuroQoL 5D (puntuación mediana, cuartil 1-3)*	55 (45-75)	50 (30-60)	Mortalidad a 30 días (% pacientes) <sup>5</sup>						Cuestionario sobre la salud del paciente-9 (reducción puntuación) (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) <sup>2</sup>	0,6 (7,6- 6)	4,7 (10,6- 5,9)		

\* p &lt;0,001.

<sup>1</sup> p <0,05; <sup>2</sup> p <0,001; <sup>3</sup> 4/6 pacientes con trombosis precisaron la explantación del dispositivo; <sup>4</sup> Estos se producen en su mayoría debido a eventos adversos, hemorragias en el caso del grupo tratado con DAVI y por empeoramiento de la IC en el grupo con TMO; <sup>5</sup> En el grupo tratado con HMII se refiere a los fallecimientos perioperativos, mientras que en el grupo con TMO se refiere a los 30 días siguientes a la inclusión en el estudio.

<sup>1</sup> HR = 1,71 IC95 % [1,07-2,73], p = 0,024. Causas de fallecimiento: Grupo HMII (n = 17 fallecimientos): sepsis (n = 3), IC derecha (2), trombosis (2) y 1 caso de ictus hemorrágico, ictus isquémico, efusión pleural/hemorragia, fallo respiratorio, accidente de coche, embolismo pulmonar y causa desconocida.

Grupo TMO (n = 18 fallecimientos): IC progresiva (13) y un caso de muerte cardíaca súbita, EPOC, sepsis, cáncer y causa desconocida.

<sup>2</sup> p <0,001.

## Autor

### Estudios observacionales

<p><b>Arnold et al.</b> (2016) (39)</p> <p>Análisis retrospectivo de registro multicéntrico INTERMACS EUA</p> <p>Objetivo: evaluar la frecuencia de pacientes que presentan "resultado pobre" (variable compuesta definida como fallecimiento o puntuación media en la escala KCCQ-OS &lt;45) tras la implantación de DAVI.</p>	<p>Dispositivo evaluado: DAVI de flujo pulsátil o continuo autorizado por la FDA (HeartMate XVE, HeartMate II® o HeartWare™ HVAD™ System).</p> <p><b>Criterio de inclusión:</b> pacientes con insuficiencia ventricular izquierda avanzada y no candidatos a trasplante cardíaco (indicación de DAVI: terapia de destino).</p> <p><b>Criterio de exclusión:</b> pacientes que recibieron corazón artificial, soporte biventricular o ventricular derecho o indicación DAVI distinta a terapia de destino.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 1638.</p> <p><b>Periodo de reclutamiento:</b> mayo 2012 a septiembre 2013.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 1 año.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Característica</th> <th>HW</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Edad (años, % pacientes)</td> <td>&lt;40</td> <td>5,7</td> </tr> <tr> <td>40-60</td> <td>29,4</td> </tr> <tr> <td>&gt;60</td> <td>83,4</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% hombres)</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Escala INTERMACS (% pacientes)</td> <td>1</td> <td>9,3</td> </tr> <tr> <td>2-4</td> <td>85,7</td> </tr> <tr> <td>5-7</td> <td>4,9</td> </tr> <tr> <td>Ictus previo (% pacientes)</td> <td>4,6</td> </tr> <tr> <td>Diabetes (% pacientes)</td> <td>12,5</td> </tr> <tr> <td>Escala KCCQ pre-DAVI (puntuación global, media±DE)</td> <td>34,5±21,7</td> </tr> </tbody> </table>	Característica	HW	Edad (años, % pacientes)	<40	5,7	40-60	29,4	>60	83,4	Sexo (% hombres)	81	Escala INTERMACS (% pacientes)	1	9,3	2-4	85,7	5-7	4,9	Ictus previo (% pacientes)	4,6	Diabetes (% pacientes)	12,5	Escala KCCQ pre-DAVI (puntuación global, media±DE)	34,5±21,7	<p>No se registraron datos de seguridad.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>DAVI flujo continuo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia global 1 años (% paciente)</td> <td>77,6</td> </tr> <tr> <td>"Resultado pobre" 1 año (fallecimiento o puntuación escala KCCQ-OS &lt;45) (% pacientes)<sup>1</sup></td> <td>29,7</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	DAVI flujo continuo	Supervivencia global 1 años (% paciente)	77,6	"Resultado pobre" 1 año (fallecimiento o puntuación escala KCCQ-OS <45) (% pacientes) <sup>1</sup>	29,7												
Característica	HW																																													
Edad (años, % pacientes)	<40	5,7																																												
	40-60	29,4																																												
	>60	83,4																																												
Sexo (% hombres)	81																																													
Escala INTERMACS (% pacientes)	1	9,3																																												
	2-4	85,7																																												
	5-7	4,9																																												
Ictus previo (% pacientes)	4,6																																													
Diabetes (% pacientes)	12,5																																													
Escala KCCQ pre-DAVI (puntuación global, media±DE)	34,5±21,7																																													
Variable	DAVI flujo continuo																																													
Supervivencia global 1 años (% paciente)	77,6																																													
"Resultado pobre" 1 año (fallecimiento o puntuación escala KCCQ-OS <45) (% pacientes) <sup>1</sup>	29,7																																													
