

# Sistema de modulación de la contractilidad cardiaca en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

System for modulating cardiac  
contractility in the treatment  
of heart failiure

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas  
y Emergentes en la RedETS

Ficha de evaluación de Tecnologías Nuevas  
y Emergentes

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Dirección General  
del Proceso Integrado de Salud  
CONSEJERÍA DE SANIDAD

# Sistema de modulación de la contractilidad cardiaca en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

System for modulating cardiac  
contractility in the treatment  
of heart failiure

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas  
y Emergentes en la RedETS

Ficha de evaluación de Tecnologías Nuevas  
y Emergentes

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Sistema de modulación de la contractilidad cardiaca en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Madrid. Ministerio de Sanidad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2019.

1 Archivo PDF (Informes, Estudios e investigación). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

NIPO: 133-20-050-4

Palabras clave: heart failure, ventricular dysfunction, contractility modulation device, optimizer, Treatment Effectiveness

Autoría: Alfonso Jurado López; Guillermo Pérez García; Francisco Rodríguez Salvanés Juan Delgado Jiménez; Blanca Novella Arribas

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. (Jurado López A; Novella Arribas B; Rodríguez Salvanés F).

Apoyo y gestión documental: Reillo O.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid (UETS-Madrid) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad 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 del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Para citar este informe: Jurado López A; Pérez García G; Rodríguez Salvanés F; Delgado Jiménez J; Novella Arribas B. Sistema Optimizer TM de modulación de la contractilidad cardiaca en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid; 2019 Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: Septiembre 2022

Edita: Ministerio de Sanidad

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.  
D.G. del Proceso Integrado de Salud.

NIPO: 133-20-050-4



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



comunidad.madrid/publicamadrid

# Sistema de modulación de la contractilidad cardiaca en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

System for modulating cardiac  
contractility in the treatment  
of heart failiure

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas  
y Emergentes en la RedETS

Ficha de evaluación de Tecnologías Nuevas  
y Emergentes



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Dirección General  
del Proceso Integrado de Salud  
CONSEJERÍA DE SANIDAD

## Declaración de intereses

La institución para la que trabaja el Dr. Juan F Delgado ha recibido fondos de investigación de Impulse Dynamics.

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Agradecimientos

Agradecemos el esfuerzo realizado por nuestra documentalista Doña Olga Reillo y a los miembros de la unidad que han revisado este documento de forma exhaustiva, Paloma Arriola Bolado, Pilar Loeches Belinchón y Gustavo Mora Navarro.

# Lista de abreviaturas

(En orden alfabético)

- 6MWT: Prueba de la marcha de los 6 minutos  
CIE-10-ES: Clasificación internacional de enfermedades, 10ª revisión, ed. Española  
DAI: Desfibrilador automático implantable  
ECA: Ensayo clínico aleatorizado  
FDA: Food and Drug Administration  
FE o FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
GPC: Guía de práctica clínica  
HFmrEF: Insuficiencia cardiaca con Fracción de Eyección de rango medio  
HFrEF: Insuficiencia cardiaca con Fracción de Eyección Reducida  
HFpEF: Insuficiencia cardiaca con Fracción de Eyección Preservada  
IC: Insuficiencia cardíaca  
INE: Instituto Nacional de Estadística  
IPG: Implantable Pulse Generator  
MCC: Modulación de la contractilidad cardíaca  
MLWHFQ: Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire  
NT-proBNP: Péptido natriurético tipo B  
NYHA: New York Heart Association  
PRA: Periodo refractario absoluto  
RS: Revisiones sistemáticas  
SEC: Sociedad Europea de Cardiología  
TMO: Tratamiento médico óptimo  
TRC: Terapia de resincronización cardíaca  
UE: Unión Europea  
VO2: máx. Consumo máximo de oxígeno (volumen) o capacidad aeróbica

# Índice

<b>Participantes</b> .....	9
<b>1. Datos generales</b> .....	11
1.1. Nombre de la tecnología.....	11
1.2. Compañía comercial o elaboradora del producto .....	11
1.3. Breve descripción de la tecnología .....	11
1.4. Problema de salud diana y carga de la enfermedad.....	14
1.5. Manejo actual del problema de salud.....	18
1.6. Población diana de la tecnología.....	21
1.7. Área de especialización y abordaje .....	21
1.8. Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias .....	21
1.9. Grado de desarrollo de la tecnología.....	22
1.10. Tipo y uso de la tecnología .....	24
1.11. Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología.....	24
1.12. Relación con tecnologías previas .....	24
1.13. Tecnología alternativa en uso actual.....	24
<b>2. Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual</b> ..	25
<b>3. Resultado de la búsqueda y selección de la bibliografía</b> .....	27
<b>4. Riesgos y seguridad</b> .....	29
<b>5. Eficacia/efectividad</b> .....	31
5.1. Pacientes con IC crónica, FE 25-45%, cualquier clase funcional, ritmo sinusal, no candidatos a TRC, con síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo.....	31
5.1.1. Descripción y calidad de los artículos incluidos.....	31
5.1.2. Principales resultados.....	31
5.1.3. Resumen de la evidencia.....	32

5.2. Pacientes con IC crónica, FE > 45%, cualquier clase funcional, ritmo sinusal, no candidatos a TRC, con síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo.....	34
5.2.1. Descripción y calidad de los artículos incluidos.....	34
5.2.2. Principales resultados.....	34
5.2.3. Resumen de la evidencia.....	35
5.3. Pacientes con IC crónica, cualquier rango de FE, cualquier clase funcional, con fibrilación auricular o flutter auricular persistente, con síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo .....	35
5.3.1. Descripción y calidad de los artículos incluidos .....	35
5.3.2. Principales resultados .....	36
5.3.3. Resumen de la evidencia.....	36
<b>6. Impactos .....</b>	<b>37</b>
6.1. Impacto en salud.....	37
6.2. Impacto económico de la tecnología .....	41
6.3. Impacto en la organización .....	41
6.4. Impacto ético, social, legal, político y cultural de la tecnología .....	41
<b>7. Recomendaciones e investigaciones en curso .....</b>	<b>43</b>
7.1. Investigación en curso .....	43
7.2. Propuestas de investigación futura .....	43
<b>8. Difusión e introducción esperada de la tecnología .....</b>	<b>45</b>
<b>9. Puntos clave .....</b>	<b>47</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>49</b>
<b>11. Anexos .....</b>	<b>55</b>

# Participantes

## Equipo elaborador

Participantes	Agencia/organización	Aportación
Alfonso Jurado López Blanca Novella Arribas Francisco Rodríguez Salvanés Guillermo Pérez García	UETS-Madrid	Coordinación y Autoría
Juan Delgado Jiménez	H.U. 12 De Octubre - Madrid	

## Revisión externa

Participantes	Agencia/organización
Ramón Bover Freire	H.C.S.C Madrid

# 1. Datos generales

## 1.1 Nombre de la Tecnología

Sistema de Modulación de la Contractilidad Cardíaca (MCC) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC).

## 1.2 Compañía comercial elaboradora del producto

En la actualidad solo disponemos de un sistema para la aplicación de esta tecnología. La versión actual de dicho sistema (OPTIMIZER® Smart) representa la quinta generación de la tecnología de Modulación de la Contractilidad Cardíaca™ desarrollada por Impulse Dynamics N.V.

## 1.3. Breve descripción de la tecnología

El sistema OPTIMIZER® se basa en la denominada Modulación de la Contractilidad Cardíaca™ (MCC), que consiste en la estimulación eléctrica del músculo cardíaco **durante el periodo refractario absoluto (PRA)**. Se trata por tanto de una estimulación **no excitatoria**, cuyo objetivo es potenciar el rendimiento contráctil sin aumentar el consumo de oxígeno en el miocardio. En eso se diferencia de la Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC)<sup>1</sup>, ya que la estimulación no pretende modificar o regular el ritmo de la contracción cardíaca.

Este sistema constituye una tecnología emergente en nuestro medio. Se ha presentado como un nuevo dispositivo dirigido a ofrecer una posibilidad de tratamiento para un subgrupo de pacientes con IC que siguen presentando síntomas a pesar de TMO (tratamiento médico óptimo) y que no son candidatos a TRC, por presentar un QRS (complejo del electrocardiograma que corresponde a la despolarización de los ventrículos), menor de 130 ms. Puesto que no existen, en este momento, otros dispositivos indicados y autorizados para su uso en este escenario clínico, su único comparador posible es el TMO.

El sistema está constituido por tres componentes principales<sup>2</sup>

- Un dispositivo implantable y generador de impulsos de MCC: OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG)
- Un sistema externo para programación del dispositivo mediante una aplicación de *software*: OMNI Smart Programmer
- Un cargador de batería externo, que permite la carga del dispositivo de forma inalámbrica a través de la piel y tejido subcutáneo: OPTIMIZER Smart Charger

El Sistema Optimizer™ presenta varias versiones (Optimizer I, II, III, IV y Smart). La última versión<sup>3</sup> (Smart) utiliza solo dos electrodos convencionales de marcapasos que se pasan a través de las venas hasta la región septal del ventrículo derecho. De forma adicional puede utilizarse un electrodo opcional para detectar la actividad auricular.

Los mecanismos fisiológicos específicos a través de los cuales este sistema mejoraría la contractilidad cardíaca son multifactoriales y tiempo-dependientes. A lo largo del día, durante intervalos regulares que típicamente comprenden entre 5 y 7 horas, el sistema envía una serie de señales eléctricas que principalmente producirían<sup>4</sup>:

- I. A corto plazo, cambios en la regulación del calcio intracelular, mediante una regulación al alta de los canales de calcio tipo L y un aumento de la captación de calcio por parte del retículo sarcoplásmico.
- II. A largo plazo, mejoras en la fosforilación y expresión de vías clave de regulación del calcio, así como una restauración del perfil de expresión génica en el miocardio, que durante la evolución de la insuficiencia cardíaca habría pasado de un perfil adulto a un perfil de tipo fetal.

Se ha demostrado que los trastornos de la homeostasis intracelular del Ca<sup>2+</sup> asociados con la IC contribuyen tanto a la disfunción sistólica como a la diastólica<sup>4</sup> al interferir con el receptor de rianodina (RyR2)<sup>6</sup>, la vía del retículo sarcoplásmico (SERCA2a) y la bomba del sodio – potasio<sup>7</sup>.

La MCC podría inducir una remodelación molecular beneficiosa de proteínas reguladoras de Ca<sup>2+</sup> intracelulares que mejoran la función sistólica y diastólica en la IC.

Estudios con animales han mostrado otras acciones de la MCC sobre la matriz extracelular, el citoesqueleto<sup>8,9</sup> y la fibrosis miocárdica<sup>10</sup>. En la tabla se expresan las posibles acciones de la MCC, sobre la contractilidad, relajación y matriz extracelular, que podrían explicar beneficios en IC reducida (HF<sub>r</sub>EF), de medio rango (HF<sub>mr</sub>EF) y preservada (HF<sub>pe</sub>EF).

Efecto CCM en IC	
<b>CONTRACTILIDAD</b>	
Metabolismo intracelular de Ca <sup>2+</sup> ↑ Mejora en los niveles diastólicos de Ca <sup>2+</sup> en RS (SERCA2a; fosforilación de fosfolamban)	↑
Fosforilación de miofilamentos (troponina I, cadena ligera de miosina 2, proteína de unión a miosina)	↑
<b>RELAJACIÓN</b>	
Fosforilación de la Titina	↑
Distensibilidad de Titina	↑
Mejora en la reserva sistólica del VI	+
Mejora en el llenado diastólico del VI (E / E')	+
<b>CITOESQUELETO Y MATRIZ EXTRACELULAR</b>	
Fibrosis cardíaca	↓

## 1.3.1. Requerimientos de la técnica

### 1.3.1.1. Valoración clínica de candidatos a MCC

La terapia de MCC mediante el sistema OPTIMIZER® requeriría haber completado una valoración básica a nivel de Atención Primaria y una valoración por parte de un especialista en cardiología. Debería haberse determinado el estadio de IC del paciente dentro de la clasificación funcional de la NYHA, así como la FE y la existencia o no de alteraciones en la conducción y su magnitud.

Ello conduciría a valorar las distintas alternativas terapéuticas según las indicaciones actuales, hasta concluir que la MCC fuera la opción adecuada a las características del paciente.

### 1.3.1.2. Técnica de implantación

El sistema OPTIMIZER® está concebido para su implantación en un contexto intrahospitalario, por parte de profesionales de los campos de la cardiología y cirugía cardíaca, que adicionalmente hayan completado una formación específica en esta terapia.

La implantación del IPG requiere de una intervención quirúrgica, que incluye la creación de un bolsillo subcutáneo en la región pectoral derecha y la colocación de al menos dos electrodos convencionales de marcapasos en la región septal del ventrículo derecho. Esto último requiere conseguir un acceso vascular, normalmente a través de la vena axilar o la cefálica. Una vez implantado, el profesional sanitario debe ser capaz de interactuar con

el dispositivo programador e interpretar los *outputs*, con el fin de realizar los ajustes necesarios y resolver las incidencias.

La técnica no debería requerir otros suministros o instalaciones adicionales más allá de la adquisición del propio sistema (IPG, programador y cargador) y de los cables necesarios (los actualmente utilizados para otros dispositivos y existentes en el mercado, son compatibles con el Optimizer), así como del personal con la formación necesaria para implantar y manejar el dispositivo y suministros generales para la intervención quirúrgica.

Por una parte, debe contemplarse la formación del propio personal que indicaría e implantaría el dispositivo (profesionales de cardiología y cirugía cardíaca), así como la del personal que seguiría la evolución del paciente (profesionales de la cardiología, medicina familiar y comunitaria y enfermería).

Por otro lado, debe contemplarse la formación del propio paciente, que tendría que vigilar el nivel de la batería del dispositivo y aprender a utilizar el cargador, así como adquirir los conocimientos necesarios para ser capaz de mantener ciertas precauciones relacionadas con la interacción con radiaciones no ionizantes y durante actividades deportivas o de tiempo libre. Ambos ejes formativos están inicialmente previstos por el fabricante de la tecnología, para lo que ofrece actividades presenciales o a distancia, así como manuales y líneas de consulta telefónica<sup>11</sup>.

## 1.4. Problema de salud diana y carga de Enfermedad

### 1.4.1. Descripción del problema de salud

El problema de salud al que se dirige el sistema OPTIMIZER® para Modulación de la Contractilidad Cardíaca™ es la insuficiencia cardíaca<sup>2</sup>.

La insuficiencia cardíaca (código I50 en la CIE-10-ES<sup>12</sup>) se define como un síndrome clínico causado por una anomalía estructural y/o funcional del corazón, que da como resultado una disminución del gasto cardíaco y/o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o ante un esfuerzo<sup>13</sup>. Esto se traduce clínicamente en una serie de signos y síntomas característicos de la enfermedad. (Tabla 1):

**Tabla 1. Síntomas y signos típicos de la insuficiencia cardíaca**

Síntomas		Signos	
Típicos		Más específicos	
Disnea		Presión venosa yugular elevada	
Ortopnea		Reflujo hepatoyugular	
Disnea paroxística nocturna		Tercer ruido (ritmo de galope)	
Tolerancia reducida al ejercicio		Impulso apical desplazado lateralmente	
Fatiga, cansancio, aumento del tiempo de recuperación tras el ejercicio			
Inflamación de los tobillos			
Menos típicos		Menos específicos	
Tos nocturna		Ganancia de peso (>2 kg/semana)	
Sibilancias		Pérdida de peso (en IC avanzada)	
Sensación de hinchazón		Pérdida de tejido (caquexia)	
Pérdida de apetito		Soplo cardíaco	
Desorientación (especialmente en personas mayores)		Edema periférico (en tobillo, sacro, escroto)	
Depresión		Crepitantes pulmonares	
Palpitaciones		Signos de derrame pleural	
Mareo		Taquicardia	
Síncope		Pulso irregular	
		Taquipnea (> 16 rpm)	
		Respiración de Cheyne-Stokes	
		Hepatomegalia	
		Ascitis	
		Extremidades frías	
		Oliguria	
		Presión del pulso estrecha/baja	

\* Adaptado de: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure<sup>13</sup>

Dado que los pacientes pueden presentar anomalías estructurales y/o funcionales del corazón que cursan de forma asintomática, la definición actual de insuficiencia cardíaca se limita a las situaciones en las que ya se han manifestado estos síntomas o signos clínicos.

