

# Eficacia y seguridad de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en pacientes con Insuficiencia Cardiaca

Efficacy and Safety of Cardiac  
Resynchronization Therapy (CRT)  
in Patients with Heart Failure

**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



Comunidad  
de Madrid

Dirección General  
del Proceso Integrado de Salud  
CONSEJERÍA DE SANIDAD

# Eficacia y seguridad de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en pacientes con Insuficiencia Cardiaca

Efficacy and Safety of Cardiac  
Resynchronization Therapy (CRT)  
in Patients with Heart Failure

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Terapia de resincronización cardiaca (TRC) en pacientes con 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 Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

NIPO: 133-21-087-2

PALABRAS CLAVE: Resincronizacion cardiaca. Insuficiencia cardiaca. DAI. Desfibrilador automático implantable.

Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado.

Autoría: Jurado López, A; Rodríguez Salvanés F; Novella Arribas B, Bover Freire R, Franco Franco E

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).

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).

Para citar este informe Jurado López A; Rodríguez Salvanés; F Novella Arribas B. Eficacia y seguridad de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en pacientes con 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 de 2022

Edita: Ministerio de Sanidad.

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

D.G. del Proceso Integrado de Salud.

Contacto: uets\_madrid@salud.madrid.org

NIPO: 133-21-087-2



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

# Eficacia y seguridad de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en pacientes con Insuficiencia Cardiaca

Efficacy and Safety of Cardiac  
Resynchronization Therapy (CRT)  
in Patients with Heart Failure



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

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

La Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid y los autores agradecen a Olga Reíllo Sánchez su aportación en la documentación utilizada en el mismo.

## Lista de abreviaturas (En orden alfabético)

AHA: American Heart Association  
ALE: Agencia Laín Entralgo  
BRI: Bloqueo de Rama Izquierda  
DAI: Desfibrilador Automático Implantable  
EC: Ensayos Clínicos  
ECA: Ensayos Clínicos Aleatorios  
ESC: European Society of Cardiology  
FA: Fibrilación auricular  
FE o FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
GPC: Guía de Práctica Clínica  
HYHA: New York Heart Association  
NHS: National Health Service  
IC: Insuficiencia cardiaca  
MA: Meta-análisis  
RS: Revisión Sistemática  
TMO: Tratamiento médico optimizado  
TRC: Terapia de resincronización cardiaca  
TRC-P: Terapia de resincronización cardiaca sin desfibrilador  
TRC-D: Terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador  
DAP: Umbral disponible a pagar  
VI: Ventrículo izquierdo  
UETS: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitaria

# Índice

<b>Resumen</b> .....	11
<b>Summary</b> .....	17
<b>Participantes</b> .....	21
<b>Justificación</b> .....	23
<b>1. Introducción</b> .....	25
1.1. Definición de respuesta positiva a TRC .....	27
1.2. Variables clínicas y técnicas que influyen en la respuesta .....	27
1.3. Resultados clínicos de la TRC .....	30
1.3.1. Remodelado inverso del Ventrículo Izquierdo....	30
1.3.2. Mejoría clase funcional, capacidad de esfuerzo y calidad de vida .....	30
1.3.3. Mortalidad. ....	31
1.3.4. Hospitalización .....	31
1.4. TRC con desfibrilador (DAI)....	31
1.5. Utilización de recursos sanitarios .....	33
1.6. TRC en grupos de pacientes distintos de la indicación clásica.....	34
1.6.1. TRC en pacientes con Fibrilación Auricular (FA).....	34
<b>2. Alcance y objetivos</b> .....	37
2.1. Población diana.....	37
2.2. Nivel asistencial. ....	37
2.3. Objetivos .....	37
<b>3. Metodología</b> .....	39
3.1. Búsquedas bibliográficas y elaboración de informe con evidencia de calidad disponible.....	39
3.2. Proceso de selección de estudios .....	40
3.3. Evaluación de sesgos, aplicabilidad y calidad .....	40
3.4. Extracción de datos.....	40



3.5. Síntesis de la evidencia.....	40
3.6. Preguntas clínicas (PICO) .....	41
<b>4. Resultados</b> .....	<b>43</b>
4.1. La efectividad y seguridad de TRC pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI <35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS < 130 ms .....	43
4.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios .....	45
4.1.2. Principales resultados de efectividad y seguridad .....	46
4.1.3. Seguridad.....	46
4.1.4. Resumen de la evidencia.....	11
4.2. La efectividad de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI <35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS inferior a 150 ms (entre 130 y 149 ms).....	46
4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios .....	46
• Guías.....	47
• Revisiones sistemáticas .....	47
• Ensayos clínicos .....	48
4.2.2. Principales resultados de efectividad .....	49
4.2.3. Resumen de la evidencia.....	50
4.3. La efectividad de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca, FEVI ≤ 35 %, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS ≥ 150 ms.....	51
4.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios ....	51
4.3.2. Principales resultados de efectividad .....	53
4.3.3. Resumen de la evidencia.....	54
4.4. Efectividad de la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca, FEVI ≤35, clase funcional NYHA I-II, ritmo sinusal y QRS por encima de 130 ms .....	55
4.4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios .....	55
• Guías.....	55
• Revisiones sistemáticas .....	56
• Ensayos clínicos .....	57

4.4.2. Principales resultados de efectividad .....	60
4.4.3. Resumen de la evidencia.....	62
4.5. Efectividad la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca, FEVI < 35%, clase funcional III-IV, QRS > 130 ms. y fibrilación auricular .....	63
4.5.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios ....	63
4.5.2. Principales resultados de efectividad .....	64
4.5.3. Resumen de la evidencia.....	65
4.6. Resultados de seguridad de la TRC.....	66
4.7. Perspectiva de Pacientes con IC y TRC.....	69
4.8. Perspectiva de Coste efectividad de la TRC en pacientes con IC. ....	72
<b>5. Discusión .....</b>	<b>79</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>89</b>
<b>7. Preguntas de investigación .....</b>	<b>91</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>93</b>
<b>9. Anexos.....</b>	<b>105</b>
Anexo 0.- preguntas PICO Anexo 1.- De la pregunta 1 .....	105
Anexo 1.- De la pregunta 1 .....	107
Anexo 2.- De la pregunta 2.....	112
Anexo 3.- De la pregunta 3.....	138
Anexo 4.- De la pregunta 4.....	157
Anexo 5.- De la pregunta 5.....	166
Anexo 6.- De resultados de seguridad.....	172
Anexo 7.- Perspectiva de pacientes con IC y TRC.....	178
Anexo 8.- Costes y efectividad .....	180

# Resumen

**Introducción:** La Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Madrid (Agencia Lain Entralgo en 2007) realizó un informe sobre terapia de resincronización cardiaca. El presente informe es una actualización de aquél, lo que requiere en primer lugar analizar la efectividad de la TRC, ampliando a todos los grupos de clase funcional de la NYHA, en segundo lugar, analizarla en distintos grupos de pacientes según la anchura del QRS, dado que este parámetro se relaciona con distintos grados de respuesta, y en tercer lugar, analizar la efectividad de la TRC en pacientes en fibrilación auricular (FA). En el mencionado informe de 2007, solo se analizó la efectividad en clase funcional III, con QRS > 120 ms, y se excluían pacientes con FA.

Por otra parte, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica de 2016 incluyen las indicaciones de desfibrilador automático implantable (DAI) en prevención secundaria y primaria de muerte súbita. En algunos casos se considera un dispositivo de resincronización con función desfibrilador (TRC-D). Sin embargo, los posibles cambios en las actuales indicaciones tanto de TRC como de DAI, hacen compleja la evaluación de una tecnología doble ya que las indicaciones de una y otra (TRC y DAI) pueden no coincidir en algunos subgrupos.

**Objetivos:** Evaluar la seguridad y efectividad de la TRC en pacientes con IC sintomática en los grupos mencionados (todas las clases funcionales, distintas anchuras del complejo QRS, y FA) comparando la intervención con el tratamiento óptimo habitual (incluyendo en éste el DAI en los casos en que este estuviera indicado). El fin último es facilitar la toma de decisiones sobre las recomendaciones e indicaciones de esta tecnología en el SNS.

**Métodos:** Definición del alcance y de las preguntas. El grupo de autores, por consenso, delimitó el alcance del informe y de las preguntas a abordar considerando: la información disponible, consolidada en las Guías de práctica clínica más usuales y la experiencia clínica de los autores y del grupo de asesores clínicos. Revisión sistemática de efectividad, seguridad y coste-efectividad y síntesis de la información. Para la elaboración de este informe se realizaron sucesivas búsquedas sistemáticas de la literatura con el objetivo de identificar el mayor número de estudios relevantes sobre la efectividad de la intervención evaluada en los distintos supuestos abordados en cada una de las preguntas. Las búsquedas sobre seguridad y coste efectividad se hicieron sobre el uso del dispositivo sin distinguir situaciones específicas. En las búsquedas se priorizaron las revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se consultaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane. En todas las búsquedas,

dos revisores hicieron la selección de las referencias relevantes y pertinentes de forma independiente, las dudas o discrepancias fueron resueltas por consenso. Esta información fue organizada con la ayuda del software de gestión bibliográfica Zotero o con hojas electrónicas en formato Excel. Para la síntesis de la evidencia y valoración del grado de certeza de la misma se utilizó la metodología GRADE y el servicio GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [gradepro.org](http://gradepro.org).

## **Resultados:**

**Pregunta 1:** Con un grado de certeza moderado, la evidencia aportada no permite concluir que exista efecto beneficioso de la TRC en los pacientes con QRS < 130ms. Es más, el único resultado concluyente, de calidad moderada, indica un exceso de mortalidad global en el grupo de resincronización, por lo que se concluye que no es recomendable la implantación de TRC en pacientes con IC, FE menor al 35% y con QRS menor a 130 ms.

**Pregunta 2:** No existe evidencia directa, ni estimación del efecto absoluto que conteste a la efectividad de la TRC en pacientes con QRS entre 130-149 ms. La estimación del efecto relativo es inferida de un modelo de meta-regresión. La evidencia indirecta generada sugiere que a partir de cierto umbral, los pacientes con duraciones QRS más largas obtienen un mayor beneficio de la TRC y apuntan a un beneficio definido a partir de un QRS de 140 ms.

**Pregunta 3:** La evidencia recogida en las GPC de calidad aceptable, coincide en hacer recomendación fuerte a favor de la implantación de TRC en las pacientes con IC con FE reducida que presenten síntomas –especialmente en grados II y III de la NYHA y grado IV en pacientes ambulatorios- cuyo QRS sea mayor o igual a 150 ms y presenten también BRI. En los pacientes con las mismas características clínicas que no presenten BRI, en términos generales, solo sugieren su uso.

**Pregunta 4:** El análisis de la posible efectividad de la TRC en pacientes en clase funcional I-II de la NYHA, muestra que la TRC reduce significativamente la incidencia de la variable combinada mortalidad por todas las causas o cualquier evento relacionado con la insuficiencia cardíaca aguda frente al comparador, pero esta reducción se ve impulsada por una reducción en los eventos de IC, más que por la mortalidad, aunque esta también disminuye; en el grupo de pacientes exclusivamente de clase I, no parece disminuir la mortalidad ni los eventos de IC, si bien este resultado hay que valorarlo teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes de esta clase funcional incluidos en los estudios.

**Pregunta 5:** De la extraída se puede concluir que la TRC, no se muestra efectiva cuando el paciente presenta FA. Respecto a la posibilidad de plantear la indicación de ablación del nodo auriculoventricular, o freno farmacológico de la frecuencia cardíaca, para aumentar la efectividad de la TRC en estos pacientes, hay que señalar que ya la guía europea del 2016 plantea esta solución, aunque reconoce un déficit de conocimiento sobre estas indicaciones.

**Seguridad:** La técnica parece bastante segura, con éxito en más del 95% de los pacientes en la implantación, mientras que las complicaciones graves que conllevan mortalidad, acontecen en menos del 5 por mil de las ocasiones. Existe una incidencia global del 10% de arritmias ventriculares, que es superior en el grupo de pacientes no respondedores a la TRC, mientras que en el grupo de los que responden la incidencia es menor.

**Perspectiva de pacientes:** El análisis efectuado pone de manifiesto que el proceso de adaptación de los pacientes a la TRC tiene lugar en un contexto en el que coexisten barreras y facilitadores, y da como resultado un amplio espectro de resultados, desde la frustración al empoderamiento. **Perspectiva de costes:** Para un valor de corte de 30.000 libras por AVAC, se aprecia que para pacientes con BRI el TMO es la mejor opción si los pacientes presentan una duración del QRS menor de 120 ms, independientemente de la clase funcional. TRC-D es la mejor opción para pacientes con QRS superior a 150 ms, en clase funcional I y II de la NHYA, mientras que la TRD-P es la mejor opción en pacientes con clase funcional III y IV. En pacientes sin BRI el TMO es equivalente en términos de coste-efectividad a DAI en clase funcional I y II, sin que haya espacio para la TRC excepto en su combinación con DAI para pacientes con QRS superior a 150 ms. Sin embargo, si consideramos que el punto de corte de coste efectividad está en 20.000 libras, para pacientes sin BRI, se consideraría el TMO la mejor opción en los pacientes con QRS inferior a 120 ms en cualquier clase funcional. También, en pacientes con clase funcional I y II y QRS  $>$  o igual a 150 ms, y clase funcional III y IV y QRS entre 120 y 150 ms, sin embargo, en clases funcionales III y IV el DAI sin TRC sería la mejor opción. TRC con DAI no sería coste-efectivo y sin DAI quedaría recomendado en pacientes con clase funcional III y IV y QRS  $>$  o igual a 150ms. Para pacientes con QRS amplio, por encima de 120 ms, sin BRI, el TMO sería el mejor posicionado para pacientes en clase funcional I y II con QRS  $<$  150 ms y TRC con DAI si presentan un QRS  $>$  superior a 150 ms. Para el resto de los pacientes, clase funcional III y IV con cualquier amplitud de QRS  $>$ 150 ms, se recomendaría TRC sin DAI.

## **Conclusiones:**

- Hay suficiente evidencia de calidad aceptable para hacer una recomendación fuerte a favor del uso de TRC en pacientes con IC, que están sintomáticos a pesar de TMO, con FE reducida, con QRS mayor o igual a 150 ms, que presenten BRI, y están en ritmo sinusal. En ausencia de BRI, la fuerza de la recomendación es menor. Las mejoras en la supervivencia y en la sintomatología son los desenlaces clave para hacer estas recomendaciones.
- No hay evidencia directa para establecer la existencia de un efecto beneficioso de la TRC a los mismos pacientes si el QRS es menor de 150 ms. (entre 130-149). La estimación del efecto relativo, inferida de un modelo de meta-regresión, sugiere que a partir de cierto umbral los pacientes con duraciones QRS más largas obtienen un mayor beneficio de la TRC y apuntan a un beneficio definido a partir de un QRS de 140 ms.
- No es recomendable la implantación de TRC en pacientes con IC con FE menor al 35% y con QRS menor a 130 ms.
- En pacientes menos sintomáticos (en clase funcional I-II de la NYHA) existe beneficio de la TRC en la variable combinada de mortalidad y eventos de insuficiencia cardíaca, sobre todo impulsada por una reducción en los eventos. No hay evidencia suficiente de que TRC reduzca significativamente la mortalidad ni los eventos de IC en pacientes en clase I de la NYHA.
- En pacientes con FA la TRC no se muestra efectiva. Una posible explicación podría ser la dificultad para conseguir un adecuado índice de capturas sincronizadas, se han ensayado algunas técnicas como la ablación del nodo A-V o el control farmacológico de la frecuencia cardíaca para mejorar la efectividad, aunque estas combinaciones no han sido objeto de análisis en este informe.
- La técnica parece bastante segura.
- El proceso de aceptación y adaptación al dispositivo, por parte de los pacientes, da como resultado un amplio espectro, desde la frustración al empoderamiento. Las decisiones sobre la indicación de la TRC deben tomarse siguiendo criterios clínicos y éticos, y teniendo en cuenta también características de los pacientes y sus preferencias, basadas en una información adecuada y precisa por parte de los profesionales, que deben explicar las expectativas de cada uno de los dispositivos de TRC y los de TRC-D, en cada situación clínica.

- Desde un punto de vista de coste-efectividad, para un punto de corte de 30000 libras por AVAC y en presencia de BRI, el TMO es la mejor opción si los pacientes presentan una duración del QRS menor de 120 ms, independientemente de la clase funcional; TRC-D es la mejor opción para pacientes con QRS superior a 150 ms, en clase funcional I y II, mientras que la TRC-P es la mejor opción en pacientes con clase funcional III y IV. En pacientes sin BRI el TMO es equivalente en términos de coste efectividad a DAI en clase funcional I y II, sin que haya espacio para la TRC excepto en su combinación con DAI para pacientes con QRS superior a 150 ms.

# Summary

**Introduction:** The Madrid's Health Technology Assessment Unit in 2007, carried out a report on cardiac resynchronization therapy (CRT). This report is an update of that one, which requires to analyze the effectiveness of CRT analyzing all NYHA functional groups, different QRS widening and patients with atrial fibrillation (AF), since in the aforementioned 2007 report, only functional class III, with QRS > 120 ms. effectiveness was analyzed, and patients with AF were excluded.

On the other hand, the 2016 European heart failure cardiology guide, establishes implantable cardioverter defibrillator (ICD) indications, both in secondary and primary sudden death prevention. A resynchronization device with a defibrillator function (CRT-D) is sometimes considered. However, possible changes in the current indications for both, CRT and ICD, could make difficult the dual technology evaluation, since the indications of one and the other (CRT and DAI) may not coincide in some subgroups.

**Aims:** To evaluate CRT safety and effectiveness in patients with heart failure in the aforementioned groups (all functional classes, lengthening different from QRS and AF) comparing the intervention with the usual optimal treatment (including ICD, in cases where this was indicated). The most important aim is to allow decisions about the recommendations and indications of these technologies to be made in the Spanish National System context.

**Métodos:** Definition of the scope and questions to ask: the scope of the report and questions to consider were defined by authors consensus. The available and consolidated information in the most common Clinical Practice Guidelines was taken into account, as well as the clinical experience of the authors and clinical advisors.. Systematic review and synthesis of effectiveness, safety and cost-effectiveness of information:. For this report preparation, successive systematic literature searches were carried out, in order to identify the largest number of relevant studies on intervention effectiveness evaluated in the different assumptions addressed in each of the questions.. The safety and cost effectiveness searches were made on the use of the device without distinguishing specific situations. Systematic reviews and meta-analyzes were prioritized in the searches. The MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases were consulted. Two reviewers, independently, selected the relevant references, in all searches. Doubts or discrepancies were resolved by consensus or with a third researcher participation. This information was organized with the Zotero bibliographic management software or with Excel electronic sheets. The



GRADE methodology and the GRADEpro GDT service were used to synthesize the evidence and assess its certainty degree. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [gradepr.org](http://gradepr.org).

### **Results:**

**Question 1:** With a moderate degree certainty, the evidence provided does not allow us to conclude that there is a beneficial effect of CRT in patients with QRS <130ms. Furthermore, the only conclusive result, of moderate quality, indicates an overall mortality excess in resynchronization group, so we can conclude that CRT implantation is not recommended in HF patients, with EF less than 35% and with QRS less than 130 ms. **Question 2:** Does not exist direct evidence, nor an estimate of the absolute effect that responds to the effectiveness of CRT in patients with QRS between 130-149 ms. The estimate of the relative effect is inferred from a meta-regression model. The indirect evidence generated suggests that after a certain threshold, longer QRS durations patients has greater benefit from CRT and point to a defined benefit from 140 ms QRS. **Question 3:** The evidence collected in acceptable quality CPGs, coincides in making a strong favor recommendation of CRT implantation in HF with reduced EF patients, who present symptoms -especially in II and III NYHA grades - whose QRS is greater than or equal to 150 ms and also present LBB. In general terms, in patients in the same clinical characteristics that do not present LBB, they only suggest its use. **Question 4:** In patients in I-II NYHA functional class, CRT reduces the combined variable of all-cause mortality or acute heart failure any event versus the comparator, but, this reduction is driven by a reduction in HF events, more than mortality; Although it does not seem to decrease mortality or HF events exclusively in the class I patients group, However, this result must be evaluated taking into account the small number this functional class patients of, included in the studies.. **Question 5:** From the evidence extracted, it can be concluded that CRT is not effective in patients with AF. As for proposing the indication of the ablation of the atrioventricular node possibility, or pharmacological heart rate slowdown, to increase the CRT effectiveness in these patients, it should be borne in mind that the 2016 European guide already proposes this solution, although he recognizes a knowledge deficit about these indications. **Safety:** It seems quite safe, with more than 95% of implantation success, while serious complications that mortality lead occur less times than 5 per thousand. There is a 10% overall ventricular arrhythmias incidence, which is higher in non- responders CRT group, while in responders group the incidence is lower.. **Patient perspective:** The analysis carried out shows that the CRT adaptation process takes place in a barriers and facilitators coexist context, and results in a wide spectrum results, from frustration to empowerment.. **Perspective de costes:** OPT is the best option for LBB patients and QRS duration less than 120 ms, for a

cut-off value of £ 30,000 per AVAC, regardless of functional class. RCT-D is the best option for patients with QRS greater than 150 ms, in I and II NYHA functional class, while RCT- P is the best one for III and IV functional class patients Without LBB, OPT competes with ICD in I and II functional class patients, with no room for CRT except its ICD combination for QRS greater than 150 ms patients with. However, if we consider the cost-effectiveness cut-off point £20,000 pounds, for LBBB , the OPT would be considered the best one in QRS less than 120 ms patients in any functional class. Also, in class I and II NYHA and QRS> or equal to 150 ms, and class III and IV NYHA and QRS between 120 and 150 ms, NYHA I and III, ICD would be the best option. CRT with ICD would not be at all effective, and without ICD it would be recommended in patients with functional class III and IV and QRS> or equal to 150ms. For patients with wide QRS, above 120 ms, without BRI, the optimal treatment would be the best positioned for patients in functional class I and II with QRS <150 ms and CRT with ICD if they have a QRS> or greater than 150 ms. For the rest of the patients, functional class III and IV with any QRS amplitude above 150 ms, CRT without ICD would be recommended

### **Key Points:**

- There is acceptable quality enough evidence to elaborate a strong recommendation in favor of CRT use in heart failure patients , who are symptomatic despite OPT, with reduced EF, and QRS greater than or equal to 150 ms, who also have LBB and sinus rhythm. In the absence of LBB, the strength of the recommendation is less. Survival and symptomatology improvements are the key results to elaborated these recommendations.
- There is no direct evidence to establish the existence of a beneficial effect of CRT in the same patients if the QRS is less than 150 ms. (between 130-149). The estimate of the relative effect, inferred from a meta- regression model, suggests that after a certain threshold, patients with longer QRS durations obtain a greater benefit from CRT and point to a defined benefit based on a QRS of 140 ms
- The CRT implantation is not recommended in HF patients with EF less than 35% and QRS less than 130 ms..
- In less symptomatic patients( class I-II NYHA ), CRT benefit is found in the combined variable of heart failure mortality and events, especially driven by a HF events reduction . There is insufficient evidence that CRT significantly reduces HF mortality or events in class I NYHA patients.

- In patients with AF, CRT is not effective. A possible explanation could be the difficulty in achieving an adequate synchronized catches rate. The atrio ventricular node ablation indication, or the heart rate pharmacological brake, may improve effectiveness.
- This technique seems quite safe.
- The process of patient acceptance and device adaptation carries a broad spectrum of results, from frustration to empowerment. The CRT indication decisions must be made following clinical and ethical criteria, and also taking into account patient characteristics and preferences, based on adequate and accurate professionals information , who must explain each person's expectations of CRT and TRC-D devices, in each clinical situation.
- From a cost-effectiveness point of view, for a cut-off value of £ 30,000 per AVAC, and in the presence of LBB, OPT is the best option if patients have less 120 ms QRS duration, regardless of functional class.; CRT- D is the best option for patients with QRS greater than 150 ms, in I and II functional class , while CRT-P is the best one in III and IV functional class patients. In patients without LBB, OMT is equivalent to ICD in I and II functional class patients, with no room for CRT except in ICD combination and QRS greater than 150 ms.

# Participantes

## Equipo elaborador

En él se incluyen 2 expertos clínicos con amplio conocimiento y experiencia en Insuficiencia Cardíaca y Resincronización Cardíaca.

Participantes	Agencia/organización	Aportación
Alfonso Jurado López Blanca Novella Arribas Francisco Rodríguez Salvanés	UETS. Madrid	Coordinación y Autoría
Ramón Bover Freyre	H. C. San Carlos. Madrid	
Eduardo Franco Franco	H.U. Ramón y Cajal. Madrid	Autoría

## Revisores externos

Héctor Bueno Zamora	Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. CNIC
Jesús Martín Fernández	Gerencia de Atención Primaria de Madrid
Javier García García	Cardiólogo. Unidad de Calidad y Seguridad del Paciente del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife
Cardioalianza	Asociación española de pacientes del corazón

# Justificación:

En 2019, la UETS-Madrid recibió el encargo desde la CPAF (Comisión de Prestaciones Aseguramiento y Financiación) de actualizar el informe realizado por la UETS de la Agencia Lain Entralgo (ALE) en 2007<sup>1</sup> titulado: “Terapia de resincronización cardíaca (TRC). Evaluación económica”. En ese informe se analizó el coste efectividad de la TRC según las indicaciones que recogían las guías en ese momento: pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria en grado funcional III o IV de la NYHA, severa disfunción ventricular izquierda y signos de disincronía comúnmente detectados como una prolongación en la anchura del complejo QRS >120 ms.

Este informe concluía que: *“De acuerdo con la literatura existente y nuestra propia evaluación económica la terapia de resincronización cardíaca sin desfibrilador puede ser una opción de tratamiento coste-efectiva para el grupo de pacientes seleccionados, comparada con la terapia farmacológica óptima. Aunque se muestra afectado por la incertidumbre en numerosas variables del modelo”*

En la última década se ha consolidado en distintas guías de práctica clínica<sup>2-4</sup> (ESC 2016, AHA-2013, NICE -2014) la efectividad de la resincronización cardíaca, en el grupo de pacientes que constituían la población diana del informe de la UETS-2007, apareciendo en dichas guías nuevas indicaciones en otros grupos de pacientes con distintas características clínicas. A su vez, registros de actividad de los servicios especializados en terapia de resincronización cardíaca, como el registro español<sup>5</sup> (Spanish results of the Second European Cardiac Resynchronization Therapy Survey), muestran pacientes en los que se implantan estos dispositivos, con características clínicas que tampoco estaban recogidas en el citado informe de 2007, como son pacientes en fibrilación auricular, o en clase funcional NYHA I-II, o pacientes con QRS más estrecho, o sin bloqueo de rama izquierda (BRI).

Una actualización de ese informe requiere analizar en primer lugar la efectividad de la TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), ampliando la clase funcional analizada en aquel informe (III-IV de la NYHA) a clase funcional I-II; en segundo lugar, analizar esa efectividad en distintos grupos de pacientes según la duración del QRS, dado que este parámetro se relaciona con distintos grados de disincronía en la contracción ventricular; en tercer lugar, sería necesario analizar la efectividad de la TRC en pacientes en fibrilación auricular (FA) y en pacientes sin BRI.

Por otra parte, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda y crónica<sup>2</sup> incluye las indicaciones de desfibrilador automático implantable (DAI) en preven-

ción secundaria y primaria de muerte súbita. En algunos casos se considera un dispositivo de resincronización cardiaca con función desfibrilador (TRC-D).

En este sentido el informe de la UETS de 2007 analizó también el coste efectividad de la terapia de resincronización con desfibrilador, encontrando que *“en nuestro entorno implicaba un uso adicional de recursos que no se veía compensado con beneficios de salud equivalentes, al menos para el conjunto de la población considerada”*. Recomendaba realizar investigación adicional para establecer si existe algún grupo específico de pacientes que pudieran beneficiarse de la adición del sistema de desfibrilador automático implantable con una razón coste-efectividad razonable.

Sin embargo, los posibles cambios en las actuales indicaciones tanto de TRC como de DAI hacen compleja la evaluación de una tecnología doble ya que las indicaciones de una y otra (TRC y DAI) pueden no coincidir en algunos subgrupos. Inicialmente la mayoría de los pacientes incluidos en el informe de 2007 tenían a la vez indicación de DAI; de hecho, los estudios iniciales que analizaban efectividad de TRC pretendían comparar la efectividad de aplicar o no esta técnica, a pacientes que tenían ya un DAI.

Al ampliar el análisis de efectividad de TRC a otros grupos según clase funcional y según duración de QRS, con o sin BRI podría haber indicaciones no coincidentes para TRC y DAI <sup>4</sup>. Lo mismo ocurre al haber aparecido evidencias de falta de efectividad del DAI en algunos grupos donde podría estar indicada la TRC (por ejemplo, miocardiopatía dilatada no isquémica). Por ello, es difícil el análisis de la efectividad conjunta de la terapia TRC-D en los grupos de pacientes con IC y disfunción severa ventricular izquierda.

Estas consideraciones justifican el objetivo de este informe que es actualizar la evidencia de la efectividad de la TRC en pacientes con IC en los grupos mencionados (todas las clases funcionales, distintas anchuras

del QRS, con o sin BRI y FA) comparando la intervención con el tratamiento óptimo habitual (incluyendo en éste el DAI, en los casos en que este estuviera indicado).

# 1. Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es una de las enfermedades más prevalentes, letales y que más recursos consumen en los sistemas sanitarios. En España es un problema sanitario de primer orden, aunque la falta de estudios con diseño apropiado impide conocer su impacto con exactitud. La prevalencia estimada de IC en España, en una publicación de 2013<sup>6</sup> se situaba en un 5%, siendo la primera causa de hospitalización entre los mayores de 65 años, representando el 3% de todos los ingresos hospitalarios y el 2,5% del coste de la asistencia sanitaria. Por otra parte, según el estudio PRICE<sup>7</sup> publicado en 2008, la prevalencia por edades en nuestro país era  $\approx 1\%$  entre los 45-55 años,  $\approx 5\%$  entre los 55-65 años, del  $\approx 8\%$  entre los 65-75 años, y  $\approx 16\%$  entre los mayores de 75. Aunque no disponemos de una actualización de la prevalencia por edades de la IC, sabemos que en la actualidad la pirámide poblacional en España presenta un porcentaje de ciudadanos mayores de 65 años cercano al 20%<sup>8</sup>. En relación con la mortalidad en el mencionado estudio epidemiológico<sup>6</sup>, la IC era en el 2010 la tercera causa de muerte cardiovascular (detrás de la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular) y motivaba el 10% de los fallecimientos por causa circulatoria de los varones y el 16% de los de mujeres. La mortalidad por IC no ha disminuido en la última década; según el INE<sup>9</sup> en 2017, las muertes por IC fueron 19.165, cifra que es la más alta desde 2008, a pesar de haber disminuido en ese periodo las muertes por enfermedad coronaria y cerebrovascular. Parece, además, que la IC presenta en la actualidad un continuo aumento de incidencia y prevalencia, por lo que la previsión es que estas cifras se agravarán en el futuro. En general, la supervivencia de los pacientes diagnosticados de IC a los cuatro años es alrededor del 50%<sup>10</sup> letalidad similar a los tipos de cáncer más prevalentes y agresivos. Es de destacar así mismo, que los pacientes con IC tienen muy afectada su calidad de vida respecto a la población general española<sup>11</sup>. Sexo, edad avanzada, comorbilidad, clase funcional avanzada y hospitalización reciente, son factores determinantes en la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes.

A mediados de los años noventa, investigadores principalmente europeos estudiaron el efecto beneficioso que, sobre el rendimiento hemodinámico en un corazón insuficiente, se conseguía al revertir la descoordinación mecánica producida por las alteraciones de la conducción auriculoventricular y, sobre todo, intraventricular, mediante la estimulación eléctrica auriculo-biventricular. Ya en los años 2000, esta técnica empezó a llamarse Terapia de Resincronización Cardiaca (TRC). En pacientes con IC, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE)  $\leq 35\%$  y clase funcional NYHA  $\geq$  II

a pesar de tratamiento médico óptimo (combinación de IECA o ARA-II, betabloqueante e inhibidor del receptor mineralcorticoide), 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>12-19</sup>.

Esta evidencia consistente ha sido recogida por las guías de actuación clínica de las principales sociedades científicas tanto europeas como americanas y en sus sucesivas actualizaciones<sup>2-4</sup>. En este sentido, las guías de práctica clínica tanto de la Sociedad Europea de Cardiología como de la American Heart Association/American College of Cardiology han ido ampliando las indicaciones de la terapia de resincronización cardiaca desde un nicho de pacientes relativamente pequeño (clases funcionales avanzadas, QRS muy ancho y sólo en bloqueo de rama izquierda -BRI-) hasta las indicaciones actuales, resumidas en el anterior párrafo.

El informe de la UETS de 2007 analizó el coste efectividad de la TRC según las indicaciones que recogían las guías en ese momento: pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria en grado funcional III o IV de la NHYA, severa disfunción ventricular izquierda y signos de disincronía comúnmente detectados como una prolongación en la anchura del complejo QRS >120 ms.

La disincronía ventricular se asocia a QRS anchos. Por encima de 130 ms de duración del QRS se ha encontrado mejoría con la resincronización y éste es en la actualidad el punto de corte para establecer la indicación, que es probablemente más eficaz si el ritmo es sinusal, el QRS es >150 ms y hay además BRI.

Junto a la aceptación científica de la TRC (con o sin desfibrilador) y su aplicación creciente incluyendo a pacientes de grupos distintos a los iniciales, el desarrollo de las técnicas también ha evolucionado y la colocación de un electrodo implantado por vía percutánea a través del sistema venoso coronario, que estimule el epicardio de la región lateral del ventrículo izquierdo, hoy día es rutinario y factible por encima del 95% de los casos.

En la última década se ha consolidado en distintas guías de práctica clínica (ESC 2016, AHA-2013, NICE) la efectividad de la resincronización cardiaca con o sin desfibrilador asociado, en el grupo de pacientes que constituían la población diana del informe de la ALE-2007, apareciendo en dichas guías nuevas indicaciones en otros grupos de pacientes con distintas características clínicas. A su vez, registros de actividad de los servicios especializados en terapia de resincronización cardiaca, como el registro español (Spanish results of the Second European Cardiac Resynchronization Therapy Survey (CRT-Survey II)), muestran pacientes en los que se implantan estos dispositivos, con características clínicas que tampoco estaban recogidos en el citado informe de 2007, como son pacientes en fibrilación auricular, o dependientes



*de marcapasos, o en clase funcional NYHA I-II, o pacientes con QRS estrecho y disincronía ventricular.*

*Además, la tecnología ha evolucionado con una mejora de los dispositivos y las técnicas de procedimiento. Justificando todo ello la actualización de la evaluación publicada hace 10 años, con el fin de despejar las dudas sobre esta tecnología y tomar decisiones sobre su status dentro del SNS.*

*Uno de los retos actuales sigue siendo la selección adecuada de pacientes que supuestamente van a responder a la terapia de resincronización cardíaca. Hoy todavía es notable la existencia de un porcentaje de pacientes entorno al 30% que no mejoran o lo hacen muy pobremente. El problema de la falta de respuesta, complejo y probablemente multifactorial debe ser correctamente delimitado para intentar ofrecer el tratamiento sólo a aquellos subgrupos con más probabilidades de responder.*

*Por último, una de las asignaturas pendientes en nuestro país es extender el conocimiento de los beneficios de la terapia de resincronización más allá de los especialistas en esta técnica, de manera que todos los médicos que tratan a pacientes con insuficiencia cardíaca conozcan su fundamento e indicaciones.*

## 1.1. Definición de respuesta positiva a TRC:

La principal definición de respuesta positiva a la TRC es la obtención, tras su aplicación, de un remodelado inverso del ventrículo izquierdo, (definido por una reducción del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo >15%). También se han utilizado, como variables de respuesta a la TRC, el aumento de la FE  $\geq$  5%, y la mejoría clínica, que puede valorarse de distintas maneras: mejoría en la calidad de vida (valorada por encuestas específicamente diseñadas para ello), mejoría en la capacidad funcional (valorada por la clase funcional de la NYHA o por la prueba de la marcha de los 6 minutos o por el consumo pico de oxígeno), una reducción de las hospitalizaciones o una mejoría en la supervivencia.