<p><b>Samson et al.</b> (2016) (41)</p> <p>Serie de casos EUA</p>	<p>Dispositivo evaluado: DAVI de flujo continuo HeartMate II®.</p> <p><b>Criterio de inclusión:</b> pacientes con insuficiencia ventricular izquierda avanzada y no candidatos a trasplante cardíaco seleccionados por un comité que incluye a un cardiólogo especialista en insuficiencia cardíaca, dos cirujanos cardiotorácicos, trabajadores sociales, nutricionistas, farmacéuticos y otros especialistas en nefrología, cuidados intensivos, neumología o hematología.</p> <p><b>Criterio de exclusión:</b> no disponible.</p> <p><b>Tamaño muestral:</b> 18 pacientes.</p> <p><b>Periodo de reclutamiento:</b> enero 2010 a diciembre 2013.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 1, 2 y 3 años.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Característica</th> <th>HMII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad (años, % pacientes)</td> <td>52,9±12,6</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% hombres)</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>BMI (Kg/m<sup>2</sup>, media±DE)</td> <td>29,8±8,6</td> </tr> <tr> <td>FEVI (% , media±)</td> <td>15±0,3</td> </tr> <tr> <td>CABG previo (% pacientes)</td> <td>37,5</td> </tr> <tr> <td>Reparación válvula mitral (% pacientes)</td> <td>5,5</td> </tr> <tr> <td>Implante HM XVE (% pacientes)</td> <td>5,5</td> </tr> </tbody> </table>	Característica	HMII	Edad (años, % pacientes)	52,9±12,6	Sexo (% hombres)	38	BMI (Kg/m <sup>2</sup> , media±DE)	29,8±8,6	FEVI (% , media±)	15±0,3	CABG previo (% pacientes)	37,5	Reparación válvula mitral (% pacientes)	5,5	Implante HM XVE (% pacientes)	5,5	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>HMII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Accidente cerebrovascular (% pacientes)<sup>1</sup></td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Hemorragia gastrointestinal que requiere trasfusión (% pacientes)<sup>1</sup></td> <td>86,7</td> </tr> <tr> <td>Trombosis dispositivo a 604 días (% pacientes)</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Insuficiencia ventricular derecha (% pacientes)<sup>1</sup></td> <td>46,7</td> </tr> <tr> <td>Bacteriemia (% pacientes)<sup>1</sup></td> <td>33,3</td> </tr> <tr> <td>Infección del <i>driveline</i> (% pacientes)<sup>1</sup></td> <td>26,7</td> </tr> <tr> <td>Neumonía (% pacientes)<sup>1</sup></td> <td>13,3</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	HMII	Accidente cerebrovascular (% pacientes) <sup>1</sup>	40	Hemorragia gastrointestinal que requiere trasfusión (% pacientes) <sup>1</sup>	86,7	Trombosis dispositivo a 604 días (% pacientes)	39	Insuficiencia ventricular derecha (% pacientes) <sup>1</sup>	46,7	Bacteriemia (% pacientes) <sup>1</sup>	33,3	Infección del <i>driveline</i> (% pacientes) <sup>1</sup>	26,7	Neumonía (% pacientes) <sup>1</sup>	13,3	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th colspan="2">HMII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Supervivencia global (curva Kaplan-Meier) (% paciente)</td> <td>1 año*</td> <td>72,2</td> </tr> <tr> <td>2 años</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>3 años</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	HMII		Supervivencia global (curva Kaplan-Meier) (% paciente)	1 año*	72,2	2 años	37	3 años	37
Característica	HMII																																													
Edad (años, % pacientes)	52,9±12,6																																													
Sexo (% hombres)	38																																													
BMI (Kg/m <sup>2</sup> , media±DE)	29,8±8,6																																													
FEVI (% , media±)	15±0,3																																													
CABG previo (% pacientes)	37,5																																													
Reparación válvula mitral (% pacientes)	5,5																																													
Implante HM XVE (% pacientes)	5,5																																													
Variable	HMII																																													
Accidente cerebrovascular (% pacientes) <sup>1</sup>	40																																													
Hemorragia gastrointestinal que requiere trasfusión (% pacientes) <sup>1</sup>	86,7																																													
Trombosis dispositivo a 604 días (% pacientes)	39																																													
Insuficiencia ventricular derecha (% pacientes) <sup>1</sup>	46,7																																													
Bacteriemia (% pacientes) <sup>1</sup>	33,3																																													
Infección del <i>driveline</i> (% pacientes) <sup>1</sup>	26,7																																													
Neumonía (% pacientes) <sup>1</sup>	13,3																																													
Variable	HMII																																													
Supervivencia global (curva Kaplan-Meier) (% paciente)	1 año*	72,2																																												
	2 años	37																																												
	3 años	37																																												