La Sociedad Europea de Cardiología (SEC) ha establecido tres tipos de insuficiencia cardíaca basándose en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE o FEVI)<sup>13</sup> (Tabla 2): IC con FE preservada (HFpEF; FE ≥ 50%), IC con FE en rango medio (HFmrEF; FE 40-49%) e IC con FE reducida (HFrEF; FE < 40%). La diferenciación de estos tipos de IC se considera importante debido a que los pacientes presentan diferentes fenotipos en términos de etiología, demografía, comorbilidades y respuesta al tratamiento<sup>14</sup>.

**Tabla 2. Definición de la insuficiencia cardíaca en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo**

criterio	IC con FE reducida	IC con FE en rango medio	IC con FE preservada
1	Síntomas ± signos*	Síntomas ± signos*	Síntomas ± signos*
2	FE < 40%	FE 40-49%	FE ≥ 50%
3	-	1. Niveles elevados de péptido natriurético† 2. Al menos un criterio adicional: a. Enfermedad cardíaca estructural relevante (HVI y/o dilatación aurícula izquierda) b. Disfunción diastólica	

FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca  
 \*Los signos pueden no estar presentes en estadios iniciales de la IC, especialmente en las que tienen FEVI preservada, y en pacientes tratados con diuréticos  
 †péptido natriurético tipo-B (BNP) >35 pg/ml y/o fracción terminal del NT-proBNP >125 pg/ml  
 \*Tomado de: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure<sup>13</sup>

Por otra parte, para describir la severidad de los síntomas de IC, se utiliza habitualmente la clasificación de la *New York Heart Association (NYHA)*<sup>15</sup> (Tabla 3). Se trata de una clasificación subjetiva basada en la presencia de síntomas en los pacientes y sus limitaciones para la actividad física. Así, se establecen cuatro clases funcionales posibles:

**Tabla 3. Clasificación funcional NYHA de la IC**

Clase	Síntomas del paciente
I	Sin limitación para la actividad física. La actividad física habitual no causa fatiga excesiva, palpitaciones o disnea
II	Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo. La actividad física habitual provoca fatiga, palpitaciones o disnea
III	Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo. La actividad física inferior a la habitual provoca fatiga, palpitaciones o disnea
IV	Incapacidad para realizar actividad física sin molestias. Síntomas de IC presentes en reposo. Al realizar cualquier actividad física, aumentan las molestias

IC: Insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association

\* Tomado de: American Heart Association<sup>15</sup>

La etiología de la IC es diversa y no hay una sola clasificación consensuada en relación a sus causas<sup>12</sup>. Muchos pacientes presentan diferentes enfermedades (cardiovasculares y no cardiovasculares) que pueden conducir al desarrollo de IC. La IC comparte factores de riesgo comunes a otras enfermedades cardiovasculares, entre los que se encuentran la hipertensión, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la dislipemia y la obesidad<sup>16</sup>.

En función del tiempo de evolución de la enfermedad, se habla de IC *de novo* cuando se presenta el primer episodio de insuficiencia cardíaca sintomática, y de IC crónica cuando los pacientes permanecen de manera prolongada en el tiempo con síntomas derivados de su disfunción cardíaca<sup>17</sup>. A su vez, la IC crónica se denomina estable cuando estos síntomas no se modifican en el tiempo, y se denomina IC crónica descompensada cuando existe un empeoramiento de la sintomatología de base. Estas descompensaciones conducen habitualmente a la hospitalización del paciente<sup>18</sup>.

#### 1.4.2. Carga de la enfermedad

Se estima que aproximadamente entre el 1-2% de las personas adultas en los países desarrollados presentan IC<sup>13</sup>. La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, hasta superar el 10% en las personas mayores de 70 años.

En España, solo se han realizado dos estudios de base poblacional sobre la prevalencia de IC. El estudio PRICE<sup>19</sup> estimó una prevalencia del 6,8% en personas mayores de 45 años; incluyó a 1.776 personas procedentes de 15 centros que participaron de forma voluntaria y que pertenecían a 9 comunidades autónomas. Por otro lado, el estudio EPISERVE<sup>20</sup> estimó una prevalencia del 4,7% en personas mayores de 18 años; incluyó a 2.249 personas atendidas de manera ambulatoria en consultas de atención primaria, cardiología y medicina interna distribuidas por toda España (con excepción de La Rioja). Sin embargo, dado que ambos estudios no son estrictamente poblacionales pues parten de pacientes atendidos en atención primaria, es más que posible que estas estimaciones entre el 4.7 y 6.8% estén sobreestimadas.

La IC es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años en España<sup>18</sup>, siendo responsable del 2-3% del total de ingresos hospitalarios de los últimos años en nuestro medio<sup>21</sup> según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). Se estima que la IC representa entre el 1,5-2% del gasto sanitario del Sistema Nacional de Salud, siendo en su mayoría (74-87%) costes debidos al gasto hospitalario<sup>22</sup>.

Según los datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria del INE, en 2017 se produjeron 127.714 hospitalizaciones por IC en nuestro país, lo que supuso la primera causa de hospitalización por enfermedades del aparato circulatorio en nuestro medio. Dentro de estas hospitalizaciones,

la mortalidad fue del 9,39% y el tiempo de estancia medio estimado fue de 9,27 días<sup>21</sup>.

Las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la principal causa de muerte en España, siendo la IC la tercera más importante dentro de ellas, tras la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares<sup>23</sup>. Según los datos del INE, en el año 2018 fallecieron 19.142 personas en España por IC, lo que representa una tasa de 45 de cada 1.000 defunciones.

Clásicamente, se ha señalado que la supervivencia de los pacientes con IC es alrededor del 50% tras 5 años desde del diagnóstico. En España, los estudios realizados en pacientes ambulatorios han encontrado una mortalidad que va desde el 6% hasta el 37%, dependiendo del tiempo de seguimiento, la edad media y la presencia de comorbilidades<sup>24,25</sup>. En pacientes hospitalizados por IC, la mortalidad intrahospitalaria se ha situado alrededor del 10%<sup>26,27</sup>.

Durante los últimos 30 años, las mejoras en el tratamiento y su implementación han mejorado la supervivencia y reducido la tasa de hospitalización de los pacientes con IC con FE reducida, aunque el resultado sigue sin ser satisfactorio<sup>13</sup>.

## 1.5. Manejo actual del problema de salud

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca implica la valoración de los síntomas y signos típicos a partir de una cuidadosa historia y exploración física. En pacientes con sospecha de IC, la confirmación del diagnóstico debe realizarse a partir de una ecocardiografía transtorácica, que determine la existencia de una cardiopatía estructural y/o funcional compatible. La medición de los péptidos natriuréticos, fundamentalmente el NT-proBNP, ayudan como método de screening en pacientes con disnea y pluripatología que lo justifique, con vistas a descartar o no la presencia de IC. Pero la confirmación de IC exige de un ecocardiograma, que además permitirá la estratificación diagnóstica.

Si los resultados de estas pruebas son dudosos, pueden valorarse otras pruebas de imagen como la ecocardiografía transesofágica, la resonancia magnética o la angiografía. En el diagnóstico diferencial o la valoración de factores pronósticos pueden considerarse otras pruebas complementarias (radiografía de tórax, análisis de sangre y orina, espirometría...).

Respecto al manejo terapéutico, varios fármacos han demostrado una disminución de la mortalidad y los ingresos hospitalarios, entre los que se incluyen los betabloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) y antagonistas del receptor mineralcorticoideo (ARM). Estos fármacos

han sido la base del considerado como tratamiento médico óptimo (TMO) en la IC con FEVI reducida y ha sido el recomendado en las distintas guías de práctica clínica de las últimas dos décadas<sup>17</sup>. Recientemente ha aparecido como indicación la inhibición dual de la neprilisina y del receptor de angiotensina (ARNI) con la combinación de sacubitrilo y valsartán<sup>29</sup>.

Además de la optimización del tratamiento farmacológico, el tratamiento no farmacológico se ha convertido en una parte integrante y esencial en el abordaje de la IC. Dentro de este, se incluyen las recomendaciones higiénico-dietéticas y la implantación de dispositivos mecánicos.

La última GPC nacional<sup>17</sup> sobre tratamiento de la IC crónica, en cuanto a las recomendaciones higiénico-dietéticas, indica que ni la restricción del consumo de sal de forma estricta (menos de 2 g/día), ni la restricción severa de la ingesta de líquidos (menos de 1,5 l/día) han demostrado una reducción de la mortalidad y los ingresos hospitalarios y no pueden recomendarse actualmente de forma sistemática a los pacientes con IC y al mismo tiempo, recomienda por consenso de expertos, la inclusión de pacientes con IC crónica en actividades de educación en autocuidados.

En lo que respecta a los dispositivos mecánicos, son varios los incluidos actualmente en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y que pueden estar indicados en pacientes con IC<sup>30</sup>. En las últimas décadas, se han introducido los DAI, la TRC y los dispositivos de asistencia ventricular. Los DAI y la TRC son dispositivos de pequeño tamaño, alimentados por una batería, de implantación subcutánea en la región pectoral, y que poseen unos electrodos que se colocan en el corazón. Aunque poseen diferentes mecanismos de acción, puede estar indicada su combinación e implantación simultánea (TRC junto a DAI).

- Los desfibriladores automáticos implantables (DAI) se utilizan en pacientes que han padecido arritmias ventriculares graves para prevenir nuevos eventos potencialmente letales (prevención secundaria)<sup>31</sup>. Su uso en prevención de la muerte súbita en personas que no han presentado un antecedente (prevención primaria) es también frecuente e implica la valoración individual del riesgo del paciente. En cualquier caso, son dispositivos que prolongan la supervivencia en pacientes con IC y FEVI <35%, pero no mejoran la capacidad funcional o los síntomas.
- La terapia de resincronización cardíaca (TRC) está destinada a mejorar la eficiencia y el rendimiento hemodinámico de la contracción ventricular aumentando el gasto cardíaco, mediante el efecto beneficioso que, sobre un corazón insuficiente, se consigue al revertir la descoordinación mecánica producida por las alteraciones de la

conducción auriculoventricular y, sobre todo, intraventricular, mediante la estimulación eléctrica auriculo-biventricular convenientemente sincronizada. En pacientes con IC, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 35\%$  y clase funcional NYHA III-IV a pesar de TMO, que presentan trastornos de la conducción intraventricular, con QRS  $>130$  ms, ha demostrado ser segura y factible, aumentar la supervivencia global, disminuir las hospitalizaciones por IC, mejorar la clase funcional y la calidad de vida, y revertir el remodelado ventricular izquierdo<sup>13,31,34</sup>. Se recomendó inicialmente en pacientes con IC con deterioro de la función ventricular (FEVI  $\leq 35\%$ ), estado clínico desfavorable (clase III-IV de la NYHA) y ensanchamiento del complejo QRS ( $\geq 120$  ms), que permanecían sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo<sup>32</sup>. En los últimos años, se han consolidado nuevas indicaciones en las guías de práctica clínica<sup>13, 31, 33</sup> y, por otra parte, nuevos estudios han puesto de manifiesto que la duración del complejo QRS es la variable clave para predecir la respuesta a TRC<sup>34,35</sup>, siendo ésta más efectiva cuando el QRS  $\geq 150$ ms, mientras que entre 130-149 ms de QRS el efecto es menor o dudoso, y en pacientes con QRS  $<130$  ms, no está indicada, por existir generalmente una ausencia de respuesta<sup>13</sup>.

Estos pacientes con IC, sintomáticos a pesar del TMO, con altas tasas de mortalidad (a pesar de nuevas terapias farmacológicas, la mortalidad global no ha disminuido significativamente, en los últimos cinco años<sup>13</sup>), que tienen un QRS  $< 130$  ms y por tanto no son aptos para la TRC, constituyen una brecha de tratamiento importante; el grupo de pacientes aptos para TRC supone aproximadamente el 30% del total de pacientes con IC.<sup>36</sup>

Es en el grupo de pacientes no aptos para TRC, donde surge la terapia de Modulación de la Contractilidad Cardíaca, (MCC) como posible alternativa, para mejorar los síntomas.

El sistema OPTIMIZER® Smart se ha presentado como el único dispositivo disponible en la actualidad para aplicar esta terapia.

## 1.6. Población diana de la tecnología

El sistema OPTIMIZER® ha sido propuesto para pacientes con **insuficiencia cardíaca y clase III de la NYHA a pesar de tratamiento médico óptimo, permanecen en ritmo sinusal, no son candidatos a la terapia de resincronización cardíaca (TRC) y tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de entre el 25 y el 45%**<sup>2</sup>. En estos pacientes, el sistema está indicado para mejorar la distancia máxima recorrida en 6 minutos, la calidad de vida y el estado funcional.

Dicha indicación procede de un análisis de subgrupos en el que se encontró que los pacientes con clase III de la NYHA y FEVI  $\geq 25\%$  son probablemente los que más se benefician de la terapia de MCC<sup>37</sup>.

Según el desarrollador de la tecnología, la terapia está contraindicada en <sup>2</sup>:

- Pacientes con flutter o fibrilación auricular permanente o persistente de larga duración.
- Con la versión más actualizada del Optimizer (Smart), esta contraindicación no existe, ya que la estimulación se realiza directamente en la pared del ventrículo sin que exista un tercer electrodo en la aurícula derecha.<sup>3</sup>
- Pacientes con válvula tricúspide protésica (mecánica).
- Pacientes en los que no se puede conseguir un acceso vascular para la implantación de los cables.

## 1.7. Area de especialización y abordaje

Cirugía cardíaca, cardiología, medicina familiar y comunitaria, y enfermería.

## 1.8. Documentos publicados por otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Para la realización de este informe, elaborado mediante revisión sistemática de la literatura, se siguió la metodología descrita en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” realizada dentro de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS).<sup>38</sup>

Ya en la fase de planificación de este informe se propuso, y así fue aprobada, la elaboración de un informe de «novo». Esta decisión estuvo basada en la imposibilidad de identificar informes existentes, de acuerdo con la

propuesta recogida en el documento «Reuse of joint work in national HTA activities» y que se muestra en el anexo correspondiente. [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technologyassessment/docs/reuse\\_jointwork\\_national\\_hta\\_activities\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technologyassessment/docs/reuse_jointwork_national_hta_activities_en.pdf)].

## 1.9. Grado de desarrollo de la tecnología

La versión actual del sistema (OPTIMIZER® Smart) representa la quinta generación de la tecnología de Modulación de la Contractilidad Cardíaca™ desarrollada por Impulse Dynamics N.V., una compañía de dispositivos médicos fundada en 1996<sup>39</sup>.

Desde la aparición del OPTIMIZER® I hasta la última versión (Smart) se han ido introduciendo varias mejoras<sup>11</sup>, entre las que se encuentran la posibilidad de establecer una programación diaria de los estímulos, la introducción de una batería recargable y un cargador externo, y la reducción del tamaño del IPG. Respecto al OPTIMIZER® IV, la versión Smart introdujo cambios en los materiales y la morfología de las carcasas y el ya comentado, de la utilización de solo dos electrodos<sup>3</sup> en pared de ventrículo derecho, sin electrodo en aurícula, lo que posibilita su aplicación en pacientes con FA.