Cuando se valora la respuesta a la TRC solo por la mejoría clínica, se obtienen cifras de 70-80% de respuesta positiva, y cuando se hace solo con la mejoría del remodelado ventricular, estas cifras bajan al 60%.

## 1.2. Variables clínicas y técnicas que influyen en la respuesta:

Hay variables clínicas (sexo, etiología de la IC, dilatación del VI e insuficiencia mitral, FA y duración y morfología del QRS), que tienen que ver con el grado de respuesta positiva a la TRC, pero este también depende de

aspectos técnicos como la idónea colocación del electrodo en VI a través del seno coronario, de forma que la estimulación se haga en la pared lateral del VI, evitando segmentos apicales y la correcta programación del dispositivo en los intervalos auriculo-ventricular e inter-ventricular.

La influencia de las variables clínicas (etiología de la insuficiencia cardiaca, grado de dilatación del VI e insuficiencia mitral, la presencia de FA y duración y morfología del QRS), se recogen en la Tabla 1. La principal variable que permite predecir la respuesta a la TRC es la presencia de BRI en el ECG de superficie (respecto a tener otros trastornos de la conducción intraventricular), seguida por la anchura del QRS (>150 ms. vs 130-150 ms).

Tabla 1. Variables clínicas que influyen en respuesta a TRC				
Sexo	Hombres	Peor respuesta	No influye en indicación	Woods B. et al. <sup>20</sup> Zusterzeel R. et al. <sup>21</sup> Linde C. et al. <sup>22</sup>
	Mujeres	Mejor respuesta		
Etiología	IC isquémica (a)	Peor respuesta	Tener en cuenta para selección de candidatos dudosos por ECG	Reuter et al. <sup>23</sup>
	IC No isquémica	Mejor respuesta		Gasparini et al. <sup>24</sup>
				Mustic <sup>12</sup>
				Care-HF <sup>15</sup>
Diámetro VI	>75 mm (b)	Peor respuesta	78% de No respuesta si (a) + (b) + (c)	SCARS <sup>25</sup>
Grado de insuficiencia mitral	Severa (c)			
QRS	Duración	< 130 ms: <b>ausencia</b> de respuesta <sup>22,23</sup>	Mejor respuesta si QRS > 150 ms <sup>16,24</sup>	<b>La duración del QRS es una variable independiente de predicción de respuesta de TRC</b> <sup>20,28</sup>
	BRI	La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios tenían BRI. Variable independiente que predice respuesta de TRC <sup>27,28</sup>		Garrigue S. et al. <sup>29</sup> Fung JW. et al. <sup>30</sup> Birdie DH. et al. <sup>31</sup> Zareba W. et al. <sup>32</sup>
FA	Inicialmente excluidos de los ensayos y Guías	Bajo ciertas condiciones pueden considerarse la TRC en FA		-Mustic <sup>12</sup> -Hay estudios sobre TRC en FA <sup>33-36</sup> .

Dado que el objetivo de la TRC es corregir la disincronía mecánica que existe en el VI, varios investigadores han intentado cuantificar por distintos métodos ecocardiográficos dicha disincronía (que no siempre se correlaciona con la duración y morfología del QRS), y evaluar su posible papel en la selección de candidatos a TRC y como predictor de respuesta a dicha terapia<sup>6-18, 38-40</sup>. Sin embargo, ningún parámetro ecocardiográfico ha logrado predecir de manera razonable la respuesta a TRC, y por tanto hoy en día no se pueden utilizar en la selección de candidatos<sup>41</sup>. En esta misma línea, el estudio EchoCRT<sup>26</sup> falló al tratar de encontrar respuesta a la TRC en pacientes con QRS <130 ms, pero disincronía objetiva en el VI por parámetros ecocardiográficos.

Respecto a aspectos técnicos en los electrodos de estimulación ventricular izquierda, existen tres aspectos en los que se ha avanzado en los últimos años:

1. La selección del mejor punto de estimulación en el VI. El electrodo de VI debe posicionarse, siempre que sea técnicamente factible, en aquella vena de la pared lateral del VI (anterolateral, lateral pura o posterolateral) en la que se registre una mayor separación eléctrica respecto al inicio del QRS (intervalo Q-LV) o al electrograma registrado electrodo implantado en el VD<sup>42</sup>. Un intervalo Q-LV >95 ms o >105 ms mejoran las probabilidades de respuesta a la TRC dramáticamente<sup>43,44</sup>.
2. La aparición de electrodos tetrapolares (en lugar de los tradicionales bipolares). Estos electrodos permiten múltiples configuraciones de estimulación (utilizando sus diferentes polos), lo que facilita teóricamente poder implantar el electrodo en la vena objetivo (dado que la posibilidad de seleccionar entre múltiples polos para estimular podría evitar captura frénica y conseguir además mejores umbrales de captura). Por otra parte, estos electrodos permiten realizar estimulación multipunto (estimular en varios puntos del VI de forma simultánea). Los resultados preliminares de la estimulación multipunto son favorables<sup>45,46</sup>, pero son necesarios ensayos clínicos con gran tamaño muestral antes de poder realizar una recomendación firme al respecto. En dicha línea, los resultados del ensayo clínico MORE-CRT se esperan para el año 2021.
3. La posibilidad de realizar estimulación del haz de His como alternativa a la TRC clásica. La estimulación en el haz de His permite corregir hasta ≈70% de los BRI, y en estudios preliminares ha mostrado resultados equivalentes a la TRC<sup>47</sup>. Por lo tanto, es una alternativa en pacientes en los que la TRC clásica no es factible (por ejemplo, imposibilidad de implante de electrodo ventricular izquierdo de forma percutánea, como alternativa al implante de electrodo con cirugía abierta).

## 1.3. Resultados clínicos de la terapia de resincronización

Como recoge el informe UETS de 2007<sup>1</sup> están bastante establecidos los resultados clínicos beneficiosos de la TRC.

### 1.3.1. Remodelado inverso del Ventrículo Izquierdo (VI)

En pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento, con disfunción severa ventricular y clase funcional mayor o igual a II (NYHA), se ha observado una disminución del tamaño del ventrículo, un aumento de la FE y una disminución de la insuficiencia mitral. La optimización del intervalo auriculoventricular mejora el llenado ventricular izquierdo, disminuyendo el tiempo de contracción isovolumétrica, lo que conlleva una disminución significativa de la insuficiencia mitral presistólica y un menor volumen telediastólico ventricular izquierdo. Por otro lado, la estimulación biventricular disminuye el estrés de pared<sup>48</sup>, recupera la cronología de la estimulación simultánea septal y lateral del ventrículo izquierdo, lo que ocasiona una disminución del consumo de oxígeno miocárdico, y un incremento en la contractilidad ventricular, con disminución del volumen telesistólico ventricular y de la insuficiencia mitral sistólica funcional, muy frecuente en estos pacientes<sup>49</sup>.

### 1.3.2. Mejoría de clase funcional, capacidad de esfuerzo y calidad de vida:

En términos generales, la mejoría de la clase funcional, de la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, con TRC, está documentada ya en estudios realizados a finales de los noventa<sup>12,13</sup>.

Algunos pacientes presentan una significativa mejoría clínica desde los primeros días tras la activación del dispositivo, incluso desde las primeras horas. Otras veces la mejoría de la clase funcional se retrasa probablemente por la necesidad de un remodelado inverso ventricular que permita una mejoría funcional del aparato valvular mitral, o por hipertensión pulmonar más que moderada, previa al implante. Estos últimos casos constituyen un subgrupo con peor respuesta, por la imposibilidad de regresión de este problema aun bajando la presión auricular.

### 1.3.3. Mortalidad

Los beneficios en términos de supervivencia con la TRC son sólidos. Los ensayos clínicos pivotaes con TRC han demostrado reducción de muerte por cualquier causa en pacientes con clase funcional III-IV (COMPANION<sup>14</sup>: reducción de hazard ratio 24-36%; CARE-HF<sup>15</sup>: reducción de hazard ratio 36%, reducción de riesgo absoluto 10%). En pacientes con clase funcional II, el ensayo clínico RAFT<sup>17</sup> encontró una reducción de hazard ratio del 29% y del riesgo absoluto del 5,6%; el ensayo clínico MADIT-CRT no encontró beneficio significativo en términos de mortalidad por cualquier causa<sup>16</sup>, pero tuvo que ser detenido precozmente (por exceso de beneficio del objetivo primario en el grupo experimental), lo que pudo afectar a los resultados de mortalidad.

### 1.3.4. Hospitalización

La TRC reduce la hospitalización por insuficiencia cardiaca en todos los estudios pivotaes, tanto en clase funcional II como en clase funcional III-IV, de una manera sólida y consistente<sup>14-17</sup>. La reducción del hazard ratio para hospitalización osciló entre el 32-52%.

## 1.4. TRC con desfibrilador (DAI):

Se ha documentado un claro beneficio de la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria, disfunción sistólica ventricular izquierda ( $FE \leq 35\%$ ) y  $QRS > 130$  ms. Este grupo de pacientes tiene una alta tasa de mortalidad al año (72% en pacientes estables<sup>50,51</sup>). La muerte se produce por causa cardiovascular en aproximadamente el 55% de los casos. Entre los pacientes con muerte de causa cardiovascular, el 40% muere de forma súbita.

El desfibrilador automático implantable (DAI) es el tratamiento más efectivo de que se dispone para prevenir muerte súbita arrítmica. Las indicaciones de DAI en prevención primaria en pacientes con IC en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>2</sup> son: pacientes con  $FE \leq 35\%$  y clase funcional NYHA II-III (IV sólo si se va a implantar TRC, asistencia ventricular o si se considera candidato a trasplante cardiaco) a pesar de tratamiento médico óptimo.

Así, las indicaciones de TRC se solaparían con las de DAI en un alto número de pacientes. Los dos dispositivos (TRC y DAI), cuando haya indicación para las dos técnicas, pueden implantarse de manera conjunta (TRC-D) mediante un dispositivo en el que el electrodo de VD es un electrodo de desfibrilación.

No obstante, aunque en la mayoría de los pacientes que podrían beneficiarse de TRC estaría indicado un DAI, hay que tener en cuenta tres aspectos principales a la hora de añadir la terapia de DAI en los pacientes con indicación de TRC por IC:

1. El pronóstico vital esperado del paciente. Para implantar un DAI, el pronóstico vital esperado del paciente con el DAI debe ser >1 año <sup>2</sup> (esto es, la esperanza de vida eliminando la muerte súbita arrítmica debe ser >1 año). La TRC mejora la clínica de IC y produce alivio sintomático en los pacientes, mientras que los DAI no mejoran la clínica de IC; en pacientes con supervivencia limitada, la TRC mejorará la calidad de vida hasta que llegue la muerte, mientras que un DAI no lo hará.
2. La edad del paciente y aspectos éticos relacionados con el modo de muerte. Los DAI evitan la muerte súbita, que es un modo de muerte generalmente sin sufrimiento para el paciente; al prevenir dicho modo de muerte, aumenta la proporción de pacientes que mueren por deterioro progresivo de insuficiencia cardíaca, que conlleva sufrimiento para el paciente. Así, en pacientes de edad avanzada (en general >75-80 años) <sup>52</sup>, en los que la supervivencia estimada simplemente por edad no sea elevada, y por tanto el beneficio del DAI se diluye, se debe discutir con el paciente dichos aspectos éticos en relación con el modo de muerte deseado, con vistas a tomar una decisión consensuada sobre si implantar o no DAI <sup>2</sup>.
3. La etiología de la IC (isquémica o no isquémica) y la respuesta esperada a la TRC. Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen mayor riesgo de muerte súbita arrítmica que los pacientes con otras etiologías de IC <sup>2</sup>, y por otra parte tienen menor probabilidad de que tras implante de TRC el aumento de FE conseguido les sitúe por encima del umbral que supone indicación de DAI (35%). En estos pacientes, los DAI mejoran a supervivencia en prevención primaria <sup>53</sup>, por lo que podríamos concluir que, ante la indicación de TRC, se debe implantar concomitantemente un DAI (TRC-D).

Por otra parte, en los pacientes con etiología no isquémica de la IC (la principal causa sería miocardiopatía dilatada) el DAI no ha demostrado un beneficio significativo de mortalidad en ningún ensayo clínico individual <sup>54-56</sup>. En el ensayo clínico más reciente (DANISH <sup>56</sup>), la implantación profiláctica de DAI en pacientes con insuficiencia sintomática no causada por enfermedad coronaria no se asoció con una tasa de mortalidad a largo plazo por cualquier causa significativamente menor que el tratamiento clínico habitual. Los resultados fueron independientes de si el paciente tenía dispositivo de resincronización cardíaca (58% en cada uno de los grupos). El beneficio de supervivencia solo se alcanzó en el subgrupo de pacientes <59 años, y un

subanálisis posterior <sup>57</sup> mostró beneficio de supervivencia con edad <70 años. Así, en pacientes con etiología no isquémica de la IC, el implante de DAI añadido a la TRC estaría indicado en pacientes jóvenes y sin comorbilidades, mientras que se debería individualizar para pacientes de mayor edad o predictores de muerte no súbita (fibrilación auricular, diabetes mellitus, insuficiencia renal, FE<25%, tabaquismo activo, EPOC) <sup>58</sup>.

## 1.5. Utilización de recursos sanitarios.

La prevalencia e incidencia de la insuficiencia cardíaca es muy importante y además hay una tendencia alcista evidente, derivada del incremento de edad de la población y la mayor longevidad de las personas afectas de patología coronaria. Desde el punto de vista de la utilización de recursos, se calcula que consume alrededor del 2 % de los presupuestos sanitarios de los países del mundo occidental, con una partida en torno al 60% de estos recursos dedicados a gastos de hospitalización.

Por otra parte, TRC también consume recursos importantes antes, durante y después del implante del dispositivo, como son las exploraciones que confirmen la indicación de la terapia, los propios dispositivos, las técnicas de imagen que para optimizar la programación y los gastos sanitarios del seguimiento (consultas específicas de seguimiento, ecocardiografías, etc.)

Los análisis económicos de la resincronización como tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria se han planteado con esperanza de éxito, basándose en la hipótesis de que el decremento esperado de las necesidades de hospitalización de estos pacientes compensará los costes del tratamiento, especialmente en los períodos iniciales del mismo.

Los primeros resultados sobre la influencia de la resincronización en la utilización de los recursos sanitarios se obtuvieron de los estudios Insync ICD <sup>59</sup>, Contak CD <sup>60</sup> y Miracle <sup>13</sup>, mostrando en conjunto una reducción significativa de la hospitalización. Estos estudios no se diseñaron para evaluar este aspecto económico. En el ensayo Care-HF <sup>15</sup> sí se concluía que el uso de los dispositivos de TRC es coste-efectivo en pacientes con insuficiencia cardíaca y disincronía incluidos en estudio. Los resultados eran robustos para la esperanza de vida estimada del dispositivo, diversas ratios de descuento y los costes de hospitalización. En nuestro país, el informe de la ALE <sup>1</sup> concluía que la terapia de resincronización cardíaca sin desfibrilador puede ser una opción de tratamiento coste-efectiva para el grupo de pacientes seleccionados, comparada con la terapia farmacológica óptima.

## 1.6. TRC en grupos de pacientes distintos de la indicación clásica

En este informe parte de la consideración de que existe evidencia consolidada sobre la efectividad y seguridad de la terapia de resincronización cardiaca unida al TMO en pacientes con insuficiencia cardiaca con FE reducida (<35%), clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS por encima de 130 ms, según se describe en la GPC de la ESC de 2016<sup>2</sup>.

Posteriormente, se han explorado en la práctica otras indicaciones en pacientes no comprendidos específicamente en las indicaciones que había en 2007, fecha del informe de la UETS, como son pacientes en clase funcional I-II y pacientes en fibrilación auricular (FA).

### 1.6.1. TRC en pacientes con Fibrilación Auricular (FA)

La FA se asocia de forma independiente con un peor pronóstico en la insuficiencia cardíaca<sup>63</sup>. La pérdida de la contracción auricular y la respuesta ventricular taquicárdica asociada pueden ocasionar un deterioro mayor en la función cardíaca y en el cuadro clínico en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Los principales ensayos controlados aleatorios que demostraron la eficacia de la TRC excluyeron a los pacientes con FA<sup>28</sup>, a pesar de que aproximadamente un cuarto de los pacientes sometidos a TRC presentan esta arritmia<sup>64,65</sup>.

Esto se debe a que el pronóstico de los pacientes con FA con TRC es generalmente peor que el de los pacientes en ritmo sinusal<sup>66,67</sup>. Este peor pronóstico podría explicarse por la pérdida de la sincronidad auriculo-ventricular<sup>68</sup> y un menor porcentaje de latidos con sincronización biventricular<sup>69,70</sup>. El menor porcentaje de latidos sincronizados biventriculares está condicionado por frecuencias ventriculares incontroladas y rápidas, mayor número de descargas del DAI (apropiadas o inapropiadas) y latidos de fusión o pseudofusión que suponen una captura biventricular ineficiente<sup>71,72</sup>.

En consecuencia, es de esperar que la FA represente una causa importante de menor beneficio de la TRC<sup>73-79</sup>, a menos que se realicen estrategias para reducir la frecuencia ventricular y promover así un **alto porcentaje de latidos con sincronización biventricular**, con objeto de producir una respuesta similar a la observada en pacientes con ritmo sinusal.

Los dispositivos TRC contemporáneos están equipados con funciones de diagnóstico y memoria que informan del número y duración de las taquiarritmias auriculares. Estas características de los dispositivos han de-



mostrado la alta frecuencia de FA en pacientes con TRC con insuficiencia cardíaca<sup>80</sup>. Los dispositivos también proporcionan datos del porcentaje de estimulación biventricular en pacientes con TRC, una medida que podría ser importante para lograr una respuesta clínica satisfactoria<sup>69,70</sup>.

## 2. Alcance y objetivos

### 2.1. Población diana

Pacientes adultos con insuficiencia cardiaca sintomática, en cualquier clase funcional de la NYHA a pesar de tratamiento farmacológico óptimo, fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 0,35$  en ritmo sinusal o fibrilación auricular, con QRS  $> 120$  ms.

### 2.2. Nivel asistencial

El ámbito de aplicación es la atención especializada en los Servicios de Cardiología del SNS.

### 2.3. Objetivos

Análisis de la eficacia y seguridad en el SNS de la terapia de resincronización con y sin desfibrilador en pacientes con IC sintomática y Fracción de Eyección Reducida.

El fin último es permitir tomar decisiones sobre la recomendación e indicaciones de esta tecnología en el SNS

## 3. Metodología

### 3.1. Búsquedas bibliográficas y elaboración de informe con evidencia de calidad disponible.

Con el objeto de identificar documentos que permitan responder directamente a las preguntas por medio de informes ya elaborados, con el apoyo de los técnicos de la Biblioteca Virtual de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, se realizó una búsqueda sistemática de informes de evaluación en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (CRD, Cochrane Library, Medline y Embase, y en páginas web de agencias de evaluación de tecnologías, así como en:

TripDatabase, International Guidelines Library (GIN)

National Guidelines Clearinghouse (NGC)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) CRD-DARE

Esta búsqueda se efectuó siguiendo los criterios definidos en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias .

En primer lugar se realizó una búsqueda bibliográfica de Pubmed, Embase y la Colaboración Cochrane de trabajos publicados a partir de 2007 hasta Junio de 2019 con los términos incluidos en el informe original y que son la combinación de los términos libres “Resynchronization therapy”, “Biventricular and (pace or pacing)” y “Dual chamber pacer” y los términos “Heart Failure” como lenguaje controlado, sin limitación de idioma, más las palabras claves idóneas para cada pregunta. Se identificaron revisiones sistemáticas y en aquellos casos en los que no se encontraron se realizó búsqueda de ensayos clínicos controlados ampliando la búsqueda también a CENTRAL (Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados) y en la Web of Science (WOS)

Cualquier otro tipo de evidencia ha sido desechada.

Además, se revisaran manualmente las referencias de los trabajos recuperados, para localizar otra literatura que no apareciera en la búsqueda inicial.

## 3.2. Proceso de selección de estudios

Tras la búsqueda bibliográfica se elaboraron archivos con los resúmenes de los trabajos identificados con la ayuda del sistema de gestión de la bibliografía Zotero. De esta forma se identificarán y eliminarán duplicados y se constituye la base de datos de trabajo para cada pregunta.

A continuación, dos miembros del equipo de trabajo, en paralelo y de forma ciega, seleccionaron los artículos susceptibles de ser revisados a texto completo, eliminando aquellos que a su juicio no debían ser incluidos en la revisión. Se seleccionaron en primer lugar revisiones sistemáticas o meta-análisis y en segunda instancia el resto de los tipos de estudios indicados anteriormente, esto es ensayos clínicos controlados y Guías de práctica clínica. En caso de discrepancia entre los dos miembros del equipo fue resuelta por consenso o con la ayuda de un tercer investigador.

## 3.3. Evaluación de sesgos, aplicabilidad y calidad.

Los artículos seleccionados fueron objeto de valoración crítica de los trabajos utilizando las herramientas usuales AMSTAR-2 para las revisiones sistemáticas y la herramienta ROB de la colaboración Cochrane para los ensayos clínicos, cuando fue necesario. Este proceso se realizó también de forma ciega e independiente por dos miembros del equipo.

## 3.4. Extracción de datos

Para la extracción de la información relevante de los estudios incluidos en la revisión se utilizó un formato previamente diseñado en MS-Excel con el objetivo de resumir las principales características del estudio: diseño, ámbito geográfico y asistencial en el que se enmarca dicha evaluación, pacientes incluidos y otras variables de interés.

## 3.5. Síntesis de la evidencia

A continuación, se realizó síntesis de la evidencia y la valoración de la calidad de la misma utilizando la metodología del sistema GRADE, produciéndose al final las tablas de síntesis correspondientes de cada pregunta. El grupo de trabajo encargado de las síntesis y valoración de la evidencia estuvo constituido por el equipo elaborador. Su objetivo inicial fue producir un primer borrador con la evidencia disponible, ora como adaptación de informes externos ora bien como síntesis de novo de la evidencia identificada.

Este borrador contenía las preguntas formuladas y la síntesis de la evidencia aplicable a cada una de ellas y fue validado por el grupo de asesores clínicos, a los que se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones remitidas a los revisores con las debidas justificaciones.

Se considera que esta tecnología tiene contacto directo con los pacientes, por lo que se identificaron las asociaciones de pacientes involucradas y se les invitó formalmente a participar en la elaboración del informe como revisores externos. Es decir, se les pasó el borrador que contenía las preguntas formuladas, así como la síntesis de la evidencia y se les pidieron sugerencias o correcciones a las conclusiones planteadas. Además, se realizará una búsqueda sistemática de estudios de investigación cualitativa que permitan conocer las vivencias, preferencias y temores publicados en relación con la TRC.

Se realizó a su vez una búsqueda sistemática de estudios de evaluación económica que respondiera de forma general a la coste-efectividad de la TRC en función de las variables clínicas de los pacientes, sin limitar la búsqueda por ninguna variable de costes.

### 3.6. Preguntas clínicas (PICO)

Basandose en las recomendaciones sobre el tratamiento de la IC definidas en las GPC validadas en aquel momento, el informe de la UETS de 2007 consideraba consolidada la efectividad y seguridad de la terapia de resincronización en pacientes con insuficiencia cardíaca con FE reducida (< 35%), clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS por encima de 120 ms.

Posteriormente, se ha descrito que entre las variables individuales que condicionan la respuesta positiva a la TRC, las dos más importantes son: el grado de anchura del complejo del QRS<sup>20, 28</sup> y la morfología del mismo, y la presencia de BRI<sup>31,32</sup>.

Por otra parte se hicieron preguntas PICO para analizar la efectividad y seguridad de la TRC en pacientes no comprendidos específicamente en las indicaciones que había en 2007, fecha del informe de la UETS, como son pacientes en clase funcional I-II y pacientes en FA.

Respecto a la FA, si no se encontrara beneficio en la TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca y FA, podría influir un escaso porcentaje de capturas biventriculares en los pacientes incluidos en los ECA y RS analizados. En ese caso, se debería hacer una nueva pregunta sobre la eficacia y seguridad de TRC en estos pacientes añadiendo estrategias que disminuyan la frecuencia ventricular y aumenten el porcentaje de latidos con sincronización

biventricular (como ablación del nodo AV o como control farmacológico de la respuesta ventricular).

Así las preguntas a desarrollar serían (Ver anexo 0)

- **P-1:** La efectividad y seguridad de TRC en pacientes con QRS <130 ms
- **P-2:** La efectividad de TRC en pacientes con QRS entre 130 y 149 ms
- **P-3:** La efectividad de TRC en pacientes con QRS  $\geq$  150 ms P0
- **P-4:** La efectividad de TRC en pacientes con clase funcional NYHA I-II.
- **P-5:** La efectividad de la TRC en pacientes con fibrilación auricular.

## 4. Resultados

### 4.1. La efectividad y seguridad de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca con FE < 35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS <130 ms.

La selección del límite inferior de la duración del QRS para indicar la implantación TRC fue cambiando en las distintas GPC a lo largo del tiempo<sup>81</sup>. En la GPC de Europea de 2016<sup>2</sup> ya se contraindica (clase III) el uso de estos dispositivos en los pacientes cuyo QRS fuese <130 ms. Esta contraindicación es fundamentada en un nivel de evidencia A basado en cuatro referencias<sup>21,26-28</sup>.

A continuación, comentamos estas referencias:

- El trabajo de Cleland 2013<sup>28</sup> es un metaanálisis de datos individualizados de 5 ensayos seleccionados entre aquellos que los autores manifiestan que comparan TRC vs no TRC con un tiempo de seguimiento mayor de 6 meses, con dispositivo suministrado por Medtronic y en los que pudieron acceder a los datos individuales.

Los criterios de inclusión fueron variables en cuanto a la duración del QRS, de manera que el 75% de los pacientes provenían de ensayos en los que se exigió que el QRS fuese >120 ms y el resto de los pacientes de ensayos en los que el criterio de inclusión fue que el QRS excediese 130 ms. En el estudio se muestra una fuerte relación del efecto del uso de TRC –frente a no usarlo- con la mortalidad por cualquier causa y la variable compuesta de muerte y hospitalización por IC. También se demuestra que el efecto de la intervención está muy condicionado por la duración del QRS, de manera que se sugiere que el beneficio de la TRC aparecería en los pacientes cuyo QRS excede de 126 ms para la mortalidad y 132 ms para la variable compuesta. Dada la composición de la muestra de pacientes y que la inferencia sobre los puntos de corte de QRS se obtiene del modelado estadístico, los propios autores indican que, en términos prácticos, el análisis sugiere que las posibilidades de que un paciente se beneficie de la TRC disminuyen cuando el QRS es <140 ms y que los beneficios para los pacientes cuyo QRS se encuentre entre 120 y 140 ms, de promedio, serán dudosos o pequeños.

No se considera que sea un trabajo concluyente para realizar una recomendación sobre el empleo de TRC en pacientes cuyo QRS sea menor de 130 ms.

- El trabajo de Ruschitzka<sup>26</sup> muestra el resultado del ensayo EchoCRT cuyo objetivo era investigar el efecto de la TRC sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes con IC sintomática, QRS <130 ms y evidencia de asincronía evaluada por ecocardiografía. En este ensayo se implantó un dispositivo de TRC con desfibrilador a todos los pacientes, inactivándose al azar la función de resincronización a la mitad de los pacientes. El ensayo, que puede ser evaluado como de buena calidad, fue suspendido por el comité independiente de seguridad antes del final previsto. La causa de la suspensión fue que se apuntaba una falta de efecto, incluso un efecto perjudicial, de la intervención objetivo del ensayo. Tampoco se encontró efecto en los análisis de subgrupos. Se concluyó que no podía demostrarse beneficio de la TRC en los pacientes con QRS <130 ms.
- Dado que es un estudio bien diseñado y que su ejecución se considera correcta podría constituir una evidencia directa y de calidad para establecer conclusiones en esta pregunta.
- El anterior ensayo fue objeto de reanálisis (Steffel 2015<sup>27</sup>), con el objetivo de conocer si la falta de efecto mostrada era homogénea en dos subgrupos de pacientes: aquellos que presentaban QRS <120 ms y aquellos cuyo intervalo se encontraba entre 120 y 130 ms. El estudio podría ser evaluado como de buena calidad, aunque con las limitaciones derivadas de un reanálisis no contemplado en el diseño original, especialmente la composición de los subgrupos tanto en efectivo como en la distribución de variables relevantes para los desenlaces como edad, calidad de vida o grado de asincronía. A pesar de ello y después del ajuste correspondiente parece observarse un exceso de mortalidad y hospitalizaciones en los pacientes sometidos a TRC (frente al grupo control) en el subgrupo con QRS entre 120 y 130 ms; este efecto perjudicial no parecía encontrarse en los pacientes de QRS <120 ms.

Por ser derivado de un ensayo de calidad, a pesar de tratarse de un reanálisis, y dada la escasez de resultados, se considera una evidencia complementaria para establecer conclusiones en esta pregunta

- Finalmente, el trabajo de Zusterzeel<sup>21</sup> parte de la hipótesis de que el beneficio de la TRC entre las mujeres con BRI y QRS estrechos es mayor que en los hombres con esa misma condición. Para ello realiza un metaanálisis de datos agrupados de tres ensayos cuyos criterios de inclusión fundamentales son IC con FE menor a 30 o 40%, tener indicación de DAI y un grado funcional I-II de la NYHA, a todos los pacientes se les implanta un dispositivo TRC+DAI aunque a aquellos asignados al grupo control el TRC no se encuentra activado.



Los resultados más relevantes son: Entre los sujetos que presentan BRI no se demuestra efecto significativo de TRC si el QRS es  $<150$  ms entre los hombres, y entre las mujeres este efecto se demuestra si el QRS es  $>130$  ms; entre las personas sin BRI no se demuestra efecto de la intervención (TRC activado frente a TRC inactivado, DAI activo en ambos casos).

Aunque el trabajo es relevante y puede ser evaluado como de calidad no se considera como evidencia directa para la resolución de la pregunta.

A la vista del tiempo transcurrido desde la edición de la GPC y nuestra evaluación de los trabajos empleados en dicha Guía se procedió a realizar una búsqueda en Pubmed y Embase que pudiese resolver la pregunta con mejor evidencia que la aportada por la Guía.

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

La búsqueda se centró en RS y MA dada la existencia de ensayos clínicos específicos sobre esta pregunta. Además, se realizó búsqueda manual de las referencias identificadas en cada una de las citas y de los trabajos a los que hacían referencia los estudios identificados. Las sentencias de búsqueda y el resultado de esta están descritos en el anexo 1.

De las 14 referencias encontradas se seleccionaron 5 para lectura a texto completo. Ver diagrama de flujo del anexo 1.2.

De la lectura completa de los estudios seleccionados se aprecia que:

- Las revisiones de Jeevanatham y Wein se descartan porque evalúan el efecto de TRC en pacientes que muestran un intervalo QRS  $<120$ ms.
- La revisión de Kang se descarta por la imposibilidad de calcular los estimadores de efecto, a pesar de ser un trabajo muy notable.
- Las otras dos revisiones, Shah y Wang son muy semejantes dado que parten de los mismos ensayos; de hecho, sus resultados son superponibles. Estos dos trabajos no se encuentran recogidos en la GPC de ESC 2 mencionada al inicio del desarrollo de esta pregunta, pues fueron publicados con posterioridad al periodo de selección de evidencias de la confección de dicha GPC. Para la resolución de la pregunta, se decidió emplear el trabajo de Wang y no el de Shah, pues, siendo de igual calidad en su elaboración, ofrece estimaciones de efectos para más desenlaces por lo que permite una resolución más completa a la pregunta. Se ha evaluado como de buena calidad utilizando los criterios definidos en AMSTAR 2.

## 4.1.2. Principales resultados de efectividad y seguridad

A partir del estudio de Wang del 2015 se confeccionó la tabla de perfil de la evidencia incluida en el Anexo 1.3

En ella se muestra para la variable de mortalidad por cualquier causa, un aumento de esta en la estrategia de resincronización frente a no resincronización (RR 1.68; IC 95%: 1.11 a 2.53) en este grupo de pacientes.

Para el resto de las variables analizadas los resultados no son concluyentes, pues ninguno de ellos es significativo: hospitalización por insuficiencia cardiaca (RR 0.99; IC 95%: 0.79 a 1.23); capacidad física con el 6MWT (SMD 39.28 SD; IC95%: -71.04 a 149.61) y FE (SMD 0.9 SD; IC 95%: -0.71 a 2.51).

## 4.1.3. Resumen de la evidencia

Con un grado de certeza moderado la evidencia aportada no permite concluir que exista efecto beneficioso del empleo de la TRC en los pacientes objetivo de esta pregunta. Es más, el único resultado concluyente, de calidad moderada, indica un exceso de mortalidad global en el grupo de resincronización, por lo que podemos concluir que no es recomendable la implantación de TRC en pacientes con IC con FE menor al 35% y con QRS menor a 130 ms. En el conjunto de todos los pacientes incluidos, el 86% estaban en clase funcional NYHA III.

## 4.2. La efectividad de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca con FE<35%, clase funcional NYHA III- IV, ritmo sinusal y QRS inferior a 150ms. (entre 130 y 149 ms.)

El objetivo de esta pregunta es conocer las evidencias publicadas sobre los beneficios de la terapia de resincronización en pacientes con “QRS estrecho”, definiendo este como QRS entre 130 y 149 ms.

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

Se realizó una búsqueda de informes de evaluación y GPC con el objetivo original de adaptar los resultados encontrados a nuestro informe. Se encontraron los siguientes documentos:

#### 4.2.1.1. Guías

- La GPC Europea de insuficiencia cardiaca<sup>2</sup> hace una contraindicación formal para terapia de resincronización en pacientes con QRS inferior a 130 ms. Sí recomienda, con un nivel de evidencia B (recomendación de clase I) el uso de TRC en pacientes sintomáticos a pesar de TMO en ritmo sinusal, FE <35%, QRS entre 130 y 149 ms. y BRI para mejorar la sintomatología y reducir morbilidad y mortalidad. También refiere que puede ser considerada (recomendación clase IIb) en pacientes sin BRI que cumplan el resto de los criterios.
- La lectura crítica de las evidencias que sustentan esta recomendación parten de los estudios de Cleland 2013 y Woods 2015. La revisión de los criterios de inclusión de estos estudios muestran que, en relación con la duración del intervalo QRS, difieren con los puntos de corte de interés definidos en la pregunta, motivo por el que estos trabajos no se consideraran útiles para responderla.
- La GPC de NICE<sup>4</sup> hace recomendaciones específicas para el grupo de pacientes con QRS entre 120-149 ms, diferenciándolas en función de la clase funcional y de la presencia o no de BRI. En este grupo de pacientes recomienda TRC a partir de la clase funcional II cuando el paciente tiene BRI, mientras que en ausencia de BRI solo en clase funcional IV. Entendemos que en este caso tampoco se puede adaptar las recomendaciones de la guía NICE porque establece el QRS estrecho con límite inferior en 120 ms, que está fuera del objetivo de esta pregunta.