<sup>1</sup> 22,4 % pacientes (n = 367) fallecieron en el primer año y el 7,3 % de los pacientes que sobrevivieron y se dispone de resultados de la escala KCCQ a 1 año (n = 1069) presentaron una pobre calidad de vida. En el grupo con pobres resultados presentaron un IMC mayor (p = 0,007), niveles de hemoglobina inferiores (p = 0,005), cirugía cardíaca previa (p = 0,025), historia de cáncer (p = 0,025) y diabetes severa (p = 0,038).

<sup>1</sup> Variables evaluadas en 15 pacientes.

\* Mortalidad 1 año: 27,8 (n = 5). Las causas de fallecimiento durante el primer año fueron insuficiencia ventricular derecha, trombosis aórtica, debilidad y trombosis del dispositivo (2 casos).

Autor																																
<p><b>Grady et al.</b> (2015) (40) Análisis retrospectivo de registro multicéntrico INTERMACS EUA (108 centros) Objetivo: examinar cambios en calidad de vida por edad (&lt;60 años, 60-69 años y &gt;70 años) antes y después de 1 año tras el implante de DAVI como terapia de destino e identificar factores asociados con dichos cambios.</p>	<p><b>Dispositivo evaluado:</b> DAVI de flujo continuo autorizado por la FDA (HeartMate II® o HeartWare™ HVAD™ System). <b>Criterio de inclusión:</b> pacientes con insuficiencia ventricular izquierda avanzada y no candidatos a trasplante cardíaco (indicación de DAVI: terapia de destino). <b>Criterio de exclusión:</b> no disponible. <b>Tamaño muestral:</b> 1.470. <b>Periodo de reclutamiento:</b> enero 2010 a marzo 2012. <b>Seguimiento:</b> 1 año.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Característica</th> <th>DAVI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad (años, media±DE)</td> <td>63,4±11,8</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% hombres)</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>Clase NYHA IV (% pacientes)</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Escala INTERMACS (% pacientes)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2-3</td> </tr> <tr> <td>4-7</td> </tr> <tr> <td>Fallo cardíaco de causa isquémica (% pacientes)</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Diabetes (% pacientes)</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>EPOC previo (% pacientes)</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Insuficiencia cardíaca derecha grave (% pacientes)</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Cáncer (% pacientes)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>IABP/ECMO (% pacientes)</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Soporte circulatorio temporal (% pacientes)</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Terapia de resincronización cardíaca (% pacientes)</td> <td>85</td> </tr> </tbody> </table>	Característica	DAVI	Edad (años, media±DE)	63,4±11,8	Sexo (% hombres)	82	Clase NYHA IV (% pacientes)	76	Escala INTERMACS (% pacientes)	1	2-3	4-7	Fallo cardíaco de causa isquémica (% pacientes)	58	Diabetes (% pacientes)	44	EPOC previo (% pacientes)	18	Insuficiencia cardíaca derecha grave (% pacientes)	19	Cáncer (% pacientes)	13	IABP/ECMO (% pacientes)	27	Soporte circulatorio temporal (% pacientes)	15	Terapia de resincronización cardíaca (% pacientes)	85		
Característica	DAVI																															
Edad (años, media±DE)	63,4±11,8																															
Sexo (% hombres)	82																															
Clase NYHA IV (% pacientes)	76																															
Escala INTERMACS (% pacientes)	1																															
	2-3																															
	4-7																															
Fallo cardíaco de causa isquémica (% pacientes)	58																															
Diabetes (% pacientes)	44																															
EPOC previo (% pacientes)	18																															
Insuficiencia cardíaca derecha grave (% pacientes)	19																															
Cáncer (% pacientes)	13																															
IABP/ECMO (% pacientes)	27																															
Soporte circulatorio temporal (% pacientes)	15																															
Terapia de resincronización cardíaca (% pacientes)	85																															
No se registraron datos de seguridad.																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Supervivencia 1 año (% pacientes)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;60 años</td> <td colspan="2">77</td> </tr> <tr> <td>60-69 años</td> <td colspan="2">74</td> </tr> <tr> <td>&gt;70 años</td> <td colspan="2">73</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Calidad de vida (EQ-5D-3L) (EVA media)*</th> </tr> <tr> <td rowspan="2">&lt;60 años</td> <td>Preimplante<sup>1</sup></td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>12 meses<sup>2</sup></td> <td>70</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">60-69 años</td> <td>Preimplante<sup>1</sup></td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>12 meses<sup>2</sup></td> <td>72</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">&gt;70 años</td> <td>Preimplante<sup>1</sup></td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>12 meses<sup>2</sup></td> <td>77</td> </tr> </tbody> </table>			Supervivencia 1 año (% pacientes)			<60 años	77		60-69 años	74		>70 años	73		Calidad de vida (EQ-5D-3L) (EVA media)*			<60 años	Preimplante <sup>1</sup>	31	12 meses <sup>2</sup>	70	60-69 años	Preimplante <sup>1</sup>	33	12 meses <sup>2</sup>	72	>70 años	Preimplante <sup>1</sup>	40	12 meses <sup>2</sup>	77
Supervivencia 1 año (% pacientes)																																
<60 años	77																															
60-69 años	74																															
>70 años	73																															
Calidad de vida (EQ-5D-3L) (EVA media)*																																
<60 años	Preimplante <sup>1</sup>	31																														
	12 meses <sup>2</sup>	70																														
60-69 años	Preimplante <sup>1</sup>	33																														
	12 meses <sup>2</sup>	72																														
>70 años	Preimplante <sup>1</sup>	40																														
	12 meses <sup>2</sup>	77																														
<p>* Se dispone de resultados de calidad de vida, 73% preimplante (n = 1072), 52% a 3 meses (n = 681), 56% a 6 meses (n = 680) y 58% a 12 meses (n = 599). Los pacientes que no responde al cuestionario fue debido a una pobre situación clínica (EVA: 0). <sup>1</sup> p &lt;0,0001; <sup>2</sup> p = 0,01. La mayoría de los pacientes experimentaron al menos una mejora de 10 puntos en la EVA tras el implante del DAVI en los tres grupos de edad evaluados. En todos los grupos de edad se observó una mejora significativa en las dimensiones de movilidad, actividades diarias y auto-cuidado (p &lt;0,0001) tras 12 meses del implante DAVI, pero no encontraron diferencias entre los distintos grupos de edad. En las dimensiones de dolor/disconfort y ansiedad/depresión, los pacientes &gt;70 años presentaron menos problemas tras 12 meses del implante DAVI. Una menor puntuación en la EVA pre-implante y menor tasa de re-ingresos tras el implante están relacionados con una mejor calidad de vida (R<sup>2</sup> = 61,3 %, p &lt;0,0001).</p>																																