El desarrollo futuro parece dirigirse a la integración de la tecnología de MCC y DAI en un mismo dispositivo <sup>40</sup>, y mejoras en el tamaño del dispositivo.

Los nuevos desarrollos anunciados por el desarrollador son:

- OPTIMIZER Mini. Evolución del actual dispositivo con un tamaño menor (de los 52g actuales se pasará a unos 30g de peso). Lanzamiento esperado a finales de 2020.
- OPTIMIZER Integra. Incorporación de DAI a la terapia CCM. Lanzamiento previsto a finales del 2021.

### 1.9.1. Regulación:

El desarrollo de la terapia de MCC tiene lugar a partir de 1990, siendo admitida la primera patente de un dispositivo para programar este tipo de estímulos en el año 2001 <sup>41</sup>. También en ese año se publica la primera aplicación de la terapia a pacientes en Milán, Italia, utilizando la versión I del sistema <sup>42</sup>. La versión II recibió el marcado CE el 24 de diciembre de 2002 <sup>11</sup>. La versión actual (OPTIMIZER® Smart), lo recibió el 3 de octubre de 2016.

Por su parte, la FDA aprobó el sistema OPTIMIZER® Smart el 21 de marzo de 2019<sup>43</sup> para su uso en pacientes en clase funcional III de la NYHA con síntomas a pesar de tratamiento médico, ritmo sinusal, sin indicación

de TRC y FEVI entre 25-45%. Esta aprobación quedó sujeta a un periodo de vencimiento de 12 meses, dependiendo su renovación de un informe anual y de informes derivados de un estudio post-aprobación. Previamente a la autorización, el sistema había recibido la designación Expedited Access Pathway (actualmente Breakthrough Devices Program) de la FDA el 31 de julio de 2015<sup>44</sup>. Tras la publicación en abril de 2020 del estudio FIX5C2<sup>45</sup>, se ha renovado la aprobación por dos años.

### 1.9.2. Utilización

La mayor parte de las ventas del dispositivo han tenido lugar en Alemania<sup>44</sup>. Además de en la UE, el sistema también se ha comercializado en Rusia, Hong Kong, Brasil, Australia y otros países. En España, existen referencias de la implantación del dispositivo en Madrid y Santiago de Compostela<sup>46,47</sup>. En algunos medios se ha comunicado su comercialización en más de 40 países y una implantación en más de 4.000 pacientes alrededor del mundo<sup>48</sup>.

Según información recabada al desarrollador, en España, a fecha actual (junio 2020) se han implantado en el contexto de la investigación o de los acuerdos comerciales alcanzados, los siguientes dispositivos Optimizer Smart (17 unidades):

	Comercial	Estudio	Total
Hospital Universitario 12 de Octubre	4	1	5
Hospital Virgen Victoria Málaga	5		5
Hospital Virgen de las Nieves Granada	2		2
Hospital Clínico Santiago de Compostela	1	1	2
Hospital General de Alicante		2	2
Clínica La Salud Valencia			
Hospital Virgen Victoria Málaga	1		1
Total	13	4	17

### 1.9.3 Financiación de la tecnología

Se trata de una tecnología emergente no incluida en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud de España.

A nivel internacional, la tecnología se limita a la implantación en casos seleccionados dentro del contexto de la investigación y de los acuerdos comerciales alcanzados en el marco de cada sistema de salud.

## 1.10 Tipo y uso de la tecnología

Uso terapéutico.

## 1.11. Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

El ámbito de aplicación es la atención especializada en hospitales que cuenten con servicios de cirugía cardíaca y cardiología y que cuenten con Unidad de Arritmias.

## 1.12. Relación con tecnologías previas

La tecnología de MCC con Optimizer tiene una relación estrecha con la terapia de resincronización cardíaca, (TRC) ya que consiste en la estimulación eléctrica del músculo cardíaco, en este caso, y a diferencia de la TRC, durante el periodo refractario absoluto (PRA). La estimulación con el sistema Optimizer **no es excitatoria**, y no pretende modificar o regular el ritmo de la contracción cardíaca como la hace la TRC<sup>1</sup>, sino que su objetivo es **potenciar el rendimiento contráctil**.

Además, hay una relación inversa en cuanto a la población diana, ya que el Optimizer, se propone en principio, para los pacientes con el perfil descrito, que no son aptos para TRC.

## 1.13. Tecnología alternativa en uso actual

En la actualidad, los pacientes que constituyen la población diana de la tecnología de MCC son pacientes con insuficiencia cardíaca, clase III de la NYHA que presentan síntomas a pesar de TMO, permanecen en ritmo sinusal, tienen una FEVI de entre el 25 y el 45% y no son candidatos a la terapia de resincronización cardíaca (TRC). Estos pacientes no tienen alternativa terapéutica distinta al **TMO y el trasplante cuando esté indicado y sea posible**.

## 2. Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual

El sistema OPTIMIZER® para la Modulación de la Contractilidad Cardíaca se ha propuesto para mejorar la función sistólica y diastólica de los pacientes con insuficiencia cardíaca y clase funcional III de la NYHA, que a pesar del TMO presentan síntomas, están en ritmo sinusal, tiene una FEVI entre el 25 y el 45%<sup>2</sup> y no son aptos para terapia de resincronización cardíaca (TRC), por tener un intervalo QRS menor de 130 ms.

La principal aportación sería ofrecer una terapia que mejorase los síntomas, el estado funcional y la capacidad de esfuerzo (distancia máxima recorrida en 6 minutos) y la calidad de vida de los pacientes que con esas características no pueden beneficiarse de TRC (que sería la tecnología en uso actual en este escenario).

Dicha propuesta de indicación procede de un análisis de subgrupos en el que se encontró que los pacientes con clase III de la NYHA y FEVI  $\geq 25\%$  se beneficiaban de la terapia de MCC<sup>37</sup>.

### 3. Resultado de la búsqueda y selección de la bibliografía

Cómo inicio de la búsqueda de la evidencia que responde al beneficio y seguridad de OPTIMIZER, se realizó una búsqueda contextual que incluía guías de práctica clínica o informes de evaluación de tecnologías sobre este tema.

A la vista de los resultados previos se realizaron búsquedas bibliográficas de artículos originales que se cerraron en enero de 2020 y fueron realizadas en las siguientes bases de datos:

- Centre for Review and Dissemination (CRD) y la Cochrane Library.
- Bases de datos generales: PubMed (Medline) y Embase (Ovid).

Las estrategias de búsqueda fueron definidas partiendo de los PICO de las preguntas (Ver Anexo 1) y después filtradas por tipos de publicación buscando seleccionar revisiones sistemáticas (RS) o meta-análisis. Posteriormente se realizó una búsqueda manual dentro de la bibliografía citada en los artículos y una búsqueda de citas cruzadas y citas referidas con el objeto de recuperar estudios no localizados en las búsquedas automatizadas. Finalmente se pidió a los colaboradores clínicos que validasen las búsquedas realizadas y además aportasen las referencias que creyesen oportunas y que no hubiesen aparecido en la búsqueda. Las estrategias de búsqueda para cada pregunta se describen en los anexos correspondientes a cada pregunta, los resultados se presentan en forma de diagramas de flujo en esos mismos anexos. Estas búsquedas se efectuaron según los criterios definidos por EUnetHTA<sup>49</sup>. Los resultados de las búsquedas fueron volcados en un gestor de referencias bibliográficas (Zotero), con el fin de eliminar los duplicados y mejorar la gestión documental.

También se procuró identificar los ensayos clínicos en curso utilizando el registro de [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

En principio fueron seleccionadas todas las publicaciones identificadas como revisiones sistemáticas o metaanálisis en el campo “tipo de estudio”, siempre que se ajustasen a los componentes de la pregunta.

En algunas preguntas se pudo identificar más de una revisión sistemática utilizable, en esos casos se identificaron los estudios incluidos en cada una de ellas que son mostrados en tablas específicas en cada pregunta. Esta información fue empleada para la selección de la revisión más adecuada para la resolución de cada pregunta utilizando como criterios la selección la más reciente y aquella que incluía la mayor parte -o la totalidad- de los estudios primarios, si cumplían criterios de calidad adecuada.

La extracción y síntesis de información relevante de los estudios incluidos se realizó por pares, siguiendo una metodología sistemática y a través de formularios de extracción de datos específicos que incluyeron información general y específica de cada estudio, así como las variables y resultados más relevantes. Estos datos se volcaron en tablas de evidencia diseñadas específicamente para este informe que se incluyen en el anexo correspondiente a cada pregunta. En él se recogieron datos sobre el tipo de estudio, los autores, el tamaño, los objetivos, resultados, conclusiones, etc.

El riesgo de sesgo se valoró mediante la herramienta ROB-2<sup>51</sup> y los resultados para cada pregunta se muestra en el anexo correspondiente. Para la valoración de las revisiones sistemáticas empleamos la herramienta AMSTAR 2<sup>52</sup>.

La síntesis de la evidencia se realizó de acuerdo a los criterios de GRADE con la ayuda de la aplicación web GRADEpro<sup>53</sup>

Tanto el proceso de valoración de la calidad de las revisiones como la evaluación de la evidencia de los estudios incluidos fue realizado por dos investigadores de forma ciega e independiente. En caso de discrepancias, se solicitó la participación de un tercer evaluador y las discrepancias fueron resueltas por consenso de los tres.

## 4. Riesgos y seguridad

Los riesgos declarados por el fabricante son similares a los relacionados con otros dispositivos como los marcapasos, los DAI y la TRC, e incluyen<sup>2</sup>:

- Riesgos derivados de la implantación del dispositivo: arritmias inducidas por el IPG (incluidas arritmias potencialmente letales como fibrilación ventricular), infección, necrosis cutánea, desplazamiento del dispositivo, hematoma, seroma y reacciones histotóxicas.
- Complicaciones agudas y crónicas: rotura o desplazamiento de los cables, perforación auricular o ventricular y taponamiento cardíaco. La perforación de la pared ventricular puede conducir a la estimulación directa del nervio frénico o el diafragma.
- En casos muy poco frecuentes (menos del 1%), el fabricante refiere que la implantación intravenosa de los cables puede conducir a trombosis venosa y como posible consecuencia, síndrome de vena cava superior.

En la tabla se resumen la incidencia de los eventos adversos documentados

Evento	N	EA	% INC	Trial	Referencia
Arritmias inducidas IPG	140	2	1.43	CCM-REG	10.1002/ejhf.1374
	60	0	0.0	FIXC2	10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512
Infección	140	1	0.71	CCM-REG	10.1002/ejhf.1374
	143	1	0.70	Müller	10.1007/s00392-017-1135-9
	41	2	4.88	Cheuk-Man Yu	10.1016/j.ijcard.2016.01.071
	166	1	0.6	FIX4	10.1093/eurheartj/ehnf02
Necrosis cutánea	140	1	0.71	CCM-REG	10.1002/ejhf.1374
Desplazamiento IPG		NA			
Hematoma	143	1	0.70	Müller	10.1007/s00392-017-1135-9
	60	1	1.67	FIXC2	10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512
Seroma		NA			
Reacciones histotóxicas		NA			

Evento	N	EA	% INC	Trial	Referencia
Rotura / desplazamiento IPG	140	7	5.0	CCM-REG	10.1002/ejhf.1374
	48	2	4.17	FIX18	10.1016/j.jjcc.2016.06.015
	81	4	4.94	Kuschyk	10.1016/j.ijcard.2014.12.178
	109	6	5.5	FIX5	10.1016/j.cardfail.2011.05.006
	68	5	7.35	FIX-5C	10.1016/j.jchf.2018.04.010
	166	2	1.2	FIX4	10.1093/eurheartj/ehn02
	60	0	0.0	FIXC2	10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512
Perforación auricular	109	1	0.92	FIX5	10.1016/j.cardfail.2011.05.006
Perforación ventricular		NA			
Taponamiento cardiaco		NA			
Estimulación frénica (contracciones mus)	140	5	3.57	CCM-REG	10.1002/ejhf.1374
	48	1	2.08	FIX18	10.1016/j.jjcc.2016.06.015
Trombosis venosa	68	1	1.47	FIX-5C	10.1016/j.jchf.2018.04.010
N: número de pacientes; EA: Efectos Adversos; % INC: % de Incidencia; NA: No Aplica					

# 5. Eficacia/efectividad

A pesar de tratarse de una tecnología emergente en nuestro medio, la utilización de esta tecnología desde 2002, ha aportado información relevante en el uso de la MCC con Optimizer, que permite plantearse 3 preguntas al respecto de su eficacia, que se responderán en los siguientes apartados:

## 5.1 Pacientes con IC crónica, FE 25-45%, cualquier clase funcional, ritmo sinusal, no candidatos a TRC, con síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo.

### 5.1.1. Resultados de la búsqueda contextual de GPC e informes de ETS.

Durante la búsqueda contextual se encontró un informe de tecnologías emergentes del NICE sobre la eficacia del OPTIMIZER en pacientes con IC crónica publicado el 27/06/2019<sup>58</sup>. Se trata de un informe rápido de una tecnología emergente, en la que no se establecen diferentes PICOS para la resolución del informe.

Tal y como señalan en las limitaciones del trabajo, los estudios analizados en el informe, son, en su mayoría, estudios observacionales sin grupo control. De los 633 sujetos incorporados al estudio, solo 166 se obtienen de un ensayo clínico aleatorizado con grupo control que aunque no fue cegado es el que muestra un nivel mayor de evidencia para responder a esta pregunta.

El carecer de respuestas concretas a las preguntas planteadas en la elaboración de este informe, y el basar su respuesta en un solo EC, son los motivos por los que se descartó adaptar las conclusiones del informe y se decidió realizar una búsqueda de estudios originales.

### 5.1.2. Descripción y calidad de los artículos incluidos

Se diseñó una estrategia de búsqueda en Medline, Embase, y CENTRAL orientada a identificar revisiones sistemáticas y ensayos clínicos; además se realizaron búsquedas manuales en las referencias de los artículos identifica-

dos y búsqueda de referencias cruzadas en las mismas bases de datos. Estas estrategias se describen en el Anexo 2.1

Después de eliminar los registros duplicados, y con el objeto de seleccionar los trabajos pertinentes, se revisaron 62 referencias por título y resumen, de forma independiente por dos autores; en caso de discrepancia sobre la selección de un trabajo, este fue incluido en la selección. De esta forma fueron seleccionados 10 artículos para su lectura a texto completo. Las causas de exclusión están descritas en el diagrama de flujo del Anexo 2.2

De los 10 artículos seleccionados para la lectura a texto completo, 4 eran RS, 2 eran trabajos de correcciones o reanálisis de otros artículos y 4 eran ECA.

Las 4 RS incluían de forma acumulativa en el tiempo los ensayos de las anteriores; la más reciente (Mando 2019)<sup>40</sup>, que valoramos de calidad moderada (criterios AMSTAR), agrupa los resultados de 4 ensayos relevantes de los que 3 utilizan como criterio de inclusión que los pacientes presenten FEVI  $\leq 35$  y sólo 1 tiene con criterio de inclusión FEVI entre 25 y 45%; por esta razón fue excluida para la resolución de la pregunta. Dos artículos eran correcciones o reanálisis de otros trabajos y se excluyeron. De los ECA, solamente el trabajo de Abraham 2018 (cita 1 del anexo 2.3.1.) era útil para la resolución de la pregunta por ajustarse mejor a los criterios definidos en el formato de la pregunta, especialmente al criterio de inclusión referido a la FEVI. Este proceso de selección está descrito en el mismo diagrama de flujo del Anexo 2.2.

Identificamos también 11 ensayos clínicos en marcha o suspendidos, ninguno de los cuales ofrecen resultados por lo que no han sido incluidos como evidencia utilizable.