#### 4.2.1.2. Revisiones sistemáticas

Para localizar los estudios que permitieran evaluar la eficacia de resincronización en pacientes con clase funcional III-IV de la NYHA, FE <35% y QRS entre 130 y 149 ms, se realizó una búsqueda de estudios en PUBMED y EMBASE. Las sentencias de búsqueda y el resultado de la misma están descritos en el anexo 2. Se emplearon términos indexados y texto libre para incrementar la sensibilidad de la búsqueda, dado que algunos términos — especialmente — “cardiac resynchronization therapy”- eran de reciente introducción en el thesaurus de Medline (2011). Además, las referencias de los artículos incluidos fueron objeto de búsqueda manual para identificar estudios adicionales.

De las 63 referencias encontradas, que incluía revisiones sistemáticas y meta-análisis y, una vez leído título y resumen se seleccionaron 8 artículos a texto completo. (Diagrama de flujo del anexo 2.1)

Las 8 RS y MA leídas a texto completo fueron descartadas pues ninguna contemplaba específicamente el punto de corte de 130 a 149 ms. en la

duración del QRS , además de incluir pacientes con diferentes clases funcionales. Los trabajos de Sipahi 2011 y Stavrakis 2012 tenían como objetivo analizar los pacientes con intervalo QRS menor de 150 ms. sin límite inferior en 130 ms. También se descartaron los trabajos de Shah 2014 y Wang 2015, pues estudiaban el efecto de TRC en pacientes cuyo QRS tenía una duración menor a 130 ms. El trabajo de Linde 2018 fue descartado principalmente porque el análisis no estaba centrado en el efecto de la TRC, sino en determinar la interacción del sexo, la altura y la duración del QRS sobre los efectos de la TRC, al igual que la revisión de Woods 2015. Los estudios de Cleland 2013 y Kang 2015 se descartaron por incluir en sus análisis pacientes con QRS superior a 130 ms. pero sin límite superior de 149 ms. Además de estos motivos de exclusión de las 8 revisiones sistemáticas, ninguno de los trabajos se limitaba a los pacientes en clase funcional NYHA III-IV.

En todos ellos el límite superior o inferior de la duración del QRS no está definido, incluyendo pacientes cuyo QRS era mayor de 150 ms y otros con QRS entre 120 y 130 ms, por lo que no contestaban de manera directa a nuestra pregunta.

Por estas razones la evidencia aportada por estos trabajos se considera (en términos de GRADE) de calidad moderada o baja, esencialmente por su condición de evidencia indirecta y por su imprecisión. Además, no permiten conocer el efecto –en términos absolutos ni relativos- de la intervención en este tipo de pacientes.

#### 4.2.1.3. Ensayos clínicos.

A la vista de que la búsqueda de RS y metaanálisis no permitía responder con evidencia directa, se decidió realizar otra dirigida a ensayos clínicos que permitieran aportar evidencia, aunque esta fuera de menos nivel de confianza. La estrategia de búsqueda en PUBMED y EMBASE se muestran en el anexo 2

De los 120 resultados encontrados, 108 fueron descartados tras lectura de título y resumen, por los motivos expresados en el flow-chart del anexo 2.3. De los 12 restantes, se excluyeron 10 trabajos, 5 por ser trabajos centrados en la definición de factores pronósticos, 4 eran ensayos centrados en objetivos distintos a la evaluación del efecto de la TRC –esencialmente modificaciones de dispositivos- y además eran estudios de seguimiento tipo cohorte, sin un grupo control, y el último trabajo descartado era una revisión sistemática ya comentada anteriormente.

Se pudieron identificar, por tanto, 2 trabajos utilizables derivados de dos ensayos: MIRACLE y MIRACLE ICD, en los que los criterios de inclusión de pacientes eran ajustados a la pregunta en el tipo de pacientes y en los desenlaces de interés.

Ambos son de bajo riesgo de sesgo (ROB Cochrane) y su calidad es moderada, el efecto sobre la mortalidad y los reingresos es pequeño y el tiempo de seguimiento es sólo de 6 meses.

En el momento de la extracción de los datos se observó que, en ambos, como en las revisiones sistemáticas encontradas, los criterios de inclusión son semejantes a los tipos de pacientes objeto de la pregunta salvo por el límite superior del intervalo QRS, que no está definido (se define como criterio de inclusión QRS igual o mayor de 130 ms). Si evaluamos los intervalos del QRS ente 130 y 150 ms, los 2 ensayos cumplen el límite inferior, pero ninguno de ellos cumple el de límite superior,  $QRS < 150$  ms.

Debido a que este último parámetro resulta determinante en la efectividad de la terapia de resincronización, tampoco consideramos que la evidencia resultante de la lectura crítica de los ensayos pudiera arrojar un nivel de evidencia adecuado.

#### 4.2.2. Principales resultados de efectividad

Tal y como establece GRADE respecto a establecer la confianza de los resultados de un estudio de investigación, nos encontrarnos con que únicamente disponemos de información indirecta, que genera un nivel muy bajo de confianza a la hora de extraer conclusiones, debido a diferencias importantes entre los estudios disponibles y la población objeto de la pregunta, o la inclusión en los estudios de sujetos con características distintas, en este caso QRS de duración superior o inferior a los límites establecidos en esta pregunta, que puedan condicionar los resultados del grupo a estudiar.

La RS de Cleland 2103 que aporta resultados de datos desagregados de 5 EC promovidos por Medtronic, es el único estudio encontrado que podría aportar datos para responder a esta pregunta, por lo que se le ha seleccionado para su contestación, a pesar del bajo nivel de evidencia que aporta y de los importantes sesgos que se incurren con esta decisión.

En la RS de Cleland 2013 solo el 52% de los pacientes estaban en clase funcional NYHA III o IV y la media de amplitud del intervalo QRS en la cohorte era de 160 (146–176) ms y menos del 25% tenían un QRS inferior a 140 ms. Realizan una meta-regresión para conocer el beneficio de la TRS asociada o no a DAI en pacientes con IC y FE deprimida. El 75% de los pacientes incluidos presentaban BRI.

Estos resultados comparando TRC con o sin DAI, frente al grupo control (TMO), independientemente de cualquier otro factor determinante del beneficio mostró reducción de la mortalidad por todas las causas, así como para la variable compuesta muerte y hospitalización por IC. Lo interesante desde el punto de vista de esta pregunta es que para estas dos variables

encontró una interacción significativa entre la TRC y la duración del QRS, tanto para el resultado compuesto ( $P = 0,0001$ ) como para todas las causas de mortalidad ( $P = 0.0013$ ), lo que sugiere que los pacientes con duraciones QRS más largas obtienen un mayor beneficio de la TRC.

También se estimaron en la meta-regresión los valores de QRS en los que el beneficio de la TRC (medido en términos de OR) sobrepasa el 1.0, y estos fueron 126 ms para mortalidad por todas las causas y en 132 ms para la variable compuesta, aunque los límites de confianza del 95% para excluir el 1.0, es decir la seguridad de beneficio fue referida a **aproximadamente 140 ms** para ambos objetivos. No se encontraron interacciones significativas entre la TRC y otras covariables en un modelo multivariante que incluía la duración del QRS, y parece que los pacientes que no tenían BRI tendrían menos beneficio de la TRC, especialmente en el resultado compuesto, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La tabla de GRADE de este estudio se muestra en el anexo 2.5.

#### 4.2.3. Resumen de la evidencia

No existe evidencia directa, ni estimación del efecto absoluto, y la estimación del efecto relativo es inferida de un modelo de meta-regresión. Además, la información sobre posibles efectos no deseados y el balance entre estos y los efectos deseables es muy incompleta para obtener una conclusión. La evidencia indirecta generada por los resultados de la meta-regresión del trabajo de Cleland sugiere que a partir de cierto umbral los pacientes con duraciones QRS más largas obtienen un mayor beneficio de la TRC y apuntan a un beneficio definido a partir de un QRS de 140 ms, que debería ser objeto de investigación a la luz de esta evaluación.

### 4.3. La efectividad de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca, FE $\leq$ 35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS $\geq$ 150 ms.

Las recomendaciones sobre el empleo de TRC en los pacientes con QRS  $\geq$ 150 ms. se encuentran recogidas en las guías más usuales en este informe.<sup>2,4</sup>

En el informe de NICE<sup>4</sup> se recomienda el uso de TRC en todos los pacientes con QRS mayor o igual a 150 ms., sin considerar la presencia o no de BRI. Se adapta la recomendación del uso de TRC con o sin DAI en relación con la clase funcional de la NYHA, de manera que: a pacientes en clase funcional I y II se recomienda TRC con DAI, en clase IV TRC sin DAI y en clase III, cualquiera de los dos dispositivos, TRC con o sin DAI, según valoración individual.

La GPC de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>2</sup> hace una recomendación fuerte (clase I, nivel de evidencia A) de uso de TRC en los pacientes con síntomas a pesar del tratamiento médico óptimo, siempre que presenten QRS  $\geq$ 150 ms., se encuentren en ritmo sinusal, con FE menor o igual al 35% y BRI. También indica que la implantación de este dispositivo debe ser considerada (recomendación de clase IIa nivel de evidencia B) en los pacientes que cumplan las condiciones anteriores, aunque no presenten BRI.

A la vista de la alta coincidencia entre estas recomendaciones, al menos en pacientes con BRI, se decidió hacer una revisión sistemática de guías de práctica clínica dirigido a responder a esta pregunta.

#### 4.3.1. Resultados de la búsqueda sistemática de GPC

Con el objetivo de localizar las GPC que responden a la pregunta de la eficacia y la seguridad de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca, FE  $\leq$  35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS  $\geq$  150 ms se realizó una búsqueda sistemática de GPC en Medline, Embase y Trip Database con las estrategias de búsqueda definidas en el anexo 3.

El resultado de esta búsqueda se muestra en el mismo anexo.

Para la selección de las GPC a incluir se definieron los siguientes criterios:

- GPC de IC publicadas en los 5 últimos años, por ser este periodo en el que las indicaciones de TRC han sido mejor definidas.
- GPC que utilizaran en su elaboración revisión sistemática de la literatura.
- Idiomas inglés, español o portugués y que tuviesen resumen estructurado en idioma inglés.

Además, siguiendo la sistemática expresada por Johnston et al. (inicio del anexo 3) definimos un marco en formato PICAR (Población, Intervención, Comparador, Atributos de la GPC y Recomendaciones) de manera que a los dominios usuales, Paciente/población, intervención y comparador se añaden:

- Algunos atributos de las GPC como criterios de inclusión, publicados por organizaciones profesionales o entes reguladores, que se desarrollasen con una perspectiva clínica y con participación de profesionales asistenciales y que tuviesen una forma explícita de evaluación de la evidencia.
- Presencia de recomendaciones explícitas sobre la indicación de TRC en pacientes con QRS mayor de 150 ms en presencia o no de BRI.

**Tabla 2: Descripción de las características de las GPC incluidas en la resolución de la pregunta.**

Id	año	Organización	Ámbito	Gradación de la evidencia.	Recomendaciones	Grado Funcional NYHA	Recomendaciones estratificadas por BRI
SIGN 2016	2016	SIGN	Nacional	SIGN: (1** hasta 4)	Fuerte - débil	II-IV	NO
Ponikowski 2016	2016	ESC	Plurinacional	3 niveles (A-C)	4 clases (I-Ila-IIb-III)	Sintomáticos	SI
Yancy (*) 2017-2013	2013 – 2016 (*)	AHA	Nacional	3 niveles (A-C)	4 clases (I-Ila-IIb-III)	II-IV (**)	SI
Ezekowitz 2017	2017	CCS	Nacional	GRADE: 4 niveles	Fuerte - débil	II-IV ambulantes	SI
Rohde 2018	2018	SBC	Nacional	3 niveles (A-C)	4 clases (I-Ila-IIb-III)	Sintomáticos	SI
Atherton 2018	2018	National Heart Foundation of Australia	Plurinacional	GRADE: 4 niveles	Fuerte - débil	Sintomáticos	NO

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; ESC: European Society of Cardiology; AHA: American Heart Association; CCS: Canadian Cardiovascular Society; BC: Sociedade Brasileira de Cardiologia

(\*) La GPC editada originalmente en 2013 fue revisada en 2017. Para aquellas recomendaciones no modificadas en la revisión, se mantienen las realizadas en la versión de 2013. Referencia 3 de bibliografía general del presente informe.

(\*\*) Las recomendaciones se describen ajustadas al nivel de evidencia.

La selección de las GPC a incluir en la revisión y en la extracción de datos de forma ciega e independiente por dos investigadores y en caso de duda se resolvieron por consenso con un tercero. El proceso de selección se muestra en el diagrama de flujo del anexo 3.2.

Las GPC finalmente incluidas se referencian en el anexo 3.3 y la siguiente tabla muestra la descripción del ámbito/organización promotora, metodología empleada y el grado funcional de los pacientes incluidos.

La valoración de la calidad de las GPC se realizó con la ayuda del cuestionario AGREE-II de forma ciega e independiente por dos investigadores, los resultados de esta evaluación se muestran en la tabla del anexo 3. Aun-



que la calidad global no fue muy grande, los dominios relacionados con el rigor de la elaboración y la claridad de las recomendaciones parecen suficientes para responder a la pregunta.

#### 4.3.2. Principales resultados de efectividad

En la mitad de las GPC los pacientes destino de las recomendaciones presentan IC con FE reducida, intervalo QRS<sup>3</sup>150 ms y grados funcionales I a IV, si bien la GPC de AHA (Yancy 2013) y su revisión de 2017 (Yancy 2017) detalla recomendación con distinto nivel de evidencia para cada grado funcional; la otra mitad de las guías revisadas no hacen mención en las recomendaciones a la clase funcional de los pacientes objetivo de aquellas, aunque indican que los pacientes deben ser sintomáticos. Cuatro de las seis guías evaluadas hacen recomendaciones diferenciadas según los pacientes presenten o no BRI; las otras dos guías no discriminan en sus recomendaciones por la presencia de esa característica.

La intervención evaluada por todas las GPC es la implantación de un dispositivo de resincronización cardiaca añadida al tratamiento médico optimizado, comparando el efecto de este dispositivo frente a su no implantación. Únicamente la GPC de SIGN 2106 detalla si el dispositivo a implantar es TRC con DAI o con marcapasos, probablemente debido a que es la más antigua de las analizadas.

La síntesis de las recomendaciones incluidas en cada GPC y los niveles de evidencia se resumen en la siguiente tabla 3:

**Tabla 3. Síntesis de las recomendaciones incluidas en las GPC**

		SIGN	Ponikowski 2016 ESC	Yancy 2013-2017 AHA	Ezekowitz 2017 CCS	Rohde 2018 SBC	Atherton 2018 NHFA
QRS > 150ms	Recomendación	Recommended					Strong
	Evidencia	1++					High
QRS > 150 ms y BRI	Recomendación		I	I	Strong	I	
	Evidencia		A	A y B	High Quality	A	
QRS > 150 ms no BRI	Recomendación		Ila	Ila	Weak	IIb*	
	Evidencia		B	A	Low Quality	B*	

(\*) La indicación se hace para pacientes cuyo intervalo QRS sea mayor o igual a 160 ms

En general el resumen de esta tabla indica:

- Las recomendaciones realizadas estratificando según la presencia o no de BRI son las más frecuentes (expresadas en 4 GPC).
- Existe unanimidad en la recomendación fuerte del uso de TRC en los pacientes con  $QRS \geq 150$  y BRI, basadas en evidencias valoradas como de muy alta calidad.
- Las mismas GPC hacen recomendación débil (se sugiere) en los pacientes que no presentan BRI, en ellas la valoración de la evidencia es más variable (de baja calidad a alta). Así, las GPC que no discriminan la recomendación según la presencia o no de BRI, hacen recomendación fuerte del uso de estos dispositivos, basadas, según su valoración, en evidencias de alta calidad.
- La revisión de la GPC de la AHA estructura las recomendaciones en función de la clase funcional NYHA. De este modo señala, que el nivel de evidencia para la indicación de TRC en pacientes con NYHA II, III y IV en pacientes ambulatorios, es alto si tienen  $FE < 35\%$ ,  $QRS > 150$  ms, bloqueo de rama izquierda y ritmos sinusal. Mientras que para la clase funcional I el nivel de evidencia es bajo y solo se quiere si tiene antecedentes personales de CI. Se hace recomendación fuerte en contra en estadios I y II si  $QRS < 150$  ms y ausencia de BRI.
- Todas las GPC revisadas consideran las mejoras en la supervivencia y en la sintomatología como los desenlaces clave para hacer sus recomendaciones. En la justificación de dichas recomendaciones no son mencionados ni el balance entre efectos deseados y no deseados, ni el uso de recursos y costes.

### 4.3.3. Resumen de la evidencia

La evidencia recogida en las GPC de calidad aceptable coinciden en hacer recomendación fuerte a favor de la implantación de TRC en las pacientes con IC con FE reducida que presenten síntomas –especialmente en grados II y III de la clasificación de NYHA- cuyo QRS sea mayor o igual a 150 ms. y presenten también BRI.

En los pacientes con las mismas características clínicas que no presenten BRI, en términos generales, solo sugieren su uso.

## 4.4. Efectividad de la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca con FE $\leq 35$ %, clase funcional NYHA I-II, ritmo sinusal y QRS $> 130$ ms.

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

Se realizó una búsqueda de informes de evaluación y GPC con el objetivo original de adaptar los resultados encontrados a nuestro informe. Se encontraron los siguientes documentos

#### 4.4.1.1. Guías

- La GPC de la ESC<sup>2</sup> hace recomendaciones de uso de TRC sin mencionar específicamente la clase funcional I-II. Sólo hace mención a la clase funcional de forma explícita en la recomendación contraria al uso de DAI en pacientes con sintomatología grave (clase IV) refractaria al tratamiento médico, salvo que tenga indicación de TRC, se estén considerando para trasplante cardiaco, o dispositivo de asistencia ventricular.
- La GPC de NICE<sup>4</sup> respecto a la TRC en estas clases funcionales (I-II) recomienda el uso de TRC asociado a DAI en el grupo de los pacientes en clase funcional II, QRS entre 120 y 149 ms con BRI y a todos los pacientes independientemente de la clase funcional siempre que el QRS sea mayor o igual a 150 ms.

**TABLA 4. OPCIONES DE TRATAMIENTO CON DAI O TRC PARA PERSONAS CON INSUFICIENCIA CARDÍACA QUE TIENEN DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA CON FE < 35% (SEGÚN LA CLASE DE LA NYHA, DURACIÓN DEL QRS Y PRESENCIA DE BRI). EXI**

DURACIÓN QRS	Clase de NYHA			
	I	II	III	IV
<120 MS	DAI si existe un alto riesgo de muerte cardíaca súbita			DAI y TRC no indicados
120-149 MS SIN BRI	DAI	DAI	DAI	TRC-P
120-149 MS CON BRI	DAI	TRC - D	TRC-P o TRC- D	TRC- P
≥150 MS CON O SIN BRI	TRC- D	TRC-D	TRC-P o TRC-D	TRC- P

*BRI: bloqueo completo rama izquierda. Tomado de NICE<sup>4</sup>*

La GPC de la ESC antes mencionada no acota las recomendaciones por clase funcional, y la de NICE no utiliza como punto de corte del QRS los 130 ms, por lo que no se utilizaron para resolver esta pregunta.

#### 4.4.1.2. Revisiones sistemáticas

Para localizar los estudios que permitieran evaluar la eficacia de resincronización con o sin desfibrilador en pacientes con clase funcional I y II de la NYHA, se realizó una búsqueda de estudios en PUBMED y EMBASE con la estrategia de búsqueda descrita en el anexo 4, que encontró un total de 23 revisiones sistemáticas (8 y 15 respectivamente). Tras eliminar duplicados, resultó en un total de 16 artículos y tras lectura de título y resumen se identificaron 9 revisiones sistemáticas con meta- análisis que se leyeron a texto completo, (diagrama de flujo del anexo 4.3).

Tal y como se muestra en la tabla 5, los ensayos citados en la mayoría de las revisiones son los cinco siguientes: MADIT CTR <sup>16</sup>, REVERSE <sup>61</sup>, CONTACK-CD <sup>62</sup>, RAFT <sup>17</sup> y MIRACLE ICD II <sup>63</sup>.

En el anexo 4.4, se exponen numerados los 9 trabajos incluidos a revisión de texto completo. Solo tres de estas revisiones (Ali-Hasan- Sayegh, Santageli y Adabag), incluían estos 5 ensayos y presentaban la información suficiente para responder la pregunta, por lo que fueron candidatas a constituirse como evidencia fundamental para la resolución. Los motivos para

descartar las otras 6, así como el esquema de la depuración de la bibliografía encontrada, se muestran en la tabla del anexo 4.5.

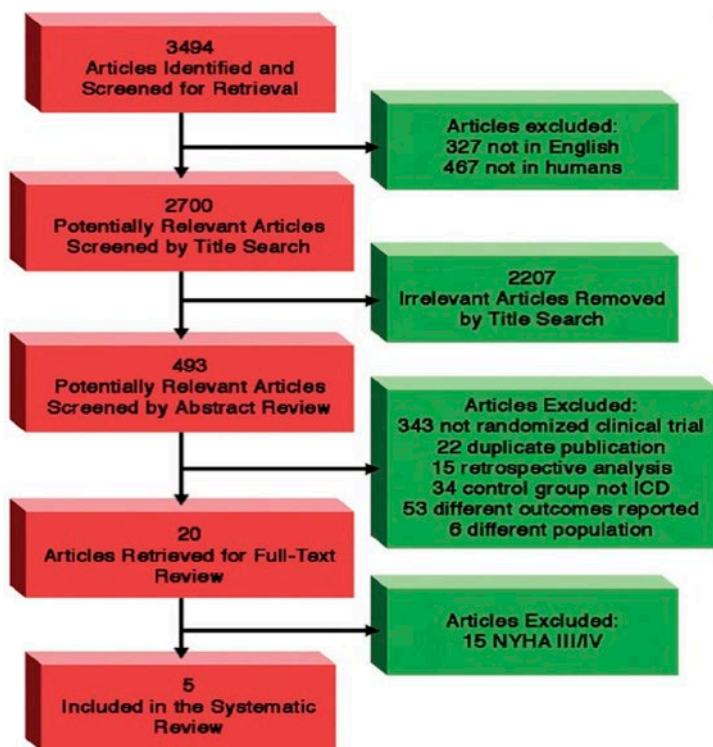
La revisión de Santangeli tiene como objetivo meta-analizar los resultados de ensayos aleatorizados con TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional I a II (NYHA); presenta una baja calidad según AMSTAR, a expensas de que no hay descripción de las causas de exclusión de los trabajos, ni descripción del análisis del riesgo de sesgo de estos. Además, el análisis de los efectos indeseados no se presenta agrupado. La de Ali-Hasan- Sayegh tenía como objetivo mostrar la efectividad de la TRC sobre los parámetros ecocardiográficos y resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca leve comparado con un grupo control y se descartó debido a su baja calidad en el AMSTAR, a expensas fundamentalmente de la heterogeneidad del grupo comparador, a no mencionar los criterios de exclusión de los trabajos excluidos y a una inadecuada valoración de los sesgos de los estudios incluidos. Además, no describe con precisión los grados de NYHA y hace un análisis de los efectos no deseados escaso.

Por todo esto, y dado que los resultados son derivados básicamente de los mismos EC, se decidió emplear la RS de Adabag por ser la que refiere mayor cantidad de resultados y una mejor calidad; además en los análisis de los desenlaces incluye solo los pacientes en estadios I-II de la NYHA, aunque los ensayos originales incluyesen más grados de afectación clínica.

#### 4.4.1.3. Descripción y calidad de la RS seleccionada

La revisión sistemática publicada por Adabag y colaboradores de 2011, partiendo del conocimiento del beneficio de la implantación de los DAI en términos de supervivencia y disminución de la incidencia de muerte súbita, fue cuantificar la eficacia de TRC+DAI frente a DAI en pacientes con IC en clase funcional I-II según la clasificación de la NYHA, con FE  $\leq$  40% y QRS  $\geq$  120 ms.

En esta revisión la búsqueda inicial se realizó en Medline complementándose con búsqueda adicional de ensayos clínicos registrados solamente en idioma inglés, posteriormente se completó con búsqueda secundaria en las referencias de las publicaciones. El diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos incluidos en esta RS se muestra en la siguiente figura.



\*3494 artículos identificados y examinados para su revisión de los que fueron excluidos: 327 no inglés, 467 no realizado en humanos.

2700 artículos potencialmente relevantes por título de los que fueron excluidos 2207 por ser irrelevantes.

493 artículos potencialmente relevantes para lectura de resumen de los que fueron excluidos; 343 por no ser estudios aleatorios controlados, 22 duplicados, 15 análisis retrospectivos, 34 sin grupo control, 53 con resultados diferentes a los de interés, 6 con poblaciones diferentes a las de interés.

20 artículos elegidos para lectura completa de los que se excluyeron 15 por NYHA III/IV.

5 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática.

La extracción de los datos de cada estudio incluido fue realizada por dos revisores independientes y la valoración del riesgo de sesgo fue realizada utilizando un método de consenso basado en la escala de Jadad. Además de mostrar la estrategia de búsqueda, se explicaron en términos generales los motivos de exclusión, aunque no se ofreció información sobre los artículos excluidos más allá de lo mostrado en la gráfica previa.

Las características principales de los ensayos incluidos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 5. Estudios incluidos en revisión de Adabag

Acron. del estudio (Ref. #)	Año	N	Participantes	Diseño	Seguimiento Meses	Calidad de estudio	Puntaje de validez
<b>RAFT</b> <sup>17</sup>	2010	1798*	I C NYHA II / III FEVI ≤30% QRS ≥120 ms QRS esti- mulado ≥200 m	TRC + DAI vs. DAI solo	40	Ocultamiento de la asignación: adecuado Intención de tratar: si Abandono reportados: si Efectos adversos reportados: si Pacientes y médicos cegados: si † Evaluador de resultados cegado: si ‡	5
<b>MADIT- CRT</b> <sup>16</sup>	2009	182	IC NYHA I / II FEVI ≤30% Duración del QRS ≥130 ms	TRC + DAI vs. DAI solo	29	Ocultamiento de la asignación: adecuado Intención de tratar: si Abandono reportados: si Efectos adversos reportados: si Pacientes y médicos cegados: NO Evaluador de resultados cegado: si §	4
<b>REVERSE</b> 61	2008	610	IC NYHA I / II FEVI ≤40% Duración del QRS ≥120 ms DTDVI ≥55 mm	TRC ON + DAI vs. TRCOFF + DAI	12	Ocultamiento de la asignación: poco claro Intención de tratar: si Abandono reportados: si Efectos adversos reportados: si Pacientes y médicos cegados: si    Evaluador de resultados cegado: si    §	4
<b>MIRACLE ICD</b> II <sup>65</sup>	2004	186	IC NYHA II FEVI ≤35% Duración del QRS ≥120 ms DTDVI ≥55mm	TRC ON + DAI vs. TR- COFF + DAI	6	Ocultamiento de la asignación: adecuado Intención de tratar: si Abandono reportados: si Efectos adversos reportados: si    Pacientes y médicos cegados: si    Evaluador de resultados cegado: si	5
<b>CONTAK CD</b> <sup>2</sup>	2003	490 †	IC NYHA I FEVI ≤35% Duración del QRS ≥120 ms	TRC ON + DAI vs. TRCOFF + DAI	6	Ocultamiento de la asignación: poco claro Intención de tratar: poco claro Abandono reportados: si Efectos adversos reportados: NO Pacientes y médicos cegados: si    Evaluador de resultados cegado: si	4

**TRC** = terapia de resincronización cardíaca; **FEVI** = fracción de eyección; **DAI** = desfibrilador automático implantable; **DDVI** = diámetro teleelástico del ventrículo izquierdo; **MADIT-CRT** = ensayo de implantación de desfibrilador automático multicéntrico con terapia de resincronización cardíaca; **MIRACLE ICD II** = ensayo clínico aleatorizado de evaluación clínica II InSync ICD multicéntrico; **RAFT** = Ensayo de resincronización-desfibrilación para insuficiencia cardíaca ambulatoria cardíaca ambulatoria; **REVERSE** = La resincronización reverte la remodelación en un ensayo de disfunción ventricular izquierda sistólica.

\*De estos, 1,438 participantes estaban en clase funcional II de la New York Heart Association (NYHA).

† De estos, 263 participantes estaban en NYHA I / II.  
‡ Los pacientes, los proveedores de atención médica general y el equipo de insuficiencia cardíaca responsable del manejo de la insuficiencia cardíaca y el informador de los eventos desconocían la asignación

§ Había un comité de adjudicación de resultados independiente cuyos miembros desconocían la asignación

|| Los pacientes y el personal de insuficiencia cardíaca desconocían la asignación del tratamiento; El equipo de arritmia cardíaca estaba al tanto de la asignación; los resultados fueron evaluados por el personal de insuficiencia cardíaca.0

Como puede verse en los criterios de inclusión hay cierta disparidad en los relacionados con el % de la FE y la duración del QRS. Esta variabilidad es común en las publicaciones y guías de práctica clínica e incluyen al tipo de paciente objeto de esta pregunta. Dado que la discrepancia es común en las GPC de IC y en los ensayos y que, probablemente, no es relevante en la incidencia de los distintos desenlaces, se consideran los resultados de esta revisión como una evidencia directa.

Excepto en el ensayo REVERSE<sup>61</sup>, todos los pacientes incluidos en el grupo control recibieron un DAI. En este ensayo solamente lo recibieron aquellos pacientes en los que fue indicado por sus necesidades clínicas, aun así, lo recibieron cerca del 80% de los pacientes incluidos y en una proporción semejante en el grupo control y en el grupo intervención. Por esta razón, coincidiendo con los autores, se consideró que no tendría sentido excluir este ensayo de la revisión.

Aunque en la revisión de Adabag, no se hace un análisis específico del riesgo de sesgo de publicación, los autores informan que está limitado por el tipo de búsqueda y el contacto directo con los autores; por otro lado, en la revisión de Ali-Hasan-Sayegh, que utiliza los mismos ensayos y algunos más, este riesgo de sesgo es evaluado mediante el test de Begg y es descartado para todos los desenlaces de interés.

#### 4.4.2. Principales resultados de efectividad

La búsqueda y selección de la literatura realizada no ha permitido encontrar ni GPC, ni informes de ETS, ni meta-análisis que respondan a la pregunta de la eficacia de la TRC sin DAI en pacientes con clase funcional I y II de la NYHA, por lo que los resultados expresados en este capítulo se refieren exclusivamente a la terapia de resincronización más DAI comparadas con pacientes que tienen DAI sin TRC como tratamiento.

Se incluyeron un total de 4.317 pacientes con insuficiencia cardíaca con clase funcional NYHA I / II, asignados aleatoriamente a TRC+DAI (n: 2.429) versus terapia solo con DAI (n:1.888). Las características basales de los pacientes asignados a TRC+DAI versus DAI estuvo bien equilibrada en cada ensayo individual.

Los principales resultados están resumidos en la tabla de perfil de la evidencia del anexo 4.6.

Cabe destacar que la mortalidad fue menor entre los pacientes asignados a TRC+DAI versus DAI (8.0% TRC+DAI vs. 11.5% DAI; RR: 0,81; IC del 95%: 0,65 a 0,99; p= 0.04; I2=0), así como en la tasa de reingreso (11.6% TRC+DAI vs. 18.2% DAI; RR: 0,68; IC del 95%: 0,59 a 0,79; p<0.001; I2=0), que en términos de NNT corresponden a 29 y 15 respectivamente. Para la



variable compuesta mortalidad y reingresos, la reducción absoluta de riesgo de añadir TRC fue cercana al 8%, con un NNT de 12,5.

El efecto sobre el remodelado cardíaco y la fracción de eyección también se muestran en la tabla (anexo 4.5) y cabe destacar que el aumento promedio en FE fue de 5.9% (IC 95%: 1,7% a 9,9%) en pacientes asignados a TRC+DAI versus 2,2% (IC del 95%: 1.6% a 2.8%) con DAI (diferencia TRC vs. DAI 4.1% [IC del 95%: 0,1% a 8,0%];  $p < 0,001$ ).

Respecto al análisis en función de la clase funcional NYHA que presentaban los pacientes, los 5 ensayos clínicos incluyeron en estadio II. De estos, los autores del metaanálisis solo tuvieron acceso a los datos de 3412 pacientes en 4 estudios<sup>16,17,61,63</sup>. Hubo una reducción del 22% en la mortalidad (9.6% TRC+DAI versus 13.1% DAI; RR: 0.78, IC 95%: 0.65 a 0.95;  $p < 0.01$ ;  $I^2=0$ ) y una reducción del 33% en eventos de IC u hospitalización (14.6% TRC+DAI vs. 21.5% DAI; RR: 0.67, 95% CI: 0,57 a 0,79;  $p < 0.001$ ;  $I^2=0$ ).

Entre los pacientes asintomáticos (clase funcional I de la NYHA) solo se obtuvieron datos de 402 pacientes que se incluyeron en 3 ensayos<sup>16,61,63</sup>, aunque los autores solo pudieron tener acceso a los 295 pacientes incluidos en 2 estudios<sup>16,63</sup>. En estos hubo una reducción del 43% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca entre los pacientes asignados a TRC+DAI versus DAI (11,9% TRC vs. 20.5% DAI; RR: 0,57; IC del 95%: 0,34 a 0,97;  $p=0.04$ ). En general, 12 pacientes debían ser tratados para prevenir una hospitalización por IC, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, (6% TRC versus 20.5% DAI; RR: 0.85, IC 95%: 0.34 a 2.01;  $p = 0.71$ )

**Tabla 6. Mortalidad agrupada y eventos de HF / hospitalizaciones con TRC en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos con HF**

	TRC	DAI	RR	IC del 95%	p valor	NNT
<b>NYHA clase funcional I / II</b>						
Mortalidad	8.0%	11.5%	0.81	0.65–0.99	0.04	29
Hospitalización por HF	11.6%	18.2%	0.68	0.59–0.79	<0.001	15
Conjunto	17.5%	26.4%	0.72	0.65–0.81	<0.001	
<b>NYHA clase funcional II</b>						
Mortalidad	9.6%	13.1%	0.78	0.65–0.95	0.011	28
Hospitalización por HF	14.6%	21.5%	0.67	0.57–0.79	<0.001	14
Conjunto	20.7%	29.3%	0.73	0.64–0.83	<0.001	
<b>NYHA clase funcional I</b>						
Mortalidad	6.0%	20.5%	0.85	0.36–2.01	0.71	88
Hospitalización por HF	11.9%	20.5%	0.57	0.34–0.97	0.04	12
Conjunto	15.5%	22.1%	0.70	0.44–1.13	0.14	

*IC = intervalo de confianza; HF = insuficiencia cardíaca; NNT = número necesario para tratar; RR = riesgo relativo*

#### 4.4.3. Resumen de la evidencia

En pacientes en clase funcional I-II de la NYHA la TRC + DAI consigue una reducción estadísticamente significativa de la variable combinada de mortalidad por todas las causas o cualquier evento de insuficiencia cardíaca aguda frente a terapia con DAI solo. Sin embargo, esta reducción se ve impulsada por una reducción en los eventos de IC, más que por la mortalidad, aunque esta también disminuye en el grupo de TRC.