Autor																																	
<b>Haeck et al.</b> (2015) (42) Serie de casos Países Bajos Objetivo: evaluar la seguridad y efectividad de la implantación de los DAVI como terapia de destino en pacientes con insuficiencia ventricular avanzada.	<b>Dispositivo evaluado:</b> DAVI de flujo continuo centrífugo, HeartWare™ HVAD™ System.  <b>Criterio inclusión:</b> pacientes con insuficiencia ventricular izquierda avanzada con clase funcional NYHA IIIb o IV a pesar del tratamiento farmacológico, no candidatos a trasplante cardíaco (historia previa de cáncer, insuficiencia renal grave o hipertensión pulmonar irreversible).  <b>Criterio exclusión:</b> no disponible.  <b>Tamaño muestra:</b> 16 pacientes.  <b>Periodo de reclutamiento:</b> no disponible.  <b>Seguimiento:</b> 30 días y 6 meses.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Característica</th> <th>HW</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad (años, media±DE)</td> <td>61±8</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% hombres)</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Clase NYHA (% pacientes) IV</td> <td>IIIb</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>69</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Escala INTERMACS (% pacientes)</td> <td>1-2</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>5-7</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Fallo cardíaco de causa isquémica (% pacientes)</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>FEVI (% , media±DE)</td> <td>20±6</td> </tr> <tr> <td>Diabetes (% pacientes)</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Dispositivo soporte circulatorio concomitante (IABP o Impella) (% pacientes)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Terapia de resincronización cardíaca concomitante (% pacientes)</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table>		Característica	HW	Edad (años, media±DE)	61±8	Sexo (% hombres)	81	Clase NYHA (% pacientes) IV	IIIb	31	69		Escala INTERMACS (% pacientes)	1-2	13	3	44	5-7	44	Fallo cardíaco de causa isquémica (% pacientes)	81	FEVI (% , media±DE)	20±6	Diabetes (% pacientes)	25	Dispositivo soporte circulatorio concomitante (IABP o Impella) (% pacientes)	13	Terapia de resincronización cardíaca concomitante (% pacientes)	75		
		Característica	HW																														
		Edad (años, media±DE)	61±8																														
		Sexo (% hombres)	81																														
		Clase NYHA (% pacientes) IV	IIIb	31																													
			69																														
		Escala INTERMACS (% pacientes)	1-2	13																													
			3	44																													
			5-7	44																													
		Fallo cardíaco de causa isquémica (% pacientes)	81																														
FEVI (% , media±DE)	20±6																																
Diabetes (% pacientes)	25																																
Dispositivo soporte circulatorio concomitante (IABP o Impella) (% pacientes)	13																																
Terapia de resincronización cardíaca concomitante (% pacientes)	75																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable (2 años)</th> <th>HW</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ictus isquémico &gt;30 días (% pacientes)</td> <td>6 (n = 1)</td> </tr> <tr> <td>Insuficiencia cardíaca derecha que requiere ECMO (&lt;30 días) (% pacientes)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Sepsis (% pacientes)</td> <td>5,8 (n = 1)</td> </tr> <tr> <td>Infección del <i>driveline</i> &gt;30 días (% pacientes)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Taponamiento cardíaco que requiere intervención (&lt;30 días) (% pacientes)</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Fallo renal agudo &gt;30 días (% pacientes)</td> <td>6 (n = 1)</td> </tr> <tr> <td>Disfunción renal que requiere hemodiálisis (&lt;30 días) (% pacientes)</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Reingreso (% pacientes)</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad hospitalaria (% pacientes)<sup>1</sup></td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>		Variable (2 años)	HW	Ictus isquémico >30 días (% pacientes)	6 (n = 1)	Insuficiencia cardíaca derecha que requiere ECMO (<30 días) (% pacientes)	13	Sepsis (% pacientes)	5,8 (n = 1)	Infección del <i>driveline</i> >30 días (% pacientes)	13	Taponamiento cardíaco que requiere intervención (<30 días) (% pacientes)	19	Fallo renal agudo >30 días (% pacientes)	6 (n = 1)	Disfunción renal que requiere hemodiálisis (<30 días) (% pacientes)	38	Reingreso (% pacientes)	44	Mortalidad hospitalaria (% pacientes) <sup>1</sup>	25												
Variable (2 años)	HW																																
Ictus isquémico >30 días (% pacientes)	6 (n = 1)																																
Insuficiencia cardíaca derecha que requiere ECMO (<30 días) (% pacientes)	13																																
Sepsis (% pacientes)	5,8 (n = 1)																																
Infección del <i>driveline</i> >30 días (% pacientes)	13																																
Taponamiento cardíaco que requiere intervención (<30 días) (% pacientes)	19																																
Fallo renal agudo >30 días (% pacientes)	6 (n = 1)																																
Disfunción renal que requiere hemodiálisis (<30 días) (% pacientes)	38																																
Reingreso (% pacientes)	44																																
Mortalidad hospitalaria (% pacientes) <sup>1</sup>	25																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>HW</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Supervivencia global (curva Kaplan-Meier) (%)</td> <td>30 días</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>6 meses</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Clase NYHA (media±DE)<sup>2</sup></td> <td>Pre-DAVI</td> <td>3,7±0,1</td> </tr> <tr> <td>3 meses</td> <td>2,6±0,2</td> </tr> <tr> <td>6 meses</td> <td>2,3±0,1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Test de la marcha de 6 minutos (metros)</td> <td>Pre-DAVI</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>6 meses<sup>2</sup></td> <td>300</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Estado de salud (MLHFQ) (puntuación)</td> <td>Pre-DAVI</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>3 meses<sup>2</sup></td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>6 meses<sup>2</sup></td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Éxito implantación (% pacientes)</td> <td></td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Fallo procedimiento &gt;30 días (% pacientes)<sup>1</sup></td> <td></td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Variable	HW	Supervivencia global (curva Kaplan-Meier) (%)	30 días	88	6 meses	75	Clase NYHA (media±DE) <sup>2</sup>	Pre-DAVI	3,7±0,1	3 meses	2,6±0,2	6 meses	2,3±0,1	Test de la marcha de 6 minutos (metros)	Pre-DAVI	200	6 meses <sup>2</sup>	300	Estado de salud (MLHFQ) (puntuación)	Pre-DAVI	60	3 meses <sup>2</sup>	40	6 meses <sup>2</sup>	25	Éxito implantación (% pacientes)		100	Fallo procedimiento >30 días (% pacientes) <sup>1</sup>		0
Variable	HW																																
Supervivencia global (curva Kaplan-Meier) (%)	30 días	88																															
	6 meses	75																															
Clase NYHA (media±DE) <sup>2</sup>	Pre-DAVI	3,7±0,1																															
	3 meses	2,6±0,2																															
	6 meses	2,3±0,1																															
Test de la marcha de 6 minutos (metros)	Pre-DAVI	200																															
	6 meses <sup>2</sup>	300																															
Estado de salud (MLHFQ) (puntuación)	Pre-DAVI	60																															
	3 meses <sup>2</sup>	40																															
	6 meses <sup>2</sup>	25																															
Éxito implantación (% pacientes)		100																															
Fallo procedimiento >30 días (% pacientes) <sup>1</sup>		0																															
<sup>1</sup> En un paciente se cambió el controlador del dispositivo debido a un fallo del enchufe. <sup>2</sup> p≤0.001.																																	
Abreviaturas: ECA, ensayo clínico aleatorizado; EUA, Estados Unidos de América; DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierda; NYHA, New York Heart Association; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC, Índice de Masa Corporal; IAM, Infarto agudo de miocardio; HW, HeartWare; HM, HeartMate; AIT, accidente isquémico transitorio; TMO, tratamiento médico óptimo; EVA, escala visual analógica; CABG, cirugía de revascularización miocárdica.																																	