### 5.1.3. Principales resultados

El trabajo ELEGIDO de Abraham (2018) (Anexo 2.2.1) describe los resultados del estudio FIX-HF-5c en el que se incluyeron a un subgrupo de pacientes del estudio FIX-HF-5 con FEVI entre 25-45% y otros tantos pacientes nuevos con los mismos criterios de inclusión.

Pacientes adultos ambulatorios con IC en clase funcional III y IV a pesar de recibir tratamiento médico optimizado (TMO), FEVI entre 25 y 45%, con FEVI media 32% y ritmo sinusal e intervalo QRS menor o igual a 130 ms.

La intervención objeto de evaluación es la implantación en los pacientes del sistema Optimizer IV. Además, los pacientes mantienen el TMO al igual que el grupo control.

El tamaño muestral final es de 198 pacientes en el grupo control y 191 en el grupo intervención, sin embargo, para el análisis de algunas varia-

bles solo se incluyen los pacientes del ensayo FIX-HF-5C (86 y 74 respectivamente). En las tablas de perfil de la evidencia, se incluyen los tamaños muestrales de cada uno de los desenlaces analizados.

El objetivo principal del ensayo fue valorar los posibles incrementos en la tolerancia al ejercicio medida con el pico de VO<sub>2</sub> tras la implantación del dispositivo comparado con esa misma determinación en los pacientes asignados a la rama control.

Además, fueron objetivos del análisis de la eficacia del estudio: los cambios en la calidad de vida (medida con la escala MLWHFQL) y la capacidad física (6MWT).

También se definieron y analizaron desenlaces combinados de seguridad de la implantación del dispositivo (desenlace principal de seguridad que incluye: desplazamiento de los electrodos, trombosis venosa profunda y erosión originada por el generador que requirió recolocación del mismo) y la probabilidad actuarial del desenlace combinado “hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca” y la frecuencia absoluta de muerte en el seguimiento.

Utilizando los criterios de la herramienta ROB-2 consideramos que el riesgo de sesgo es alto esencialmente por los déficits en la descripción del proceso de aleatorización, la falta de enmascaramiento para la evaluación de algunos desenlaces y las pérdidas no explicadas del seguimiento y evaluación de un volumen notable de pacientes (Anexo 2.4)

#### 5.1.4. Resumen de la evidencia

En la tabla de perfil de la evidencia (Anexo 2.5) se muestran los resultados relacionados con los distintos desenlaces enunciados en esta pregunta. En términos generales, la confianza en los resultados es baja o muy baja, fundamentalmente debido a que proviene de un solo ensayo con riesgo de sesgo y tamaño muestral pequeño.

Por otro lado, el efecto estimado es grande para la variable clínica más importante (mortalidad o ingreso por IC: RR 95%IC 0.51(0.27 a 0.95) con un valor absoluto de 71 episodios menos por cada 1000 implantes(-105 a -7)) y se describen efectos más moderados en el resto de las variables relacionadas con la eficacia (Calidad de vida: RR 95%IC 1.22 (0.71 a 2.11); MLWHFQ: RR 95%IC -11 puntos (-15.64 a -6.54); VO<sub>2</sub> máx MD: 0.84 mL O<sub>2</sub>/min/Kg (0.12 a 1.55); 6MWT: MD 22.1 m (4.32 a 39.88) y Mejora de 1 ó más en la clasificación funcional de la NYHA: RR 95%IC: 1.73(1.36 a 2.19)

## 5.2. Pacientes con IC crónica, FE > 45%, cualquier clase funcional, ritmo sinusal, no candidatos a TRC, con síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo

### 5.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios

La pertinencia de esta cuestión ha sido planteada recientemente (Tschöpe 2018, cita 4 del Anexo 3.3.2) y justificada desde el punto de vista fisiopatológico.

Para conocer la evidencia científica que responde esta hipótesis se diseñó una estrategia de búsqueda en Medline, Embase, y CENTRAL sin limitar por el tipo de diseño de investigación pues, en búsquedas iniciales exploratorias, el volumen de trabajos era muy pequeño. Además, realizamos búsqueda manual y de referencias cruzadas en MEDLINE. Las estrategias se describen en el Anexo 3.1

Después de eliminar los registros duplicados y con el objeto de seleccionar los trabajos pertinentes, se revisaron 5 referencias por título y resumen, de forma independiente por dos autores. De esta forma fue seleccionado 1 artículo para su lectura a texto completo. Las causas de exclusión están descritas en el diagrama de flujo del Anexo 3.2

El trabajo identificado es un estudio de “prueba de principio” con dos pacientes (Tschöpe 2016, Anexo 3.3.1)

### 5.2.2. Principales resultados

En el estudio descrito por Tschöpe seleccionado para responder a esta pregunta, se mostraban un efecto relevante a los tres meses de la implantación del dispositivo sobre la calidad de vida (MLWHFQ), capacidad funcional (6MWT), la FEVI y otros marcadores bioquímicos, ecocardiográficos e histológicos. Las dos pacientes eran mujeres de 59 años, presentaban IC con FEVI de 50% y 47%, la clase funcional solo está especificada en una de las pacientes, pero su sintomatología parece relevante a pesar de recibir tratamiento médico optimizado.

No evaluamos la calidad del estudio ni elaboramos tablas de perfil de la evidencia debido al carácter de estudio inicial de esta publicación.

Se identificó también un ensayo clínico piloto en ejecución cuyo reclutamiento está previsto finalice en diciembre de 2022 y en él participan 5 centros del Sistema Nacional de Salud (Anexo 3.3.3)

### 5.2.3. Resumen de la evidencia

Dado que el único trabajo identificado es un estudio experimental, sin grupo control y con un tamaño muestral muy pequeño, no es posible establecer conclusiones para esta pregunta.

Como los resultados mostrados por el estudio pudieran ser prometedores y dada la existencia de un ensayo clínico en marcha, creemos que sería conveniente mantenerse a la expectativa, y es probable que sea una línea de investigación en desarrollo.

## 5.3. Pacientes con IC crónica, cualquier rango de FE, cualquier clase funcional, no candidatos a TRC, con fibrilación auricular, con síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo.

### 5.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios

En esta pregunta, se intenta conocer la eficacia de Optimizer en pacientes con IC sintomática y FA persistente, independientemente de la clase funcional o la FE, cuando no tienen indicación de TRC.

Para la resolución de esta pregunta se realizó, también, una búsqueda sistemática jerarquizada por tipos de estudios según su capacidad teórica para considerarse evidencia de mayor peso; de esta forma se intentaron identificar de forma sucesiva revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales.

Solo fue posible identificar dos pequeños estudios con posibilidades de servir para la resolución de esta pregunta. Ambos trabajos son estudios observacionales del tipo “serie de casos” en los que se presentan 5 casos sin grupo control. Debido al tipo de diseño juzgamos innecesario hacer una valoración crítica de la calidad de los mismos, dado que las herramientas más utilizadas (Robins-I y Newcastle-Ottawa) están diseñadas para estudios con grupo control.

### 5.3.2. Principales resultados

El trabajo de Röger 2014 (1, anexo 4.3.1) describe el resultado del tratamiento realizado sobre 5 pacientes con IC (FEVI  $\geq$  35%). Estos pacientes se encontraban en clase funcional III-IV a pesar de recibir tratamiento médico optimizado: todos ellos eran portadores de marcapasos o de DAI que fueron reprogramados como TRC y además se les insertó el Optimizer. Tres de los pacientes desarrollaron una FA permanente a lo largo del seguimiento (40 meses) y 2 ya presentaban FA permanente en el momento de la inserción del dispositivo en estudio y su clase funcional era IV con frecuentes reingresos. A estos 2 pacientes, se les realizó una ablación del nodo Auriculo Ventricular (AV) para mejorar las tasas de estimulación biventricular y mejorar con ello la respuesta a TRC. Todos los pacientes mejoraron su condición clínica en términos de FEVI, clase funcional, calidad de vida (MLWHFQ) y función pulmonar en el ejercicio.

Dado que la intervención con Optimizer se produjo de forma simultánea con la reprogramación de otros dispositivos y que la FA fue sobrevenida en algunos pacientes y tratada en algunos casos con ablación del nodo AV, no creemos que este trabajo permita responder a la pregunta.

El trabajo de Tint 2019 (2, anexo 4.3.1) describe el efecto a los seis meses de implantar Optimizer en 5 pacientes, con IC con FEVI reducida que se encuentran en clase funcional III-IV de NYHA a pesar de tener tratamiento médico optimizado y tres de ellos además tratamiento de resincronización. Cuatro de ellos presentaban un intervalo QRS menor de 130. Sin embargo, este trabajo no es utilizable para la resolución de esta pregunta pues todos los pacientes se encontraban en ritmo sinusal, aunque tenían antecedentes de FA paroxística.

### 5.3.3. Resumen de la evidencia

Los dos estudios identificados son de carácter experimental y “off label” y consideramos que no ofrecen información suficiente para resolver la pregunta, por lo que podría considerarse en líneas de investigación a desarrollar.

No se encuentra ningún estudio que cumpla los criterios de inclusión de acuerdo con esta pregunta.

# 6. Impactos

## 6.1. Impacto en salud

### **Reducción de la mortalidad CV y la tasa de hospitalización**

El impacto de la terapia CCM en mortalidad CV y rehospitalización no está bien establecido. La mayor parte de los datos en escenario clínico están basados en los estudios FIX-HF5 y FIX-HF5C, sumando pacientes que cumplieran los criterios de clase funcional III-IV NYHA, FEVI 25-45% y QRS < 130 mseg. En esta publicación de Abraham 2018, se fija como objetivo secundario de seguridad la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular, así como la rehospitalización por cualquier causa o por IC a 6 meses de seguimiento. Pues bien, no hubo diferencias en la mortalidad global ni en la tasa de rehospitalizaciones. Sin embargo, se obtuvo una diferencia significativa en un objetivo combinado de mortalidad cardiovascular y rehospitalización por IC en un rango de 5% de reducción de riesgo absoluto en el grupo CCM, especialmente interesante en el subgrupo de FEVI 25-35%.

Reconociendo esa diferencia positiva, el estudio no estaba diseñado para demostrar ese beneficio y, por tanto, como tal hallazgo, debemos otorgarle muy poca solidez.

### **Mejora en la capacidad funcional medida por el pico VO2**

En el estudio FIX-HF5, el objetivo primario no fue el consumo pico de oxígeno sino el consumo de oxígeno al umbral anaeróbico. La mejoría en este último parámetro sólo se observó en el subgrupo de pacientes con FEVI > 25% (análisis post-hoc y por tanto generador de hipótesis). Sin duda, el consumo de oxígeno al umbral anaeróbico es un parámetro más “objetivo” que el consumo pico, ya que es menos influenciado por la motivación/efecto placebo y entrenamiento. Pero una vez dicho esto, podemos aceptar que la terapia con CCM mejora la capacidad funcional subjetiva y objetiva, mediante la evaluación con ergoespirometría.

Debemos reconocer como positivo la elección de un parámetro objetivo en la evaluación de la capacidad funcional mediante ergoespirometría y debemos aceptar que CCM, en el subgrupo de pacientes descrito en el punto anterior, mejora la capacidad funcional en un rango aproximado de 1 ml/Kg/min, valor este significativo y que además se acerca a la cifra media de mejoría de la TRC.

**Mejora en la calidad de vida medida a través del cuestionario “Minnesota Living with Heart Failure”, una herramienta validada y específica para medir la calidad de vida en IC.**

A la hora de evaluar el efecto en calidad de vida, debemos considerar algún aspecto previo. Hemos de recordar el marcado efecto placebo de los dispositivos, aspecto este ya conocido desde hace años con la terapia de resincronización y que se puede comprobar en el propio FIX-HF 4<sup>54</sup>, en el que aquellos pacientes con dispositivo CCM apagado o encendido, mostraban similar beneficio en calidad de vida, consumo pico de oxígeno y test de 6 minutos caminando en la evaluación realizada a las 12 semanas del implante. Sin embargo, es importante subrayar que, en la evaluación a 24 semanas del implante, el beneficio sólo se mantuvo en aquellos pacientes con el dispositivo encendido<sup>54</sup>.

Así mismo, aunque en la evaluación ergoespirométrica, el técnico era ciego a si el paciente tenía o no implantado el dispositivo, por razones obvias el paciente no es ciego a si se ha implantado o no el dispositivo y la autoevaluación de la calidad de vida necesita de esta consideración

Dicho esto, la puntuación de MLHF muestra una mejoría significativa de la calidad de vida a las 24 semanas del implante. En global y tras analizar los resultados encontrados y la calidad de la evidencia que los generan deberíamos poner en contexto que esta tecnología va dirigida a la insuficiencia cardiaca, un síndrome clínico complejo, causado por una anomalía cardiaca estructural o funcional y muy prevalente que afecta aproximadamente a un 2% de la población adulta, aunque más del 80% de los pacientes con IC tienen más de 65 años. La IC con FEVI deprimida representa en torno al 40% del total de la entidad. En este grupo de IC con FEVI deprimida y a pesar de las importantes reducciones de riesgo relativo de morbimortalidad con las diferentes estrategias terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas, el resultado en vida real ha sido mucho más modesto.<sup>54</sup>

Es por esta razón por la que cualquier estrategia terapéutica dirigida a este síndrome clínico, debe ser evaluada con rigor. La terapia que se está evaluando en este documento, la modulación de la contractilidad cardiaca (CCM), consiste en la liberación de un impulso de energía bifásica de alto voltaje (7.5 V/22 ms) en el septo interventricular durante el periodo refractario absoluto. El tratamiento se aplica durante varias horas diarias mediante un dispositivo, que, en su modelo mas reciente, el CCM Optimizer Smart IPG (Impulse Dynamics, Estados Unidos), utiliza dos cables de estimulación convencional y se recarga semanalmente de manera inalámbrica. El implante se realiza de forma similar a un marcapasos, precisando únicamente de anestesia local y del soporte técnico que aporta la compañía.

A nivel celular, los estudios realizados muestran que optimiza el manejo del calcio mediante la fosforilación del fosfolambán y la sobreexpresión de SERCA-2, entre otros, lo que induce una reversión del programa genético miocitario fetal y un remodelado miocárdico favorable. El efecto se produce tanto en fase aguda como a largo plazo y se extiende a todo el miocardio y no solo al estimulado.

Son varios los ensayos clínicos que respaldan el beneficio terapéutico de la CCM; de todos ellos, el más reciente FIX-HF-5C, (hasta la publicación en abril 2020 de FIX-HF-5C2)<sup>45</sup> demostró que el tratamiento con CCM es seguro y factible en pacientes con IC sintomática clase III-IV de la NYHA, a pesar de tratamiento médico óptimo y DAI si estuviese indicado, QRS < 130 ms, ritmo sinusal y FEVI 25-45%. En este grupo de pacientes, el criterio de eficacia es que los 6 meses del implante y comparado con sólo tratamiento médico, mejora la tolerancia al ejercicio (con un incremento en el consumo pico de oxígeno de algo menos de 1 ml/Kg/min). Además de la capacidad funcional, hay mejoría de la calidad de vida y aunque el estudio no estaba diseñado a tal efecto (ni dispone de potencia estadística para confirmar los hallazgos), se observó un beneficio en un objetivo compuesto de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC (Abraham, 2018- anexo 2.2.1).

Es por ello por lo que la FDA aprobó su uso en marzo de 2019 y por lo que la Sociedad Europea de Cardiología<sup>55</sup> y el NICE<sup>58</sup> posiciona a la CCM como una terapia que se puede considerar en pacientes con IC sintomática, ritmo sinusal y QRS < 130 ms y FEVI 25-45%.