En los pacientes con clase funcional II, los resultados son similares a los obtenidos del conjunto de la muestra, mientras que la TRC no parece reducir significativamente la mortalidad ni los eventos de IC en pacientes de la clase I de la NYHA, si bien este resultado hay que valorarlo teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes de esta clase funcional incluidos en los estudios.

## 4.5. Efectividad de la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca, FE < 35%, clase funcional III-IV, QRS > 130 ms. y fibrilación auricular

La indicación de tratamiento de TRC en los pacientes con IC con FEVI reducida y FA ha sido un tema controvertido puesto que, en la mayor parte de los trabajos dirigidos a evaluar la efectividad de la TRC en el tratamiento de la IC se excluyen a los pacientes con FA (Cleland 2013<sup>15</sup>).

### 4.5.1. Resultados de la búsqueda sistemática de GPC

Para la resolución de la pregunta se revisaron en primer lugar, las recomendaciones incluidas en las GPC utilizadas durante este trabajo, Guía de NICE<sup>4</sup> sobre DAI y TRC y las dos GPC más recientes y empleadas en nuestro medio para el tratamiento o manejo de la IC: ESC<sup>2</sup> y AHA<sup>3</sup>.

- El documento de NICE no hace ninguna recomendación relacionada con la FA y el dispositivo objeto de este informe.
- La GPC de AHA indica que la TRC puede ser útil en pacientes con FA y FE menor o igual a 35% con tratamiento médico optimizado si:
  - el paciente requiere estimulación ventricular y cumple con los criterios de la TRC (FE  $\leq$  35%, QRS  $\geq$  130 ms)
  - la ablación del nodo auriculoventricular o el control farmacológico de la respuesta ventricular permitan una estimulación ventricular cercana al 100% con TRC. (Nivel de evidencia: B)
- La última edición de GPC europea de diagnóstico y tratamiento de la IC 2 recomienda:
  - Con el objetivo de reducir la morbilidad, implantar TRC, en lugar de estimulación del VD, a los pacientes con IC y FE  $\leq$  35%, independientemente de la clase funcional de la NYHA, siempre que exista una indicación de estimulación ventricular y bloqueo AV de alto grado. Esta recomendación incluiría a los pacientes con FA.
  - Considerar la TRC para pacientes con IC y FE  $\leq$  35% con FA que se encuentren en clase funcional NYHA III–IV a pesar de TMO, con el objetivo de mejorar los síntomas y reducir la morbilidad y mortalidad, si presentan una duración de QRS  $\geq$  130 ms. Esta indicación está supeditada a la posibilidad de proporcionar una estrategia que asegure la captura ventricular, o bien si se espera que el paciente recupere el ritmo sinusal.

- También informa que TRC tiene poco efecto sobre la incidencia de FA.
- Finalmente indica que la TRC en pacientes con FA constituye un déficit de evidencia.

Aunque existe cierto acuerdo en las recomendaciones descritas en las GPC revisadas, no se consideraron suficientemente específicas para los objetivos de este informe. Por esta razón se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada para conocer, al menos, las estimaciones de efecto para los distintos desenlaces considerados.

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

Las estrategias de búsqueda están descritas en el anexo 5. Además –y en todas las búsquedas- se procedió a la identificación de referencias cruzadas de la bibliografía referida en cada una de los trabajos seleccionados y se pidió a los expertos clínicos la validación de las referencias y otras que creyesen oportunas para la resolución de la pregunta.

En primer lugar, se procedió a la búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis en PUBMED, Embase y Cochrane Library. La selección de los trabajos se describe en el diagrama de flujo descrito en el anexo 5.1 para RS y MA.

Tras la lectura a texto completo pudieron identificarse cuatro trabajos (Boyle, Wein, Wilton, y Lopes), cuyo objetivo era describir el efecto de TRC en los pacientes con FA frente a su efecto en pacientes en ritmo sinusal. Estos trabajos son revisiones sistemáticas de estudios observacionales, que de forma incremental en el tiempo recogen, prácticamente los mismos trabajos, por esta razón no eran útiles para responder a la pregunta.

También fue identificado el trabajo de Mustafa y cols, uno de cuyos objetivos era conocer el efecto de la TRC añadida al tratamiento médico optimizado en pacientes con IC, FE reducida (FE <30 o 35%) y FA. Por esta razón se consideró el más adecuado para la resolución de esta pregunta.

Se identificaron además 3 revisiones cuyo objetivo era describir el posible efecto de la ablación del nodo AV en los pacientes con IC y FEVI < 35% y FA que recibieron tratamiento con TRC. A pesar de su interés no eran de utilidad para responder directamente a la presente pregunta.

### 4.5.3. Principales resultados de efectividad

Para resolver la pregunta se seleccionó el trabajo de Mustafa et al., que tiene como uno de sus objetivos: determinar el efecto de implantar TRC frente a no hacerlo sobre la mortalidad (y sobre un desenlace compuesto de mortalidad y hospitalización por IC) en los pacientes con FA, IC y FE  $\leq 35\%$  e indicación de TRC. Lamentablemente los trabajos incluidos en esta revisión no eran homogéneos respecto a la anchura de QRS.

En los trabajos incluidos en la revisión, los pacientes que no recibieron TRC recibieron tratamiento médico y DAI si estaba indicado. Aunque no son contemplados todos los desenlaces de interés, se decidió utilizar este trabajo para resolver esta pregunta, puesto que evalúa dos desenlaces críticos: mortalidad por cualquier causa y un desenlace compuesto de mortalidad y reingreso por insuficiencia cardíaca; el resto de los desenlaces enunciados en la pregunta tampoco fueron estudiados por otros autores, por lo que la revisión de Mustafa et al. fue considerada la más adecuada para resolver la pregunta.

Esta revisión ha sido valorada como de calidad moderada (AMSTAR II) respecto a este objetivo; la revisión tenía otros objetivos no relacionados con esta pregunta.

Es una revisión de datos extraídos de distintas fuentes: 4 son obtenidos de análisis post-hoc de ensayos clínicos clásicos, otros son obtenidos de un estudio comparativo de datos de un registro nacional y otros provienen de un registro de Medicare. En conjunto el seguimiento medio es de 1 a 3 años. Dada esta variedad de diseños, se considera la revisión como de estudios observacionales, por ser estos los que aportan la mayoría de los pacientes.

Los resultados de las variables estudiadas (ver tabla de perfil de la evidencia en el anexo 5) no permiten demostrar efecto de la intervención: OR 0.85 (IC 95%: 0,616 a 1,179) y OR 0.770 (IC 95%: 0.550 a 1.082) para mortalidad por cualquier causa y mortalidad y reingresos por IC, respectivamente.

Además, el grado de certeza que aporta es muy bajo, debido fundamentalmente a que los estimadores puntuales del efecto presentan una gran dispersión en los distintos estudios, con estimaciones por IC no solapadas en algunos casos, y a que el estadístico I<sup>2</sup> es 86%. Aunque no se han estudiado las posibles causas, los criterios de inclusión son muy variables tanto por los distintos tipos de presentación de la FA, como por el momento de su aparición, pre y post implantación; no existe una descripción precisa de la anchura del QRS y de la clase función NYHA de los pacientes incluidos o del tratamiento del grupo control, o del tratamiento del grupo control; no es posible calcular los estimadores absolutos, pues la revisión utilizada no ofrece información sobre el efectivo de cada trabajo y no se muestran los estimadores puntuales. Posiblemente los criterios de inclusión son muy variables tanto por los distintos tipos de presentación de la arritmia auricular y como por el momento de aparición de la arritmia, pre y post implantación.

#### 4.5.4. Resumen de la evidencia

Existe evidencia científica de calidad moderada que permite concluir que la TRC en pacientes que cumplen criterios, y por tanto se deberían beneficiar de esta terapia, no se muestra efectiva cuando el paciente presenta FA.

Respecto a la posibilidad de plantear como posible explicación a estos resultados la dificultad para conseguir un adecuado índice de capturas, la Guía de la ESC de 2016<sup>2</sup> plantea la posibilidad de ablación del nodo auriculoventricular o control farmacológico de la respuesta ventricular para aumentar la efectividad de la TRC en estos pacientes, basándose en los resultados del registro de Gasparini 37

En esta misma guía se reconoce que este tipo de estudios aporta una evidencia nivel B e incluye entre los déficits de conocimiento la posible indicación de TRC en pacientes con FA.

### 4.6. Resultados de seguridad de la TRC

Para el análisis de la seguridad de la tecnología objeto de evaluación se realizó una búsqueda de la literatura con la que fueron definidas las áreas de posibles desenlaces de estudio se formularon las cuestiones a resolver. Esencialmente los efectos adversos se articularon alrededor de: los efectos indeseados del proceso de implantación y de arritmias ventriculares.

Para la resolución de las preguntas se diseñó una estrategia de búsqueda en la base de datos PUBMED (anexo 6.1).

Los resultados de la búsqueda y bibliografía empleada se describen en el anexo 6.2 y 6.3 Se realizó una búsqueda amplia con poca especificidad filtrando para su estudio exclusivamente revisiones sistemáticas, con o sin meta-análisis, por su mayor valor de evidencia y también porque en un análisis exploratorio de ensayos clínicos se encontró que eran muy escasos los ensayos clínicos que incluyesen los desenlaces de interés y todos ellos estaban incluidos en las revisiones analizadas.

#### 4.6.1. Descripción y calidad de las revisiones sistemáticas

Tras el proceso de búsqueda y revisión fueron seleccionados tres trabajos (anexo 6.3.2).

El trabajo de Colquitt es un completo análisis de la TRC e incluye una descripción detallada de los efectos adversos comunicados por distintos ensayos publicados hasta la fecha de elaboración de dicho trabajo. A pesar de

hacer una extensa revisión sistemática no realiza análisis agrupado de estos desenlaces por lo que no fue incluido en la resolución de las preguntas, este mismo trabajo concluye que hay gran inconsistencia entre los distintos ensayos en la comunicación de los efectos adversos. Este trabajo no fue utilizado para la resolución de este apartado; los trabajos empleados finalmente están recogidos en el anexo 6.3.1. y se describen a continuación.

El trabajo de Chen (anexo 6.3.1) es una revisión sistemática de calidad moderada alta (criterios de AMSTAR-II), que describe la tasa de éxitos en el proceso de implantación y la incidencia de distintos eventos adversos, a saber: mortalidad peri-implantación, desplazamiento y/o necesidad de re-colocación del electrodo, infección y daño mecánico en el proceso de implantación como neumotórax, taponamiento cardíaco, disección del seno coronario o perforación. Además, se describe el riesgo conjunto de sufrir algún efecto adverso del proceso de implantación de TRC comparado con la implantación de un DAI basado en el meta-análisis de dos amplios ensayos clínicos. Aunque los EC incluidos incluyen pacientes de todas las clases funcionales las más representadas son las clases II y III, siendo la clase funcional I la menos representada.

El trabajo de Delf, (anexo 6.3.1) es una revisión sistemática de calidad moderada (AMSTAR-II) centrado en la aparición de arritmias ventriculares; este trabajo incluye tanto estudios observaciones como ensayos clínicos, siendo estos los menos frecuentes. En lo relativo a la clase funcional, se incluyen pacientes de todos las clases siendo la más representada la clase III. Además de la estimación global, describe la incidencia de esta complicación en los pacientes que reciben una TRC frente a pacientes que reciben DAI, estratificando el análisis entre pacientes “respondedores y no respondedores” a la TRC; éste es el análisis seguido para la resolución de la pregunta, dado que el riesgo del desenlace de interés podría estar confundido por esta causa. La hipótesis de los autores era que esta complicación podría ser intrínseca a la TRC y contrarrestarse con el efecto antiarrítmico de la respuesta a la TRC por remodelado inverso del VI. La revisión incluye estudios observacionales junto con ECA, aunque como ofrece resultados para los desenlaces de interés analizando solamente aquellos trabajos que los autores identifican como ECA, son estos resultados los empleados para la resolución de la pregunta.

## 4.6.2. Principales resultados.

La incidencia acumulada de las complicaciones en el proceso de implantación está descrita en la tabla siguiente, elaborada a partir de los datos del trabajo de Chen 2015.

Complicación	n/N	Incidencia por 1000 (IC95%)
Exitus peri-implantación	20/4581	4,36 (2,74 ; 6,62)
Desplazamiento y/o necesidad de recolocación del electrodo	276/5044	54,71 (48,69 ; 61,26)
Infección	55/3823	14,38 (10,96 ; 18,85)
Daño mecánico (*)	220/5044	43,61 (38,24 ; 49,52)
Éxito en la implantación	5404/5671	952.92 (947,2 ; 958.2)

(\*) Se incluyen en este desenlace eventos adversos como neumotórax o hemotórax, derrame pericárdico o taponamiento cardíaco y disección o perforación del seno coronario.

Con datos del mismo trabajo pudimos hacer una estimación del riesgo de sufrir alguna de las complicaciones, descritas en la tabla anterior, entre los pacientes que reciben un dispositivo TRC -D, frente a aquellos que recibieron un DAI, este riesgo estimado sería de  $RR=2,29$  (IC95% 1,81; 2,91) estimación basada en evidencia de calidad alta (anexo 6.4). Los pacientes incluidos en los ensayos sobre los que se realizó la inferencia podrían no ser directamente representativos del tipo de pacientes que en estos momentos recibe este tratamiento. Los pacientes incluidos son pacientes con IC con fracción de eyección reducida en clases funcionales II-III y QRS mayor de 150 ms en la mayor parte de los pacientes.

Respecto al riesgo de arritmias ventriculares la revisión de Delf presenta resultados disgregados por el grado de respuesta a la TRC, que, sin duda, es un potente confusor del análisis de este desenlace tanto por la evidencia empírica como con la plausibilidad biológica que refleja. Los dos trabajos incluidos en el meta-análisis definen la no respuesta como un descenso en el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo inferior al 15 o 25% a los 12 meses del seguimiento. Los datos muestran que en los pacientes con respuesta a la TRC el efecto de la misma es protector de la aparición de arritmias ventriculares comparado con la implantación de DAI:  $RR=0,58$  (IC95% 0,44; 0,75). Sin embargo, en los pacientes no respondedores existe un ligero incremento del riesgo de aparición de este efecto indeseado (arritmia)  $RR=1,27$  (IC95% 1,01 ; 1,62) en comparación con el mismo grupo control.



### 4.6.3. Resumen de la evidencia.

La TRC parece bastante segura, pues se implanta con éxito en más del 95% de los pacientes y las complicaciones graves que conllevan mortalidad suceden en menos del 5 por mil de las ocasiones. Aunque estos datos provienen del análisis de ensayos clínicos, es de esperar que pasada la curva de aprendizaje y con la gran extensión que ya tiene esta tecnología, la incidencia de complicaciones, en el momento actual, sea semejante o inferior.

En relación con la incidencia de arritmias ventriculares, parece que sea un problema frecuente (cerca del 10% en el mejor de los casos), como corresponde a pacientes con deterioro ventricular importante en los que está indicado un DAI. Esta incidencia es superior en el grupo de pacientes no respondedores a la TRC, que en el grupo control (DAI sin TRC), mientras que en el grupo de los que responden a la misma la incidencia es menor que el grupo control. (Ver tabla de perfil de la evidencia anexo 6.4)

## 4.7. Perspectiva de pacientes con IC y TRC

Para conocer la perspectiva de uso de la tecnología evaluada, así como mejorar la comprensión de la aceptabilidad, factibilidad y equidad, se formuló una serie de preguntas en formato SPICE. Se buscaba explorar la perspectiva del paciente respecto al uso de la TRC frente al tratamiento médico optimizado con o sin DAI, para mejorar la insuficiencia cardiaca en términos de disminución de la mortalidad y número de reingresos, así como de mejora de la clase funcional o la calidad de vida en el entorno de un sistema sanitario público.

Desde la perspectiva de pacientes, es difícil encontrar trabajos que contengan la opinión de estos sobre los beneficios y los inconvenientes o desafíos a los que se enfrentan al implantárseles un dispositivo de TRC, ya que la mayoría de los pacientes tienen implantado (o se les indica) un dispositivo de TRC más un DAI (TRC-D), por lo que la perspectiva de los pacientes que se recoge en los estudios realizados es sobre el dispositivo combinado.

Con las palabras clave “Cardiac Resynchronization Therapy” and “qualitative research” y sin restringir tipo de síntesis de evidencia cualitativa (SEC) se realizó una búsqueda en PUBMED y EMBASE

De la búsqueda surgieron 4 resultados, (Anexo 7) que, tras la lectura de título y abstract, quedaron para su lectura completa solo 2. Uno de los artículos eliminados no respondía al objetivo de la pregunta de este estudio, Moser 2014, el otro, aunque en el título sí hacía referencia a la exploración de la perspectiva de pacientes usuarios de TRC, solo incluía 4 pacientes en ella, centrando los resultados en el uso de DAI, Svanholm 2015.

No se encontraron RS, por lo que no se realizó análisis de la calidad con Cerqual, sino que fueron evaluadas con la herramienta de eCASP para estudios cualitativos individuales. Los 2 fueron considerados de calidad aceptable para el propósito y los resultados se muestran en la tabla 2 del Anexo 7.

Los 2 artículos de Dehghanzadeh S, 2017 y 2018 seleccionados se sintetizan a continuación:

1. El primero de ellos intenta analizar los desafíos e incertidumbres de los pacientes con IC que viven con TRC-D. Aunque esta intervención es un tratamiento eficaz para salvar vidas y mejorar la sintomatología disminuyendo los ingresos, puede implicar circunstancias asociadas con el estilo de vida de los pacientes después de la implantación. Para identificar las incertidumbres y los mecanismos de adaptación de los pacientes con insuficiencia cardíaca que viven con la TRC-D, se adoptó un enfoque cualitativo utilizando el análisis de contenido convencional. Diecisiete pacientes con insuficiencia cardíaca y tres enfermeras cuidadoras fueron reclutados entre diciembre de 2014 y noviembre de 2015 de un hospital docente y una clínica privada en Rasht, Irán. Los participantes fueron entrevistados mediante entrevistas semiestructuradas que duraron 30-60 min y realizadas por un único entrevistador. No obstante, el análisis de los datos mediante el método Graneheim y Lundman's (2004) fue realizado por dos investigadores, el mismo entrevistador y un segundo investigador de forma independiente y los resultados se confrontaron con los pacientes entrevistados.

Mediante el estudio de sentencias o ideas verbalizadas se identificaron 5 categorías de discurso que pudieran considerarse barreras para la implantación de estos dispositivos:

- a. miedo a la implantación: que reveló dos circunstancias: por una parte, una impresión negativa hacia la implantación por la percepción de la necesidad del dispositivo y la sensación de dependencia de un soporte externo, el coste y la posibilidad de falta de soporte en el futuro, y por otro lado, experiencia dolorosa y estresante del procedimiento de implantación.
- b. el pánico de recibir una descarga del dispositivo: que es vivido como una amenaza constante, como una posible fuente de dolor y de distress emocional que compromete su salud mental.
- c. falta de control sobre su vida, centrado en el hecho de que es una tecnología que no pueden controlar y que dificulta su actividad social.
- d. deficiencias del sistema de salud, tanto en aspectos relacionados con el acceso al sistema una vez implantado el dispositivo como por la falta de abordaje holístico del paciente

- e. enfoque psicosocial. El estudio sugería que una mayor comprensión de estos desafíos y estrategias de adaptación podría preparar a los profesionales de la salud para brindar una mejor atención en base a una mejor educación e información tanto previamente al implante, como durante el período inmediato al mismo y en el manejo a largo plazo.
2. El segundo trabajo analizado, publicado en 2018 por los mismos autores que el anterior, parte de que la insuficiencia cardíaca se asocia con baja calidad de vida y una alta tasa de mortalidad que dependen de la situación clínica del paciente, de su clase funcional, de la FE, y de su respuesta al tratamiento, variables que podrían mejorar con la TRC, y a su vez de que la información sobre las experiencias de los pacientes de vivir con TRC-D es limitada. El objetivo fue identificar y explicar el proceso de vivir con el dispositivo en estudio para elaborar un marco teórico-cognitivo de este fenómeno. Este estudio cualitativo se desarrolló de diciembre de 2014 a abril de 2016, utilizando un enfoque de teoría fundamentada, tratando de comprender los procesos sociales y el desarrollo de teorías empíricas basadas en los puntos de vista y experiencias de las personas involucradas. Se realizaron veinte entrevistas semiestructuradas y en profundidad, observaciones de campo y sondeos a 17 pacientes con insuficiencia cardíaca, todas ellas realizadas por el mismo investigador. El análisis de los datos se realizó a través de un enfoque publicado en el trabajo anterior, aunque con una metodología más abierta en la codificación de categorías. El marco teórico en el que se basa fue la percepción principal del proceso de vivir con el dispositivo como el de “una aceptación dudosa”.
- Este proceso incluye tres fases secuenciales de adaptación, superpuestas en el tiempo:
- a. Fase de Pérdida de integridad de su persona. Debido a varios componentes, el dispositivo es una amenaza, produce disconfor y miedo a las descargas y además cambia la percepción de uno mismo.
  - b. Fase de intentar hacer frente al dispositivo. Los pacientes reconocieron haber hecho frente al dispositivo aceptando TRC como parte de sus vidas y para ello dicen haber usado diferentes estrategias, como recurrir a la espiritualidad, el manejo del estrés y la búsqueda de información y comparación con otros pacientes en sus circunstancias. Sin embargo, su aceptación se asoció con la duda.
  - c. Fase de Coexistencia con el dispositivo. Tras atravesar las dos etapas anteriores los pacientes dicen llegar a una fase en la que aceptan la realidad de que el dispositivo es parte de su vida normal y si su funcionamiento es normal les proporciona una mejor calidad de

vida. En esta fase los pacientes integran el dispositivo como parte de sus vidas e incluso “interaccionan” con él. En esta fase, algunos pacientes pasan de la frustración al empoderamiento retomando su vida familiar y sus roles sociales. Sin embargo, en la otra parte del espectro, una minoría de pacientes tienen graves problemas para afrontar la situación y viven con frustración muchos aspectos de sus vidas, especialmente cuando sufren descargas del dispositivo.

El proceso tiene lugar en un contexto en el que coexisten barreras y facilitadores y da como resultado un amplio espectro de resultados, desde la frustración al empoderamiento. El conocimiento y manejo de esta información puede ayudar a los pacientes, aportando una atención de mayor calidad al fortalecer a los facilitadores y reducir las barreras y permitir a los pacientes y cuidadores usar estrategias adecuadas para enfrentarse al dispositivo de manera efectiva.

## 4.8. Perspectiva de costes de la TRC en pacientes con IC

Centramos nuestro estudio en la búsqueda de análisis comparativos del conjunto de los costes y los resultados que se derivan de las diferentes estrategias disponibles, en un intento de optimizar su eficiencia.

El beneficio clínico de la TRC en la insuficiencia cardíaca para los subgrupos establecidos en este informe con una fracción de eyección reducida está bien establecido y forma parte de las directrices actualizadas en Europa<sup>2</sup> y en USA<sup>3</sup>.

Para localizar los estudios que han analizado el coste efectividad de esta terapia se hizo una búsqueda en PUBMED con los términos que se pueden encontrar en el anexo 8. Se filtró la búsqueda por Revisiones Sistemáticas y se encontraron 2 artículos publicados. Uno de ellos estimaba coste efectividad de estrategias diferentes de seguimiento (presencial y en remoto) de los pacientes con TRC, por lo que fue desechado. El otro se trataba de un informe de evaluación publicado por Colquitt en 2014 y que fue seleccionado para resolver este apartado. La revisión sistemática realizada en este documento fue evaluada como de alta calidad utilizando la herramienta AMSTAR.

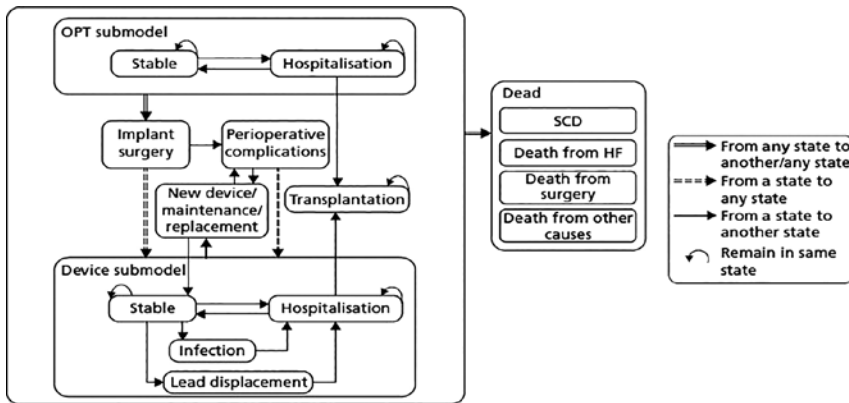
Con el objetivo de evaluar la efectividad clínica y coste-efectividad de la TRC con o sin desfibrilador (TRC-D o TRC-P) además de TMO para personas con insuficiencia cardíaca como resultado de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y disincronía cardíaca, este informe de evaluación británico realizó una búsqueda sistemática cerrada a fecha noviembre del

año 2012 y para artículos en inglés en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. También se buscó mediante referencias cruzadas y a través de búsquedas en los envíos de los fabricantes al Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE). Por último, se pidió a los expertos en este tema que identificaran referencias adicionales publicadas y no publicadas.

Los criterios de inclusión, pacientes con Insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y disincronía cardiaca, en los que se utilizó TRC con o sin desfibrilador además de TMO frente a TMO para efectividad clínica y estudios de coste efectividad, fueron aplicados por dos revisores de forma independiente, mientras que la extracción y evaluación de la calidad fue hecha solo por uno de ellos y confirmada por el segundo.

Los datos de resultados fueron sintetizados a través de una revisión narrativa para los estudios económicos. Se seleccionaron solo EC con estudios económicos completos en los que se enfrentara TRC-P o TRC.D entre ellos o con TMO.

Además, se adaptó un modelo de Markov desarrollado previamente para estimar los costes del TMO, TRC-P y TRC-D. En el modelo de proceso de Markov se simuló la enfermedad en una cohorte de pacientes que transitaban entre distintos estados de salud a lo largo de su vida. Las probabilidades de transición se basaron en la progresión de la enfermedad según las características del grupo poblacional y la vía de atención que seguirían. Los eventos clave modelados fueron la hospitalización por IC o trasplante, fracaso quirúrgico, muerte, complicaciones perioperatorias del procedimiento de implante, reemplazos de dispositivos de rutina, desplazamiento del electrodo, infecciones y actualizaciones de dispositivos. Se utilizaron varios estados de salud modelados para estimar el beneficio de cada intervención en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC). El uso de recursos relevantes y estimación de costes consumidos en la atención de pacientes incluían medicación, recursos relacionados con la implantación y complicaciones del dispositivo, mantenimiento, hospitalización por insuficiencia cardíaca, y trasplante de corazón. Costes y beneficios se descontaron al 3.5% anual. La perspectiva del análisis de coste-efectividad fue el del NHS. La validez del modelo se exploró mediante análisis de sensibilidad probabilístico.



Esquema general del modelo. Tomado de Colquitt *et al.*

En la revisión sistemática centrada en estudios económicos se identificaron un total de 1410 referencias, de las cuales, se incluyeron en la revisión 51 evaluaciones económicas. 34 informaron sobre DAI, 15 informaron sobre TRC y dos informaron sobre DAI y TRC. Para el objeto de este informe nos ceñiremos exclusivamente a los 17 estudios que informaron de TRC con o sin desfibrilador (anexo 8). Se realizaron cuatro estudios en el Reino Unido, seis en otras partes de Europa, dos en Australia, dos en Estados Unidos y uno en Canadá, Brasil y Argentina.

El tipo de estudio fue principalmente un análisis de coste-utilidad (n=16) o análisis de coste- efectividad (n=1). Once estudios utilizaron un modelo de Markov, y seis, otra metodología. Doce estudios utilizaron un horizonte de tiempo a largo plazo de > 20 años y cinco tenían un horizonte temporal corto de < 8 años. Ocho estudios se basaron en un solo ensayo, siendo los ensayos CARE- HF (en cinco estudios) y COMPANION (en tres estudios) los ensayos más utilizados en la mayoría de los estudios. Solo cinco estudios utilizaron mas de un ensayo (Nichol 2004, Poggia 2012, Bertoldi 2011, Bond 2009 y Fox 2007) bien mediante meta-análisis, revisión sistemática o diferentes poblaciones de ensayos. Cuatro estudios utilizaron otras fuentes de evidencia para modelar el efecto de intervención.

La mayoría de los estudios (n = 15) informaron que la TRC fue coste-efectiva, excepto dos estudios (realizados en los Estados Unidos y Canadá) en pacientes en NYHA clase III y con una duración prolongada de QRS en los que no podían asegurar su rentabilidad.

También analizan un informe enviado por el fabricante a través de la Asociación de Industrias Británicas de Salud. Los autores consideran que el enfoque general adoptado es razonable, aunque aclaran que no pueden asegurar que la incertidumbre se evaluara o no adecuadamente y además

no abordan directamente los subgrupos especificados por NICE. Una vez puntualizadas estas aclaraciones, el informe elaborado por la industria refiere que, en general, los resultados muestran que para la mayoría de los subgrupos hay al menos un dispositivo con un ICER de <£ 30,000 por AVAC ganado, y en algunos casos alguno de los dispositivos podría tener un ICER de <£ 20,000 por AVAC ganado.

Por último, Colquitt et al., ofrecen los resultados de una evaluación económica independiente que realizan ellos mismos con el objetivo de evaluar coste efectividad de TRC-P o TRC-D para personas con insuficiencia cardíaca y disincronía del ventrículo izquierdo.

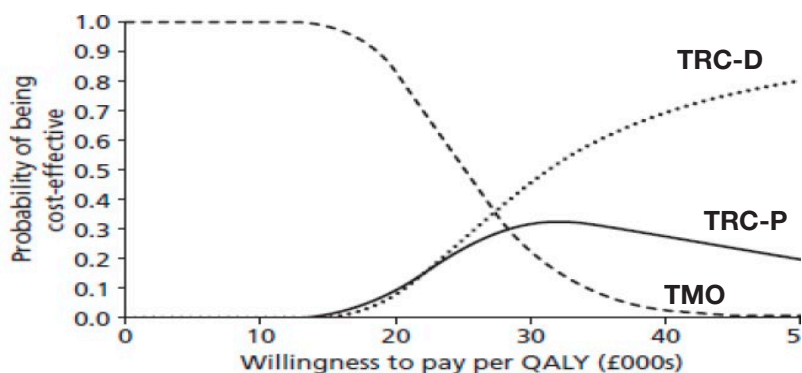
Para realizar este estudio el informe de Colquitt asume que, en comparación con el TMO, la TRC-P redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas (RR 0,75; IC del 95%: 0,58 a 0,96, p = 0,02), y mejora en la clase NYHA (RR=1.68, IC 95% 1.52 a 1.86, p <0.00001), la TRC-D redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con la TMO (HR=0,64, IC del 95% 0,48 a 0,86, p = 0,003) y mejora la clase NYHA (57% vs. 38%, p <0.001). La mortalidad por todas las causas (RR 1,20; IC del 95%: 0,96 a 1,52; p = 0,12), hospitalizaciones por IC (28% frente a 29%) y los cambios en la clase de NYHA, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida fueron similares para TRC-P y TRC-D

Basados en estos datos de efectividad se encontró que la adición de TRC-P a TMO (en la etapa inicial de manejo de IC) resultó en un RCEI estimado de 27,584£ por AVAC ganado en comparación con TMO solo (lo que permite realizar un implante posteriormente). Del mismo modo, el implante inicial de TRC-D junto con TMO resultó en un RCEI de 27,899£ por AVAC obtenido en comparación con TMO solo. Al comparar TRC-D + TMO con TRC-P + TMO, se estimó un RCEI más alto para TRC-D + TMO (28,420£ por AVAC ganado).

Con este resultado y con un Umbral disponible a pagar (DAP) de 20,000£ por AVAC ganado, el manejo inicial con TMO solo, seguido de la implantación del dispositivo necesario en función de la clínica, es la estrategia con la mayor probabilidad de ser coste-efectiva (83%).

<b>Resumen de la relación coste-eficacia de los resultados. (Tomado de Colquitt et al.)</b>				
Estrategias	Coste (£)	AVACs	RCEI (£ /AVAC ganado vs. TMO (IQR)	RCEI (£ /AVAC ganado vs. TRC-P +TMO (IQR)
TMO	7615	3,48	-	-
TRC-P + TMO	26.460	4,1	27,584 (16,314 -47,527)	-
TRC-D + TMO	38.163	4,58	28,420 (17,431-49,839)	27,899 (-175-159,172)

*Si evalúan un umbral de aceptabilidad de 28,000£ por AVAC, la estrategia con la mayor probabilidad de ser coste-efectiva es TRC-D + TMO (38%).*



Curva de aceptabilidad coste-eficacia.- Tomado de Colquitt et al.

Señalan que estos resultados incrementales de coste-efectividad para las comparaciones parecen ser sensibles principalmente a los costes de los dispositivos, así como a los parámetros que determinan el beneficio incremental de los mismos para la supervivencia de los pacientes, evaluados con el riesgo relativo de muerte por IC para TRC-P. Por otra parte, también refieren que la vida útil del dispositivo de TRC-D también influyó particularmente, debido al incremento de coste si dicha vida útil es más corta. En un escenario teórico, asumiendo en el límite superior estimaciones de los costes relacionados con el dispositivo o estimaciones más bajas para la longevidad de todos los dispositivos, tanto TRC-P + TMO como TRC-D + TMO se volvieron no rentables en comparación con el manejo inicial con TMO solo.

Los estudios incluidos en la RS de Colquitt et al. para evaluar efectividad, (CARE-HF, COMPANION, MIRACLE y MUSTIC) no permitieron conocer el coste-efectividad en pacientes en clase I-II de la NYHA y diferentes duraciones del QRS. Por este motivo se completó la búsqueda de artículos de estudios individuales desde la fecha de cierre de la revisión utilizada en PUBMED (enero 2012), sin restricción de idioma.(anexo 8).

De los 64 estudios de coste efectividad encontrados, cumplieron criterios de inclusión tras la lectura de título y abstract 13 (anexo 8) y tras lectura en profundidad se seleccionó para complementar la información ya evaluada el artículo de Mealing et al., pues hace un análisis disgregado por clase funcional, existencia de BRI y duración del QRS, utilizando para ello los datos desagregados de 13 ensayos clínicos

La evaluación de la calidad con la herramienta de CASPe para estudios de coste efectividad permite incluirlo como un estudio de moderada calidad, pues aunque el análisis se dirige a una pregunta bien definida, no se detallan claramente las alternativas en cada uno de los subgrupos de análisis ni la



efectividad para cada opción está detallada en el artículo y difiere de la encontrada por nuestra revisión, como también difieren los costes de las alternativas al haberse realizado con los precios de UK, lo que podría modificar alguna de las conclusiones y su adaptación a nuestro medio.

La siguiente tabla (modificada de Mealing et al.) muestra la opción más coste-efectiva de entre los tratamientos evaluados (TMO, TRC-P, TRC-D o DAI), en función de si existe o no bloqueo de rama, duración de QRS y de la clase funcional.