**Estudios cualitativos sobre la aceptabilidad de pacientes y/o cuidadores de los DAVI como terapia de destino**

Autor (año)/ Tipo de estudio/ Objetivo	Características del estudio	Características de población	Efectividad
<p><b>Marcuccilli et al.</b> (2014) (58) Estudio cualitativo EUA Objetivo: evaluar la experiencia de los cuidadores familiares de pacientes con DAVI como terapia de destino.</p>	<p>Dispositivo evaluado: DAVI (no se indica versión). <b>Recogida de información:</b> entrevistas personales con preguntas abiertas, gradadas en cintas y transcritas verbatim. <b>Análisis e interpretación de datos:</b> análisis temático con enfoque fenomenológico-hermenéutico de van Manen.</p>	<p>6 cónyuges (mujeres) y otro familiar (hombre) entre 50 a 74 años.</p>	<p>De las experiencias de los cuidadores se identificaron 5 temas:</p> <p>TEMA1: la IC avanzada es una condición que cambia la vida, evoluciona rápidamente y el paciente se encuentra muy débil de modo que los cuidadores deben ocuparse de todas las tareas domésticas.</p> <p>SUBTEMA 1: esperanza de una nueva vida ya que el dispositivo permitió mantener con vida a sus seres queridos.</p> <p>TEMA 2: dudas acerca de que el trabajo asumido por el cuidador mejore con el tiempo ya que se sienten abrumados y asustados del compromiso que requieren estos pacientes,</p> <p>SUBTEMA 1: aprender todo de nuevo, se refiere a que los cuidadores deben aprender a cuidar al paciente con DAVI una vez que recibe el alta hospitalaria, situación que les genera miedo, nerviosismo y dudas.</p> <p>TEMA 3: necesidad de modificar su estilo de vida debido a las responsabilidades asociadas al cuidado de un paciente con DAVI como terapia de destino.</p> <p>SUBTEMA 1: inversión de roles ya que, debido al deterioro del paciente el cuidador debe hacerse cargo de las tareas que este desempeñaba.</p> <p>SUBTEMA 2: intereses personales en segundo plano, los cuidadores manifiestan tener miedo a que su vida cambie por completo, no poder ir a trabajar todos los días, etc.</p> <p>SUBTEMA 3: mantener la normalidad, un cuidador no está de acuerdo que el su familiar altere su vida por completo haciendo actividades que no hacía anteriormente.</p> <p>SUBTEMA 4: ocuparse de los desplazamientos en coche, en el caso de que el paciente deja de conducir.</p> <p>SUBTEMA 5: cambios en los hábitos diarios para vestirse, los cuidadores manifiestan que al principio no tienen tiempo para ellos mismos, pero a medida que el paciente se recupera, este empieza a realizar más tareas por sí mismo.</p> <p>SUBTEMA 6: seguir adelante, se refiere a que si los cuidadores piensan que se han acostumbrado con éxito a la vida con DAVI y continúan con su vida a pesar de las restricciones.</p>



Autor (año)/ Tipo de estudio/ Objetivo	Características del estudio	Características de población	Efectividad
			<p>TEMA 4: el estrés y preocupación de que el paciente vuelva a empeorar, y en consecuencia vuelven pronto a casa de eventos sociales, siempre piensan en ellos, comprueban que las baterías y el dispositivo funcionan, etc.</p> <p>TEMA 5: ser cuidador no es una carga, es parte de su vida.</p>
<p><b>Kitko et al.</b> (2013) (46)</p> <p>Estudio cualitativo</p> <p>EUA</p> <p>Objetivo: describir las experiencias de cónyuges cuidadores de un paciente con IC avanzada previa y posteriormente al implante de un DAVI</p>	<p><b>Dispositivo evaluado:</b> DAVI HeartMate II®.</p> <p><b>Recogida de información:</b> entrevistas semi-estructuradas en profundidad (40-90 minutos). Estas fueron grabadas digitalmente, transcritas verbatim, de-identificados e introducidas en el software HyperRESEARCH para su codificación.</p> <p><b>Análisis e interpretación de datos:</b> se empleó la metodología inductiva para el análisis de los datos transcritos. Los datos primarios fueron convertidos en temas.</p>	<p>10 cónyuges cuidadores (8 mujeres y 2 hombres) de entre 52-73 años.</p> <p>Los pacientes con IC avanzada permanecieron con el soporte ventricular de 5-38 meses.</p>	<p>A partir de las entrevistas a cuidadores se identificaron los siguientes temas de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adaptación al papel de cuidador, ya que necesitan ajustar e implementar diferentes estrategias para cuidar al paciente con DAVI, adaptar su vida al dispositivo. Aunque están agradecidos de que su cónyuge tenga una nueva oportunidad, manifiestan su preocupación ante un futuro incierto al no existir otras opciones terapéuticas tras el DAVI,</li> <li>• cuidado de cónyuge con IC, destacan el deterioro físico del paciente, la carga de trabajo doméstico que les supone y en consecuencia la necesidad de contratar ayuda o trasladarse a una casa más pequeña,</li> <li>• toma de decisión de implantación del DAVI, los cuidadores relatan que cuando llega el momento de implantar el DAVI no tienen otra elección ya que su cónyuge/paciente se encuentra en una situación de emergencia y en ocasiones se sienten culpables si su cónyuge sufre complicaciones post-implante, y</li> <li>• cuidado de un cónyuge con DAVI como terapia de destino, donde destacan el miedo y ansiedad que les produce la nueva situación, las dificultades que genera el dispositivo en tareas diarias como bañarse o vestirse, qué hacer cuando se produce una situación de emergencia, etc. Cuando cuidadores y pacientes se adaptan a su nueva vida, algunos de ellos vuelven a trabajar o incluso practicar deporte y todos agradecen su nueva oportunidad de vida. Sin embargo, los cuidadores de pacientes que no experimentan una mejora de su calidad de vida, aunque agradecidos de que su cónyuge permanezca vivo, expresan su arrepentimiento acerca de la implantación del DAVI.</li> </ul>