En relación con la eficacia, debemos analizar algunos puntos del desarrollo clínico de la terapia. Hemos de recordar el marcado efecto placebo de los dispositivos, aspecto este ya conocido desde hace años con la terapia de resincronización y que se puede comprobar en el propio FIX-HF4,<sup>54</sup> en el que aquellos pacientes con dispositivo CCM apagado o encendido, mostraban similar beneficio en calidad de vida, consumo pico de oxígeno y test de 6 minutos caminando en la evaluación realizada a las 12 semanas del implante. Ciertamente es que el beneficio final a las 24 semanas sólo se produjo en el brazo activado<sup>56</sup>

Es por este motivo por el que la FDA solicitó en el ensayo FIX-HF 5 que el objetivo primario funcional fuera el consumo de oxígeno al umbral anaeróbico (por considerar este un valor poco modificable por el entrenamiento o la motivación). En la población global seleccionada en el estudio (IC clase III y FEVI < 35%), no se alcanzó el objetivo primario y fue en un análisis post-hoc en 150 pacientes con FEVI > 25%, en los que se comprobó que mejoraba de forma significativa el consumo de oxígeno al umbral anaeróbico<sup>37</sup>. Claro, este análisis post-hoc sólo podría ser generador de hipótesis, por lo que hubo de diseñarse el FIX-HF 5 confirmatorio C. Sin embargo, el objetivo primario de FIX-HF 5C fue el consumo pico de oxígeno a las 24 semanas del implante.

Si analizamos el efecto en VO2 pico, CCM aporta una mejoría funcional, cuantificada en rango de 0.84 ml/Kg/min, que es considerable y comparable al que aporta la TRC. Sin embargo, no sería justo dejar de mencionar que la TRC ha demostrado de forma consistente que además de esa mejoría funcional cuantificada, también mejora el remodelado ventricular y la morbi-mortalidad.<sup>57</sup>

Hasta el momento no disponemos en el escenario clínico de datos sólidos respecto al efecto de la terapia en marcadores subrogados de mejoría de remodelado positivo miocárdico (NT-proBNP) ni del propio remodelado ventricular analizado mediante técnicas de imagen.

Tampoco conocemos si la mejoría funcional es sostenida en el tiempo, ya que los datos de los que disponemos son a 6 meses.

Existen experiencias piloto de pacientes con IC sintomática que tras el implante del dispositivo y a 6 meses de seguimiento muestran mejorías funcionales significativas evaluadas mediante ergoespirometría<sup>59</sup>

Un registro europeo iniciado en 2016 (CCM-REG)<sup>60</sup>, en un seguimiento a tres años, parece encontrar que, aunque la mortalidad general fue comparable a la predicha por el Modelo de Insuficiencia Cardíaca de Seattle (SHFM), los pacientes con FEVI entre 35-45% parecían tener mejor pronóstico.

En resumen, desde un punto de vista clínico, la CCM es una terapia con un largo desarrollo clínico pero cuya evidencia acumulada no permite recomendar un uso amplio al grupo de población con IC al que se ha dirigido (IC clase III), a pesar de tratamiento médico óptimo, ritmo sinusal, QRS<130 ms y FEVI 25-45%.

Es probable que el nicho de pacientes diana al que la terapia acabe dirigiéndose sean aquellos con IC, con FEVI deprimida, que permanecen sintomáticos a pesar de un tratamiento médico óptimo, no candidatos a TRC y que no cumplen criterios de IC avanzada como para plantearnos un dispositivo de asistencia ventricular o un trasplante cardiaco. De hecho, en el estudio clínico FIX-HF 5 y 5C, los pacientes que más y mejor responden son aquellos que tienen una IC no avanzada y con FEVI no tan deprimida (35-45%).

Es importante recoger la experiencia en vida real, tal y como se está haciendo con un registro europeo ya en marcha, pero para generalizar la recomendación de la terapia sería necesario un ensayo clínico adecuadamente dimensionado y dirigido a explorar un objetivo primario más sólido y aceptado en el ámbito de la IC como es la muerte cardiovascular y reingresos por IC.

## 6.2. Impacto económico de la tecnología

Para conocer el impacto económico, se precisa conocer los efectos sobre variables clínicas de mortalidad, ingresos y capacidad funcional con un seguimiento mayor en el tiempo del que se dispone en la actualidad, así como establecer el grupo de pacientes que más se beneficien en relación con su clase funcional y FEVI. El impacto económico dependerá del coste unitario, de la magnitud de la población a la que se indique y de los beneficios obtenidos. Para ello harían falta estudios y seguimientos a más largo plazo.

El desarrollador informa que el coste de la terapia unitaria es: 18.00 €. Incluye: dispositivo implantable con una duración >15 años, cargador de batería para el paciente, asistencia técnica durante la implantación por un FCE (Field Clinical Engineer), seguimientos en el Hospital por FCE al primer mes post-implantación y cada 6 meses y de por vida.

El estudio de coste efectividad incluido en el informe rápido del NICE<sup>58</sup> no se ha considerado relevante, pues en él se hacen proyecciones de eficacia que creemos que los estudios publicados hasta el momento no lo apoyan con sus resultados.

## 6.3. Impacto en la organización

No debería haber ningún impacto organizativo específico, como suministros o instalaciones adicionales, más allá de la adquisición del propio sistema (IPG, programador y cargador). Los cables actualmente utilizados para otros dispositivos de estimulación cardiaca existentes en el mercado son compatibles con el Optimizer, y el personal que tiene la formación necesaria para implantar esos dispositivos puede sin grandes problemas de adaptación, realizar la técnica.

Debería contemplarse la formación de un equipo multidisciplinar que seguiría la evolución del paciente (profesionales de la cardiología, medicina familiar y comunitaria y enfermería), así como la formación del propio paciente, que tendría que vigilar el nivel de la batería del dispositivo y aprender a utilizar el cargador, así como adquirir los conocimientos necesarios en relación con ciertas precauciones relacionadas con la interacción con radiaciones no ionizantes y durante actividades deportivas o de tiempo libre.

## 6.4. Impacto ético, social, legal, político y cultural de la tecnología

No se consideran relevantes.

# 7. Recomendaciones e investigaciones en curso

## 7.1. Investigaciones en curso

Actualmente están en curso las siguientes investigaciones promovidas por Impulse Dynamics:

- CCM in Heart failure with preserved ejection fraction (CCM-HF-pEF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03240237?term=Cardiac+Contractility+Modulation&recrs=ab&cond=Heart+Failure&draw=2&rank=1> . En España participan:
  - Hospital 12 de Octubre. 1 paciente reclutado.
  - Hospital General de Alicante. 2 pacientes reclutados.
  - Hospital General de Valencia.
  - Hospital Clínico de Santiago de Compostela. 1 Paciente reclutado.
  - Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo.
- Registro Observacional Europeo. Post-Approval Study (PAS) of the OPTIMIZER Smart and CCM Therapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970343?term=Cardiac+Contractility+Modulation&recrs=ab&cond=Heart+Failure&draw=2&rank=2>

## 7.2. Propuestas de investigación futura:

- Un ensayo clínico dirigido a explorar un objetivo primario más sólido y aceptado en el ámbito de la IC como es la muerte cardiovascular y reingresos por IC, junto a variables de capacidad funcional y calidad de vida.
- Un estudio dirigido a establecer el nicho de pacientes con mayor rendimiento clínico en función de la clase funcional y de la FEVI.
- Un ensayo clínico dirigido a explorar la eficacia de Optimizer, en pacientes no respondedores a terapia de resincronización cardiaca.
- Analizar efectividad y seguridad en pacientes en fibrilación auricular.
- Analizar efectividad en pacientes con IC y FEVI > 45%.

## 8. Difusión e introducción esperada de la tecnología

En nuestra opinión, el nicho de aplicación de esta tecnología es estrecho. Se podrían beneficiar, sobre todo pacientes con IC y FE entre 35-45 %, que estén sintomáticos a pesar de TMO y que no sean aptos para TRC por presentar un QRS menor o igual a 130 ms. Por ello está indicado para un número muy reducido de pacientes (estimamos en torno al 5% de los pacientes con IC, aunque no hay evidencia publicada que estime este dato)

Este año 2020 en España, se implantarán en torno a 20 unidades.

Para el 2021 el desarrollador tiene planeado lanzar el nuevo SMART MINI (mismas características, pero mucho más pequeño) y en 2022, probablemente aparezca la versión INTEGRADA (con DAI integrado). Esta tecnología dual, no forma parte de esta evaluación, pero podría serlo en revisiones futuras (parece que el salto tecnológico pueda ser alto al incorporar el DAI).

## 9. Puntos clave

- Desde un punto de vista clínico, la CCM es una terapia con un largo desarrollo clínico pero la evidencia acumulada hasta el momento no permite recomendar un uso amplio al grupo de población con IC al que se ha dirigido (IC clase III, a pesar de tratamiento médico óptimo, ritmo sinusal, QRS < 130 ms y FEVI 25-45%).
- Los efectos clínicos positivos documentados en una evidencia de baja calidad son la mejora de la capacidad funcional y la calidad de vida, mientras que la evidencia disponible que muestra beneficios para la variable combinada de mortalidad y reingresos es de muy baja calidad.
- Es probable que el nicho de pacientes diana al que la terapia acabe dirigiéndose sean aquellos con IC, con FEVI deprimida, que permanecen sintomáticos a pesar de un tratamiento médico óptimo, no candidatos a TRC y que no cumplen criterios de IC avanzada como para plantearnos un dispositivo de asistencia ventricular o un trasplante cardiaco. De hecho, en el estudio clínico FIX-HF 5 y 5C, los pacientes que más y mejor responden son aquellos que tienen una IC no avanzada y con FEVI no tan deprimida (35-45%)
- Siendo importante recoger la experiencia en vida real, (está en marcha un registro europeo), para generalizar la recomendación de la terapia sería necesario un ensayo clínico adecuadamente dimensionado y dirigido a explorar un objetivo primario más sólido y aceptado en el ámbito de la IC como es la muerte cardiovascular y reingresos por IC.
- Se necesitan más estudios para evaluar en pacientes con FEVI >45%, así como en el subgrupo de pacientes en FA y en los que no responden a TRC.
- Para realizar una valoración económica, se precisa conocer los efectos sobre variables clínicas de mortalidad, ingresos y capacidad funcional con un seguimiento mayor en el tiempo, y establecer el grupo de pacientes que más se benefician en relación con su clase funcional y FEVI. Eso es necesario también para dimensionar el impacto económico, que dependerá del coste unitario, de la población a la que se indique y de los beneficios obtenidos.

## 10. Bibliografía

1. Abraham WT, Smith SA. Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. Febrero de 2013;10(2):98-110.
2. Impulse Dynamics (USA), Inc. OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator. INSTRUCTIONS FOR USE [Internet]. 2018. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf18/P180036D.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180036D.pdf).
3. Impulse Dynamics (USA), Inc. OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator. INSTRUCTIONS FOR USE [Internet] 2020. Disponible en: <https://impulse-dynamics.com/ous/providers/technical-documents/>
4. Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. Octubre de 2013;10(10):584-98.
5. Lompre AM, Hajjar RJ, Harding SE, Kranias EG, Lohse MJ, Marks AR. Ciclismo con Ca<sup>2+</sup> y nuevos enfoques terapéuticos para la insuficiencia cardíaca. *Circulación* 2010; 121 : 822–830.
6. Currie S, Elliott EB, Smith GL, Loughrey CM. Dos candidatos en el corazón de la disfunción: el receptor de rianodina y la proteína quinasa II de calcio / calmodulina como posibles objetivos para la intervención terapéutica . *Pharmacol Ther* 2011; 131 : 204–220.
7. Hasenfuss G, Pieske B. Ciclismo de calcio en la insuficiencia cardíaca congestiva . *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34 : 951–969.
8. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, Mishra S, Sharov VG, Stanley WC, Mika Y, Rousso B, Burkhoff D, Ben - Haim S, Sabbah HN. La terapia con señales eléctricas de modulación de contractilidad cardíaca mejora la función ventricular izquierda y la remodelación en perros con insuficiencia cardíaca crónica . *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 : 2120–2128
9. Rastogi S, Mishra S, Zaca V, Mika Y, Rousso B, Sabbah HN. Efectos de la terapia crónica con señales eléctricas de modulación de la contractilidad cardíaca en proteínas del citoesqueleto y metaloproteinasas de matriz en perros con insuficiencia cardíaca . *Cardiología* 2008; 110 : 230–237
10. Zhang F, Dang Y, Li Y, Hao Q, Li R, Qi X. La modulación de la contractilidad cardíaca atenúa la fibrosis miocárdica al inhibir la vía de señalización de TGF-beta1 / Smad3 en un modelo de conejo de insuficiencia cardíaca crónica . *Cell Physiol Biochem* 2016; 39 : 294–302
11. Impulse Dynamics. Optimizer Smart System, Sponsor Executive Summary, Circulatory System Devices Panel [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/123080/download>.

12. eCIEMaps v3.3.6 [Internet]. Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. 2019 [citado 24 noviembre 2019]. Disponible en: [https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index\\_10\\_mc.html](https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html).
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 de julio de 2016;37(27):2129-200.
14. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing Therapies for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current State and Future Directions. *JACC Heart Fail*. abril de 2014;2(2):97-112.
15. Classes of Heart Failure [Internet]. American Heart Association. 2019 [citado 24 noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>.
16. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med*. agosto de 2002;347(5):305-13.
17. 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. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid; 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS. :214.
18. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. agosto de 2013;66(8):649-56.
19. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. octubre de 2008;61(10):1041-9.
20. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertoméu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, de Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Esp Cardiol*. junio de 2008;61<sup>(6)</sup>:611-9.
21. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Encuesta de morbilidad hospitalaria (Año 2017). 2019 [citado 24 noviembre 2019]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176778&menu=resultados&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176778&menu=resultados&idp=1254735573175).

22. Oliva J, Jorgensen N, Rodríguez JM. Carga socioeconómica de la insuficiencia cardíaca: revisión de los estudios de coste de la enfermedad. *PharmacoEconomics Span Res Artic.* 1 de abril de 2010;7<sup>(2)</sup>:68-79.
23. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Estadística de defunciones según la causa de muerte (Año 2018). 2018 [citado 24 noviembre 2019]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175).
24. Anguita Sánchez M. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. *Resultados del Registro BADAPIC. Rev Esp Cardiol.* 1 de diciembre de 2004;57<sup>(12)</sup>:1159-69.
25. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortality and Cause of Death in Patients With Heart Failure: Findings at a Specialist Multidisciplinary Heart Failure Unit. *Rev Esp Cardiol.* 1 de marzo de 2010;63(3):303-14.
26. Hermida Ameijeiras A, Pazo Núñez M, de la Fuente Cid R, Lado Lado FL, Hernández Fernández L, Rodríguez López I. Factores epidemiológicos asociados a la hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca. *An Med Interna.* junio de 2008;25(6):256-61.
27. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Riera A, Pujol R. Predictors of in-hospital mortality present at admission among patients hospitalised because of decompensated heart failure. *Cardiology.* 2007;108<sup>(2)</sup>:73-8.
28. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline - Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [Internet]. 2018. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng106](http://www.nice.org.uk/guidance/ng106) [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/resources/chronic-heart-failure-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141541311685>
29. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 6 de enero de 2015;131(1):54-61.
30. Cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019 [citado 24 noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/home.htm> [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/cartera-Servicios.pdf>

31. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance - Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy for arrhythmias and heart failure [Internet]. 2014. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ta314](http://www.nice.org.uk/guidance/ta314) [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta314/resources/implantable-cardioverter-defibrillators-and-cardiac-resynchronisation-therapy-for-arrhythmias-and-heart-failure-pdf-82602426443461>
32. Callejo Velasco D, Espanya, Ministerio de Sanidad y Política Social, Espanya, Ministerio de Ciencia e Innovación, Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (Espanya), et al. Terapia de resincronización cardiaca: evaluación económica = Cardiac resynchronization therapy : economic evaluation. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2010.
33. Yancy, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2017;
34. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Dautbert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. diciembre de 2013;34<sup>(46)</sup>:3547-56.
35. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 15 de noviembre de 2015;101<sup>(22)</sup>:1800-6.
36. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA et al (2013) 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 34:2281–2329
37. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail*. septiembre de 2011;17<sup>(9)</sup>:710-7.
38. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.