**Resumen de recomendaciones de coste-eficacia. Modificado de Mealing et al.**

		valor umbral 30000 £ por AVAC ganado			valor umbral 20000 £ por AVAC ganado			
		NYHA	QRS < 120 ms.	QRS de 120 - 150 ms.	QRS >150 ms.	QRS < 120 ms.	QRS de 120 - 150 ms.	QRS >150 ms.
SIN BRI	I (*)	DAI	DAI	TRC - D	TMO	DAI	TMO	
	II	DAI	DAI	TRC - D	TMO	DAI	TMO	
	III	DAI	TRC-D	TRC-D	TMO	TMO	TRC-P	
	IV	TMO	TRC - P	TRC - P	TMO	TMO	TRC - P	
CON BRI	I (*)	TMO	TRC - D	TRC - D	TMO	TMO	TRC - D	
	II	TMO	TRC - D	TRC - D	TMO	TMO	TRC - D	
	III	NA	TRC-D	TRC-P	NA	TRC-P	TRC-P	
	IV	NA	TRC - P	TRC - P	NA	TRC - P	TRC - P	

**BRI:** bloqueo de rama izquierda. **TMO:** tratamiento médico optimizado. **DAI:** desfibrilador implantable. **TRC-D:** resincronización más DAI. **TRC-P:** resincronización sin DAI. (\*) en clase I y IV de NYHA los resultados se basan en un número pequeño de casos.

En ellas, y para un valor de corte de 30.000 libras por AVAC, se aprecia que el TMO es la mejor opción si los pacientes presentan una duración del QRS menor de 120 ms, en clase funcional IV cuando no tienen BRI y en clase funcional I y II si la tienen.

TRC-D es la mejor opción para pacientes con QRS >150 ms, en clase funcional I y II y III sin BRI y I y II con BRI, mientras que la TRD-P +TMO es la mejor opción en pacientes con clase funcional IV para QRS mayores a 120 con o sin BRI y clase funcional III con QRS>150 y BRI.

Hay que señalar que todos los pacientes incluidos en este estudio tienen TMO. También señalar que los incluidos en clase funcional I y IV son muy escasos, por lo que el resultado en este grupo no es muy sólido.

En pacientes sin BRI el TMO compite con DAI en pacientes en clase funcional I y II, sin que haya espacio para la TRC excepto en su combinación

con DAI para pacientes con QRS superior a 150 ms. En clase funcional III la TRC con DAI es claramente coste efectivo con QRS por encima de 120 ms y en clase funcional IV por encima de 150ms sin DAI. Hay que recordar las limitaciones en clase funcional I y IV.

Sin embargo, si consideramos que el punto de corte de coste efectividad está en 20.000 libras, para pacientes con o sin BRI, se consideraría el TMO la mejor opción en los pacientes con QRS inferior a 120 ms en cualquier clase funcional. También es la mejor opción en pacientes con clase funcional I y II y QRS > 150 ms sin BRI, y clase funcional III y IV sin BRI y clase funcional I y II con BRI y QRS entre 120 y 150 ms.

El DAI sin TRC sería la mejor opción en pacientes con QRS entre 120 y 150 ms, clases funcionales I y II sin BRI.

TRC con DAI solo sería coste-efectivo en clase funcional I y II con BRI y QRS >150 ms.

Y TRC sin DAI quedaría recomendado en pacientes con clase funcional III y IV y QRS > a 150ms. Con o sin BRI y Clase funcional III-IV con QRS entre 120 y 150ms y BRI.

## 5. Discusión

En la última década se ha consolidado en distintas guías de práctica clínica<sup>2-4</sup> la recomendación de la resincronización cardiaca en el grupo de pacientes que constituían la población diana del informe de la UETS-2007<sup>1</sup>, apareciendo en dichas guías nuevas indicaciones en otros grupos de pacientes con distintas características clínicas. A su vez, registros de actividad de los servicios especializados en terapia de resincronización cardiaca, como el registro español<sup>5</sup>, incluyen pacientes en los que se implantan estos dispositivos, con características clínicas que tampoco estaban recogidos en el citado informe de 2007, como son pacientes en fibrilación auricular, o en clase funcional NYHA I-II, o pacientes con QRS más estrecho.

Una actualización de ese informe requiere analizar en primer lugar la efectividad de la TRC en pacientes con IC, ampliando la clase funcional analizada en aquel informe (III-IV de la NYHA) a clase funcional I-II; en segundo lugar, analizar esa efectividad en distintos grupos de pacientes según la duración del QRS, dado que este parámetro se relaciona con distintos grados de disincronía en la contracción ventricular; en tercer lugar, sería necesario analizar la efectividad de la TRC en pacientes en fibrilación auricular (FA).

Por otra parte, la GPC ESC<sup>2</sup> establece las indicaciones de implantar un desfibrilador automático (DAI) en prevención secundaria y primaria de muerte súbita. En algunos casos se considera un dispositivo de resincronización con función desfibrilador (TRC-D).

Los posibles cambios en las actuales indicaciones tanto de TRC como de DAI, hacen compleja la evaluación de una tecnología doble ya que las indicaciones de una y otra (TRC y DAI) pueden “no” coincidir en algunos subgrupos. Inicialmente en la mayoría de los pacientes incluidos en el informe de 2007 tenían a la vez indicación de DAI; de hecho, los estudios iniciales que analizaban efectividad de TRC pretendían comparar la efectividad de aplicar o no esta técnica a pacientes que tenían implantado un DAI.

Al ampliar el análisis de efectividad de TRC a otros grupos según clase funcional y según la anchura del QRS, con o sin BRI podría haber indicaciones no coincidentes para TRC y DAI<sup>4</sup>. Lo mismo ocurre al haber aparecido evidencias de falta de efectividad del DAI en algunos grupos donde podría estar indicada la TRC (por ejemplo, miocardiopatía dilatada no isquémica). Por ello, se hace difícil el análisis de la efectividad conjunta de la terapia TRC-D en los grupos de pacientes con IC y disfunción severa ventricular izquierda.

Estas consideraciones justifican el objetivo de este informe que **es actualizar la evidencia de la efectividad de la TRC en pacientes con IC en los grupos mencionados** (todas las clases funcionales, distintas duraciones del QRS y FA) comparando la intervención con el tratamiento óptimo habitual.

Es importante reseñar que, respecto a la evidencia encontrada, la mayoría de los EC recogidos en las RS tienen como población diana pacientes que mayoritariamente tenían características clínicas que a su vez suponían una indicación clara de DAI. Por ello, estos EC comprobaban la efectividad de TRC en pacientes con TMO-DAI, es decir, la efectividad incremental de TRC. Por otra parte, los pacientes con FA estaban excluidos de la mayoría de los EC, a pesar de lo cual un porcentaje apreciable de pacientes con TRC según los registros<sup>5</sup> están en FA.

## Discusión de los resultados:

Resultados de efectividad.

### **La efectividad y seguridad de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca con FE < 35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS inferior a 130 ms.**

La resolución de esta pregunta muestra con certeza moderada que la evidencia aportada no permite concluir que exista efecto beneficioso del empleo de la TRC en los pacientes con QRS inferior a 130 ms. Los resultados no son significativos para ninguna de las variables como hospitalización por IC, mejoría en el test de los seis minutos ni de la FE. Es más, el único resultado concluyente, de calidad también moderada, indica un exceso de mortalidad global en el grupo de resincronización, por lo que podemos concluir que no es recomendable la implantación de TRC en pacientes con IC con FE menor de 35% y con QRS menor o igual a 130 ms. Es de destacar que en el conjunto de todos los pacientes incluidos en la evidencia seleccionada el 86% estaban en clase funcional NYHA III.

La efectividad TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca con FE < 35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS inferior a 150 ms (entre 130 y 149 ms).

En la búsqueda para resolver esta pregunta no se encontró evidencia directa, de forma que solo se dispuso de información indirecta que genera un nivel muy bajo de confianza a la hora de extraer conclusiones. La RS de Cleland<sup>28</sup>, que es la única que aporta resultados continuos de datos desagregados de cinco EC, realiza una meta-regresión para conocer el beneficio de la TRC con o sin DAI en pacientes con IC y FE deprimida. Hay que señalar que el 52% de los pacientes estaban en clase funcional NYHA III o IV, que

la duración media del QRS era 160 ms. (146–176), y que menos del 25% tenían una duración del QRS menor de 140 ms. El 75% de los pacientes incluidos presentaban BRI. Los resultados de esta RS mostraron beneficio de TRC frente al grupo control en reducción de la mortalidad por todas las causas, así como para la variable compuesta muerte u hospitalización por IC. Así pues, que no existe evidencia directa, ni estimación del efecto absoluto para responder a esta pregunta. La estimación del efecto relativo, inferida de un modelo de meta-regresión, sugiere que a partir de cierto umbral los pacientes con duraciones QRS más largas obtienen un mayor beneficio de la TRC y apuntan a un beneficio definido a partir de un QRS de 140 ms, que debería ser objeto de investigación a la luz de esta evaluación.

**La efectividad de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca, FE  $\leq$  35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS  $\geq$  150 ms.**

En pacientes con QRS  $\geq$  de 150 ms, las GPC en general, coinciden en hacer recomendaciones fuertes a favor de la TRC. En la mitad de ellas los pacientes destino de esas recomendaciones presentan IC con FE reducida, QRS  $\geq$  150 ms y clases funcionales variables (de I a IV), si bien la GPC de AHA de 2013 <sup>3</sup>, y su revisión en 2017 (referencia 52 del anexo 3.1), detalla recomendaciones con distinto nivel de evidencia para cada clase funcional; la otra mitad de las GPC revisadas no hacen mención en las recomendaciones a la clase funcional de los pacientes objetivo de aquellas, aunque indican que los pacientes deben estar sintomáticos. Cuatro de las seis guías evaluadas hacen recomendaciones distintas según los pacientes presenten o no BRI; las otras dos guías no discriminan en sus recomendaciones por la presencia o no de BRI. Hay que señalar que la intervención evaluada por todas las GPC es la implantación de un dispositivo de resincronización cardiaca añadida al TMO, comparando el efecto de la intervención frente a no implantación. Únicamente la GPC de SIGN <sup>82</sup> detalla si el dispositivo a implantar es TRC con DAI o sin DAI, probablemente debido a que es la más antigua de las analizadas. Existe unanimidad en la recomendación fuerte del uso de TRC en los pacientes con QRS  $\geq$  150ms. y BRI basadas en evidencia de calidad alta. Las mismas GPC hacen recomendación débil (se sugiere) en los pacientes que no presentan BRI, con valoración de la evidencia variable, desde calidad baja a alta. Así, las GPC que no discriminan la recomendación según la presencia o no de BRI, hacen recomendación fuerte del uso de estos dispositivos, basadas, según su valoración, en evidencias de alta calidad. También hay unanimidad en los desenlaces que mejoran con la TRC. Las mejoras en la supervivencia y en la sintomatología son los desenlaces clave para hacer sus recomendaciones. En la justificación de dichas recomendaciones no son mencionados ni el balance entre efectos deseables y no deseados, ni el uso de recursos y costes. Así pues, la evidencia recogida en las GPC

es de calidad aceptable, y coincide en hacer recomendación fuerte a favor de la implantación de TRC en los pacientes con IC con FE reducida que presenten síntomas –especialmente en grados II y III de la clasificación de NYHA- cuyo QRS sea mayor o igual a 150 ms. y presenten también BRI. En los pacientes con las mismas características clínicas que no presenten BRI, en términos generales, solo sugieren su uso.

**Efectividad de la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca con FE  $\leq$  35 %, clase funcional NYHA I-II, ritmo sinusal y QRS por encima de 130 ms.**

En la búsqueda y selección de la literatura realizada para responder a esta pregunta, no se han encontrado ni GPC, ni informes de ETS, ni meta-análisis que respondieran a la misma en relación con la eficacia de la TRC sin DAI en pacientes con clase funcional I y II de la NYHA. Por ello los resultados expresados en relación con esta pregunta se refieren exclusivamente a la terapia de resincronización más DAI (TRC-D), comparado con pacientes que tienen DAI sin TRC como tratamiento. La evidencia seleccionada para su análisis incluye un total de 4.317 pacientes con IC con clase funcional NYHA I / II, asignados aleatoriamente a TRC-D (n: 2.429) versus terapia solo con DAI (n:1.888). Las características basales de los pacientes asignados a TRC+DAI versus DAI estuvo bien equilibrada en cada ensayo individual. Cabe destacar entre los resultados que la mortalidad fue menor en grupo TRC- D versus DAI ( $p= 0.04$ ;  $I^2=0$ ), así como en la tasa de reingreso ( $p<0.001$ ;  $I^2=0$ ), que en términos de NNT corresponden a 29 y 15 respectivamente. Para la variable compuesta de mortalidad y reingresos, la reducción absoluta de riesgo de añadir TRC fue cercana al 8%, con un NNT de 12,5. También hubo beneficios en la mejora de la FE con un aumento significativo en pacientes en grupo TRC+D versus al grupo DAI ( $p<0,001$ ). Entre los pacientes en clase funcional I de la NYHA solo se tuvieron datos de 402 pacientes procedentes de 3 ensayos <sup>16,61,63</sup>, aunque los autores solo pudieron tener acceso a los 295 pacientes incluidos en 2 estudios <sup>16,63</sup>. En pacientes en clase I de la NYHA no se encontraron diferencias en la mortalidad y hubo una reducción del 43% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca entre los pacientes asignados a TRC-D versus DAI ( $p=0.04$ ). En general, 12 pacientes debían ser tratados para prevenir una hospitalización por IC. Así pues, en pacientes en clase funcional I-II de la NYHA la TRC-D consigue una reducción estadísticamente significativa de la variable combinada de mortalidad por todas las causas o cualquier evento de insuficiencia cardíaca aguda frente a terapia con DAI solo. Sin embargo, esta reducción se ve impulsada por una reducción en los eventos de IC, más que por la mortalidad, aunque esta también disminuye en el grupo de TRC. En el subgrupo con clase funcional II, los resultados son similares, mientras que la TRC no parece reducir significativamente la mortalidad ni los eventos de IC en pacientes de

la clase I de la NYHA, si bien el número de pacientes en esta clase funcional incluidos en los estudios es reducido.

**Efectividad de la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca, FE < 35%, clase funcional III-IV, QRS > 130 ms. y fibrilación auricular.**

Como se exponía en la introducción, la FA coexiste frecuentemente con la IC y se asocia de forma independiente con un peor pronóstico de esta<sup>63</sup>. La respuesta ventricular taquicárdica asociada y la pérdida de la contracción auricular pueden ocasionar un deterioro mayor en la función cardíaca y en la evolución clínica en pacientes con IC. Sin embargo, en relación a la evidencia de la efectividad de la TRC en pacientes con FA, hay que resaltar que los principales ensayos controlados aleatorios que demostraron la eficacia de la TRC en IC excluyeron a los pacientes con FA<sup>28</sup>, a pesar de que en la práctica aproximadamente un cuarto de los pacientes con TRC presentan esta arritmia<sup>64,65</sup>. Algunos autores<sup>66,67</sup> observaron que los pacientes con TRC y FA tenían un pronóstico significativamente peor que el de los pacientes en ritmo sinusal. Este peor pronóstico podría explicarse por la pérdida de la sincronía auriculoventricular<sup>68</sup>, y un menor porcentaje de latidos con sincronización biventricular<sup>69-72</sup>. Esta disminución del porcentaje de latidos sincronizados biventriculares se relaciona con la respuesta ventricular rápida por la FA. Es de esperar, por tanto, que la FA represente una causa importante de menor beneficio de la TRC<sup>73-79</sup>, a menos que se realicen estrategias para reducir la frecuencia ventricular y promover así un alto porcentaje de latidos con sincronización biventricular, con objeto de producir una respuesta similar a la observada en pacientes con ritmo sinusal. Para resolver la pregunta se seleccionó una RS (25 del anexo 5.2) que tenía como objetivos determinar el efecto de la TRC versus TMO (incluyendo DAI, si estaba indicado) sobre la mortalidad (y sobre un desenlace compuesto de mortalidad y hospitalización por IC) en los pacientes con FA, que tenían el resto de los criterios para TRC considerados en pacientes en ritmo sinusal. Lamentablemente, los trabajos incluidos en esta revisión no eran homogéneos respecto a la duración del QRS. Esta revisión ha sido valorada como de calidad moderada (AMSTAR II) en lo relativo a este objetivo (la revisión tenía otros objetivos no relacionados con esta pregunta). Dada la variedad de diseños de los que extrae los datos la RS, hemos considerado la misma como de estudios observacionales por ser estos los que aportan la mayoría de los pacientes. El análisis de los resultados relativos a los desenlaces estudiados no permite demostrar efecto de la intervención para ninguno de ellos (mortalidad por cualquier causa y mortalidad y reingresos por IC). Además, el grado de certeza que aporta es muy bajo por las siguientes razones: Los estimadores puntuales del efecto presentan una gran dispersión en los distintos estudios, los criterios de inclusión son muy variables tanto por los distintos tipos de

presentación de la FA como por el momento de aparición de la arritmia pre y post implantación, no existe una descripción precisa de la duración QRS y de los criterios de inclusión (NYHA) o del tratamiento del grupo control. No es posible calcular los estimadores absolutos pues la revisión utilizada no ofrece información sobre el efectivo de cada trabajo y no se muestran los estimadores puntuales pero el estadístico I2 es 55.3%. Así pues, de la evidencia extraída se puede concluir que la TRC en pacientes que cumplen criterios, y por tanto se deberían beneficiar de esta terapia, no se muestra efectiva cuando el paciente presenta FA. Respecto a explicar estos resultados por la imposibilidad de conseguir un adecuado índice de capturas sincronizadas y la posibilidad de indicar ablación del nodo auriculoventricular o control farmacológico de la respuesta ventricular, la Guía de la ESC de 2016 <sup>2</sup> plantea esta posibilidad, basándose en los resultados del registro de Gasparini 37. En esta misma guía se indica que este tipo de estudios aporta una evidencia nivel B e incluye entre los déficits de conocimiento la posible indicación de TRC en pacientes con FA. Queda por aclarar en futuros ensayos si la ablación del nodo auriculo ventricular o el control de la respuesta ventricular con fármacos, intentando así conseguir un mayor porcentaje de capturas biventriculares sincronizadas. sería una opción para mejorar la efectividad de la TRC en estos pacientes; y en su caso analizar cuál de las dos estrategias sería más efectiva, e intentan así conseguir un mayor porcentaje de capturas biventriculares sincronizadas

## **Resultados de seguridad**

La evidencia actual sobre la seguridad de la TRC con DAI es limitada<sup>83</sup>. La técnica parece bastante segura, pues se implantan con éxito en más del 95% de los pacientes, una vez superada la curva de aprendizaje, y las complicaciones graves y mortales acontecen en menos del 5 por mil de las ocasiones. Aunque estos datos provienen del análisis de ensayos clínicos, es de esperar que pasada la curva de aprendizaje y con la gran extensión que ya tiene esta tecnología, la incidencia de complicaciones, en el momento actual, sea semejante o inferior. A pesar de haberse documentado reducción de la mortalidad con TRC-D comparado con DAI, en algunos grupos de pacientes la TRC-D podría incrementar el riesgo de arritmias ventriculares<sup>84</sup>. En general la incidencia de arritmias ventriculares, en pacientes con TRC-D, en la revisión analizada de Deif<sup>84</sup>, parece ser frecuente (cerca del 10% en el mejor de los casos) y podría estar relacionado con la no respuesta a TRC (ver anexo 6.4). Una posible explicación es que la TRC podría ser inherentemente pro-arrítmica, porque la estimulación epicárdica del VI a través del seno coronario aumenta la prolongación de la repolarización y facilita circuitos de reentrada que pueden desencadenar arritmias si el punto de estimulación



está cercano a una cicatriz. En la discusión Deif et al. hacen referencia al hallazgo publicado por Roque et al.<sup>85</sup> que mostraba que un circuito de reentrada era el mecanismo subyacente entre todos los pacientes con pro-arrítmica asociada a la TRC, y que el mapeo electroanatómico demostró que el cable epicárdico se localizaba dentro de la cicatriz en el 80% de los casos de pro-arritmia asociada a la TRC y esta ocurrencia fue significativamente más frecuente en comparación con aquellos sin pro-arritmia asociada. Sin embargo, Deif et al, encontraron que la TRC-D en los pacientes no respondedores a TRC tenían mayores tasas de arritmias ventriculares en comparación con los respondedores y también comparado con los pacientes que reciben sólo DAI. Este hallazgo fue utilizado por los autores para explicar la hipótesis de que la TRC, a través de su impacto en la remodelación ventricular inversa, podría ejercer un efecto antiarrítmico balanceándose el efecto global de la TRC sobre la incidencia de este efecto no deseado. Una opción para disminuir la incidencia de arritmias tras la implantación de un dispositivo de TRC es reubicar el electrodo. También se han ensayado otros tipos de estimulación como la estimulación endocárdica del ventrículo izquierdo<sup>86</sup>, mediante un electrodo dentro de la cavidad ventricular, o estimulación del ventrículo izquierdo multisitio<sup>87</sup> que ha sido particularmente prometedora con varios estudios que demuestran un aumento de la remodelación inversa del VI y un acortamiento de los intervalos QTc y JTc en comparación con la estimulación biventricular convencional.

### **Discusión de la perspectiva de pacientes**

Desde la perspectiva de pacientes, es difícil encontrar trabajos que exploren la opinión de estos sobre los beneficios, los inconvenientes y desafíos a los que se enfrentan al implantárseles un dispositivo de TRC, ya que la mayoría de los pacientes tienen implantado, (o se les indica) un dispositivo de TRC más un DAI, (TRC-D), por lo que la perspectiva de los pacientes que se recoge en los estudios realizados es sobre el dispositivo combinado. El proceso de aceptación y adaptación al dispositivo tiene lugar en un contexto en el que coexisten barreras y facilitadores, y da como resultado un amplio espectro de respuestas, desde la frustración al empoderamiento. El conocimiento de esta información y su manejo por los profesionales puede ayudar a los pacientes, aportando una atención de mayor calidad al fortalecer los facilitadores y reducir las barreras y permitir a los pacientes y cuidadores usar estrategias adecuadas para enfrentarse al dispositivo de manera efectiva. Por otro lado, la actualización de los criterios de DAI, discutida en algunos subgrupos como en pacientes no isquémicos, (DEFINITE<sup>54</sup>, SCD-HeFT<sup>88</sup>, DANISH<sup>56</sup>, Subanálisis DANISH por edad<sup>57</sup>), cabría preguntarse en qué enfermos estaría indicado solo una TRC. En este sentido las decisiones deben tomarse por

criterios clínicos y éticos, teniendo en cuenta también criterios de pacientes y sus preferencias, basadas en una información adecuada y precisa por parte de los profesionales, que deben explicar las expectativas de cada uno de los dispositivos de TRC y los de TRC-D, en cada situación clínica. Serían deseables EC diseñados para determinar recomendaciones firmes sobre grupos de pacientes en los que indicar TRC sin DAI, analizando criterios de efectividad, coste efectividad, éticos y de preferencia de pacientes.

### **Discusión de la perspectiva de costes**

Para analizar la TRC bajo la perspectiva de costes se encontró una RS publicada en 2014 por Colquitt, que fue evaluada como de alta calidad utilizando la herramienta AMSTAR.

Este informe de evaluación británico realizó una búsqueda sistemática cerrada a fecha de noviembre del año 2012 y para artículos en inglés en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Se revisó y se completó la búsqueda de artículos de estudios individuales desde la fecha de cierre de la revisión utilizada en PUBMED (enero 2012), sin restricción de idioma (anexo 8).

De la RS de Colquitt, se desprende que el implante inicial de TRC-D junto con TMO resultó en un RCEI de 28,420£ por AVAC obtenido, en comparación con TMO solo. Al comparar TRC-D + TMO con TRC-P + TMO, se estimó un RCEI más bajo para TRC-D + TMO (27,899£ por AVAC ganado). Concluyen los autores que con una disposición a pagar de 20,000£ por AVAC ganado, el manejo inicial con TMO solo, seguido de la implantación del dispositivo necesario en función de la clínica, es la estrategia con la mayor probabilidad de ser rentable (83%), pero si evalúan una disposición a pagar de 28,000£ por AVAC, la estrategia con la mayor probabilidad de ser rentable es TRC-D + TMO (38%).

Al ampliar la búsqueda con artículos desde 2012 se obtuvo como resultado que para un valor de corte de 30.000 libras por AVAC, se aprecia que para pacientes con BRI, el TMO es la mejor opción si los pacientes presentan una duración del QRS menor de 120 ms, independientemente de la clase funcional. TRC-D es la mejor opción para pacientes con QRS superior a 150 ms, en clase funcional I y II de la NHYA, mientras que la TRD-P es la mejor opción en pacientes con clase funcional III y IV, sobre todo con QRS superior a 150 ms.

Hay que señalar que los pacientes incluidos en este estudio en clase funcional I y IV son muy escasos, por lo que el resultado en este grupo no es muy sólido. En pacientes sin BRI, el TMO compite con la DAI en pacientes en clase funcional I y II, sin que haya espacio para la TRC excepto en su combinación con DAI para pacientes con QRS superior a 150 ms. En clase

funcional III, la TRC con o sin DAI es claramente coste efectiva con QRS por encima de 120 ms, y en clase funcional IV por encima de 150 ms sin DAI. Hay que recordar las limitaciones en clase funcional I y IV.

Debe tenerse en consideración que algunos de estos artículos fueron anteriores a la recomendación de no implantar TRC con QRS <130 ms. También hay que resaltar que, en los estudios, no se hizo distinción entre pacientes con enfermedad coronaria y no coronaria, y que recientes estudios <sup>56,57</sup> publicados en 2016 y 2017, (que son posteriores a las últimas guías europeas de 2016<sup>2</sup>, en que se hacen las recomendaciones de DAI con clase IA en isquémicos y en clase IB en no pacientes con IC y FE reducida), apuntan a una menor efectividad del DAI en pacientes no coronarios. Así mismo, hay que señalar que no se han encontrado estudios actualizados en el sistema sanitario español que confirmen resultados similares en nuestro medio.

## 6. Conclusiones

- Hay suficiente evidencia de calidad aceptable para hacer una recomendación fuerte a favor del uso de TRC en pacientes con IC, sintomáticos a pesar de TMO, con FE reducida, con QRS mayor o igual a 150 ms, que presenten BRI, y están en ritmo sinusal. En ausencia de BRI, la fuerza de la recomendación es menor. Las mejoras en la supervivencia y en la sintomatología son los desenlaces clave para hacer sus recomendaciones.
- No hay evidencia directa para establecer la existencia de un efecto beneficioso de la TRC a los mismos pacientes si el QRS es menor de 150 ms (entre 130-149). La estimación del efecto relativo, inferida de un modelo de meta-regresión, sugiere a partir de cierto umbral que los pacientes con duraciones QRS más largas obtienen un mayor beneficio de la TRC y apuntan a un beneficio definido a partir de un QRS de 140 ms.
- No es recomendable la implantación de TRC en pacientes con IC con FE menor al 35% y con QRS menor o igual a 130 ms.
- En pacientes menos sintomáticos (en clase funcional I-II de la NYHA) existe beneficio de la TRC en la variable combinada de mortalidad y eventos de insuficiencia cardíaca, sobre todo impulsada por una reducción en los eventos, este beneficio se obtiene también en el subgrupo de pacientes en clase II. No hay evidencia suficiente de que TRC reduzca significativamente la mortalidad ni los eventos de IC en pacientes en clase I de la NYHA.
- En pacientes con FA que cumplen criterios por los que podrían beneficiarse de TRC si estuvieran en ritmo sinusal, la TRC no se muestra efectiva. Una posible explicación podría ser la dificultad para conseguir un adecuado índice de capturas sincronizadas. La ablación del nodo auriculoventricular o el control farmacológico de la respuesta ventricular podrían mejorar la efectividad.
- La técnica parece bastante segura, pues se implantan con éxito en más del 95% de los pacientes una vez superada la curva de aprendizaje y las complicaciones graves que conllevan mortalidad suceden en menos del 5 por mil de los casos.
- El proceso de aceptación y adaptación al dispositivo, por parte de los pacientes, da como resultado un amplio espectro desde la frustración al empoderamiento. El conocimiento de esta información y su manejo por los profesionales puede permitir a los pacientes y cuidadores usar estrategias adecuadas para enfrentarse al dispositivo de manera efectiva.
- Las decisiones de indicación deben tomarse por criterios clínicos y éticos, teniendo en cuenta también criterios de pacientes y sus preferencias,

basadas en una información adecuada y precisa por parte de los profesionales, que deben explicar las expectativas de cada uno de los dispositivos de TRC, TRC-P Y TRC-D, en cada situación clínica.

- Desde un punto de vista de coste-efectividad, y en presencia de BRI, el TMO es la mejor opción si los pacientes presentan una duración del QRS menor de 120 ms, independientemente de la clase funcional; TRC-D es la mejor opción para pacientes con QRS > 150 ms, en clase funcional I y II de la NHYA, mientras que la TRD-P es la mejor opción en pacientes con clase funcional III y IV. En pacientes sin BRI, el TMO es equivalente en términos de coste efectividad a DAI en pacientes en clase funcional I y II y QRS <150 ms, sin que haya espacio para la TRC, excepto en su combinación con DAI para pacientes con QRS superior a 150 ms. Si el punto de corte de 30.000 libras, en clase funcional III la TRC con DAI es claramente coste efectiva con QRS por encima de 120 ms y en clase funcional IV por encima de 150ms sin DAI. Hay que recordar las limitaciones en clase funcional I y IV.

## 7. Posibles líneas de investigación futura

Se necesitan ensayos para valorar la efectividad de la TRC en pacientes con FA tras control de la respuesta ventricular con fármacos o con ablación del nodo auriculoventricular. En el caso de mostrar eficacia, comparar entre sí los beneficios de la ablación frente a fármacos.

- Se necesitan ensayos clínicos dirigidos específicamente a pacientes con  $QRS \geq 130$ , sin bloqueo de rama izquierda.
- Se necesitan estudios diseñados para establecer en qué grupos de pacientes estaría indicada TRC sin DAI, diferenciando según edad, clase funcional y etiología de la IC.

Se necesitan estudios cualitativos de buena calidad que valoren las preferencias de los pacientes en la indicación de la TRC en nuestro entorno.

## 8. Bibliografía

1. Callejo D, Martín C, Guerra M, Blasco JA. Terapia de resincronización cardiaca. Evaluación económica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2007/10.
2. P. Ponikowski, A.A. Voors, SD. Anker, H. Bueno, J.G.F. Cleland, Andrew J.S. Coats, Volkmar Falk, J. R. González-Juanatey, V-P Harjola, E.A. Janikowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J.T. Parissis, B. Pieske, JP. Riley, G. M.C. Rosano, LM. Ruilope, F.Ruschitzka, F.H. Rutten y P. van der Mee. 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*. 2016; 37(14): 2129–2200. DOI: 10.1093 / eurheartj / ehw128
3. CW Yancy, M Jessup, B Bozkurt, J Butler, DE Casey, MH. Drazner, GC Fonarow, SA. Geraci, T Horwich, JL Januzzi, MR Johnson, EK Kasper, WC Levy, FA Masoudi, PE McBride, JJV McMurray, JE Mitchell, PN Peterson, B Riegel, F Sam, LW Stevenson, WH Tang, EJ Tsai, BL Wilkoff. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62 (16) 147-239
4. NICE 2014 Desfibriladores cardioversores implantables y terapia de resincronización cardíaca para arritmias e insuficiencia cardíaca-2014
5. Ó Cano, A Bellver, A Fontenla et al. Spanish results of the Second European Cardiac Resynchronization Therapy Survey (CRT-Survey II). *Rev Esp Cardiol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.02.003>.
6. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66(8): 649-656
7. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez N, 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*. 2008;61:1041-9.
8. Instituto Nacional de Estadística. 2019. [https://www.ine.es/dyngs/INE-base/es/categoria.htm?c=Estadistica\\_P&cid=1254735572981](https://www.ine.es/dyngs/INE-base/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735572981)

9. Instituto Nacional de estadística. 2018. <https://public.tableau.com/views/CAUSASDEMUERTE1/Dashboard1?:showVizHome=no&:embed=true>
10. Henkel M, Redfield M, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure. A community perspective. *Circ Heart Fail*, 1 (2008), pp. 91-7 <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.743146>
11. Comín-Colet J et al. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sistólica en España: resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69(3): 256-271
12. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al; on behalf of the Multisite STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Group. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-8.
13. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346(24): 1845-53 (MIRACLE).
14. Bristow W, Saxon L, Boehmer J et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing and defibrillation in Heart Failure (COMPANION Investigators). Cardiac Resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
15. Cleland J, Daubert J, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49 (CARE-HF).
16. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.
17. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385-95.
18. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 65-9.
19. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echo-



- cardiography. *Circulation* 2004; 109: 978-83
20. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network metaanalysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101: 1800–6.
  21. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Caños DA, O’Callaghan KM, Carpenter JL, Piña IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1340–8.
  22. Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace*. 2015;17:424–31
  23. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 346-50.
  24. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Faletta F, et al. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (1 Pt 2): 175-80.
  25. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, García-Bolao I, Fernández-Lozano I, Hernández-Madrid A, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1436-40
  26. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369: 1395–405.
  27. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1983–9.
  28. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang ASL. 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*. 2013;34: 3547–56
  29. Garrigue S, Reuter S, Labeque JN, Jais P, Hocini M, Shah DC, et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1436- 41.

30. Fung JW, Yu CM, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum CC, et al. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004; 90: 17-9.
31. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, Thibault B, Wells G, Tang A. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2013;6:1190–1198.
32. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannon D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT- CRT). *Circulation* 2011;123:1061–1072.
33. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2420–9
34. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart*. 2011;97:740–7.
35. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh A, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894– 903.
36. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1239–46.
37. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Klersy C, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail*. 2013;1:500–7.
38. Díaz-Infante E, Mont Girbau L (2007). Selección de candidatos: presente y futuro. En: García Bolao (Coordinador Grupo de trabajo de Resincronización Cardíaca de la Sociedad Española de Cradiología) *Resincronización cardíaca*. (9-21). Madrid. Acción Médica

39. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004; 110: 66-73.
40. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, DeLurgio DB, Vera FV, Easley KA, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 817-20.
41. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008 ;117: 2608-16.
42. Liang Y, Yu H, Zhou W, Xu G, Sun YI, Liu R, Wang Z, Han Y. Left Ventricular Lead Placement Targeted at the Latest Activated Site Guided by Electrophysiological Mapping in Coronary Sinus Branches Improves Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Cardiovasc Electro-physiol*. 2015; 26: 1333-9.
43. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, Ellenbogen KA, Yu Y, Meyer TE, Seth M, Tchou PJ: The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodeling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011;32:2516-2524.
44. Polasek R, Kucera P, Nedbal P, Roubicek T, Belza T, Hanuliakova J, Horak D, Wichterle D, Kautzner J: Local electrogram delay recorded from left ventricular lead at implant predicts response to cardiac resynchronization therapy: Retrospective study with 1 year follow up. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:34.
45. Zanon F. et al. Optimization of left ventricular pacing site plus multi-point pacing improves remodeling and clinical response to cardiac resynchronization therapy at 1 year. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1644- 1651.
46. Hu F, Zheng L, Ding L, Du Z, Liang E, Wu L, Chen G, Fan X, Yao Y, Jiang Y. Clinical outcome of left ventricular multipoint pacing versus conventional biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018 Sep 12.
47. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, Lobel R, Winget J4 Koehler J, Liberman E, Sheldon T. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchron zation therapy patients: A crossover design comparison. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 1548-57.
48. Leclercq Ch, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle- branch block. *Circulation* 2002; 106: 1760-3.