Autor (año)/ Tipo de estudio/ Objetivo	Características del estudio	Características de población	Efectividad
<p><b>Brush et al. (2010) (47)</b></p> <p>Estudio cualitativo EUA</p> <p>Objetivo: analizar las experiencias de pacientes y cuidadores con respecto a la toma de decisiones al final de la vida, desconexión del DAVI o continuación del soporte</p>	<p><b>Dispositivo evaluado:</b> HeartMate XVE o Novacor.</p> <p><b>Recogida de información:</b> entrevistas personales realizadas por el mismo investigador que constaban de tres preguntas.</p> <p><b>Análisis e interpretación de datos:</b> revisión de los temas recurrentes en la mayoría de las entrevistas.</p>	<p>20 cuidadores y 20 pacientes con DAVI (17 decidieron desconectar el soporte y 3 continuar hasta el final de la vida).</p> <p>La mayoría de los pacientes con DAVI analizados proceden de los ECAs REMATCH y RELIANT de edades comprendidas entre los 23 a los 82 años. El tiempo de soporte osciló entre los 75 a los 1.726 días.</p>	<p>Los cuidadores manifiestan que la decisión de retirada del DAVI está relacionada con un deterioro evidente de la calidad de vida del paciente, que quieren que el equipo médico esté involucrado en la toma de decisión, conocer que sucede cuando el dispositivo es desconectado. Además, los pacientes y la familia desean que se proporcione un manejo del dolor, la disnea y la ansiedad con el objetivo de proporcionar el mayor confort al paciente durante el proceso de desconexión del dispositivo. En pacientes que deciden continuar con el soporte hasta el final de la vida, los cuidadores sienten que este fallecimiento es más natural y prefieren que exista un plan detallado de retirada del dispositivo y, en estos casos, tanto pacientes como cuidadores aceptan la instauración de un tratamiento paliativo.</p>
<p>Abreviaturas: EUA, Estados Unidos de América; DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierda; IC, insuficiencia cardíaca.</p>			

## Estudios sobre evaluación económica de los DAVI como terapia de destino

Autor (año)/ Tipo de estudio/ Objetivo	Características del estudio	Características del modelo económico	Resultado
<p><b>Chew et al.</b> (2017) (43)</p> <p>Análisis de coste-efectividad</p> <p>Canadá</p> <p><b>Objetivo:</b> determinar el coste-efectividad (ICER/AVAC) de los DAVI en comparación con el uso de tratamiento médico óptimo solo.</p>	<p><b>Dispositivo:</b> DAVI de flujo continuo.</p> <p><b>Comparador:</b> tratamiento médico óptimo.</p> <p><b>Población:</b> pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos para trasplante cardíaco.</p>	<p><b>Diseño:</b> modelo de Markov con transiciones cada 3 meses.</p> <p><b>Perspectiva:</b> gestor sanitario.</p> <p><b>Horizonte temporal:</b> toda la vida.</p> <p><b>Tasa de descuento:</b> 1,5 % para costes y efectos.</p> <p><b>Datos de coste empleados en el modelo:</b> coste de DAVI, coste de implantación, tasas y coste de hospitalización, tasa de fallo de dispositivo y coste mensual de paciente con alta hospitalaria.</p>	<p>El ICER del DAVI de flujo continuo como terapia de destino fue de 230 692 \$/AVAC o 193 975 \$/AVG en comparación con el TMO solo.</p> <p><b>Escenarios alternativos.</b></p> <p>Se introduce en el modelo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utilidad del DAVI derivada de la escala EVA del cuestionario EuroQol-5D. En este caso, el ICER del DAVI como terapia de destino fue de 232 965 \$/AVAC.</li> <li>• supervivencia procedente del registro INTERMACS. En este caso, el ICER del DAVI como terapia de destino fue de 125 936 \$/AVAC.</li> <li>• análisis de supervivencia y utilidad de 0,8 derivada de la EVA del EQ-5D. En este caso, el ICER del DAVI como terapia de destino fue de 116 539 \$/AVAC.</li> </ul>

Autor (año)/ Tipo de estudio/ Objetivo	Características del estudio	Características del modelo económico	Resultado
<p><b>Health Quality Ontario</b> (2016) (32)</p> <p>Revisión sistemática</p> <p>Objetivo: Determinar el coste-efectividad y coste-efectividad de los DAVI para terapia de destino en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco</p>	<p><b>Dispositivo evaluado:</b> DAVI de flujo continuo (HeartMate II® o HeartWare™ HVAD™ System) y flujo pulsátil (HeartMate XVE).</p> <p><b>Criterio de inclusión:</b> Análisis de coste-utilidad, coste-efectividad o coste-beneficio de los DAVI como terapia de destino frente a TMO. Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos a trasplante cardíaco que recibieron un DAVI para terapia de destino.</p> <p><b>Criterio de exclusión:</b> Series de un caso, cartas al director, pacientes candidatos a trasplante cardíaco o reciben un DAVI con indicación diferente de terapia de destino.</p> <p><b>Estudios primarios incluidos:</b> un estudio de costes del DAVI como terapia de destino, un análisis de coste-utilidad y análisis de coste-efectividad.</p> <p><b>Procedencia:</b> EUA y Bélgica.</p>	<p><b>Diseño:</b> modelo de Markov en los análisis económicos y modelo analítico de decisión en el estudio de costes de DAVI.</p> <p><b>Horizonte temporal:</b> 5 años en el estudio de coste-efectividad o de toda la vida en el estudio de coste-utilidad o de coste de DAVI.</p> <p><b>Tasa de descuento:</b> 3 % para costes y efectos en el estudio de coste de DAVI y análisis coste-efectividad, y 4 % para coste y 1,5 % para efectos en el estudio de coste-utilidad.</p> <p><b>Datos de costes empleados en el modelo:</b> coste del DAVI como terapia de destino y tratamiento médico durante toda la vida en el estudio de costes de DAVI. En los análisis económicos se incluyeron datos de coste de implantación de DAVI (incluye coste unitario del dispositivo), coste de rehospitalización, número de rehospitalizaciones, coste de reemplazamiento de dispositivo o coste incremental.</p>	<p><b>Estudio de costes.</b> El coste del DAVI como terapia de destino fue de 201 600\$/AVAC y 131 800\$ por AVG) en comparación con el TMO.</p> <p><b>Análisis de coste-utilidad.</b> El índice coste incremental (ICER) del DAVI como terapia de destino fue 107 600€/AVAC (IC95 % 66 700-181 100) y 94 100/AVG (IC95 % 59 100-160 100) en comparación con el TMO.</p> <p><b>Análisis de coste-efectividad.</b> El ICER de DAVI como terapia de destino fue de 198 184\$/AVAC y 167 208\$/AVG en comparación con el TMO.</p>