39. Company Profile [Internet]. Impulse Dynamics. 2019 [citado 7 noviembre 2019]. Disponible en: <https://impulse-dynamics.com/int/about-us/company-profile/>.
40. Mando R, Goel A, Habash F, Saad M, Ayoub K, Vallurupalli S, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:9769724.
41. Yuval Mika, David Prutchi, Ziv Belsky; Impulse Dynamics NV. Apparatus and method for timing the delivery of non-excitatory ETC signals to a heart. United States Patent US 6263242B1. 2001 Jul 17.
42. Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, Meloni C, Haddad W, Aviv R, et al. Electrical Modulation of Cardiac Contractility: Clinical Aspects in Congestive Heart Failure. *Heart Fail Rev*. 1 de enero de 2001;6(1):55-60.
43. U.S. Food & Drug Administration. OPTIMIZER Smart System Approval Order [Internet]. 2019. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf18/P180036A.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180036A.pdf).
44. U.S. Food & Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) [Internet]. 2019. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf18/P180036B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180036B.pdf).
45. Phi Wieg, MD; Rodrigo Chan, MD; Charles Jost, MD; Benjamin R. Saville, PhD; Helen Parise, ScD; David Prutchi, PhD; Peter E. Carson, MD; Angela Stagg, BS; Rochelle L. Goldsmith, PhD; Daniel Burkhoff, MD, PhD. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System. The FIX-HF-5C2 Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006512. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512
46. El 12 de Octubre implanta con éxito el primer dispositivo que modula la contractilidad cardiaca [Internet]. ConSalud.es. 2019 [citado 24 noviembre 2019]. Disponible en: [https://www.consalud.es/autonomias/c-madrid/el-12-de-octubre-implanta-con-exito-el-primer-dispositivo-que-modula-la-contractilidad-cardiaca\\_60862\\_102.html](https://www.consalud.es/autonomias/c-madrid/el-12-de-octubre-implanta-con-exito-el-primer-dispositivo-que-modula-la-contractilidad-cardiaca_60862_102.html).
47. El CHUS implanta el primer dispositivo modulador de la contractilidad cardiaca [Internet]. ConSalud.es. 2019 [citado 24 noviembre 2019]. Disponible en: [https://www.consalud.es/autonomias/galicia/el-chus-implanta-el-primer-dispositivo-modulador-de-la-contractilidad-cardiaca\\_67111\\_102.html](https://www.consalud.es/autonomias/galicia/el-chus-implanta-el-primer-dispositivo-modulador-de-la-contractilidad-cardiaca_67111_102.html).
48. FDA Clears Next Generation Impulse Dynamics Optimizer for Heart Failure [Internet]. DAIC. 2019 [citado 21 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.dicardiology.com/content/fda-clears-next-generation-impulse-dynamics-optimizer-heart-failure>

49. EuNETHTA. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness [Internet]. 2015 [citado 7 de diciembre de 2017]. Disponible en: [http://www.eu-nethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Process%20of%20information%20retrieval%20for%20systematic%20reviews%20and%20health%20technology%20assessments%20on%20clinical%20effectiveness\\_Guideline\\_Final%20Jul%202015.pdf](http://www.eu-nethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Process%20of%20information%20retrieval%20for%20systematic%20reviews%20and%20health%20technology%20assessments%20on%20clinical%20effectiveness_Guideline_Final%20Jul%202015.pdf) eunetha
50. Higgins J, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
51. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;4898.
52. Shea B, Reeves B, Wells G. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008
53. GRADEpro [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://gradepr.org/>
54. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Andrea K Roalfe AK et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study.. *BMJ* 2019; 364:I223. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.I223>
55. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-1186. doi: 10.1002/ejhf.1531
56. Borggreffe MM, Lawo T, Butter C et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. . *Eur Heart Journal* 2008; 29: 1019
57. Cleland J, Daubert JC, Erdmann E et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. . *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49
58. NICE The OPTIMIZER smart system for managing heart failure. Medtech innovation briefing [MIB186] Published: 27 June 2019
59. De Juan Bagudá J, Fontela A, García-Cosío MD et al. Primera experiencia en España de la modulación de la contractilidad cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.02.019>
60. Anker SD, Borggreffe M, Neuser H et al. Cardiac contractility modulation cardiac improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019 Sep; 21(9): 1103-1113. doi: 10.1002 / ejhf.1374

# 11. Anexos

## Anexo 1

### 3.1.6. Preguntas PICO

Basándose en el estado de desarrollo de la tecnología y sus indicaciones y contraindicaciones actuales, el equipo elaborador del informe determinó la necesidad de responder a tres preguntas de investigación:

<b>Pregunta de Investigación 1</b>	
<b>Descripción</b>	<b>Alcance</b>
Población	Pacientes con IC crónica, FE 25-45%, cualquier clase funcional, ritmo sinusal, no candidatos a TRC, con síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo
Intervención	Modulación de la Contractilidad Cardíaca
Comparación	Tratamiento médico óptimo
Resultados	Resultados de eficacia: <ul style="list-style-type: none"><li>• Mejora de la tolerancia al ejercicio</li><li>• Mejora de la calidad de vida</li><li>• Mejora clínica o de parámetros de función ventricular</li><li>• Hospitalizaciones</li><li>• Supervivencia</li></ul> Resultados de seguridad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Efectos adversos</li><li>• Mortalidad</li></ul>

<b>Pregunta de Investigación 2</b>	
<b>Descripción</b>	<b>Alcance</b>
Población	Pacientes con IC crónica, FE >45%, cualquier clase funcional, ritmo sinusal, con síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo
Intervención	Modulación de la Contractilidad Cardíaca
Comparación	Tratamiento médico óptimo
Resultados	Resultados de eficacia: <ul style="list-style-type: none"><li>• Mejora de la tolerancia al ejercicio</li><li>• Mejora de la calidad de vida</li><li>• Mejora clínica o de parámetros de función ventricular</li><li>• Hospitalizaciones</li><li>• Supervivencia</li></ul> Resultados de seguridad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Efectos adversos</li><li>• Mortalidad</li></ul>

<b>Pregunta de Investigación 3</b>	
<b>Descripción</b>	<b>Alcance</b>
Población	Pacientes con IC crónica, cualquier rango de FE, cualquier clase funcional, con fibrilación auricular como comorbilidad, con síntomas a pesar de tratamiento médico óptimo
Intervención	Modulación de la Contractilidad Cardíaca
Comparación	Tratamiento médico óptimo
Resultados	<p>Resultados de eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora de la tolerancia al ejercicio</li> <li>• Mejora de la calidad de vida</li> <li>• Mejora clínica o de parámetros de función ventricular</li> <li>• Hospitalizaciones</li> <li>• Supervivencia</li> </ul> <p>Resultados de seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Mortalidad</li> </ul>

## Anexo 2: Pregunta 1

### 2.1 Estrategias de búsqueda en bases de datos bibliográficas

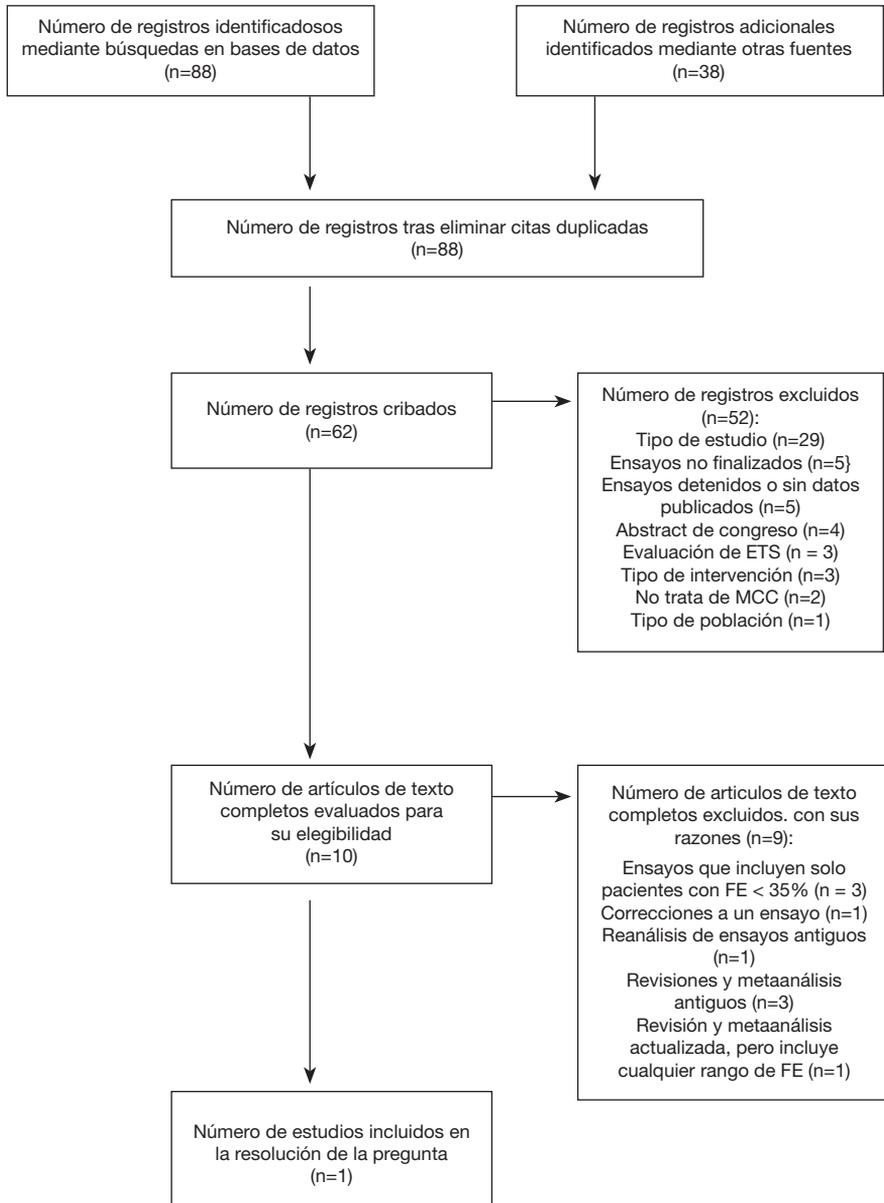
Solo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Base de datos: <b>PubMed</b>		
Búsqueda	Consulta	Resultados
1	(heart failure[MeSH Terms] OR dilated cardiomyopathy[MeSH Terms] OR cardiogenic shock[MeSH Terms] OR ventricular dysfunction[MeSH Terms] OR cardiac output[MeSH Terms] OR ((dilated[TW] OR congestiv*[TW] OR shock*[TW]) AND cardio*[TW]) OR ((heart[TW] OR cardi*[TW] OR myocard*[TW] OR ventricul*[TW] OR ventricle*[TW]) AND (fail*[TW] OR decompensat*[TW] OR dysfunct*[TW] OR insuficien*[TW])) OR LVSD[TW])	516.026
2	("contractility modulation"[TW] OR (optimizer[TW] AND modulation[TW]) OR (optimizer[TW] AND system[TW]) OR (optimizer[TW] AND smart[TW]) OR "optimizer 2"[TW] OR "optimizer-2"[TW] OR "optimizer II"[TW] OR "optimizer-II"[TW] OR "optimizer 3"[TW] OR "optimizer-3"[TW] OR "optimizer III"[TW] OR "optimizer-III"[TW] OR "optimizer 4"[TW] OR "optimizer-4"[TW])	276
3	(clinical trial[Publication Type] OR systematic review[Publication Type] OR meta-analysis[Publication Type])	1.023.439
4	#1 AND #2 AND #3	20

Base de datos: <b>Embase</b>		
Búsqueda	Consulta	Resultados
1	('heart failure'/exp OR 'congestive cardiomyopathy'/exp OR 'cardiogenic shock'/exp OR 'heart ventricle function'/exp OR 'heart output'/exp OR ((dilated OR congestiv* OR shock*) AND cardio*) OR ((heart OR cardi* OR myocard* OR ventricul* OR ventricle*) AND (fail* OR decompensat* OR Dysfunct* OR insuficien*)) OR LVSD)	1.047.604
2	('contractility modulation' OR (optimizer AND modulation) OR (optimizer AND system) OR (optimizer AND smart) OR 'optimizer 2' OR 'optimizer-2' OR 'optimizer II' OR 'optimizer-II' OR 'optimizer 3' OR 'optimizer-3' OR 'optimizer III' OR 'optimizer-III' OR 'optimizer 4' OR 'optimizer-4' OR 'optimizer IV' OR 'optimizer-IV')	616
3	('clinical trial'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)	1.718.223
4	#1 AND #2 AND #3	35

Base de datos: <b>Cochrane Reviews y CENTRAL</b>		
Búsqueda	Consulta	Resultados
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	8.482
2	MeSH descriptor: [Cardiomyopathy, Dilated] explode all trees	514
3	MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees	226
4	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees	2.213
5	MeSH descriptor: [Cardiac Output] explode all trees	4.915
6	((dilated OR congestiv* OR shock*) AND cardio*) OR ((heart OR cardi* OR myocard* OR ventricul* OR ventricle*) AND (fail* OR decompensat* OR dysfunct* OR insuficien*))	63.160
7	"contractility modulation" OR (optimizer AND modulation) OR (optimizer AND system) OR (optimizer AND smart) OR "optimizer 2" OR "optimizer-2" OR "optimizer II" OR "optimizer-II" OR "optimizer 3" OR "optimizer-3" OR "optimizer III" OR "optimizer-III" OR "optimizer 4" OR "optimizer-4" OR "optimizer IV" OR "optimizer-IV"	46
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #7	33

## 2.2. Diagrama de flujo



## 2.2. Estudios identificados:

### 2.2.1. Trabajos utilizados en la resolución de la pregunta

1. Abraham WT, Kuck K-H, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2018; 6 (10): 874–83.

### 2.2.2. Publicaciones

1. A DTJ; N. Congestive heart failure treatment: The pacing approach. *Heart Failure Reviews*. 2001;6(1):15-25.
2. S.A PC; RS; BD; MY; VG; AG; SI; PD; HW; AR; SY; KI; AO; B-H. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*. 2002;90(12):1307-13.
3. V DH; KD; K. Developments in nutraceuticals. *Indian Journal of Pharmacology*. 2003;35(6):363-72.
4. R GAM; W. Controversies in pacing: Indications and programming. *Current Cardiology Reports*. 2005;7(5):336-41.
5. Abraham A WT; Burkhoff, D; Nademane, K; Carson, P; Bourge, R; Ellenbogen, KA; Parides, M; Kadish. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with systolic heart failure: rationale, design, and baseline patient characteristics. *American heart journal*. 2008;156(4):641-648.e1.
6. Butter H C; Rastogi, S; Minden, HH; Meyhofer, J; Burkhoff, D; Sabbah. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1784-9.
7. Nagele C H; Behrens, S; Eisermann. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2008;10(12):1375-80.