49. Yu CM, Chau E, Sanderson J, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improve synchronicity by simultaneously delaying regional contraction alter biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105:438-45.
50. James B. Young, MD; William T. Abraham, MD; Andrew L. Smith, MD; et al Angel R. Leon, MD; Randy Lieberman, MD; Bruce Wilkoff, MD; Robert C. Canby, MD; John S. Schroeder, MD; L. Bing Liem, DO; Shelley Hall, MD; Kevin Wheelan, MD; para los investigadores del ensayo multicéntrico InSync ICD Evaluación Clínica Aleatoria (MIRACLE ICD) *Jama* 2003; 289 (20): 2685-2694. doi: 10.1001 / jama.289.20.2685
51. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 808- 17.
52. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, Buxton A, Cappato R, Dorian P, Hallstrom A, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Lee KL, Mark DB, Moss AJ, Steinman R, Inoue LYT, Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:179–186.
53. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
54. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH, Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–2158.
55. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.

56. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1221-30.
57. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J, Olesen LL, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Køber L, Thune JJ. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation*. 2017; 136: 1772-1780.
58. Rodríguez-Mañero M, Abu Assi E, Sánchez-Gómez JM, Fernández-Armenta J, Díaz-Infante E, García-Bolao I, Benezet-Mazuecos J, Andrés Lahuerta A, Expósito-García V, Bertomeu-González V, Arce-León Á, Barrio-López MT, Peinado R, Martínez-Sande L, Arias MA. Comparative Evaluation of Four Risk Scores for Predicting Mortality in Patients With Implantable Cardioverter-defibrillator for Primary Prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016; 69: 1033-1041.
59. Kühlkamp V, for the InSync 7272 ICD World Wide Investigators. Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 790-7.
60. Thackray S, Coletta A, Jones P, Duna A, Clark AL, Cleland JG. Clinical trial update: highlights of the scientific Sessions of Heart failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME\_CHF*. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 491-4.
61. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 10 de noviembre de 2009;54(20):1837-46.
62. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *CONTAK-CD*. *J Am Coll Cardiol*. 15 de octubre de 2003;42(8):1454-9.

63. 59.-Julián Pérez-Villacastín, Nicasio Pérez Castellano and Javier Moreno Planas. Epidemiology of Atrial Fibrillation in Spain in the Past 20 Years. *Spanish Journal of Cardiology (Revista Española de Cardiología, English Edition)*, 2013;(66), 561-565
64. Maisel William H, StevensonLynne Warner. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.* 2003;91 (6A):2D-8D.
65. Tolosana Jose Maria, Hernandez MadridAntonio, BrugadaJosep, SitgesMarta, Garcia BolaoIgnacio, Fernandez LozanoIgnacio, Martinez FerrerJose, QuesadaAurelio, MaciasAlfonso, MarinWalter, EscudierJuan Manuel, GomezAntonio Alonso, Gimenez AlcalaMónica, TamboreroDavid, BerruezoAntonio, MontLluís. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am. J. Cardiol.* 2008;102 (4):444-9.
66. Auricchio Angelo, MetraMarco, GaspariniMaurizio, LampBarbara, KlersyCatherine, CurnisAntonio, FantoniCecilia, GrondaEdoardo, VogtJuergen. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am. J. Cardiol.* 2007;99 (2):232-8.
67. Dickstein Kenneth, BogaleNigussie, PrioriSilvia, AuricchioAngelo, ClelandJohn G, GittAnselm, LimbourgTobias, LindeCecilia, van VeldhuisenDirk J, BrugadaJosep. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur. Heart J.* 2009;30 (20):2450-60.
68. Carson P E, JohnsonG R, DunkmanW B, FletcherR D, FarrellL, CohnJ N. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87 (6 Suppl):VI102-10.
69. Kamath Ganesh S, CotigaDelia, KoneruJayanthi N, ArshadAysha, PierceWalter, AzizEmad F, MandavaAnisha, MittalSuneet, SteinbergJonathan S. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53 (12):1050-5.
70. Gasparini Maurizio, GalimbertiPaola, CeriottiCarlo. The importance of increased percentage of biventricular pacing to improve clinical outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2013;28 (1):50- 4.
71. Khadjooi K, FoleyP W, ChalilS, AnthonyJ, SmithR E A, FrenneauxM P, LeyvaF. Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2008;94 (7):879-83.

72. Gasparini Maurizio, AuricchioAngelo, RegoliFrançois, FantoniCecilia, KawabataMihoko, GalimbertiPaola, PiniDaniela, CeriottiCarlo, GrondaEdoardo, KlersyCatherine, FratiniSimona, KleinHelmut H. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48 (4):734–43.
73. Gasparini Maurizio, AuricchioAngelo, MetraMarco, RegoliFrançois, FantoniCecilia, LampBarbara, CurnisAntonio, VogtJuergen, KlersyCatherine. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2008;29 (13):1644–52.
74. Gasparini Maurizio, SteinbergJonathan S, ArshadAysha, RegoliFrançois GalimbertiPaola, RosierArnaud, DaubertJean Claude, KlersyCatherine, KamathGanesh, LeclercqChristophe. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur. Heart J.* 2010;31 (8):976– 83.
75. Gasparini Maurizio, GalimbertiPaola, LeyvaFrancisco. Complete atrio-ventricular block DOES reduce mortality in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16 (1).
76. Molhoek Sander G, BaxJeroen J, BleekerGabe B, BoersmaEric, van ErvenL, SteendijkPaul, van der WallErnst E, SchalijMartin J. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2004;94 (12):1506–9.
77. Jędrzejczyk-Patej Ewa, LenarczykRadosław, PruszkowskaPatrycja, KowalskiOskar, MazurekMichał, SokalAdam, BoidolJoanna, WoźniakAleksandra, PlutaSławomir, SzulikMariola, LiberskaAgnieszka, KalarusZbigniew. Long-term outcomes of cardiac resynchronization therapy are worse in patients who require atrioventricular junction ablation for atrial fibrillation than in those with sinus rhythm. *Cardiol J.* 2014;21 (3):309–15.
78. Leclercq C, WalkerS, LindeC, ClementyJ, MarshallA J, RitterP, DjianeP, MaboP, LevyT, GadlerF, BailleulC, DaubertJ-C. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2002;23 (22):1780–7.

79. Gasparini Maurizio, Leclercq Christophe, Lunati Maurizio, Landolina Maurizio, Auricchio Angelo, Santini Massimo, Boriani Giuseppe, Lamp Barbara, Proclemer Alessandro, Curnis Antonio, Klersy Catherine, Leyva Francisco. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail.* 2013;1 (6):500–7.
80. Santini Massimo, Gasparini Maurizio, Landolina Maurizio, Lunati Maurizio, Proclemer Alessandro, Padeletti Luigi, Catanzariti Domenico, Molon Giulio, Botto Giovanni Luca, La Rocca Laura, Grammatico Andrea, Boriani Giuseppe. Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57 (2):167–72.
81. Boriani G, Ziacchi M, Nesti M, Battista A, Placentino F, Malavasi VL, et al. Cardiac resynchronization therapy: How did consensus guidelines from Europe and the United States evolve in the last 15 years? *International Journal of Cardiology.* junio de 2018;261:119-29
82. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 147). [March 2016]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
83. Chen S., Ling Z., Kiuchi M.G., Yin Y., Krucoff M.W. The efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy combined with implantable cardioverter defibrillator for heart failure: A meta-analysis of 5674 patients. *Europace.* 2013;15(7):992-1001
84. Deif B, Ballantyne B, Almeahadi F, Mikhail M, McIntyre WF, Manlucu J, et al. Cardiac resynchronization is pro-arrhythmic in the absence of reverse ventricular remodelling: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Research;* 2018; 114 (11): 1435–44
85. Roque C, Trevisi N, Silberbauer J, Oloriz T, Mizuno H, Baratto F, Bisceglia C, Sora N, Marzi A, Radinovic A, Guarracini F, Vergara P, Sala S, Paglino G, Gulletta S, Mazzone P, Cireddu M, Maccabelli G, Della Bella P. Electrical storm induced by cardiac resynchronization therapy is determined by pacing on epicardial scar and can be successfully managed by catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1064–1069
86. Morgan J et al. ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNCR): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2016;37:2118-27
87. Zhang et al. Comparison of triple-site ventricular pacing versus conventional cardiac resynchronization therapy in patients with systolic heart failure: A meta-analysis of randomized and observational studies. *J. Arrhythmia* 2018; 34 (1), 54-64. <https://doi.org/10.1002/joa3.12018>



88. Gust H. Bardy, Lee K, Daniel B, et al. for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD- HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. The New England journal of medicine. 352. 225-37. 10.1056/NEJMoa043399.

# Anexos

## ANEXO 0. PREGUNTAS PICO

En este informe se considera consolidada, como punto de partida, la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la terapia de resincronización en pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI reducida (< 35%), clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS por encima de 120 ms, según informe UETS de 2007 admitiéndose que las guías establecen una recomendación fuerte, con nivel de evidencia alto, para el grupo de pacientes con QRS>150ms.

Por este motivo, las preguntas de investigación se van a referir solo a aquellos pacientes, o circunstancias en las que podrían haber aparecido nuevas evidencias desde entonces y que ofrecen algunas dudas de efectividad.

Estos son básicamente:

- **P-1:** La efectividad y seguridad de TRC en pacientes con QRS <130 ms
- **P-2:** La efectividad y seguridad de TRC en pacientes con QRS entre 130 y 149 ms
- **P-3:** La efectividad y seguridad de TRC en pacientes con QRS  $\geq$  150 ms P0
- **P-4:** La efectividad de TRC, en pacientes con clase funcional NYHA I-II.
- **P-5:** La efectividad de esta indicación en pacientes con fibrilación auricular.

Para cada uno de estos ámbitos, estableceremos preguntas (PICO) en las que haremos estas preguntas, comparando la terapia de resincronización con o sin desfibrilador, con el tratamiento médico optimizado, para variables de resultado de muerte, ingresos, calidad de vida y mejoría clínica o de los parámetros de función ventricular.

Pregunta de Investigación 1	
Descripción	Alcance
Población	Pacientes con insuficiencia cardiaca con FE <35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS <130 ms
Intervención	Terapia de Resincronización Cardiaca (TRC)
Comparación	Tratamiento médico optimizado (incluyendo DAI si está indicado)
Resultados	Resultados de seguridad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalidad.</li></ul>

### Pregunta de Investigación 2

Descripción	Alcance
Población	Pacientes con insuficiencia cardiaca con FE <35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS inferior a 150ms (entre 130 y 149 ms)
Intervención	<i>Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC)</i>
Comparación	Tratamiento médico optimizado (incluyendo DAI si está indicado)
Resultados	Resultados de efectividad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalidad.</li><li>• Reingreso.</li><li>• Calidad de vida.</li><li>• Mejoría clínica o de parámetros de función ventricular.</li></ul>

### Pregunta de Investigación 3

Descripción	Alcance
Población	Pacientes con insuficiencia cardiaca con FE ≤35, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS >150 ms
Intervención	<i>Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC)</i>
Comparación	Tratamiento médico optimizado (incluyendo DAI si está indicado)
Resultados	Resultados de efectividad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalidad.</li><li>• Reingreso.</li><li>• Calidad de vida.</li><li>• Mejoría clínica o de parámetros de función ventricular.</li></ul>

### Pregunta de Investigación 4

Descripción	Alcance
Población	Pacientes con insuficiencia cardiaca con FE ≤35, clase funcional NYHA I-II, ritmo sinusal y QRS > de 130 ms
Intervención	<i>Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC)</i>
Comparación	Tratamiento médico optimizado (incluyendo DAI si está indicado)
Resultados	Resultados de efectividad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalidad.</li><li>• Reingreso.</li><li>• Calidad de vida.</li><li>• Mejoría clínica o de parámetros de función ventricular.</li></ul>

### Pregunta de Investigación 5

Descripción	Alcance
Población	Pacientes con insuficiencia cardiaca con FE <35%, clase funcional NYHA III-IV, fibrilación auricular y QRS > 130 ms
Intervención	<i>Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC)</i>
Comparación	Tratamiento médico optimizado (incluyendo DAI si está indicado)
Resultados	Resultados de efectividad: <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalidad.</li><li>• Reingreso.</li><li>• Calidad de vida.</li><li>• Mejoría clínica o de parámetros de función ventricular.</li></ul>

# ANEXO 1. Pregunta 1: Pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI <35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS inferior a 130 ms

## Estrategia de búsqueda

Sentencia de búsqueda de RS y MA en PUBMED

("Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Congestive Heart Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[Other Term] OR "Congestive Heart Failure"[Other Term] OR "Heart Failure"[Other Term]) AND (("narrow QRS"[Title/Abstract] OR "narrow QRS"[Other Term]) OR ("130 ms"[Title/Abstract] OR "130 ms"[Other Term])) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh] OR "Cardiac Pacing, Artificial"[Mesh] OR ("Cardiac Resynchronization Therapy"[Title/Abstract] OR "Cardiac Resynchronization Therapy"[Other Term]) OR ("Cardiac Pacing"[Title/Abstract] OR "Cardiac Pacing"[Other Term])) AND ("Mortality"[All Fields]) AND ( ( Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] ) AND ( "2014/01/01"[PDat] : "2019/10/01"[PDat] ) )

Sentencia de búsqueda en EMBASE

('narrow qrs' OR (narrow AND qrs)) AND 'cardiac resynchronization therapy' AND 'heart failure' AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

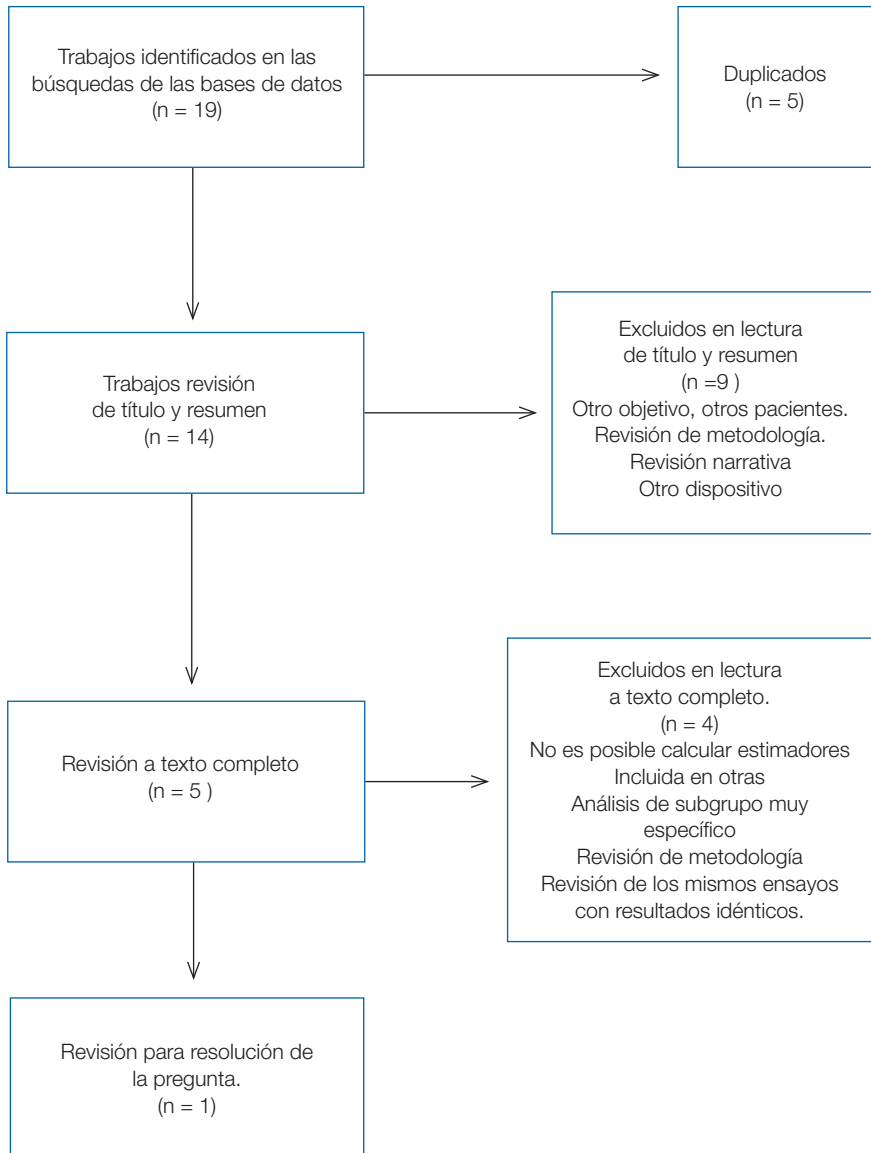
### 1.1 Revisiones Identificadas en la búsqueda.

1. Jeevanantham V., Zareba W., Navaneethan S., Fitzgerald D., Yu C.-M., Achilli A., et al. Metaanalysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiol J.* 2008;15(3):230-6.
2. Wein S., Voskoboinik A., Wein L., Billah B., Krum H. Extending the Boundaries of Cardiac Resynchronization Therapy: Efficacy in Atrial Fibrillation, New York Heart Association Class II, and Narrow QRS Heart Failure Patients. *J Card Fail.* 2010;16(5):432-8.

3. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9):1337-82.
4. Jabbour R., Shun-Shin M., Finegold J., Sohaib A., Cook C., Lim B., et al. Differences in trial design appear to be the mechanism for the conflicting results observed in CRT studies in patients with narrow QRS. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):S39.
5. Jabbour R., Shun-Shin M., Finegold J.A., Sohaib S.M.A., Cook C., Whinnett Z., et al. Meta-analysis identifying the source of conflict of differing reports of CRT patients with narrow QRS heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35((Jabbour R.; Shun-Shin M.; Finegold J.A.; Sohaib S.M.A.; Cook C.; Whinnett Z.; Manisty C.; Francis D.) Imperial College Healthcare NHS Trust, imperial, London, United Kingdom):167.
6. Kuck K.-H., Bordachar P., Borggrefe M., Boriani G., Burri H., Leyva F., et al. New devices in heart failure: An European Heart Rhythm Association report. *Europace*. 2014;16(1):109-28.
7. Liang Y., Sun C., Su Y., Cameron C., Ge J. Combination of cardiac resynchronization and cardioverter defibrillator for heart failure with reduced ejection fraction: A network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35((Liang Y.; Su Y.; Ge J.) Zhongshan hospital, Department of cardiology, Shanghai, China):355-6.
8. Shah R.M., Molnar J., Ellenbogen K., Koneru J. Cardiac resynchronization therapy defibrillator in patients with systolic heart failure and QRS duration < 130MS: A meta analysis of randomized clinical trials. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):S314.
9. Kang S-H, Oh I-Y, Kang D-Y, Cha M-J, Cho Y, Choi E-K, et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Korean Med Sci*. enero de 2015;30(1):24-33.
10. Jabbour RJ, Shun-Shin MJ, Finegold JA, Afzal Sohaib SM, Cook C, Nijjer SS, et al. Effect of study design on the reported effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on quantitative physiological measures: stratified meta-analysis in narrow-QRS heart failure and implications for planning future studies. *J Am Heart Assoc*. 6 de enero de 2015;4(1):e000896.
11. Shah RM, Patel D, Molnar J, Ellenbogen KA, Koneru JN. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval  $\leq 130$  ms: insights from a meta-analysis. *Europace*. febrero de 2015;17(2):267-73.

12. Wang G, Zhao Z, Zhao S, Ding S, Shen S, Wang L. Effect of cardiac resynchronization therapy on patients with heart failure and narrow QRS complexes: a meta-analysis of five randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol.* octubre de 2015;44(1):71-9.
13. Hernandez GA, Blumer V, Arcay L, Monge J, Viles-Gonzalez JF, Lindenfeld J, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Inotrope-Dependent Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* septiembre de 2018;6(9):734-42.
14. Qian Z, Zou F, Wang Y, Qiu Y, Chen X, Jiang H, et al. Permanent His bundle pacing in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* febrero de 2019;42(2):139-45.

## 1.2. Diagrama de flujo del proceso de selección de RS y MA Pregunta 1



### 1.3 Tabla de perfil de la evidencia.

**Pregunta:** TRC con DAI comparado con DAI en Pacientes con IC (FEVI >35%), ritmo sinusal y QRS menor o igual a 130 ms  
**Bibliografía:** 1. Wang G, Zhao Z, Zhao S, Ding S, Shen S, Wang L. Effect of cardiac resynchronization therapy on patients with heart failure and narrow QRS complexes: a meta-analysis of five randomized controlled trials. J Interv Card Electrophysiol. J Interv Card Electrophysiol 2015; 44 (1): 71-9.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia Indirecta	Imprecisión	Otras consistencias	Nº de pacientes			Certainty	Importancia	
							TRC con DAI	DAI	Relativo (95% CI)			Efecto
<b>Mortalidad por cualquier causa (seguimiento: rango 06 meses a 22,6 meses )</b>												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	56/591 (9.5%)	33/586 (5.6%)	RR 1,68 (1,11 a 2,53)	38 más por 1000 (de 6 más a 86 más)	⊕⊕⊕⊕ MODE- RADO	CRÍTICO
<b>Hospitalización por insuficiencia cardiaca (seguimiento: rango 6 meses a 22,6 meses )</b>												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	123/591 (20,8%) 124/586 (21,2%)	(0,79 a 1,23)	RR 0,99	2 menos por 1000 (de 44 menos a 49 más)	⊕⊕⊕⊕ MODE- RADO	CRÍTICO
<i>Capacidad física (seguimiento: rango 6 meses a 22,6 meses, evaluado con : 6 min walk distance)</i>												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	620	617	-	SMD 39,28 SD más alto. (71,04 menor a 149,61 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ MODE- RADO	CRÍTICO
<b>FEVI (seguimiento: rango 6 meses a 22,6 meses)</b>												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	94	94	-	SMD 0,9 SD más alto. (0,71 menor a 2,51 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ MODE- RADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones

a. El criterio de inclusión sobre la amplitud del intervalo QRS oscila entre 120 y 130 ms. en los distintos ensayos

b. Los distintos tiempos de seguimiento disminuyen la homogeneidad de los estudios



## ANEXO 2. Pregunta 2 (Pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI <35%, clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS inferior a 150ms (entre 130 y 149 ms)

### Estrategia de búsqueda

Búsqueda bibliográfica y criterio de búsqueda

Sentencia de búsqueda de RS y MA en PUBMED

((("Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Congestive Heart Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Failure"[Title/Abstract])) OR ("Cardiac Failure"[Other Term] OR "Congestive Heart Failure"[Other Term] OR "Heart Failure"[Other Term])) AND (QRS[Title/Abstract] OR QRS[Other Term]) AND(("Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh] OR "Cardiac Pacing, Artificial"[Mesh] OR ("Cardiac Resynchronization Therapy"[Title/Abstract] OR "Cardiac Resynchronization Therapy"[Other Term])) OR ("Cardiac Pacing "[Title/Abstract] OR "Cardiac Pacing "[Other Term])) AND ("Mortality"[All Fields])

Sentencia de búsqueda de RS y MA en EMBASE

'heart failure':ab,ti AND 'cardiac resynchronization therapy' AND 'qrs' AND 'mortality' AND([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Bibliografía sin duplicados

1. Manolis A.S. Cardiac resynchronization therapy in congestive heart failure: Ready for prime time? *Heart Rhythm*. 2004;1(3):355-63.
2. McAlister F.A., Ezekowitz J.A., Wiebe N., Rowe B., Spooner C., Crumley E., et al. Systematic review: Cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004;141(5):381-390+I - 64.
3. Philippon F. Cardiac resynchronization therapy: Device-based medicine for heart failure. *J Card Surg*. 2004;19(3):270-4.
4. Epstein A.E. New insights into cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol*. 2005;28(SUPPL.):I45-50.

5. Schuler B.T., León A.R. Cardiac resynchronization therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2005;7(5):321-8.
6. Behan M.W.H., Rinaldi C.A. Cardiac resynchronisation therapy for heart failure. *Int J Clin Pract.* 2006;60(9):1107-14.
7. DeMaria A.N., Block P.C. Determining appropriate patients of resynchronization therapy. *ACC Cardiosource Rev J.* 2006;15(4):56-9.
8. Hawkins N.M., Petrie M.C., MacDonald M.R., Hogg K.J., McMurray J.J.V. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: Electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J.* 2006;27(11):1270-81.
9. Doshi R.N., Gupta N. Cardiac resynchronization therapy: Past, present, and future. *Rev Cardiovasc Med.* 2007;8(2):69-77.
10. Fox M., Mealing S., Anderson R., Dean J., Stein K., Price A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: Systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2007;11(47):iii-135.
11. McAlister F.A., Ezekowitz J., Hooton N., Vandermeer B., Spooner C., Dryden D.M., et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: A systematic review. *J Am Med Assoc.* 2007;297(22):2502-14.
12. de Lemos Jr. H.P., Atallah Á.N. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: Systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(1):40-5.
13. Kramer D.B., Lubitz S.A., Leong-Sit P., Fine N., Singh J.P., T. Ellinor P. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Heart Rhythm.* 2010;7(5):S433-4.
14. Lubitz S.A., Leong-Sit P., Fine N., Kramer D.B., Singh J., Ellinor P.T. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):360-6.
15. Al-Majed N.S., McAlister F.A., Bakal J.A., Ezekowitz J.A. Meta-analysis: Cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2011;154(6):401-12.
16. Birnie D., Ha A., Higginson L., Green M., Thibault B., Wells G., et al. Importance of ecg morphology in determining response to cardiac resynchronization therapy: Results from resynchronization-defibrillation for ambulatory heart failure trial (RAFT). *Can J Cardiol.* 2011;27(5):S242-3.
17. Chou J.C., Sipahi I., Hyden M., Simon D.I., Fang J.C. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail.* 2011;17(8):S43-4.

18. Glushko L.A., Bockeria L.A., Bockeria O.L. Cardiac resynchronization therapy: The meta- analysis of modern clinical trials and follow-up results of its application. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12:S67.
19. Miriuka S.G., Giorgi M.A., Poggio R., Caroli C., Cohen H. Effects of cardiac resynchronization therapy in patients with systolic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials across all NYHA functional class. *Eur Heart J.* 2011;32:499-500.
20. Santangeli P., Di Biase L., Pelargonio G., Dello Russo A., Casella M., Bartoletti S., et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Intervent Card Electrophysiol.* 2011;32(2):125-35.
21. Sipahi I., Carrigan T.P., Rowland D.Y., Stambler B.S., Fang J.C. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2011;171(16):1454-62.
22. Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 23 de agosto de 2011;58(9):935-41.
23. Boriani G., Diemberger I., Gardini B., Biffi M., Martignani C., Valzania C., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing left ventricular-only pacing to biventricular pacing in heartfailure: Effect on all-cause mortality and hospitalizations. *Eur Heart J.* 2012;33:532.
24. Ganesan A.N., Brooks A.G., Roberts-Thomson K.C., Lau D.H., Kalman J.M., Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heartfailure: A systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(8):719-26.
25. Ganesan A.N., Brooks A.G., Roberts-Thomson K.C., Lau D.H., Kalman J.M., Sanders P. The impact of AV nodal ablation on clinical outcomes in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure: A systematic review. *Heart Rhythm.* 2012;9(5):S371.
26. Makki N., Swaminathan P.D., Olshansky B. Is there a difference in benefits from cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients? *Circulation.* 2012;126(21).
27. Nery P.B., Keren A., Birnie D.H. Cardiac resynchronization therapy: Expanding clinical indications and refining patient selection. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27(2):137-42.
28. Sipahi I., Chou J.C., Hyden M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012;163(2):260-267.e3.

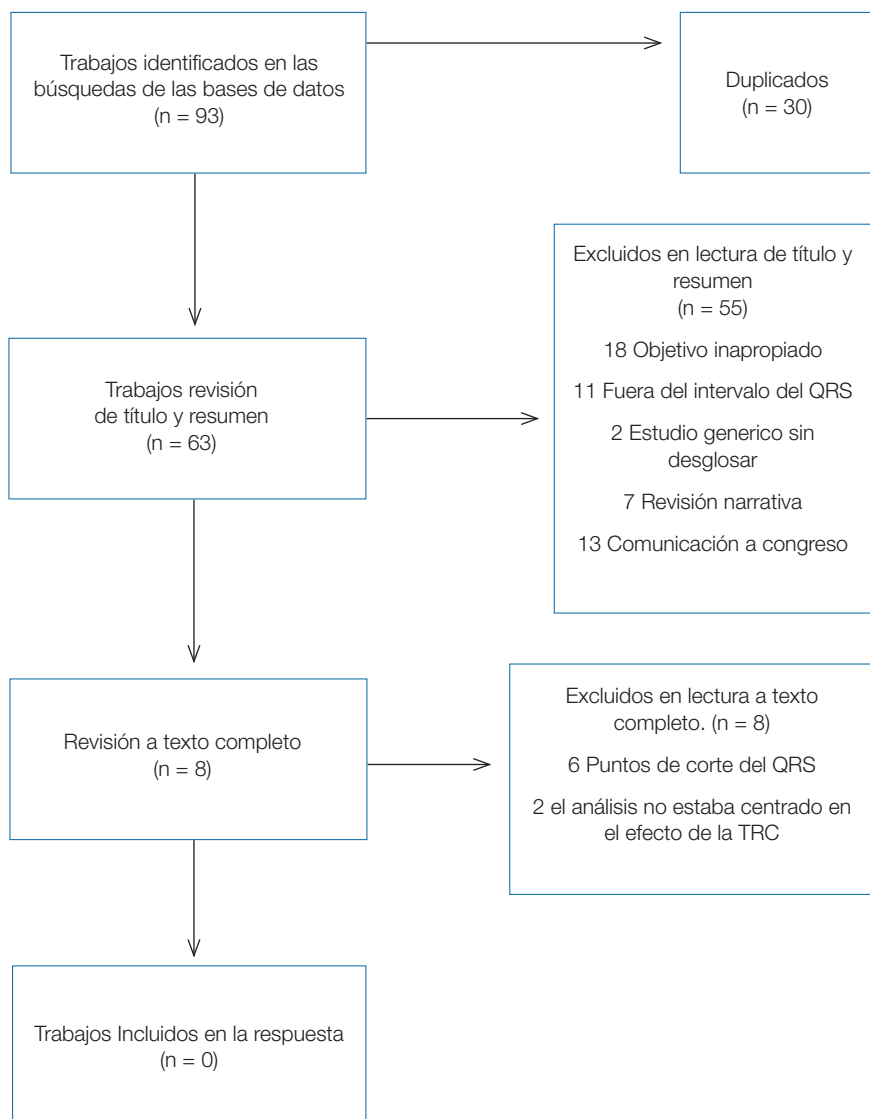
29. Stavrakis S., Lazzara R., Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(2):163-8.
30. Stevenson W.G., Hernandez A.F., Carson P.E., Fang J.C., Katz S.D., Spertus J.A., et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America guideline committee. *J Card Fail.* 2012;18(2):94-106.
31. Chen S., Ling Z., Kiuchi M.G., Yin Y., Krucoff M.W. The efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy combined with implantable cardioverter defibrillator for heart failure: A meta-analysis of 5674 patients. *Europace.* 2013;15(7):992-1001.
32. Cleland J.G.F., Abraham W.T., Linde C., Gold M.R., Young J.B., Daubert J.C., et al. An individual patient meta-analysis of randomized trials assessing the effects of CRT and CRT-D in heart failure in sinus rhythm with a prolonged QRS duration and left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2013;12:S8.
33. Cleland J.G., Abraham W.T., Linde C., Gold M.R., Young J.B., Claude Daubert 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.* 2013;34(46):3547-56.
34. Abraham W.T., Linde C., Gold M.R., Daubert J.C., Tang A.S., Young J.B., et al. Only QRS durations at least 140ms and LVEF predict the clinical response to CRT: Results of a patient-level meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:310.
35. Chen J., Zhuang X., Liao L., Liao X., Wang L. Efficacy of isolated left ventricular and biventricular pacing is differentially associated with baseline QRS duration in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2014
36. Cheng Y.-J., Zhang J., Li W.-J., Lin X.-X., Zeng W.-T., Tang K., et al. More favorable response to cardiac resynchronization therapy in women than in men. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7(5):807-15.
37. Colquitt J.L., Mendes D., Clegg A.J., Harris P., Cooper K., Picot J., et al. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2014;18(56):1-559.
38. Earley A., Persson R., Garlitski A.C., Balk E.M., Uhlig K. Effectiveness of implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in subgroups: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;160(2):111-21.

39. Liang Y., Sun C., Su Y., Cameron C., Ge J. Combination of cardiac resynchronization and cardioverter defibrillator for heart failure with reduced ejection fraction: A network meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:355-6.
40. Shah R.M., Molnar J., Ellenbogen K., Koneru J. Cardiac resynchronization therapy defibrillator in patients with systolic heart failure and QRS duration < 130MS: A meta analysis of randomized clinical trials. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):S314.
41. Shah R.M., Patel D., Molnar J., Ellenbogen K.A., Koneru J.N. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval  $\leq 130$  ms: Insights from a meta-analysis. *Europace.* 2014;17(2):267-73.
42. Sharma A., Lavie C.J., Vallakati A., Goel S., Mukherjee D., Lichstein E. Effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on right ventricular (RV) function. *Circulation.* 2014;130
43. Yin J., Hu H., Wang Y., Xue M., Li X., Cheng W., et al. Effects of atrio-ventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2014;37(11):707-15.
44. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med.* 2014;174(8):1340-8.
45. Cunnington C., Kwok C.S., Satchithananda D.K., Patwala A., Khan M.A., Zaidi A., et al. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2015;101(18):1456-62.
46. Kang S.-H., Oh I.-Y., Kang D.-Y., Cha M.-J., Cho Y., Choi E.-K., et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Korean Med Sci.* 2015;30(1):24-33.
47. Wang G., Zhao Z., Zhao S., Ding S., Shen S., Wang L. Effect of cardiac resynchronization therapy on patients with heart failure and narrow QRS complexes: a meta-analysis of five randomized controlled trials. *J Intervent Card Electrophysiol.* 2015;44(1):71-9.
48. Woods B., Hawkins N., Mealing S., Sutton A., Abraham W.T., Beshai J.F., et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015;101(22):1800-6.
49. Zografos T.A., Siontis K.C., Jastrzebski M., Kutlyifa V., Klein H.U., Zareba W., et al. Apical vs. non-apical right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *Europace.* 2015;17(8):1259-66.

50. Jabbour RJ, Shun-Shin MJ, Finegold JA, Afzal Sohaib SM, Cook C, Nijjer SS, et al. Effect of study design on the reported effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on quantitative physiological measures: stratified meta-analysis in narrow-QRS heart failure and implications for planning future studies. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e000896.
51. Costanzo MR. Cardiac Resynchronization Therapy in Women. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7(4):721-34.
52. Elliott A., Middeldorp M.E., Hendriks J.M., Lau D.H., Mahajan R., Sanders P. Exercise training following cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2016;13(5):S439.
53. Sun W.-P., Li C.-L., Guo J.-C., Zhang L.-X., Liu R., Zhang H.-B., et al. Long-term efficacy of implantable cardiac resynchronization therapy plus defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death in patients with mild heart failure: an updated meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2016;21(4):447-53.
54. Zusterzeel R., O'Callaghan K., Sanders W., Canos D., Strauss D. Cardiac resynchronization therapy in women: Meta-analysis of clinical trials and post-market comparative effectiveness studies. *J Women's Health.* 2016;25(4):A35.
55. Kosztin A., Vamos M., Aradi D., Schwertner R., Kovacs A., Nagy K.V., et al. De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017;38:1167.
56. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R., Daubert J.C., Tang A.S.L., Young J.B., et al. Predictors of short-term clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1056-63.
57. Liu X., Yang H.J., Ping H.Q., Qiu S., Shi S., Yang B. The safety and efficacy of cardiac contractility modulation in heart failure: A meta-analysis of clinical trials. *Herz.* 2017;42(8):766-75.
58. Van Stipdonk A.M.W., Ter Horst I.A.H., Kloosterman M., Rienstra M., Prinzen F.W., Meine M., et al. QRS area as superior electrocardiographic predictor of response to CRT. *Europace.* 2017;19:iii145.
59. Bazoukis G, Letsas KP, Korantzopoulos P, Thomopoulos C, Vlachos K, Georgopoulos S, et al. Impact of baseline renal function on all-cause mortality in patients who underwent cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.* 2017;33(5):417-23.
60. Hernandez G.A., Blumer V., Arcay L., Monge J., Viles-Gonzalez J.F., Lindenfeld J., et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Inotrope-Dependent Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2018;6(9):734-42.