<b>Autor (año)/ Tipo de estudio/ Objetivo</b>	<b>Características del estudio</b>	<b>Características del modelo económico</b>	<b>Resultado</b>
<p><b>Clegg et al.</b> (2007) (44)</p> <p>Análisis de coste-efectividad</p> <p>Reino Unido</p> <p>Objetivo: estimar el coste-efectividad del DAVI como terapia de destino en comparación con el TMO.</p>	<p><b>Dispositivo evaluado:</b> HeartMate II®.</p> <p><b>Comparador:</b> tratamiento médico óptimo (TMO).</p> <p><b>Población:</b> pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no candidatos para trasplante cardíaco.</p>	<p><b>Diseño:</b> modelo analítico de decisión de Markov.</p> <p><b>Horizonte temporal:</b> 5 años.</p> <p><b>Tasa de descuento:</b> 1,5 % para beneficios y 6 % para costes.</p> <p><b>Datos de costes empleados en el modelo:</b> coste del dispositivo, evaluación clínica previa implante, coste de implantación, seguimiento clínico tras alta hospitalaria y reingresos.</p>	<p>El ICER del DAVI como terapia de destino fue de 170 616 £/AVAC en comparación con TMO.</p>
<p>Abreviaturas: DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierda; TMO, tratamiento médico óptimo; ICER, índice de coste incremental AVAC, año de vida ajustado por calidad de vida; AVG, año de vida ganado.</p>			

## Anexo E. Valoración de la calidad de la evidencia

### Revisión sistemática Health Quality Ontario: Herramienta AMSTAR-2

Ítem	Valoración
1. ¿La pregunta de investigación y criterios de selección de estudios incluye los componentes de la pregunta PICO?	Si
2. ¿En la revisión se recoge el diseño de la revisión realizado a priori y las desviaciones del protocolo inicial?	Parcialmente
3. ¿Los autores de la revisión explican la selección de estudios en cuanto a su diseño?	No
4. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Parcialmente
5. ¿La selección de estudios se realizó por pares?	No
6. ¿La extracción de datos de los estudios se realizó por pares?	No
7. ¿Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justifica su exclusión?	No
8. ¿Los estudios incluidos se describen en detalle?	Si
9. ¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Si
10. ¿Los autores recogieron la fuente de financiación de los estudios incluidos?	No
11. En caso de que realice metaanálisis, ¿los autores emplearon un método estadístico adecuado?	No se realizó metaanálisis
12. En caso de que realice metaanálisis, ¿los autores valoraron la influencia de los estudios individuales en los resultados del metaanálisis u otro tipo de síntesis de la evidencia?	No se realizó metaanálisis
13. ¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	Si
14. ¿Los autores valoran la heterogeneidad de los resultados de la revisión y proporcionan una explicación al respecto?	Si
15. En caso de realizar una síntesis cuantitativa, ¿los autores valoran la existencia de posible sesgo de publicación (estudios de pequeño tamaño muestral) y discuten su posible impacto en los resultados de la revisión?	No se realizó metaanálisis
<b>Evaluación global</b>	<b>Calidad moderada</b>

**ECA ENDURANCE: Herramienta RoB 2.0**

Ítem	Evaluación	Apoyo a la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se empleó un sistema de aleatorización central de bloques permutados
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	El método de ocultación no se describe
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	El personal conoce el tipo de DAVI empleado en cada paciente (ECA simple ciego). No se aporta información sobre el cegamiento de los pacientes
Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Riesgo poco claro	No se aporta información sobre el cegamiento de los evaluadores
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	No hay datos de resultados incompletos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Los resultados de interés (primarios y secundarios) están preespecificados y el estudio incluye todos los resultados esperados
Otras consideraciones	-	Sesgo de publicación no publicado
<b>Valoración global</b>	<b>Moderado riesgo de sesgo</b>	

## Estudio comparativo no aleatorizado: Herramienta ROBINS-I

Dominio	Valoración	Comentario
<b>Preintervención</b>		
Control de factores de confusión (sesgo de confusión)	Bajo riesgo	Los pacientes incluidos en ambos grupos cumplen los mismos criterios de inclusión (IC avanzada, no dependiente de tratamiento inotrópico y cumplen criterios de indicación de HMII para terapia destino de la FDA). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los pacientes incluidos en el grupo tratado con DAVI presentaron un peor estado funcional en comparación con el grupo control (clase NYHA IV: 52 % vs. 25 %, $p < 0,001$ ).
Selección de pacientes en el estudio (sesgo de selección)	Riesgo moderado	Solo se han incluido pacientes no dependientes de tratamiento inotrópico (Perfil INTERMACS $>4$ ).
<b>Durante la intervención</b>		
Clasificación de las intervenciones (sesgo de información, de medida, de rellamada, sesgo del observador, etc.)	Bajo riesgo	Las características demográficas, historia clínica, estado funcional, análisis clínicos, calidad de vida, etc. fueron recogidos por facultativos con experiencia, introducidos en una base de datos por el coordinador del centro y revisados por un comité formado por cardiólogos, cirujanos cardíacos y representantes de la casa comercial.
<b>Posintervención</b>		
Desviaciones en las intervenciones previstas (sesgo de realización)	Bajo riesgo	No se produjeron desviaciones con respecto a la práctica clínica habitual en ambos grupos de comparación. Además, no se reportaron diferencias significativas en la frecuencia de co-intervenciones recibidas (desfibrilador implantable y/o terapia de resincronización cardíaca) entre ambas cohortes.
Pérdida de información (sesgo de atribución o correspondencia)	Riesgo moderado	Un total de 12 pacientes (6 %) abandonaron el estudio (9 en el grupo con TMO y 3 tratados con HMII) por lo que no fueron incluidos en el análisis. Además 12 pacientes del grupo con TMO y 8 del grupo tratado con HMII fueron eliminados del análisis de la variable primaria (supervivencia y mejoría $\geq 75$ metros en el test de la marcha-6 minutos a los 12 meses) por falta de datos en dicho test.
Medida de las variables de resultado (sesgo de detección)	Riesgo moderado	Aunque el cegamiento a la intervención recibida por parte de los pacientes y facultativos que proporcionan el tratamiento resulta poco factible, no se indica si la medición de las variables de resultado se ha realizado de forma ciega e independiente al grupo asignado. Por lo que se ha considerado la posibilidad de sesgo por este dominio.
Selección de variables descritas (sesgo de reporte o análisis de resultados)	Bajo riesgo	Se han reportado las principales variables de interés para determinar la seguridad y efectividad del HMII en comparación con el TMO descritas en la metodología.
<b>Valoración global</b>	<b>Riesgo moderado</b>	