8. D CJGF; CAP; CAL; C. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2009: ADMIRE-HF, PRIMA, STICH, REVERSE, IRIS, partial ventricular support, FIX-HF-5, vagal stimulation, REVIVAL-3, pre-RELAX-AHF, ACTIVE-A, HF-ACTION, JUPI-TER, AURORA, and OMEGA. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(6):622-30.
9. W.T SC; A. Biventricular and novel pacing mechanisms in heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2009;6(1):14-8.
10. ChiCTR-ONRC-10001034. Cardiac Contractility Modulation for the Treatment of Heart Failure in Non-responders of Cardiac Resynchronization Therapy. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONRC-10001034> [Internet]. 2010; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01872661/full>
11. W.T KA; NK; VK; KS; NS; RN; OO; WS; WM; CP; EK; BR; PM; CRP; GR; GS; MY; BD; A. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *American Heart Journal*. 2011;161(2):329-337.e2.
12. ChiCTR-TRC-12002577. Cardiac Contractility Modulation for the Treatment of Heart Failure - Impact of Haemodynamic Optimization of Lead Position. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002577> [Internet]. 2012; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01817446/full>
13. Kwong C-M JSW; Sanderson, JE; Yu. Cardiac contractility modulation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PACE - pacing and clinical electrophysiology*. 2012;35(9):1111-8.
14. A.J.S GF; VC; PMF; C. Cardiac contractility modulation effects on exercise capacity and quality of life: Meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(1):S2.
15. Abraham D WT; Lindenfeld, J; Reddy, VY; Hasenfuss, G; Kuck, KH; Boscardin, J; Gibbons, R; Burkhoff. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction and a narrow QRS duration: study rationale and design. *Journal of cardiac failure*. 2015;21(1):16-23.
16. Kloppe B A; Mijic, D; Schiedat, F; Bogossian, H; Muegge, A; Lemke. A randomized comparison of 5 versus 12 hours per day of cardiac contractility modulation treatment for heart failure patients. *Heart rhythm*. 2015;12(5 SUPPL. 1):S424.

17. Kloppe B A; Mijic, D; Schiedat, F; Bogossian, H; Zarse, M; Muegge, A; Lemke. Does higher stimulation dosage in cardiac contractility modulation increase patient outcome? Data from the FIX HF 13 Trial. *European heart journal*. 2015;36:667.
18. M ACAJS; GF; VC; P. Cardiac contractility modulation effects on exercise capacity and quality of life-an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17((Andrew Coats A.J.S.) University of Warwick, Coventry, United Kingdom):200-1.
19. B KA; MD; SF; BH; MA; RB; L. A randomized comparison of 5 versus 12 hours per day of cardiac contractility modulation treatment for heart failure patients: A preliminary report. *Cardiology Journal*. 2016;23(1):114-9.
20. NCT02857309. Cardiac Contractility Modulation (CCM) Therapy in Subjects With Medically Refractory Heart Failure. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02857309> [Internet]. 2016; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01592288/full>
21. J RS; SS; KA; LT; EU; RB; GD; BM; K. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. *Journal of Cardiology*. 2017;69(1):326-32.
22. R ZF-F; QX-Y; LY-X; DY; LH-L; YH-B; L. Cardiac contractility modulation improves cardiac function in a rabbit model of chronic heart failure. *Biomedical Research (India)*. 2017;28(4):1894-9.
23. Wiegand P, Kuck K-H, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail*. Octubre de 2018;6(10):874-83.
24. G ASD; BM; NH; OM-A; RS; GA; RBA; KK-H; NKB; GDD; RB; BD; H. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(9):1103-13.
25. M KJ; NH; H-KK; BC; LT; WD; RS; GD; BD; RB; B. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT). *International Journal of Cardiology*. 2019;277((Kuschyk J.; Roeger S.; Borggreffe M.) University Medical Centre, I. Medical Department, Mannheim, Germany):173-7.

### 2.2.3. Ensayos clínicos identificados

26. Mechanistic Assessment of Changes in Cardiac Function by Cardiac Contractility Modulation by Multi-modality Echocardiographic Imaging [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONRC-10001036>
27. Cardiac Contractility Modulation for the Treatment of Heart Failure in Non-responders of Cardiac Resynchronization Therapy [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONRC-10001034>
28. Cardiac Contractility Modulation for the Treatment of Heart Failure - Impact of Haemodynamic Optimization of Lead Position [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002577>
29. Water Quality and the Microbiome Study - TUMS [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000458134>
30. Cardiac Contractility Modulation (CCM) Therapy in Subjects With Medically Refractory Heart Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02857309>
31. Post Approval Study (PAS) of the OPTIMIZER Smart and CCM Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970343>
32. Acute Effects of a Non Excitatory Cardial Stimulation - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01789112>
33. Evaluation of the Safety and Efficacy of the 2-lead OPTIMIZER® Smart System - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03339310>
34. TENS in Optimizer(R) Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02692690>
35. Continued Access Protocol for the Evaluation of the OPTIMIZER Smart System - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03102437>
36. CCM in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03240237>
37. Effects of CCM-therapy in Patients With Heart Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02895048>

## 2.4. Análisis de la calidad de la evidencia identificada para la resolución de la pregunta 1.

### Riesgo de sesgo con (RoB-2 Tool)

Study ID	Experimental	Comparator	Weight	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Abraham (2018)	MCC + TMO	TMO	1	?	?	-	+	+	-

 Low risk
  Some concerns
  High risk

Study ID	Abraham (2018)	
Domain	Signalling question	Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	Y
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	PY
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NI
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>

Study ID	Abraham (2018)	
Domain	Signalling question	Response
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PN
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>

## 2.5. Tabla de perfil de la evidencia (GRADE)

Pregunta: ¿Debería usarse el sistema Optimizer junto a TMO comparado con solo TMO en el tratamiento de pacientes con IC, FE entre 25-45%, cualquier clase funcional, ritmo sinusal, no candidatos a TRC y con síntomas a pesar de TMO?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	El sistema Optimizer junto a TMO	Solo TMO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hospitalizaciones y mortalidad (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : Número de pacientes que fallecen por causa cardíaca o ingresan por IC)												
1 1	ensayos aleatorios	muy serio a,b	serio c	no es serio	no es serio	ninguno	13/177 (7.3%)	28/194 (14.4%)	RR 0.51 (0.27 a 0.95) d	71 menos por 1.000 (de 105 menos a 7 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Efectos adversos (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : Número de pacientes que padecen algún efecto adverso)												
1 1	ensayos aleatorios	serio a,e	serio c	no es serio	no es serio	ninguno	20/74 (27.0%)	19/86 (22.1%)	RR 1.22 (0.71 a 2.11) f	49 más por 1.000 (de 64 menos a 245 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Calidad de vida (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : Puntuación en el MLWHFQ)												
1 1	ensayos aleatorios	serio a,g	serio c	no es serio	no es serio	ninguno	176	169	-	MD 11 puntos menor (15.64 menor a 6.54 menor) h	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Tolerancia al ejercicio físico (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : VO2 máx en prueba de estrés cardiopulmonar)												
1 1	ensayos aleatorios	serio a,i	serio c	no es serio	no es serio	ninguno	68	74	-	MD 0.84 mL O2/ min/Kg más alto. (0.12 más alto. a 1.55 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Tolerancia al ejercicio físico (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : Distancia en el 6MWT)												
1 1	ensayos aleatorios	serio <sup>aj</sup>	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	173	163	-	MD 22.1 m más alto. (4.32 más alto. a 39.88 más alto.) <sup>k</sup>	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Estado funcional (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : Mejora de 1 o más en la clasificación funcional de la NYHA)												
1 1	ensayos aleatorios	serio <sup>aj</sup>	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	104/173 (60.1%)	59/169 (34.9%)	RR 1.73 (1.36 a 2.19) <sup>m</sup>	255 más por 1.000 (de 126 más a 415 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

## Explicaciones

- a. Ni en el protocolo del ensayo ni en sus resultados encontramos una descripción de la secuencia de aleatorización empleada, ni si esta se ocultó hasta que los participantes fueron asignados a los respectivos grupos. El ensayo combinó los resultados con los de un subgrupo de participantes de un ensayo anterior; aunque las características basales fueron similares al combinar las poblaciones, dentro de los subgrupos se presentaron algunas distribuciones diferentes en dos variables relevantes: el infarto de miocardio previo y la proporción de pacientes en clase NYHA IV. Por último, el ensayo no fue ciego para los participantes y el personal encargado de la intervención.
- b. Los autores del estudio no consideraron este desenlace como prioritario. Mientras que para el resto de desenlaces se implementaron medidas para garantizar el cegamiento de los evaluadores, el comité evaluador que analizó y clasificó las muertes como de causa cardíaca y las hospitalizaciones como debidas a IC no fue cegado y conocía el grupo al que estaban asignados los participantes. Por otra parte, los autores solo ofrecieron datos para la variable combinada.
- c. Solo recuperamos un ensayo que ofreciera datos y análisis para apoyar la intervención en el subgrupo concreto de pacientes que define la pregunta y que se corresponde con la indicación a la que se dirige el fabricante del dispositivo.
- d. Aunque los autores realizaron un análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) libre de muertes por causa cardíaca y hospitalizaciones por IC, no proporcionaron una medida de efecto válida como el hazard ratio (HR), ofreciendo solo el valor del estadístico  $p$  Log-rank = 0,042. Por tanto, calculamos a partir de los datos del material suplementario un riesgo relativo (RR), comparando el número total de pacientes que sufrieron alguno de estos eventos dentro de cada grupo.
- e. Solo se refirieron los efectos adversos de una parte del total de participantes incluidos en el estudio (los del subgrupo FIX-HF-5C).
- f. Los autores indicaron un valor- $p$  = 0,58 para las diferencias entre grupo de intervención y control a los 6 meses. Sin embargo, no proporcionaron un IC, que calculamos con los datos del material suplementario.
- g. Aunque 183 participantes en el grupo control y 173 en el de intervención completaron el seguimiento a los 6 meses, el dato de cambio en el MLWHFQ se ofrece para 169 participantes en el grupo control (-14) y 176 pacientes en el grupo de intervención (+3).
- h. Los autores indicaron un valor- $p$  <0,0001 para las diferencias entre grupo de intervención y control a los 6 meses. Sin embargo, no proporcionaron un IC, que calculamos con los datos del material suplementario.

Aunque las diferencias entre grupos a los 6 meses fueron significativas, el cambio en la calidad de vida a los 6 meses respecto al valor basal no fue estadísticamente significativo para ninguno de los dos grupos.

- i. Para la variable principal de desenlace del estudio (VO2 máx), no se disponía de datos en más de la mitad de los participantes del ensayo. Aunque los autores realizaron análisis de sensibilidad utilizando distintos métodos (imputación de datos faltantes como 0, valor más bajo o ninguna imputación) y refirieron resultados positivos en todos ellos, no se mostraron los detalles de estos análisis ni en el estudio ni en el material suplementario.
- j. Aunque 183 participantes en el grupo control y 173 en el de intervención completaron el seguimiento a los 6 meses, el dato de cambio en el 6MWT se ofrece para 163 participantes en el grupo control (-20) y los 173 pacientes en el grupo de intervención.
- k. Los autores indicaron un valor- $p = 0,012$  para las diferencias entre grupo de intervención y control a los 6 meses. Sin embargo, no proporcionaron un IC, que calculamos con los datos del material suplementario. El cambio en el valor del 6MWT respecto al basal resultó estadísticamente significativo solo en el grupo de intervención (valor- $p = 0,042$ ).
- l. Aunque 183 participantes en el grupo control y 173 en el de intervención completaron el seguimiento a los 6 meses, el dato de cambio en la clase funcional NYHA se ofrece para 169 participantes en el grupo control (-14) y los 173 pacientes en el grupo de intervención.
- m. Los autores indicaron un valor- $p < 0,0001$  para las diferencias entre grupo de intervención y control a los 6 meses, pero no ofrecieron una medida de efecto válida para el total de pacientes analizados. A partir de los datos del material suplementario, calculamos un riesgo relativo (RR), que no fue tan elevado como la medida referida por los autores solo para uno de los subgrupos del ensayo (OR = 5,97).

## Referencias

1. Abraham, William T, Kuck, Karl-Heinz, Goldsmith, Rochelle L, Lindenfeld, JoAnn, Reddy, Vivek Y, Carson, Peter E, Mann, Douglas L, Saville, Benjamin, Parise, Helen, Chan, Rodrigo, Wiegner, Phi, Hastings, Jeffrey L, Kaplan, Andrew J, Edelmann, Frank, Luthje, Lars, Kahwash, Rami, Tomassoni, Gery F, Gutterman, David D, Stagg, Angela, Burkhoff, Daniel, Hasenfuß, Gerd. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart failure*; 2018.

## Anexo 3: pregunta 2

### 3.1. Estrategias de búsqueda en bases de datos bibliográficas

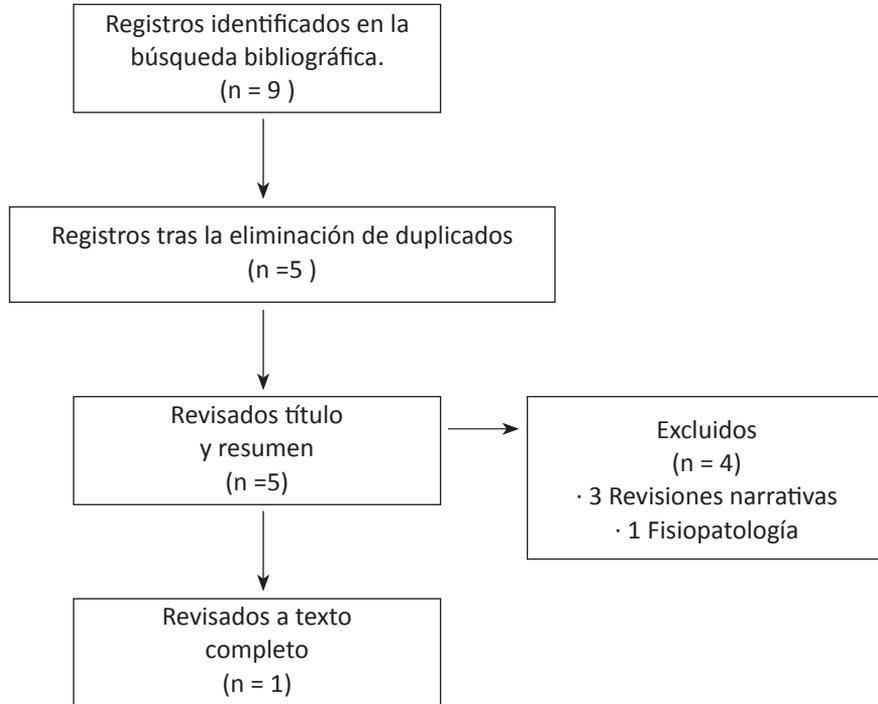
#### Cualquier tipo de estudio

Base de datos: <b>PubMed</b>		
Búsqueda	Consulta	Resultados
1	(heart failure[MeSH Terms] OR dilated cardiomyopathy[MeSH Terms] OR cardiogenic shock[MeSH Terms] OR ventricular dysfunction[MeSH Terms] OR cardiac output[MeSH Terms] OR ((dilated[TW] OR congestiv*[TW] OR shock*[TW]) AND cardio*[TW]) OR ((heart[TW] OR cardi*[TW] OR myocard*[TW] OR ventricul*[TW] OR ventricle*[TW]) AND (fail*[TW] OR decompensat*[TW] OR dysfunct*[TW] OR insuficien*[TW]))) OR LVSD[TW])	516.026
2	(preserved[TW] OR HFpEF[TW] OR midrange[TW] OR HFmrEF[TW])	102.586
3	("contractility modulation"[TW] OR (optimizer[TW] AND modulation[TW]) OR (optimizer[TW] AND system[TW]) OR (optimizer[TW] AND smart[TW]) OR "optimizer 2"[TW] OR "optimizer-2"[TW] OR "optimizer II"[TW] OR "optimizer-II"[TW] OR "optimizer 3"[TW] OR "optimizer-3"[TW] OR "optimizer III"[TW] OR "optimizer-III"[TW] OR "optimizer 4"[TW] OR "optimizer-4"[TW])	276
4	#1 AND #2 AND #3	4