61. Linde C., Cleland J.G.F., Gold M.R., Claude Daubert J., Tang A.S.L., Young J.B., et al. The interaction of sex, height, and QRS duration on the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality: an individual-patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):780- 91.
62. Qian Z., Zou F., Wang Y., Qiu Y., Chen X., Jiang H., et al. Permanent His bundle pacing in heartfailure patients: A systematic review and meta-analysis. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(2):139-45.
63. Yamasaki H., Sekiguchi Y., Gosho M., Nogami A., Aonuma K. Design and results of aCRT MID-Q study: Adoption of adaptive CRT in patients with normal AV conduction and moderately wide left bundle branch block. *J Cardiol [Internet].* 2019;67

## 2.1. Diagrama de flujo del proceso de selección de RS y MA





## 2.2. Bibliografía de Ensayos clínicos incluidos sin duplicados

1. Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail.* diciembre de 2000;6(4):369-80.
2. Kuhlkamp V. Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 6 de marzo de 2002;39(5):790-7.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 13 de junio de 2002;346(24):1845-53.
4. Auricchio A., Stellbrink C., Butter C., Sack S., Vogt J., Misier A.R., et al. Clinical Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy Using Left Ventricular Pacing in Heart Failure Patients Stratified by Severity of Ventricular Conduction Delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2109-16.
5. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 28 de mayo de 2003;289(20):2685-94.
6. Greenberg JM, Leon AR, Book WM, Hott BJ, DeLurgio DB, Langberg JJ, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy in outpatients with indicators for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* octubre de 2003;22(10):1134-40.
7. Achilli A., Patruno N., Pontillo D., Sassara M. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Ital Heart J Suppl.* 2004;5(6):445-56.
8. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J, Krueger S., Kass D.A., De Marco T., et al. Cardiac- Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *New Engl J Med.* 2004;350(21):2140-2150+2227.
9. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2 de noviembre de 2004;110(18):2864-8.
10. Van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Pijls NHJ. The hemodynamic effect of intrinsic conduction during left ventricular pacing as compared to biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 20 de diciembre de 2005;46(12):2305-10.

11. Boriani G, Saporito D, Biffi M, Martignani C, Valzania C, Diemberger I, et al. Acute and chronic haemodynamic effects of biventricular pacing and of switching to different pacing modalities in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 28 de junio de 2006;110(3):318-23.
12. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J.* julio de 2006;152(1):155.e1-7.
13. Beshai J.F., Grimm R.A., Nagueh S.F., Baker II J.H., Beau S.L., Greenberg S.M., et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *New Engl J Med.* 2007;357(24):2461-71.
14. Fox M., Mealing S., Anderson R., Dean J., Stein K., Price A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronization (biventricular pacing) for heart failure: Systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2007;11(47):iii-135.
15. De Cock CC, Vos DHS, Jessurun E, Allaart CP, Visser CA. Effects of stimulation site on diastolic function in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* enero de 2007;30 Suppl 1:S40-42.
16. Diaz-Infante E, Sitges M, Vidal B, Mont L, Delgado V, Marigliano A, et al. Usefulness of ventricular dyssynchrony measured using M-mode echocardiography to predict response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 1 de julio de 2007;100(1):84-9.
17. Beshai JF, Grimm R. The resynchronization therapy in narrow QRS study (RethinQ study): methods and protocol design. *J Interv Card Electrophysiol.* septiembre de 2007;19(3):149-55.
18. Lellouche N, De Diego C, Vaseghi M, Buch E, Cesario DA, Mahajan A, et al. Cardiac resynchronization therapy response is associated with shorter duration of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* noviembre de 2007;30(11):1363-8.
19. Van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Pilmeyer A, Pijls NHJ. Morphology of the RV electrogram during LV pacing is related to the hemodynamic effect in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* noviembre de 2007;30(11):1381-7.
20. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 20 de mayo de 2008;117(20):2608-16.

21. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MGSJ, Heublein DM, Kruger KM, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail*. septiembre de 2008;14(7):539-46.
22. Knebel F, Schattke S, Bondke H, Richter C, Melzer C, Dreger H, et al. Implementation of seven echocardiographic parameters of myocardial asynchrony to improve the long-term response rate of cardiac resynchronization therapy (CRT). *Cardiovasc Ultrasound*. 25 de noviembre de 2008;6:58.
23. Foley PWX, Stegemann B, Smith REA, Sanderson JE, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with mildly impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol*. marzo de 2009;32 Suppl 1:S186-189.
24. Hauck M, Bauer A, Voss F, Katus HA, Becker R. Effect of cardiac resynchronization therapy on conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Clin Res Cardiol*. marzo de 2009;98(3):189-94.
25. Fischer A, Hansalia R, Buckley S, Goldberg R, Goldman M, Muntner P, et al. Lack of clinical predictors of optimal V-V delay in patients with cardiac resynchronization devices. *J Interv Card Electrophysiol*. agosto de 2009;25(2):153-8.
26. Kron J, Aranda JM, Miles WM, Burkart TA, Woo GW, Saxonhouse SJ, et al. Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE- ICD) trials. *J Interv Card Electrophysiol*. agosto de 2009;25(2):91-6.
27. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 1 de octubre de 2009;361(14):1329-38.
28. Leclercq C, Padeletti L, Cihak R, Ritter P, Milasinovic G, Gras D, et al. Incidence of paroxysmal atrial tachycardias in patients treated with cardiac resynchronization therapy and continuously monitored by device diagnostics. *Europace*. enero de 2010;12(1):71-7.
29. Nair CK, Shen X, Aronow WS, Li H, Holmberg MJ, Korlakunta H, et al. Effect of medical therapy on left ventricular ejection fraction in patients with systolic heart failure and narrow QRS duration with and without ischemic heart disease and left ventricular mechanical dyssynchrony. *Am J Ther*. febrero de 2010;17(1):e1-7.
30. Chan PS, Khumri T, Chung ES, Ghio S, Reid KJ, Gerritse B, et al. Echocardiographic dyssynchrony and health status outcomes from cardiac resynchronization therapy: insights from the PROSPECT trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. mayo de 2010;3(5):451-60.

31. Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B- LEFT HF) trial. *Am Heart J.* junio de 2010;159(6):1052-1058.e1.
32. Van Bommel RJ, Gorcsan J 3rd, Chung ES, Abraham WT, Gjestvang FT, Leclercq C, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure having a narrow QRS Complex enrolled in PROSPECT. *Heart.* julio de 2010;96(14):1107-13.
33. Adabag S, Roukoz H., Anand I.S., Moss A.J. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(9):935-41.
34. Straka F, Pirk J, Pindák M., Skalský I., Vančura V., Čihák R., et al. Biventricular pacing in the early postoperative period after cardiac surgery. *Physiol Res.* 2011;60(6):877-85.
35. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, Rutter MK, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circ Heart Fail.* mayo de 2011;4(3):332-8.
36. Knappe D, Pouleur A-C, Shah AM, Cheng S, Uno H, Hall WJ, et al. Dyssynchrony, contractile function, and response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail.* julio de 2011;4(4):433-40.
37. Pouleur A-C, Knappe D, Shah AM, Uno H, Bourgoun M, Foster E, et al. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the. *Eur Heart J.* julio de 2011;32(14):1720-9.
38. Lim P, Donal E, Lafitte S, Derumeaux G, Habib G, Reant P, et al. Multi-centre study using strain delay index for predicting response to cardiac resynchronization therapy (MUSIC study). *Eur J Heart Fail.* septiembre de 2011;13(9):984-91.
39. Tanaka H, Tatsumi K, Fujiwara S, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K, et al. Effect of left ventricular dyssynchrony on cardiac sympathetic activity in heart failure patients with wide QRS duration. *Circ J.* 2012;76(2):382-9.
40. Veazie PJ, Noyes K, Li Q, Hall WJ, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, et al. Cardiac resynchronization and quality of life in patients with minimally symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 6 de noviembre de 2012;60(19):1940-4.
41. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 10 de octubre de 2013;369(15):1395-405.

42. Auricchio A, Gold MR, Brugada J, Nölker G, Arunasalam S, Leclercq C, et al. Long-term effectiveness of the combined minute ventilation and patient activity sensors as predictor of heart failure events in patients treated with cardiac resynchronization therapy: Results of the Clinical Evaluation of the Physiological Diagnosis Function in the PARADYM CRT device Trial (CLEPSYDRA) study. *Eur J Heart Fail.* junio de 2014;16(6):663-70.
43. Brenyo A, Barsheshet A, Kutlyifa V, Ruwald A-C, Rao M, Zareba W, et al. Predictors of spontaneous reverse remodeling in mild heart failure patients with left ventricular dysfunction. *Circ Heart Fail.* julio de 2014;7(4):565-72.
44. Almer J., Zusterzeel R., Strauss D.G., Trägårdh E., Maynard C., Wagner G.S., et al. Prevalence of manual Strauss LBBB criteria in patients diagnosed with the automated Glasgow LBBB criteria. *J Electrocardiol.* 2015;48(4):558-64.
45. Caló L., Martino A., Tota C., Fagagnini A., Iulianella R., Rebecchi M., et al. Comparison of partners-heart failure algorithm vs care alert in remote heart failure management. *World J Cardiol.* 2015;7(12):922-30.
46. Guo T., Li R., Zhang L., Luo Z., Zhao L., Yang J., et al. Biventricular pacing with ventricular fusion by intrinsic activation in cardiac resynchronization therapy. *Int Heart J.* 2015;56(3):293-7.
47. Lee A.Y., Kutlyifa V., Ruwald M.H., McNitt S., Polonsky B., Zareba W., et al. Digoxin therapy and associated clinical outcomes in the MADIT-CRT trial. *Heart Rhythm.* 2015;12(9):2010-7.
48. Lee A.Y., Moss A.J., Ruwald M.H., Kutlyifa V., McNitt S., Polonsky B., et al. Temporal influence of heart failure hospitalizations prior to implantable cardioverter defibrillator or cardiac resynchronization therapy with defibrillator on subsequent outcome in mild heart failure patients (from MADIT-CRT). *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1423-7.
49. Providencia R., Boveda S., Defaye P., Barra S., Babu G., Ang R., et al. Derivation and external validation of a cardiac resynchronization therapy response score. *Europace.* 2015;17((Providencia R.; Babu G.; Ang R.; Ahsan S.; Sporton S.; Segal O.; Lambiase P.; Chow A.; Lowe M.) Barts Heart Centre, London, United Kingdom):v10.
50. Sommer A., Kronborg M.B., Nørgaard B.L., Poulsen S.H., Bouchelouche K., Böttcher M., et al. Multimodality imaging guided left ventricular lead placement improves clinical outcome in cardiac resynchronization therapy: A randomized controlled trial. *Heart Rhythm.* 2015;12(5):S475.
51. Steffel J., Robertson M., Singh J.P., Abraham W.T., Bax J.J., Borer J.S., et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: A subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1983-9.

52. Tereshchenko L.G., Cheng A., Park J., Wold N., Meyer T.E., Gold M.R., et al. Novel measure of electrical dyssynchrony predicts response in cardiac resynchronization therapy: Results from the SMART-AV Trial. *Heart Rhythm*. 2015;12(12):2402-10.
53. Joshi NP, Stopper MM, Li J, Beshai JF, Pavri BB. Impact of baseline PR interval on cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with narrow QRS complexes: an analysis of the ReThinQ Trial. *J Interv Card Electrophysiol*. agosto de 2015;43(2):145-9.
54. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J*. 7 de agosto de 2015;36(30):1983-9.
55. Lee AY, Kutyifa V, Ruwald MH, McNitt S, Polonsky B, Zareba W, et al. Digoxin therapy and associated clinical outcomes in the MADIT-CRT trial. *Heart Rhythm*. septiembre de 2015;12(9):2010-7.
56. Emerek K, Risum N, Hjortshoj S, Riahi S, Rasmussen JG, Bloch Thomsen PE, et al. New strict left bundle branch block criteria reflect left ventricular activation differences. *J Electrocardiol*. octubre de 2015;48(5):758-62.
57. Castagno D., Golzio P.G., Budano C., De Bonis C., Meynet I., Bisi M., et al. Impact of different left bundle branch definitions on cardiac resynchronization therapy response and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37((Castagno D.; Golzio P.G.; Budano C.; Meynet I.; Bisi M.; Iannaccone M.; Anselmino M.; Giustetto C.; Ferraris F.; Battaglia A.; Matta M.; Gaita F.) Division of Cardiology, Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy):1290-1.
58. Chiang K.-F., Cheng C.-M., Tsai S.-C., Lin W.-Y., Chang Y.-C., Huang J.-L., et al. Relationship of myocardial substrate characteristics as assessed by myocardial perfusion imaging and cardiac reverse remodeling levels after cardiac resynchronization therapy. *Ann Nucl Med*. 2016;30(7):484- 93.
59. Ciampi Q., Carpeggiani C., Michelassi C., Villari B., Picano E. Left ventricular contractile reserve by stress echocardiography as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in heart failure: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37((Ciampi Q.; Villari B.) Fatebenefratelli Hospital, Division of Cardiology, Benevento, Italy):638.
60. Derbisz K. Similar clinical and echocardiographic outcomes of cardiac resynchronization therapy irrespective to presence of left bundle branch block-insights from single-centre registry. *Kardiol Pol*. 2016;74((Derbisz K.) Katowice, Poland):434-5.
61. Elliott A., Middeldorp M.E., Hendriks J.M., Lau D.H., Mahajan R., Sanders P. Exercise training following cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):S439.

62. Lebedeva V., Lubimceva T., Trukshina M., Lebedev D. Cardiac resynchronization therapy: Long-term results of atrioventricular and interventricular delay optimization by ECG. *Europace*. 2016;18((Lebedeva V.) Saint-Peterburg, Russian Federation):i135.
63. Lubimceva T., Lebedeva V., Trukshina M., Lyasnikova E., Lebedev D. Cardiac resynchronization therapy: Long-term results of atrioventricular and interventricular delay optimization by ECG. *Eur Heart J*. 2016;37((Lubimceva T.; Lebedeva V.; Trukshina M.; Lyasnikova E.; Lebedev D.) Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation):1298.
64. Mok K.H., Cheng S.Y., Chia P.L., David C.G., Tan V.H., Ho K.L., et al. Multi-centre asian data on risk factors for non-response to cardiac resynchronisation therapy. *Ann Acad Med Singapore*. 2016;45(9):S276.
65. Nassif M., Abraham W.T., Cleland J.G., Jones P.G., Schaber D., Sherfesse L., et al. Predictors of quality-of-life benefit after cardiac resynchronization therapy. *Circulation [Internet]*. 2016;134((Nassif M.; Jones P.G.; Tang Y.; Spertus J.A.) Cardiovascular Outcomes Rsch, Saint Lukes Mid American Heart Institute, Kansas City, MO, United States). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619221923>
66. Neuzil P., Reddy V.Y., Riahi S., Soegaard P., Butter C., Seifert M., et al. Wireless LV endocardial stimulation for cardiac resynchronisation: 12 month experience of clinical efficacy and clinical events. *Eur Heart J*. 2016;37((Neuzil P.) Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic):439.
67. Palmisano P., Accogli M., Pisanò E.C.L., Zaccaria M., De Blasi S., Ponzetta M.A., et al. Reduced long-term overall mortality in heart failure patients with prolonged QRS treated with CRT combined with ICD vs. heart failure patients with narrow QRS treated with ICD only. *Europace*. 2016;18(9):1374-82.
68. Ricciardi D., Giacomo D.G., Antonio B., Simona M., Vito C., Stefano B., et al. Non invasive hemodynamic optimization of multisite left ventricular pacing: A multicenter pilot study. *Europace*. 2016;18((Ricciardi D.; Simona M.; Vito C.; Germano D.S.) Campus Bio-Medico University, Rome, Italy):i115.
69. Steffel J., Varma N., Robertson M., Singh J.P., Bax J.J., Borer J.S., et al. Effect of Gender on Outcomes after Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with a Narrow QRS Complex: A Subgroup Analysis of the EchoCRT Trial. *Circ Arrhythmia Electrophysiol [Internet]*. 2016;9(6). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610933528>

70. Stone G.W., Chung E.S., Stancak B., Svendsen J.H., Fischer T.M., Kueffer F., et al. Peri-infarct zone pacing to prevent adverse left ventricular remodelling in patients with large myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):484-93.
71. Gorcsan J 3rd, Sogaard P, Bax JJ, Singh JP, Abraham WT, Borer JS, et al. Association of persistent or worsened echocardiographic dyssynchrony with unfavourable clinical outcomes in heart failure patients with narrow QRS width: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2016;37(1):49-59.
72. Steffel J, Varma N, Robertson M, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, et al. Effect of Gender on Outcomes After Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With a Narrow QRS Complex: A Subgroup Analysis of the EchoCRT Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. junio de 2016;9(6).
73. Stockburger M, Moss AJ, Klein HU, Zareba W, Goldenberg I, Biton Y, et al. Sustained clinical benefit of cardiac resynchronization therapy in non-LBBB patients with prolonged PR-interval: MADIT-CRT long-term follow-up. *Clin Res Cardiol*. noviembre de 2016;105(11):944-52.
74. Gasparini M, Galimberti P, Bragato R, Ghio S, Raineri C, Landolina M, et al. Multipoint Pacing versus conventional ICD in Patients with a Narrow QRS complex (MPP Narrow QRS trial): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 3 de diciembre de 2016;17(1):572.
75. Anna Soldatova A.M., Kuznetsov V.A., Krinochkin D.V., Enina T.N. Super-response to cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19((Anna Soldatova A.M.; Kuznetsov V.A.; Krinochkin D.V.; Enina T.N.) Tyumen Cardiology Center, Tyumen, Russian Federation):106.
76. Behar J.M., James S., Betts T.R., Sieniewicz B., Turley A., Webster D., et al. A multi-centre UK clinical experience with wireless intra cardiac left ventricular endocardial stimulation for delivery of cardiac resynchronisation therapy (wise CRT). *Europace*. 2017;19 (Behar J.M.) Barts Heart Centre, London, United Kingdom):i9.
77. Brugada J., Delnoy P.P., Brachmann J., Reynolds D., Padeletti L., Noe- elker G., et al. Contractility sensor-guided optimization of cardiac resynchronization therapy: Results from the RESPOND-CRT trial. *Eur Heart J*. 2017;38(10):730-8.
78. Cikes M., Sanchez Martinez S., Biering Sorensen T., Pouleur A.C., Knappe D., Kutlyifa V., et al. Machine-learning characterization of myocardial deformation patterns to identify responders to resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2017;38((Cikes M.) University of Zagreb, School of Medicine, Department of Cardiovascular Diseases, Zagreb, Croatia):1059.



79. Fehrendt S.F., Seifert M.S., Moeller V.M., Georgi C.G., Braesel C.B., Neuss M.N., et al. Long term results of the leadless CRT (WiSE-CRT) in patients with failed implantation of a conventional CRT device. *Europace*. 2017;19((Fehrendt S.F.; Seifert M.S.; Moeller V.M.; Georgi C.G.; Braesel C.B.; Neuss M.N.; Butter C.B.) Brandenburg Heart Center, Cardiology, Bernau bei Berlin, Germany):iii16.
80. Gopinathannair R., Roukoz H., Bhan A., Ravichandran A., Ahmed M.M., Familtsev D., et al. Cardiac resynchronization therapy versus ICD on clinical outcomes in continuous flow LVAD recipients: A multi-center analysis. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):S84.
81. Gorcsan J., Anderson C.P., Tayal B., Sugahara M., Walmsley J., Starling R.C., et al. Systolic stretch improves prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with QRS width 120-149ms or non-left bundle branch block: An adaptive CRT trial substudy. *Circulation*. 2017; 136
82. Haley J., Shwayder M., Von Alvensleben J.C., May L., Ceresnak S.R., Motonaga K.S., et al. Longterm survival benefit after cardiac resynchronization therapy for pediatric heart failure. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):S502.
83. Jamé S., Kutuyifa V., Polonsky B., McNitt S., Al-Ahmad A., Moss A.J., et al. Predictive value of device-derived activity level for short-term outcomes in MADIT-CRT. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):1081-6.
84. Kalscheur M.M., Kipp R.T., Tattersall M.C., Mei C., Buhr K.A., Field M.E., et al. Predicting response to cardiac resynchronization therapy in the companion trial using a machine learning algorithm: Beyond the bundle. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):S37.
85. Kalscheur M.M., Saxon L.A., Lee B.K., Steinberg J.S., Mei C., Buhr K.A., et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with intermittent atrial fibrillation or atrial flutter in the COMPANION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):858-65.
86. Leclercq C., Burri H., Curnis A., Rinaldi C.A., Sperzel J., Thibault B., et al. Six-month biventricular CRT response with a quadripolar CRT system in the more response on cardiac resynchronization Therapy with multipoint pacing (MORE-CRT MPP) trial. *Europace*. 2017;19((Leclercq C.) University Hospital of Rennes, Rennes, France):iii87-8.
87. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R., Daubert J.C., Tang A.S.L., Young J.B., et al. Predictors of short-term clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(8):1056-63.
88. Lubimceva T., Lebedeva V., Trukshina M., Lebedev D. Cardiac resynchronization therapy: Longterm results of atrioventricular and interventricular delay optimization with ECG USAGE. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):S497.

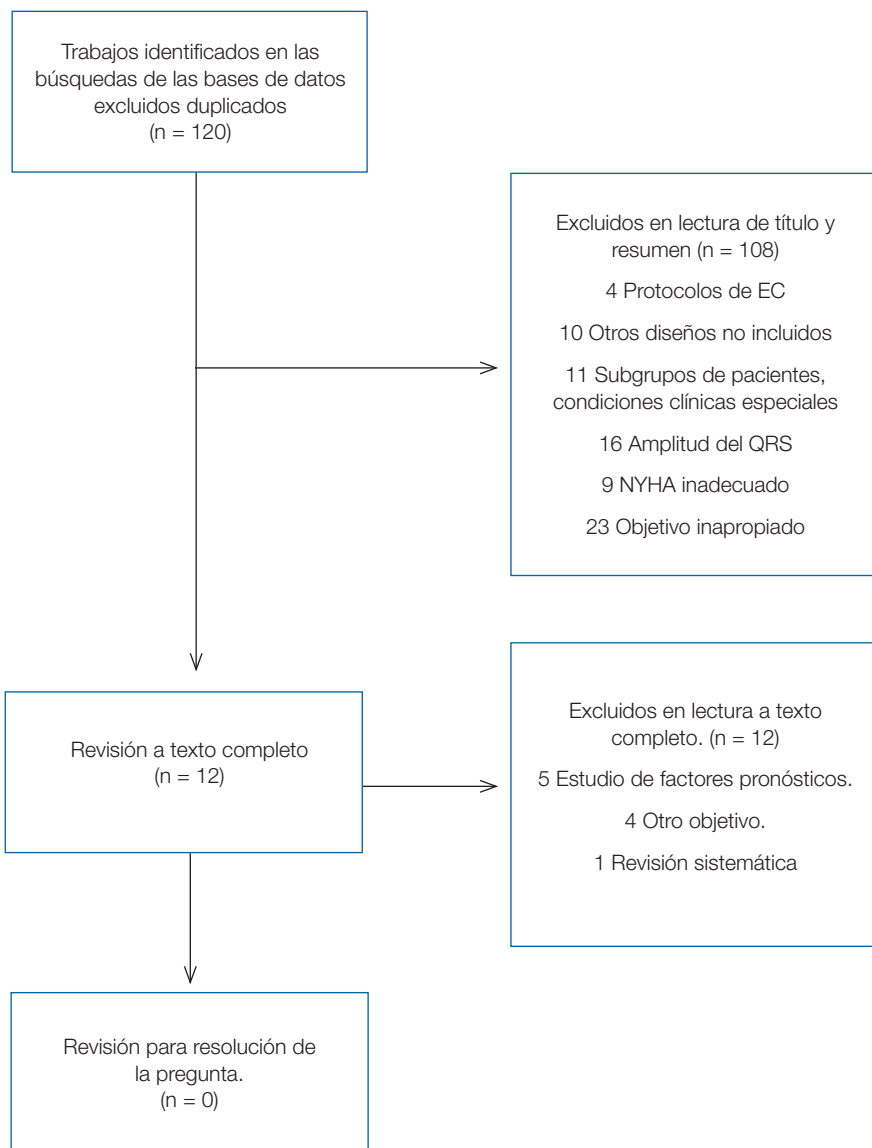
89. Manca P, Cossa S, Tola G.F, Scalone A., Schintu B., Setzu A., et al. The predictors of the response to cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19((Manca P.; Tola G.F.; Scalone A.; Schintu B.; Setzu A.; Mameli S.; Sanna N.; Giardina A.; Maurizio Porcu M.) G. Brotzu Hospital, Department of Cardiology, Cagliari, Italy):436.
90. Merkely B., Kosztin A., Roka A., Geller L., Zima E., Kovacs A., et al. Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: A prospective, randomized, multicentre clinical trial. *Europace.* 2017;19(9):1549-55.
91. Nägele M.P., Steffel J., Robertson M., Singh J.P., Flammer A.J., Bax J.J., et al. Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with diabetes randomized in EchoCRT. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):80-7.
92. Schmeisser A., Rauwolf T., Ghanem A., Groschek T., Grothues F., Fischbach K., et al. Right ventricular-pulmonary vascular interaction predicts left ventricular remodelling after CRT: A prospective pressure volume loop study. *Eur Heart J.* 2017;38((Schmeisser A.; Rauwolf T.; Groschek T.; Luani B.; Smid J.; Tanev I.; Schaefer M.H.; Wengler F.; Yeritzian N.; Braun-Dullaeus R.) Otto- von-Guericke University of Magdeburg, Cardiology, Magdeburg, Germany):1167.
93. Senfield J., Daubert C., Abraham W.T., Ghio S., St. John Sutton M., Cerkenvenik J., et al. The Impact of the PR Interval in Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy: Results From the REVERSE Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(8):818-26.
94. Skaf S., Thibault B., Khairy P., O'Meara E., Fortier A., Vakulenko H.V., et al. Impact of Left Ventricular vs Biventricular Pacing on Reverse Remodelling: Insights From the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (EARTH) Trial. *Can J Cardiol.* 2017;33(10):1274-82.
95. Tayal B., Gorcsan J., Bax J., Risum N., Olsen N.T., Singh J.P., et al. Prognostic significance of activation delay by cross correlation analysis using tissue doppler imaging in patients with heart failure and narrow QRS duration an echocardiography guided cardiac resynchronization therapy (Echo-CRT) trial substudy of patients not randomized to CRT. *Circulation [Internet].* 2017;136((Tayal B.) Internal Medicine, Region hospital Nordjylland, Hjørring, Denmark). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619985646>
96. Yokoshiki H., Shimizu A., Mitsuhashi T., Furushima H., Sekiguchi Y., Manaka T., et al. Survival and heart failure hospitalization in patients with cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator for primary prevention in Japan — Analysis of the Japan cardiac device treatment registry database. *Circ J.* 2017;81(12):1798-806.

97. Nagele MP, Steffel J, Robertson M, Singh JP, Flammer AJ, Bax JJ, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with diabetes randomized in EchoCRT. *Eur J Heart Fail.* enero de 2017;19(1):80-7.
98. Bax JJ, Delgado V, Sogaard P, Singh JP, Abraham WT, Borer JS, et al. Prognostic implications of left ventricular global longitudinal strain in heart failure patients with narrow QRS complex treated with cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the randomized EchoCRT trial. *Eur Heart J.* 7 de marzo de 2017;38(10):720-6.
99. Skaf S, Thibault B, Khairy P, O'Meara E, Fortier A, Vakulenko HV, et al. Impact of Left Ventricular vs Biventricular Pacing on Reverse Remodelling: Insights From the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (EARTH) Trial. *Can J Cardiol.* octubre de 2017;33(10):1274-82.
100. Berruezo A., Linhart M., Auricchio A., Zamorano J.L., Santamaria P., Borràs R., et al. Rationale and design of the TRICHAMPION trial: Triple Chamber Pacing in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Patients. *J Intervent Card Electrophysiol.* 2018;51(2):117-24.
101. Brignole M., Pokushalov E., Pentimalli F., Palmisano P., Chieffo E., Occhetta E., et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J.* 2018;39(45):3999-4008.
102. Hong J.A., Choi H.I., Kim M.-S., Lee S.E., Kim J.-J. Recovery of left ventricular function in candidates of cardiac resynchronization therapy. *Circulation [Internet].* 2018;138((Hong J.A.; Choi H.I.; Kim M.-S.; Lee S.E.; Kim J.-J.) 1Cardiology, Univ of Ulsan College of Medicine, Asan Med Cntr, Seoul, Korea, Republic of). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627102078>
103. Kagiya N., Lumens J., Sugahara M., Gage R.M., Vernooy K., Bank A.J., et al. A multicenter study of systolic stretch in patients with right bundle branch block and their potential to respond to cardiac resynchronization therapy. *Circulation [Internet].* 2018;138((Kagiya N.; Lumens J.; Sugahara M.; Gage R.M.; Vernooy K.; Bank A.J.; Adelstein E.; Gorcsan J.) 1Div of Cardiology, Washington Univ in St. Louis, St. Louis, MO2Cardiovascular Rsch Institute, Maastricht Univ, Maastricht, Netherlands3Cardiovascular Division, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan4United Heart & Vascular Clinic, United Heart & Vascular Clinic, Saint Paul, MN5Dept of Physiology, Maastricht Univ, Maastricht, Netherlands6Heart and Vascular Institute, Univ of Pittsburgh, Pittsburgh, PA). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627104148>

104. Massoulié G., Sapin V., Ploux S., Zannad F., Mulliez A., Jean F., et al. Low cardiac fibrosis biomarkers levels predict cardiac resynchronization therapy response. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;10(1):96.
105. Nagy K.V., Merkely B., Gellér L., Kosztin A., McNitt S., Solomon S., et al. Quality of Life to Predict Long-term Outcomes In Cardiac Resynchronization Therapy Patients Enrolled In MADIT- CRT. *Glo Heart.* 2018;13(4):403.
106. Nayyar S., Suszko A., Porta-Sanchez A., Dalvi R., Chauhan V.S. Reduced t wave alternans in heart failure responders to cardiac resynchronization therapy: Evidence of electrical remodeling. *PLoS ONE.* 2018; 13 (6).
107. Providencia R., Marijon E., Barra S., Reitan C., Breitenstein A., Defaye P., et al. Usefulness of a clinical risk score to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2018;260((Providencia R., r.providencia@ucl.ac.uk; Papageorgiou N.; Ang R.; Segal O.R.; Lambiase P.D.; Chow A.) St. Bartholomew's Hospital, Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom):82- 7.
108. Sayin B.Y., Özin B., Atar I., Aslan G., Karaçağlar E., Sade E. Comparison of invasive, electrocardiographic and echocardiographic methods in the optimization of cardiac resynchronization therapy and assesment of the effect on acute hemodynamic response. *Am J Cardiol.* 2018;121(8):e59- 60.
109. Schär B., Sticherling C., Van Boven N., Hesselink T., Rivero-Ayerza M., Schulte M., et al. Predicting mortality among implantable defibrillator patients treated with cardiac resynchronization therapy: Derivation and validation of a risk estimation model. *Kardiovaskulare Med.* 2018;21(5):126.
110. Varma N., Sogaard P., Bax J.J., Abraham W.T., Borer J.S., Dickstein K., et al. Interaction of left ventricular size and sex on outcome of cardiac resynchronization therapy among patients with a narrow QRS duration in the EchoCRT trial. *J Am Heart Assoc [Internet].* 2018;7(11). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622467456>
111. Kazemian P., Corbisiero R., Shipe A., Sookhu S., Shah M., Schmidt J., et al. Utilizing Cardia Dimensions to Determine Future Heart Failure Events: Analysis from the PASED CRT Study. *J Card Fail.* 2019;25(8):S38-9.
112. Lee A.W.C., Nguyen U.C., Razeghi O., Gould J., Sidhu B.S., Sieniewicz B., et al. A rule-based method for predicting the electrical activation of the heart with cardiac resynchronization therapy from non-invasive clinical data. *Med Image Anal.* 2019;57((Lee A.W.C., angela.lee@kcl.ac.uk; Razeghi O.; Gould J.; Sidhu B.S.; Sieniewicz B.; Behar J.; Rinaldi C.A.; Niederer S.) School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, London, United Kingdom):197-213.

113. Massoulié G., Sapin V., Ploux S., Rossignol P., Mulliez A., Jean F., et al. Low fibrosis biomarker levels predict cardiac resynchronization therapy response. *Sci Rep.* 2019;9(1):6103.
114. Meng F., Zhang Z., Hou X., Qian Z., Wang Y., Chen Y., et al. Machine learning for prediction of sudden cardiac death in heart failure patients with low left ventricular ejection fraction: Study protocol for a retrospective multicentre registry in China. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(5). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627725495>
115. Oddone D., Solari D., Arena G., Mureddu R., Nangah R., Giorgi D., et al. Optimization of coronary sinus lead placement targeted to right-to-left delay in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2019;21(3):502-10.
116. Sieniewicz B.J., Betts T.R., James S., Turley A.J., Butter C., Seifert M., et al. Wireless LV endocardial cardiac resynchronisation therapy; results from the wise crt international post-market surveillance registry. *Heart Rhythm.* 2019;16(5):80.
117. Tan E.S.J., Lim J., Chan S.P., Seow J.T.-K., Singh D., Yeo W.T., et al. Effect of Diabetes Mellitus on Cardiac Resynchronization Therapy and to Prognosis in Heart Failure (from the Prospective Evaluation of Asian With Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure Study). *Am J Cardiol.* 2019;124(6):899-906.
118. Theuns D.A.M.J., van Boven N., Schaer B.A., Hesselink T., Rivero-Ayerza M., Umans V., et al. Predicting Early Mortality among Implantable Defibrillator Patients Treated with Cardiac Resynchronization Therapy. *J Card Fail* [Internet]. 2019;((Theuns D.A.M.J., d.theuns@erasmusmc.nl; Zijlstra F.) Dept. of Cardiology, Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L629217927>
119. Zhang Y., Xing Q., Zhang J.-H., Jiang W.-F., Qin M., Liu X. Long-term effect of different optimizing methods for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: A randomized and controlled pilot study. *Cardiology.* 2019;142(3):158-66.
120. Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, Duchateau N, Piella G, Butakoff C, et al. Machine learning-based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* enero de 2019;21(1):74-85.

## 2.3. Diagrama de flujo del proceso de selección de ECA



## 2.4. Bibliografía utilizada en la resolución

- Revisiones sistemáticas
  1. Sipahi I., Chou J.C., Hyden M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012;163(2):260-267.e3
  2. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert 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.* 2013; 34 (46): 3547-56
  3. Kang S-H, Oh I-Y, Kang D-Y, Cha M-J, Cho Y, Choi E-K, et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Korean Med Sci.* 2015; 30 (1): 24-33.
  
- E.C.
  1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, et al.; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
  2. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, et al.; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.