## Estudios sin grupo comparador: Herramienta para serie de casos del IHE

Item	Arnold (2016)	Samson (2016)	Haeck (2015)	Grady (2015)
1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Si	Si	Si	Si
2. ¿Se describen las características de los participantes?	Si	Si	Si	Si
3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	Si	No	No	Si
4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Si	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Si	Si	Si	Si
6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	No	Parcialmente	No	No
7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Si	Si	Si	Si
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Si	Si	Si	Si
10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Si	Si	Si	Si
11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	No	No	Parcialmente	Parcialmente
12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	Si	Si	Si	Si
13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	Si	Si	Si	Si
14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	Si	Si	Si	Si
15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	No	No	No	No
16. ¿Se describen los efectos adversos?	Si	Si	Si	Si
17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Si	Si	Si	Si
18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Si	Si	Si	Si
<b>Puntuación total*</b>	<b>14/18</b>	<b>12/18</b>	<b>12/18</b>	<b>13/18</b>

\*Un estudio con ≥14 respuestas "si" (≥75 %) se considera de calidad aceptable.

## Estudios cualitativos: herramienta CASP

Pregunta	Marcuccilli (2014)	Kitko (2013)	Brush (2010)
<b>Preguntas de cribado</b>			
1. ¿Se definieron claramente los objetivos del estudio?	SI	SI	SI
2. ¿La metodología cualitativa es apropiada?	SI	SI	SI
<b>Preguntas detalladas</b>			
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	SI	SI	No se puede decir
4. ¿El reclutamiento de pacientes es apropiado para los objetivos de la investigación?	SI	SI	SI
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados están dirigidas al tema de investigación?	SI	SI	No se puede decir
6. ¿Se ha tenido en cuenta la relación entre el investigador y los participantes?	SI	SI	NO
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	No se puede decir	SI	No se puede decir
8. ¿El análisis de los datos fue suficientemente riguroso?	SI	SI	NO
9. ¿La exposición de los resultados es clara?	SI	SI	SI
10. ¿Cuán valiosa es la investigación?	SI	SI	SI

## Anexo F. Perfil de la evidencia GRADE

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º y diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
<b>Ictus</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítica
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
ECA ROADMAP (HMII vs. TMO)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Insuficiencia ventricular derecha</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítica
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º y diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
<b>Infección del cable percutáneo (<i>driveline</i>)</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
ECA ROADMAP (HMII vs. TMO)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Sepsis</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítica
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º y diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
<b>Trombosis del dispositivo</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítica
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
ECA ROADMAP (HMII vs. TMO)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Eventos hemorrágicos</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítica
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
ECA ROADMAP (HMII vs. TMO)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º y diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
<b>Supervivencia global</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítica
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
ECA ROADMAP (HMII vs. TMO)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Supervivencia libre de eventos</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítica
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
ECA ROADMAP (HMII vs. TMO)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º y diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
<b>Capacidad funcional</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítica
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
ECA ROADMAP (HMII vs. TMO)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Calidad de vida</b>							
Revisión sistemática Health Quality Ontario	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítica
ECA ENDURANCE (HW vs. HMII)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
ECA ROADMAP (HMII vs. TMO)	No serio	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕○ MODERADA	
3 estudios observacionales	Muy serio <sup>1</sup>	No importante <sup>2</sup>	Directa	No importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	

<sup>1</sup>Se considera que hay riesgo de sesgo porque se trata de series de casos o registro multicéntricos sin grupo comparador; <sup>2</sup>Aunque no se dispone de valoración de la heterogeneidad los resultados fueron consistentes; <sup>3</sup> Aunque no se dispone de intervalos de confianza para valorar la existencia de imprecisión de la evidencia para las distintos desenlaces, no se identificaron discrepancias en la dirección del efecto en cada uno de ellos.

## Anexo G. Perfil de evidencia GRADE-CERQual

Evaluación de confianza					Evaluación CERQual global	Importancia
N.º y diseño de estudios	Limitaciones metodológicas	Relevancia	Coherencia	Adecuación		
Satisfacción y aceptabilidad del pacientes y/o cuidador						
3 estudios cualitativos	Dudas menores (dos estudios no presentaron limitaciones metodológicas, mientras que un estudio presentó limitaciones menores) <sup>1</sup>	Dudas moderadas (relevancia parcial ya que todos los estudios fueron realizados en EUA)	Dudas menores (los hallazgos encontrados en los estudios fueron consistentes)	Dudas menores (dos estudios proporcionan una cantidad importante de hallazgos)	Confianza moderada <sup>2</sup>	Crítica
<sup>1</sup> En el estudio realizado por Brush et al. existen dudas si fue realizada una verificación de los hallazgos a través de métodos como la triangulación o la validación del encuestado; <sup>2</sup> Probablemente los hallazgos encontrados son representativos de la variable de interés evaluada.						