Base de datos: <b>Embase</b>		
Búsqueda	Consulta	Resultados
1	('heart failure'/exp OR 'congestive cardiomyopathy'/exp OR 'cardiogenic shock'/exp OR 'heart ventricle function'/exp OR 'heart output'/exp OR ((dilated OR congestiv* OR shock*) AND cardio*) OR ((heart OR cardi* OR myocard* OR ventricul* OR ventricle*) AND (fail* OR decompensat* OR Dysfunct* OR inusfficien*)) OR LVSD)	1.047.604
2	(preserved OR HFpEF OR midrange OR HFmrEF)	141.339
3	('contractility modulation' OR (optimizer AND modulation) OR (optimizer AND system) OR (optimizer AND smart) OR 'optimizer 2' OR 'optimizer-2' OR 'optimizer II' OR 'optimizer-II' OR 'optimizer 3' OR 'optimizer-3' OR 'optimizer III' OR 'optimizer-III' OR 'optimizer 4' OR 'optimizer-4' OR 'optimizer IV' OR 'optimizer-IV')	616
4	#1 AND #2 AND #3	5

Base de datos: <b>Cochrane Reviews y CENTRAL</b>		
Búsqueda	Consulta	Resultados
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	8.482
2	MeSH descriptor: [Cardiomyopathy, Dilated] explode all trees	514
3	MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees	226
4	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees	2.213
5	MeSH descriptor: [Cardiac Output] explode all trees	4.915
6	((dilated OR congestiv* OR shock*) AND cardio*) OR ((heart OR cardi* OR myocard* OR ventricul* OR ventricle*) AND (fail* OR decompensat* OR dysfunct* OR insuficien*))	63.160
7	(preserved OR HFpEF OR midrange OR HFmrEF)	6.391
8	“contractility modulation” OR (optimizer AND modulation) OR (optimizer AND system) OR (optimizer AND smart) OR “optimizer 2” OR “optimizer-2” OR “optimizer II” OR “optimizer-II” OR “optimizer 3” OR “optimizer-3” OR “optimizer III” OR “optimizer-III” OR “optimizer 4” OR “optimizer-4” OR “optimizer IV” OR “optimizer-IV”	46
9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #7 AND #8	1

## 3.2. Diagrama de flujo



### 3.3. Estudios identificados:

#### 3.3.1. Trabajos utilizados en la resolución de la pregunta

1. Tschöpe C., Van Linthout S., Spillmann F., Klein O., Biewener S., Rempis A., et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HFpEF. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 1061-6.

#### 3.3.2. Publicaciones

1. Abi-Samra F., Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(6):645-60.
2. Tschöpe C., Van Linthout S., Spillmann F., Klein O., Biewener S., Rempis A., et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HFpEF. *Int J Cardiol.* 2016; 203:1061-6.
3. Rempis A, Van Linthout S, Spillmann F, Klein O, Biewener S, Tschöpe C, et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HFpEF. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 1061-6.
4. Tschöpe C., Birner C., Böhm M., Bruder O., Frantz S., Luchner A., et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies: Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the “Heart Failure Working Group” of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol* 2018; 107 (1).
5. Frantz S, Birner C, Böhm M, Bruder O, Tschöpe C, Luchner A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies : Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the «Heart Failure Working Group» of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol.* 2018;107(1): 1-19.
6. Tschöpe C., Kherad B., Klein O., Lipp A., Blaschke F., Gutterman D., et al. Cardiac contractility modulation: mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction and beyond. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(1): 14-22.

7. Blaschke F, Kherad B, Klein O, Lipp A, Tschöpe C, Gutterman D, et al. Cardiac contractility modulation: mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction and beyond. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (1):14-22.
8. Campbell CM, Kahwash R, Abraham WT. Optimizer smart in the treatment of moderate-to-severe chronic heart failure. *Future Cardiol.* 2019;10.2217/fca-2019-0044.

### 3.3.3 Ensayos clínicos identificados

1. CCM in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03240237>

## Anexos 4: pregunta 3

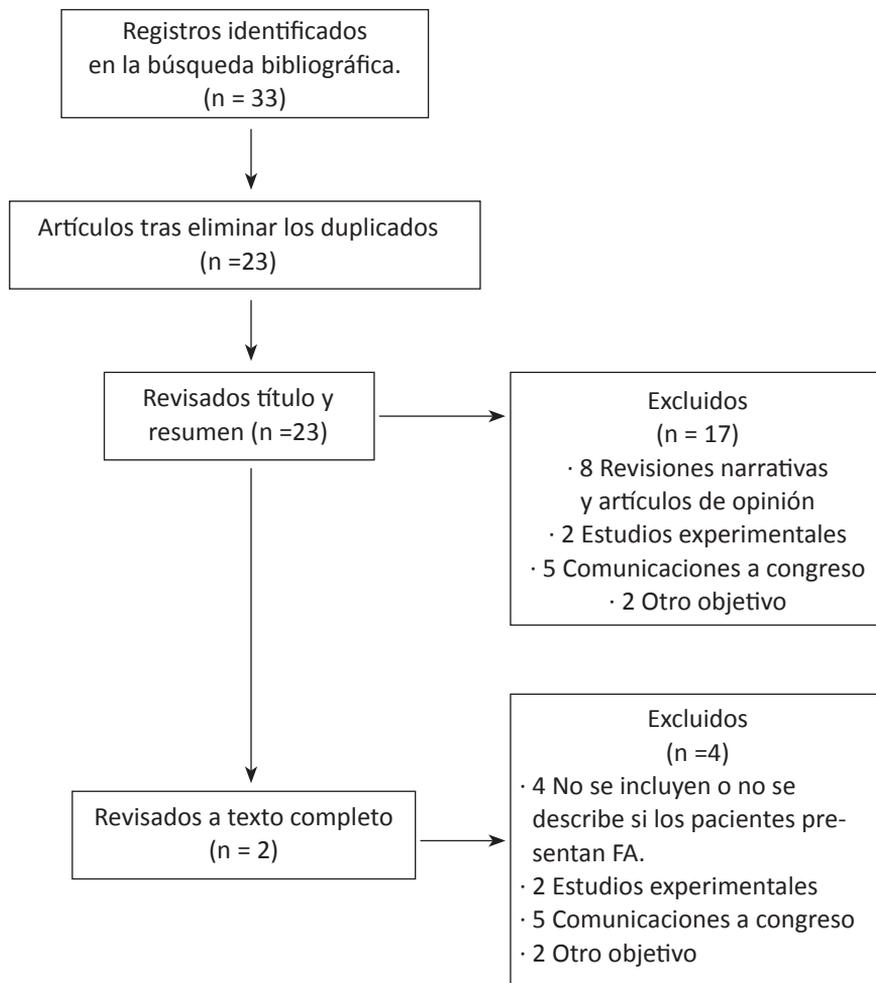
### 4.1. Estrategias de búsqueda en bases de datos bibliográficas. Cualquier tipo de estudio.

Base de datos: <b>PubMed</b>		
Búsqueda	Consulta	Resultados
1	(heart failure[MeSH Terms] OR dilated cardiomyopathy[MeSH Terms] OR cardiogenic shock[MeSH Terms] OR ventricular dysfunction[MeSH Terms] OR cardiac output[MeSH Terms] OR ((dilated[TW] OR congestiv*[TW] OR shock*[TW]) AND cardio*[TW]) OR ((heart[TW] OR cardi*[TW] OR myocard*[TW] OR ventricul*[TW] OR ventricle*[TW]) AND (fail*[TW] OR decompensat*[TW] OR dysfunct*[TW] OR insuficien*[TW])) OR LVSD[TW])	516.026
2	(atrial fibrillation[MeSH Terms] OR fibril*[TW] OR atrial flutter[MeSH Terms] OR flut*[TW])	184.738
3	("contractility modulation"[TW] OR (optimizer[TW] AND modulation[TW]) OR (optimizer[TW] AND system[TW]) OR (optimizer[TW] AND smart[TW]) OR "optimizer 2"[TW] OR "optimizer-2"[TW] OR "optimizer II"[TW] OR "optimizer-II"[TW] OR "optimizer 3"[TW] OR "optimizer-3"[TW] OR "optimizer III"[TW] OR "optimizer-III"[TW] OR "optimizer 4"[TW] OR "optimizer-4"[TW])	276
4	#1 AND #2 AND #3	8

Base de datos: <b>Embase</b>		
Búsqueda	Consulta	Resultados
1	('heart failure'/exp OR 'congestive cardiomyopathy'/exp OR 'cardiogenic shock'/exp OR 'heart ventricle function'/exp OR 'heart output'/exp OR ((dilated OR congestiv* OR shock*) AND cardio*) OR ((heart OR cardi* OR myocard* OR ventricular OR ventricle*) AND (fail* OR decompensat* OR Dysfunct* OR inusfficien*)) OR LVSD)	1.047.604
2	('atrial fibrillation'/exp OR fibril* OR 'heart atrium flutter'/exp OR flut*)	338.268
3	('contractility modulation' OR (optimizer AND modulation) OR (optimizer AND system) OR (optimizer AND smart) OR 'optimizer 2' OR 'optimizer-2' OR 'optimizer II' OR 'optimizer-II' OR 'optimizer 3' OR 'optimizer-3' OR 'optimizer III' OR 'optimizer-III' OR 'optimizer 4' OR 'optimizer-4' OR 'optimizer IV' OR 'optimizer-IV')	616
4	#1 AND #2 AND #3	24

Base de datos: <b>Cochrane Reviews y CENTRAL</b>		
Búsqueda	Consulta	Resultados
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	8.482
2	MeSH descriptor: [Cardiomyopathy, Dilated] explode all trees	514
3	MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees	226
4	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees	2.213
5	MeSH descriptor: [Cardiac Output] explode all trees	4.915
6	((dilated OR congestiv* OR shock*) AND cardio*) OR ((heart OR cardi* OR myocard* OR ventricul* OR ventricle*) AND (fail* OR decompensat* OR dysfunct* OR insuficien*))	63.160
7	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	4.146
8	MeSH descriptor: [Atrial Flutter] explode all trees	344
9	fibril* OR flut*	21.206
10	“contractility modulation” OR (optimizer AND modulation) OR (optimizer AND system) OR (optimizer AND smart) OR “optimizer 2” OR “optimizer-2” OR “optimizer II” OR “optimizer-II” OR “optimizer 3” OR “optimizer-3” OR “optimizer III” OR “optimizer-III” OR “optimizer 4” OR “optimizer-4” OR “optimizer IV” OR “optimizer-IV”	46
11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND (#7 OR #8 OR #9) AND #10	1

## 4.2. Diagrama de flujo



### 4.3. Estudios identificados:

#### 4.3.1. Trabajos utilizados en la resolución de la pregunta

1. Röger J Susanne; Schneider, Raphaela; Rudic, Boris; Liebe, Volker; Stach, Ksenija; Schimpf, Rainer; Borggreffe, Martin; Kuschyk. Cardiac contractility modulation: first experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014; 16 (8): 1205-9.
2. Tint D., Florea R., Micu S. New generation cardiac contractility modulation device filling the gap in heart failure treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8 (5).

#### 4.3.2. Publicaciones

1. Gillis R Anne M; Willems. Controversies in pacing: indications and programming. *Current cardiology reports*. 2005; 7 (5): 336-41.
2. H. Nägele, S. Behrens, and C. Eisermann. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008; 10 (12):1375-80.
3. D CJGF; CAP; CAL; C. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2009: ADMIRE-HF, PRIMA, STICH, REVERSE, IRIS, partial ventricular support, FIX-HF-5, vagal stimulation, REVIVAL-3, pre-RELAX-AHF, ACTIVE-A, HF-ACTION, JUPITER, AURORA, and OMEGA. *European Journal of Heart Failure*. 2009; 11 (6): 622-30.
4. S VKJ; NK; OO; WS; N. FIX HF-5 trial: Multicenter experience with implantation of a novel heart failure device. *Heart Rhythm*. 2009; 6 (5): S30-1.
5. D ZH; CC; H. Effects of electric stimulations applied during absolute refractory period on cardiac function of rabbits with heart failure. *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science*. 2010; 30 (2): 155-8.
6. G.A WJ; BKE; N. Cardiac contractility modulation decreases the ventricular fibrillation threshold in the isolated rabbit heart through a beta1-adrenoceptor-dependent mechanism. *Europace*. 2011; 13:iv2.

7. TÄnnis K-H T; Kuck. Treating congestive heart failure with cardiac contractility modulation (CCM): possibilities and study overview. *Herz*. 2011; 36 (7): 600-7.
8. G.A WJ; BKE; N. Cardiac contractility modulation increases ventricular fibrillation susceptibility. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (5): S404.
9. W CI; S. Modern Device Technologies. *Heart Lung and Circulation*. 2012; 21 (6-7): 320-7.
10. J RS; PR; RB; LV; SF; SR; BM; K. Cardiac contractility modulation: First experience in patients with advanced systolic heart failure and permanent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2013; 34: 593.
11. G.A WJ; BKE; CJH; N. Cardiac contractility modulation increases action potential duration dispersion and decreases ventricular fibrillation threshold via 1-adrenoceptor activation in the crystalloid perfused normal rabbit heart. *International Journal of Cardiology*. 2014; 172 (1): 144-54.
12. H-F LC-P; SC-W; T. Future of implantable devices for cardiac rhythm management. *Circulation*. 2014; 129 (7): 811-22.
13. Röger J Susanne; Schneider, Raphaela; Rudic, Boris; Liebe, Volker; Stach, Ksenija; Schimpf, Rainer; Borggreffe, Martin; Kuschyk. Cardiac contractility modulation: first experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014; 16 (8): 1205-9.
14. J RS; BM; K. Heart failure with reduced ejection fraction and a narrow QRS complex: Combination of a subcutaneous defibrillator with cardiac contractility modulation. *Journal of Atrial Fibrillation [Internet]*. 2015; 8 (3).
15. D A-SF; G. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2016; 21 (6): 645-60.
16. J ATT; WA; P. Inappropriate shocks due to chattering of the leads from an investigational device for cardiac contractility modulation and a defibrillation lead. *Cardiology (Switzerland)*. 2016; 134: 333.
17. B LX; YHJ; PHQ; QS; SS; Y. The safety and efficacy of cardiac contractility modulation in heart failure: A meta-analysis of clinical trials. *Herz*. 2017; 42 (8): 766-75.

18. K.-H MD; RA; SP; S-SS; BD; RB; GD; SJ; HG; K. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clinical Research in Cardiology*. 2017; 106 (11): 893-904.
19. F KA; BL; AA; EA; SD; PP; MA; S. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMARTsystem: Is it reasonable to avoid an atrial lead? *Europace*. 2018; 20: i48.
20. P KK; KM; WJK; P. Combined therapy with cardiac contractility modulation and subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: The first experience in Poland. *Kardiologia Polska*. 2018; 76 (12):1740.
21. U TC; BC; BM; BO; FS; LA; ML; SS; KB; L. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies: Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the Heart Failure Working Group of the German Society of Cardiology (DKG). *Clinical Research in Cardiology [Internet]*. 2018; 107 (1).
22. R.S UTM; TSN; PTA; ZIV; SOV; A. Possibilities and perspectives of using cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Kardiologia*. 2019; 59 (2): 4-14.
23. S TD; FR; M. New generation cardiac contractility modulation device filling the gap in heart failure treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8 (5).
24. Tint D., Florea R., Micu S. New generation cardiac contractility modulation device filling the gap in heart failure treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8 (5).

#### 4.3.3. Ensayos clínicos identificados

Ninguno

#### 4.4 Análisis de la calidad de la evidencia identificada.

No procede, se consideraron ambos estudios experimentales y sin grupo control.



Dirección General  
del Proceso Integrado de Salud  
CONSEJERÍA DE SANIDAD

[www.comunidad.madrid](http://www.comunidad.madrid)