## 2.5. Tabla de perfil de la evidencia

**Date:** 2019-08-28

**Question:** Should Tratamiento de resincronización cardiaca vs No resincronización be used in Pacientes con insuficiencia cardiaca (FE reducida), en clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS inferior a 150ms y superior a 130 (entre 130 y 149 ms)?

**Bibliography:** 1. Cleland 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. 2013; 34 (46): 3547-56. 2. Kang et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Korean Med Sci. 2015; 30 (1): 24-33.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tratamiento de resincronización cardiaca	No resincronización	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad por cualquier causa<sup>1</sup> (follow-up 6-40 months; assessed with: Hazard Ratio estimado)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	<sup>2</sup>	no serious imprecision	none	-	-	-	-		CRITICAL
<b>Muerte por cualquier causa o hospitalización debida a IC. (assessed with: Incidencia del evento de interés)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious	no serious imprecision	none	-	0%	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Muerte por cualquier causa (follow-up 3-40 months; assessed with: Incidencia)</b>												
23	randomised trials	no serious risk of bias <sup>3</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>4</sup>	no serious imprecision	none	-	0%	-	-	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRITICAL
<b>Hospitalización por insuficiencia cardiaca (follow-up 3-40 months; assessed with: incidencia)</b>												
23	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>5</sup>	serious <sup>6</sup>	no serious imprecision	none	-	0%	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

1. No se comunica el riesgo de aparición del evento de interés

2. Los estudios agrupados incluyen pacientes de un espectro mas amplio que los pacientes objetivo de esta pregunta. Ademas la estimación del efecto de la intervención en el intervalo de QRS de interés se hace basada en funciones estimadas, no en datos empíricos de los pacientes.

3. Aunque algunos de los estudios presentan cierto riesgo de sesgo la mayoría de ellos son correctos

4. La estimación del efecto en los pacientes con QRS 130-150 ms se extrae de una inferencia derivada del modelo de regresión y no se ofrecen los intervalos de confianza.

5. Los efectos mostrados son muy variables I2=54% p=0.006

6. No explanation was provided



Date: 2019-09-02

**Question:** Should Tratamiento de Resincronización Cardíaca y tratamiento médico optimizado vs Tratamiento médico optimizado be used in Pacientes con IC (FEVI <35%), en clase funcional II-IV y QRS >130 ms

**Bibliography:** Abraham WT et al.; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845-53.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tratamiento de resincronización cardíaca	No resincronización	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Muerte por cualquier causa (follow-up 0-6 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <i>Podría disminuirse por el límite superior del QRS</i>	no serious imprecision	none	12/228 (5.3%)	5%	HR 0.73 (0.34 to 1.54)	1.8 fewer per 100 (from 2.5 fewer to 6.3 more) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Muerte o agravamiento de la IC que requirió hospitalización (follow-up 0-6 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <i>Podría disminuirse por el límite superior del QRS</i>	no serious imprecision	none	28/228 (12.3%)	44/225 (19.6%) 12%	HR 0.6 (0.37 to 0.96)	7 fewer per 100 (from 0.5 more to 14 more) 5 fewer per 100 (from 0 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Cambio en la calidad de vida (follow-up 6 months; measured with: MLWHF scale; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <i>Podría disminuirse por el límite superior del QRS</i>	no serious imprecision	none	2013	193	-	median 9 lower (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Cambio en la FEVI% (follow-up 6 months; measured with: Diferencia en la FEVI% antes- despues ; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <i>Podría disminuirse por el límite superior del QRS</i>	no serious imprecision	none	155	146	-	median 4.8 higher (3 to 6.2 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

1. Calculados como diferencia de proporciones

**Date:** 2019-09-02

**Question:** Should Tratamiento de resincronización cardiaca vs Dispositivo de resincronización cardiaca con desfibrilación automática be used in Pacientes con IC, NYHA III-IV y QRS > 130 ms

**Bibliography:** Young JB et al.; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA 2003; 289: 2685-94.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tratamiento de resincronización cardiaca	No resincronización	Relative (95% CI)	Absolute		

**Mortalidad por cualquier causa (follow-up 0-6 months; assessed with: Mortalidad acumulada en 6 meses)**

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness Podría disminuirse por el límite superior del QRS	no serious imprecision	none	14/182 (7.7%)	0%	RR 0.91 (0.45 to 1.82)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------------------	--------------------------	--	------------------------	------	---------------	----	------------------------	---	--------------	----------

**Cambio en la calidad de vida (follow-up 0-6 months; measured with: MLWHF ; Better indicated by lower values)**

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness Podría disminuirse por el límite superior del QRS	no serious imprecision	none	162	157	-	SMD 6.5 lower (5 to 7 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------------------	--------------------------	--	------------------------	------	-----	-----	---	------------------------------	--------------	----------

## ANEXO 3. Pregunta 3: Pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI $\leq 35$ , clase funcional NYHA III-IV, ritmo sinusal y QRS mayor o igual que 150 ms

Estudio de referencia para la utilización de GPC.

Johnston A, Kelly SE, Hsieh S-C, Skidmore B, Wells GA. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. *J Clin Epidemiol.* abril de 2019;108:64-76

Estrategia de búsqueda.

**PUBMED:** “Heart Failure”[Mesh] AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND “2014/11/08”[PDAT] : “2019/10/30”[PDAT])

**EMBASE :** (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ‘practice guideline’/de AND (‘congestive heart failure’/dm OR ‘heart failure’/dm) AND ‘cardiac resynchronization therapy device’/dv AND ‘therapy’/lnk

**TRYP DATABASE:** ‘heart failure’ from:2015 AND ‘resynchronization’ AND ‘practice guideline’

### 3.1. Artículos encontrados

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 14 de noviembre de 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
2. Azeka E, Jatene MB, Jatene IB, Horowitz ESK, Branco KC, Souza Neto JD, et al. [I Guidelines of heart failure and heart transplantation in the fetus, in children and adults with congenital cardiopathy, The Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol.* diciembre de 2014;103(6 Suppl 2):1-126.
3. Kuck K-H, Tonnis T. [New ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy : what has changed?]. *Herz.* diciembre de 2014;39(8):941-51.
4. Crespo-Leiro M.G., Segovia-Cubero J., González-Costello J., Bayes-Genis A., López-Fernández S., Roig E., et al. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):785-93.

5. Lalani G.G., Birgersdotter-Green U. Cardiac resynchronisation therapy in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2015;101(13):1008-14.
6. Mamcarz A, Filipiak KJJ, Drozd J, Nessler J, Tykarski A, Niemczyk M, et al. [Loop diuretics: old and new ones--which one to choose in clinical practice? Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Heart Failure]. *Kardiol Pol*. 2015;73(3):225-32.
7. NICE guidelines for use of implantable cardioverter defibrillators. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76(6):316-7.
8. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, Lepage S, Howlett JG, Fremes S, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol*. enero de 2015;31(1):3-16.
9. Heinrich J, Spiesshofer J, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Implications of revised AASM rules on scoring apneic and hypopneic respiratory events in patients with heart failure with nocturnal Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Breath*. mayo de 2015;19(2):489-94.
10. Jurgens CY, Goodlin S, Dolansky M, Ahmed A, Fonarow GC, Boxer R, et al. Heart failure management in skilled nursing facilities: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circ Heart Fail*. mayo de 2015;8(3):655-87.
11. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, Alpert J, Brabeck S, Crumb S, et al. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 26 de mayo de 2015;131(21):1884-931.
12. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. junio de 2015;17(6):544-58.
13. Stainback RF, Estep JD, Agler DA, Birks EJ, Bremer M, Hung J, et al. Echocardiography in the Management of Patients with Left Ventricular Assist Devices: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. agosto de 2015;28(8):853-909.
14. Webber SA, Hsu DT, Ivy DD, Kulik TJ, Pahl E, Rosenthal DN, et al. Task Force 7: Pediatric Cardiology Fellowship Training in Pulmonary Hypertension, Advanced Heart Failure, and Transplantation. SPCTPD/ACC/AAP/AHA. *Circulation*. 11 de agosto de 2015;132(6):e99-106

15. Alvarez Escudero J, Calvo Vecino JM, Veiras S, Garcia R, Gonzalez A. Clinical Practice Guideline (CPG). Recommendations on strategy for reducing risk of heart failure patients requiring noncardiac surgery: reducing risk of heart failure patients in noncardiac surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* septiembre de 2015;62(7):359-419.
16. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioanni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 21 de noviembre de 2015;36(44):3075-128.
17. Boriani G, Nesti M, Ziacchi M, Padeletti L. Cardiac Resynchronization Therapy: An Overview on Guidelines. *Card Electrophysiol Clin.* diciembre de 2015;7(4):673-93.
18. Curcio A., De Rosa S., Sabatino J., De Luca S., Bochicchio A., Polimeni A., et al. Clinical Usefulness of a Mobile Application for the Appropriate Selection of the Antiarrhythmic Device in Heart Failure. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(7):696-702.
19. Flint K., Tzou W.S. Pacing-Induced Cardiomyopathy: "It's Tough to Make Predictions, Especially About the Future"\*\*. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(10):1180-2.
20. Lundqvist C.B. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Kardiovaskulare Med.* 2016;19(12):309-14.
21. Okwuosa I.S., Princewill O., Nwabueze C., Mathews L., Hsu S., Gilotra N.A., et al. The ABCs of managing systolic heart failure: Past, present, and future. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(10):753-65.
22. Sze E., Daubert J.P. Left Bundle Branch Block: Is it "Unsafe at Any Speed"? *JACC Heart Fail.* 2016;4(11):904-6.
23. Wicks E.C., Davies L.C. Heart failure - What the general physician needs to know. *Clin Med J R Coll Phys Lond.* 2016;16(1):25-33.
24. Wilber D.J., Singh J.P. Advances in clinical electrophysiology 2015 in review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(1):124-7.
25. Zusterzeel R., Selzman K.A., Sanders W.E., O'Callaghan K.M., Caños D.A., Vernooy K., et al. Toward Sex-Specific Guidelines for Cardiac Resynchronization Therapy? *J Cardiovasc Transl Res.* 2016;9(1):12-22.
26. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology]. *G Ital Cardiol (Rome).* febrero de 2016;17(2):108-70. EN TRIP

27. Giglia TM, Witmer C, Procaccini DE, Byrnes JW. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Anticoagulation and Thrombolysis. *Pediatr Crit Care Med.* marzo de 2016;17(3 Suppl 1):S77-88.
28. Kim JS, McSweeney J, Lee J, Ivy D. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Pulmonary Hypertension. *Pediatr Crit Care Med.* marzo de 2016;17(3 Suppl 1):S89-100.
29. Klugman D, Goswami ES, Berger JT. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Antihypertensives. *Pediatr Crit Care Med.* marzo de 2016;17(3 Suppl 1):S101-108.
30. McCammond AN, Axelrod DM, Bailly DK, Ramsey EZ, Costello JM. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Fluid Management. *Pediatr Crit Care Med.* marzo de 2016;17(3 Suppl 1):S35-48.
31. Rossano JW, Cabrera AG, Jefferies JL, Naim MPHMY, Humlicek T. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Chronic Heart Failure. *Pediatr Crit Care Med.* marzo de 2016;17(3 Suppl 1):S20-34.
32. Singh RK, Humlicek T, Jeewa A, Fester K. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Immune Therapy. *Pediatr Crit Care Med.* marzo de 2016;17(3 Suppl 1):S69-76.
33. Soto-Rivera CL, Agus MSD, Sawyer JE, Macrae DJ. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Hormone Replacement Therapy. *Pediatr Crit Care Med.* marzo de 2016;17(3 Suppl 1):S59-68.
34. Tume SC, Schwartz SM, Bronicki RA. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Treatment of Acute Heart Failure. *Pediatr Crit Care Med.* marzo de 2016;17(3 Suppl 1):S16-19.
35. Willemsen D, Cordes C, Bjarnason-Wehrens B, Knoglinger E, Langheim E, Marx R, et al. [Rehabilitation standards for follow-up treatment and rehabilitation of patients with ventricular assist device (VAD)]. *Clin Res Cardiol Suppl.* marzo de 2016;11 Suppl 1:2-49.
36. SIGN 147 Management of chronic heart failure [Internet]. <https://www.sign.ac.uk/sign-147-management-of-chronic-heart-failure>. 2016 [citado 4 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/sign-147-management-of-chronic-heart-failure>

37. 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 J Heart Fail.* agosto de 2016;18(8):891-975.
38. Aspromonte N, Gulizia MM, Clerico A, Di Tano G, Emdin M, Feola M, et al. [ANMCO/ELAS/SIBioC Consensus document: Recommendations for the use of cardiac biomarkers in heart failure patients]. *G Ital Cardiol (Rome).* septiembre de 2016;17(9):615-56.
39. Fauchier L, Alonso C, Anselme F, Blangy H, Bordachar P, Boveda S, et al. Position paper for management of elderly patients with pacemakers and implantable cardiac defibrillators: Groupe de Rythmologie et Stimulation Cardiaque de la Societe Francaise de Cardiologie and Societe Francaise de Geriatrie et Gerontologie. *Arch Cardiovasc Dis.* octubre de 2016;109(10):563-85.
40. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 6 de diciembre de 2016;134(23):e535-78.
41. Ayach B., Malik A., Seifer C., Zieroth S. End of life decisions in heart failure: To turn off the intracardiac device or not? *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(2):224-8.
42. De Maria E., Aldrovandi A., Borghi A., Modonesi L., Cappelli S. Cardiac magnetic resonance imaging: Which information is useful for the arrhythmologist? *World J Cardiol.* 2017;9(10):773-86.
43. Donal E., Delgado V., Magne J., Bucciarelli-Ducci C., Leclercq C., Cosyns B., et al. Rationale and design of EuroCRT: An international observational study on multi-modality imaging and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(10):1120-7.
44. Karpawich P.P., Bansal N., Samuel S., Sanil Y., Zelin K. 16 Years of Cardiac Resynchronization Pacing Among Congenital Heart Disease Patients: Direct Contractility (dP/dt-max) Screening When the Guidelines Do Not Apply. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(8):830-41.
45. Pun P.H., Sheng S., Sanders G., DeVore A.D., Friedman D., Fonarow G.C., et al. Prescription of Guideline-Recommended Implantable Cardioverter Defibrillator and Cardiac Resynchronization Therapy Among Patients Hospitalized With Heart Failure and Varying Degrees of Renal Function. *Am J Cardiol.* 2017;119(6):886-92.

46. Mehra MR. Guidelines for Listing Candidates for Heart Transplant: A 10-Year Update. *JAMA Cardiol.* 1 de enero de 2017;2(1):98-9.
47. Ancion A, D'Orio V, Lancellotti P. [European Society of Cardiology guidelines for the management of chronic heart failure]. *Rev Med Liege.* febrero de 2017;72(2):68-73.
48. Butler J, Hamo CE, Udelson JE, O'Connor C, Sabbah HN, Metra M, et al. Reassessing Phase II Heart Failure Clinical Trials: Consensus Recommendations. *Circ Heart Fail.* abril de 2017;10(4).
49. Vogel-Claussen J, Elshafee ASM, Kirsch J, Brown RKJ, Hurwitz LM, Javidan-Nejad C, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Dyspnea-Suspected Cardiac Origin. *J Am Coll Radiol.* mayo de 2017;14(5S):S127-37.
50. Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Botker HE, Davidson SM, Downey J, Engel FB, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 1 de mayo de 2017;113(6):564-85.
51. Taylor CJ, Rutten FH, Brouwer JR, Hobbs FR. Practical guidance on heart failure diagnosis and management in primary care: recent EPCCS recommendations. *Br J Gen Pract.* julio de 2017;67(660):326-7.
52. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DEJ, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 8 de agosto de 2017;70(6):776-803.
53. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* noviembre de 2017;33(11):1342-433.
54. Linde C., Steffel J. The year in cardiology 2017: Arrhythmias and cardiac devices. *Eur Heart J.* 2018;39(6):434-41.
55. Mele D., Luisi G.A., Malagù M., Laterza A., Ferrari R., Bertini M. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony: Does it still matter? *Echocardiography.* 2018;35(5):707-15.
56. Sinagra G., Proclemer A., Zecchin M. Resynchronization therapy in heart failure: The «Nonresponder». *J Cardiovasc Med.* 2018;19((Sinagra G., gianfranco.sinagra@asuits.sanita.fvg.it; Proclemer A.; Zecchin M.) Cardiovascular Department, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, University of Trieste, Trieste, Italy):E112-5.



57. Wein T, Lindsay MP, Cote R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke*. junio de 2018;13(4):420-43.
58. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. septiembre de 2018;111(3):436-539.
59. Greene SJ, Mentz RJ, Fiuzat M, Butler J, Solomon SD, Ambrosy AP, et al. Reassessing the Role of Surrogate End Points in Drug Development for Heart Failure. *Circulation*. 4 de septiembre de 2018;138(10):1039-53.
60. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical guidelines for the management of heart failure 2018. *Med J Aust*. 15 de octubre de 2018;209(8):363-9.
61. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. noviembre de 2018;34(11):1371-92.
62. White RD, Kirsch J, Bolen MA, Battle JC, Brown RKJ, Eberhardt RT, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Suspected New-Onset and Known Nonacute Heart Failure. *J Am Coll Radiol*. noviembre de 2018;15(11S):S418-31.
63. Kuehneman T, Gregory M, de Waal D, Davidson P, Frickel R, King C, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Evidence-Based Practice Guideline for the Management of Heart Failure in Adults. *J Acad Nutr Diet*. diciembre de 2018;118(12):2331-45.
64. Gray W.A. Key points to consider in the IMPERIAL trial — Author's reply. *Lancet*. 2019;393(10190):2490.
65. Hernandez N., Huang D.T. Updated Clinical Evidence for Effective Cardiac Resynchronization Therapy in Congestive Heart Failure and Timing of Implant. *Card Electrophysiol Clin*. 2019;11(1):55-65.
66. Lawin D., Stellbrink C. Change in indication for cardiac resynchronization therapy? *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2019;55((Lawin D.; Stellbrink C., christoph.stellbrink@klinikumbielefeld.de) Klinik für die Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Bielefeld, Bielefeld, Germany):I11-6.
67. Guidance Document: Heart Failure Toolbox. *Cardiology*. 2019;142 Suppl 1:11-6.
68. Antonione R, Sinagra G, Moroni M, Correale M, Redaelli D, Scrutinio D, et al. [Palliative care in the cardiac setting: a consensus document of the Italian Society of Cardiology/Italian Society of Palliative Care (SIC/SICP)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. enero de 2019;20(1):46-61.

69. Taylor CJ, Moore J, O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. *Br J Gen Pract.* mayo de 2019;69(682):265-6.
70. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de mayo de 2019;104(5):1520-74.
71. Buzzini RF, Silvinato A, Floriano I, Bernardo WM, Almeida GR de. De-compensated congestive heart failure - treatment with levosimendan. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2 de mayo de 2019;65(4):524-9.
72. Sharon Cresci, Naveen L. Pereira, Ferhaan Ahmad, Mirnela Byku, Lisa de las Fuentes, David E. Lanfear, Carolyn M. Reilly, Anjali T. Owens, Matthew J. Wolf, Heart Failure in the Era of Precision Medicine: A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation: Genomic and Precision Medicine.* 2019;12:e000058
73. Marvin A. Konstam, Michael S. Kiernan, Daniel Bernstein, Biykem Bozkurt, Miriam Jacob, Navin K. Kapur, Robb D. Kociol, Eldrin F. Lewis, Mandeep R. Mehra, Francis D. Pagani, Amish N. Raval, and Carey Ward. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e578–e622
74. Sheryl L. Chow, Alan S. Maisel, Inder Anand, Biykem Bozkurt, Rudolf A. de Boer, G. Michael Felker, Gregg C. Fonarow, Barry Greenberg, James L. Januzzi Jr, Michael S. Kiernan, Peter P. Liu, Thomas J. Wang, Clyde W. Yancy, and Michael R. Zile. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e1054–e1091
75. Hollenberg et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 15;74(15):1966-2011 REVISAR
76. Shannon M. Dunlay, Michael M. Givertz, David Aguilar, Larry A. Allen, Michael Chan, Akshay S. Desai, Anita Deswal, Victoria Vaughan Dickson, Mikhail N. Kosiborod, Carolyn L. Lekavich, Rozalina G. McCoy, Robert J. Mentz, Ileana L. Piña. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140:e294–e324

77. Karen K. Stout, Craig S. Broberg, Wendy M. Book, Frank Cecchin, Jonathan M. Chen, Konstantinos Dimopoulos, Melanie D. Everitt, Michael Gatzoulis, Louise Harris, Daphne T. Hsu, Jeffrey T. Kuvin, Yuk Law, Cindy M. Martin, Anne M. Murphy, Heather J. Ross, Gautam Singh, and Thomas L. Spray. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2016;133:770– 801
78. Howlett JG, Chan M, et al. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Can J Cardiol*. 2016 Mar;32(3):296-310
79. BCGuidelines.ca: Chronic Heart Failure – Diagnosis and Management: Appendix B (2015)
80. Antonio Hernandez-Madrid; Thomas Paul, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace* (2018) 0, 1–35
81. Win-Kuang Shen, Robert S. Sheldon, David G. Benditt, Mitchell I. Cohen, Daniel E. Forman, Zachary D. Goldberger, Blair P. Grubb, Mohamed H. Hamdan, Andrew D. Krahn, Mark S. Link, Brian Olshansky, Satish R. Raj, Roopinder Kaur Sandhu, Dan Sorajja, Benjamin C. Sun, and Clyde W. Yancy. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136:e25–e59
82. Nishimura R; Otto C, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. 2017;135:e1159–e1195
83. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Cardiac arrhythmias in coronary heart disease. A national clinical guideline. SIGN
84. Emelia J. Benjamin, Paul Muntner, Alvaro Alonso, Marcio S. Bittencourt, Clifton W. Callaway, April P. Carson, Alanna M. Chamberlain, Alexander R. Chang, Susan Cheng, Sandeep R. Das, Francesca N. Delling, Luc Djousse, Mitchell S.V. Elkind, Jane F. Ferguson, Myriam Fornage, Lori Chaffin Jordan, Sadiya S. Khan, Brett M. Kissela, Kristen L. Knutson, Tak W. Kwan, Daniel T. Lackland, Tené T. Lewis, Judith H. Lichtman, Chris T. Longenecker, Matthew Shane Loop, Pamela L. Lutsey, Seth S. Martin, Kunihiro Matsushita, Andrew E. Moran, Michael E. Mussolino, Martin O’Flaherty, Ambarish Pandey, Amanda M. Perak, Wayne D. Rosamond, Gregory A. Roth, Uchechukwu K.A. Sampson, Gary M. Satou, Emily B. Schroeder, Svati H. Shah, Nicole L. Spartano,

- Andrew Stokes, David L. Tirschwell, Connie W. Tsao, Mintu P. Turakhia, Lisa B. VanWagner, John T. Wilkins, Sally S. Wong, Salim S. Virani, Heart Disease and Stroke Statistics— 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–e528
85. Doherty J. et Al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/ HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2019 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in the Assessment of Cardiac Structure and Function in Nonvalvular Heart Disease. *J Nucl Cardiol*. 2019 Aug;26(4):1392-1413
  86. Guideline Description and Administrative Guidelines Clinical Appropriateness Guidelines: Advanced Imaging Appropriate Use Criteria: Imaging of the Heart. January 27, 2019. AIM Specialty Health.
  87. Pamela S. Douglas, Blase A. Carabello, Roberto M. Lang, Leo Lopez, Patricia A. Pellikka, Michael H. Picard, James D. Thomas, Paul Varghese, Tracy Y. Wang, Neil J. Weissman, Rebecca Wilgus. 2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Transthoracic Echocardiography) and the American Society of Echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:e000027
  88. Lin Y. Chen, Mina K. Chung, Larry A. Allen, Michael Ezekowitz, Karen L. Furie, Pamela McCabe, Peter A. Noseworthy, Marco V. Perez, and Mintu P. Turakhia. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e623–e644
  89. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J Bax, Michele De Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, Bernard Iung, Patrizio Lancellotti, Emmanuel Lansac, Daniel Rodriguez Muñoz, Raphael Rosenhek, Johan Sjögren, Pilar Tornos Mas, Alec Vahanian, Thomas Walther, Olaf Wendler, Stephan Windecker, Jose Luis Zamorano, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, Pages 2739–2791,
  90. Clinical Appropriateness Guidelines: Advanced Imaging Appropriate Use Criteria: Imaging of the Heart. January 1, 2018. AIM Specialty Health.
  91. Mary Ann Peberdy, Jason A. Gluck, Joseph P. Ornato, Christian A. Bermudez, Russell E. Griffin, Vigneshwar Kasirajan, Richard E. Kerber, Eldrin F. Lewis, Mark S. Link, Corinne Miller, Jeffrey J. Teuteberg, Ravi Thiagarajan, Robert M. Weiss, and Brian O'Neil and On behalf of the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative,

- and Resuscitation; Council on Cardiovascular Diseases in the Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Cardiopulmonary Resuscitation in Adults and Children With Mechanical Circulatory Support: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e1115–e1134
92. Jennifer L. Cook, Monica Colvin, Gary S. Francis, Kathleen L. Grady, Timothy M. Hoffman, Mariell Jessup, Ranjit John, Michael S. Kiernan, Judith E. Mitchell, Francis D. Pagani, Michael Petty, Pasala Ravichandran, Joseph G. Rogers, Marc J. Semigran, and J. Matthew Toole. Recommendations for the Use of Mechanical Circulatory Support: Ambulatory and Community Patient Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e1145–e1158
  93. Joseph A. Hill, Reza Ardehali, Kimberli Taylor Clarke, Gregory J. del Zoppo, Lee L. Eckhardt, Kathy K. Griendling, Peter Libby, Dan M. Roden, Hesham A. Sadek, Christine E. Seidman, and Douglas E. Vaughan. Fundamental Cardiovascular Research: Returns on Societal Investment: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation Research*. 2017;121:e2–e8
  94. Brian Feingold, William T. Mahle, Scott Auerbach, Paula Clemens, Andrea A. Domenighetti, John L. Jefferies, Daniel P. Judge, Ashwin K. Lal, Larry W. Markham, W. James Parks, Takeshi Tsuda, Paul J. Wang, and Shi-Joon Yoo. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e200–e231
  95. Sana M. Al-Khatib, William G. Stevenson, Michael J. Ackerman, William J. Bryant, David J. Callans, Anne B. Curtis, Barbara J. Deal, Timm Dickfeld, Michael E. Field, Gregg C. Fonarow, Anne M. Gillis, Christopher B. Granger, Stephen C. Hammill, Mark A. Hlatky, José A. Joglar, G. Neal Kay, Daniel D. Matlock, Robert J. Myerburg, and Richard L. Page. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Circulation*. 2018;138:e210–e271
  96. Fred M. Kusumoto, Kent R. Bailey, Ahmad Sami Chaouki, Abhishek J. Deshmukh, Sandeep Gautam, Robert J. Kim, Daniel B. Kramer, Litsa K. Lambrakos, Naseer H. Nasser, and Dan Sorajja. Systematic Review for the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2018;138:e392–e414
  97. Lynne T. Braun, Kathleen L. Grady, Jean S. Kutner, Eric Adler, Nancy Berlinger, Renee Boss, Javed Butler, Susan Enguidanos, Sarah Friebert, Timothy J. Gardner, Phil Higgins, Robert Holloway, Madeleine Konig,

- Diane Meier, Mary Beth Morrissey, Tammie E. Quest, Debra L. Wiegand, Barbara Coombs-Lee, George Fitchett, Charu Gupta, and William H. Roach Jr and On behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Palliative Care and Cardiovascular Disease and Stroke: A Policy Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 2016;134:e198–e225
98. Lee H. Schwamm, Neale Chumbler, Ed Brown, Gregg C. Fonarow, David Berube, Karin Nystrom, Robert Suter, Mirian Zavala, Daniel Polsky, Kavita Radhakrishnan, Nathaniel Lactman, Katherine Horton, Mary-Beth Malcarney, John Halamka, and A. Colby Tiner and On behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Recommendations for the Implementation of Telehealth in Cardiovascular and Stroke Care: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e24–e44
  99. Ami B. Bhatt, Elyse Foster, Karen Kuehl, Joseph Alpert, Stephen Brabeck, Stephen Crumb, William R. Davidson Jr, Michael G. Earing, Brian B. Ghoshhajra, Tara Karamlou, Seema Mital, Jennifer Ting, and Zian H. Tseng. Congenital Heart Disease in the Older Adult. *Circulation*. 2015;131:1884–1931
  100. Josep Brugada, Demosthenes G Katritsis, Elena Arbelo, Fernando Arribas, Jeroen J Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Hugh Calkins, Domenico Corrado, Spyridon G Deftereos, Gerhard-Paul Diller, Juan J Gomez-Doblas, Bulent Gorenek, Andrew Grace, Siew Yen Ho, Juan-Carlos Kaski, Karl-Heinz Kuck, Pier David Lambiase, Frederic Sacher, Georgia Sarquella-Brugada, Piotr Suwalski, Antonio Zaza, 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 5, 1 February 2020, Pages 655–720,
  101. Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, Antonio Ceriello, Victoria Delgado, Massimo Federici, Gerasimos Filippatos, Diederick E Grobbee, Tina Birgitte Hansen, Heikki V Huikuri, Isabelle Johansson, Peter Jüni, Maddalena Lettino, Nikolaus Marx, Linda G Mellbin, Carl J Östgren, Bianca Rocca, Marco Roffi, Naveed Sattar, Petar M Seferović, Miguel Sousa-Uva, Paul Valensi, David C Wheeler, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323.

102. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407– 477.
103. Bonow RO, O’Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, Hung JW, Lindenfeld J, Morris A, Satpathy R, Whisenant B, Woo YJ, 2019 AATS/ACC/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: Operator and Institutional Recommendations and Requirements for Transcatheter Mitral Valve Intervention *Journal of the American College of Cardiology* (2020).
104. Vera Regitz-Zagrosek, Jolien W Roos-Hesselink, Johann Bauersachs, Carina Blomström- Lundqvist, Renata Cífková, Michele De Bonis, Bernard Iung, Mark Richard Johnson, Ulrich Kintscher, Peter Kranke, Irene Marthe Lang, Joao Morais, Petronella G Pieper, Patrizia Presbitero, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Ute Seeland, Tommaso Simoncini, Lorna Swan, Carole A Warnes, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 34, 07 September 2018, Pages 3165–3241.
105. Michele Brignole, Angel Moya, Frederik J de Lange, Jean-Claude Deharo, Perry M Elliott, Alessandra Fanciulli, Artur Fedorowski, Raffaello Furlan, Rose Anne Kenny, Alfonso Martín, Vincent Probst, Matthew J Reed, Ciara P Rice, Richard Sutton, Andrea Ungar, J Gert van Dijk. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 21, 01 June 2018, Pages 1883–1948.
106. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW, 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* (2019)

107. Janani Rangaswami Vivek Bhalla John E.A. Blair Tara I. Chang Salvatore Costa Krista L. Lentine Edgar V. Lerma Kenekchukwu Mezue Mark Molitch Wilfried Mullens Claudio Ronco W.H. Wilson Tang Peter A. McCullough. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e840–e878
108. Glenn N. Levine, Patrick T. O’Gara, Joshua A. Beckman, Sana M. Al-Khatib, Kim K. Birtcher, Joaquin E. Cigarroa, Lisa de las Fuentes, Anita Deswal, Lee A. Fleisher, Federico Gentile, Zachary D. Goldberger, Mark A. Hlatky, José A. Joglar, Mariann R. Piano, Duminda N. Wijeyesundera. Recent Innovations, Modifications, and Evolution of ACC/AHA Clinical Practice Guidelines: An Update for Our Constituencies: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e879–e886
109. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):e301-e372
110. Bradley S. Marino et al. Cardiopulmonary Resuscitation in Infants and Children With Cardiac Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e691–e782
111. Lip GYH et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1121-1201.
112. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, Héctor Bueno, Alida L P Caforio, Filippo Crea, John A Goudevenos, Sigrun Halvorsen, Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati, Mattie J Lenzen, Eva Prescott, Marco Roffi, Marco Valgimigli, Christoph Varenhorst, Pascal Vranckx, Petr Widimský, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST- segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177.

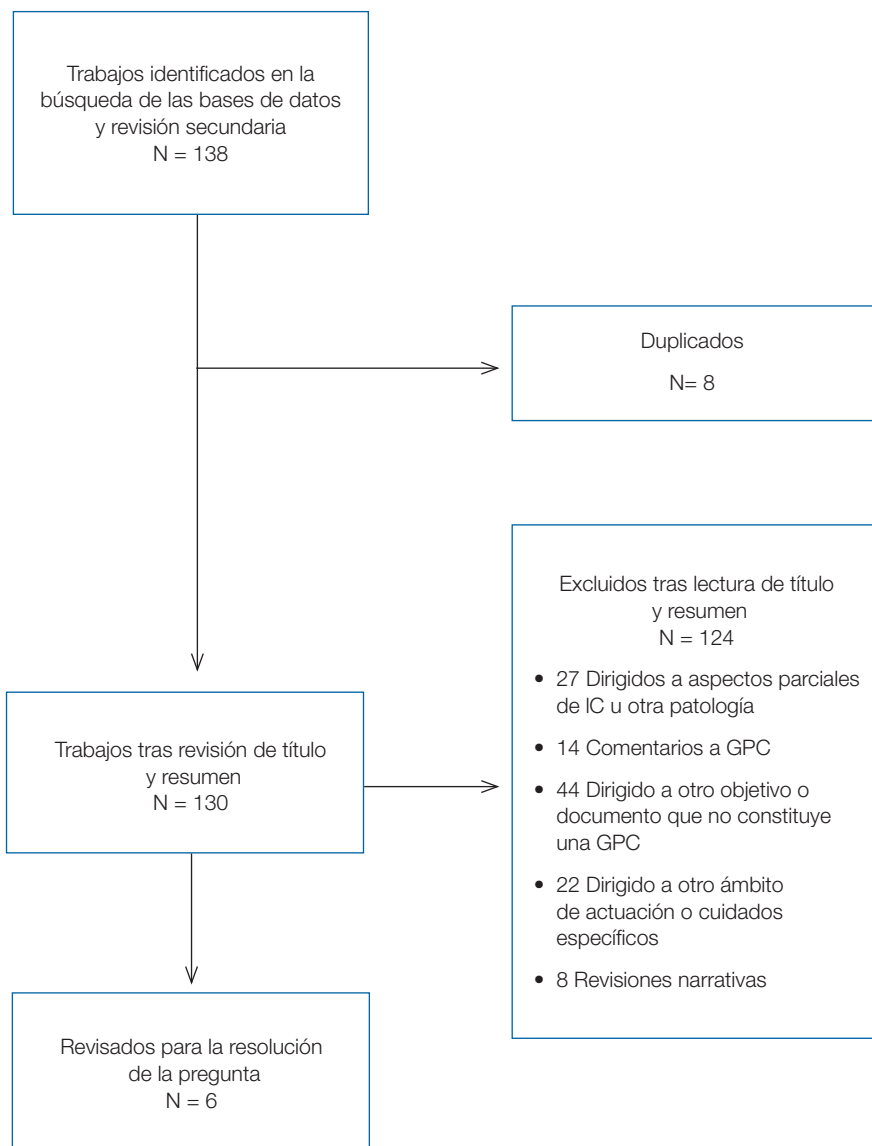


113. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager NF, Hamilton RM, Joglar JA, Kim RJ, Lee R, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD, 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay, *Journal of the American College of Cardiology* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.044>.
114. Georges H. Mairesse et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* (2017) 19, 1589–1623
115. Margo C. Funk, et al. Resource Document on QTc Prolongation and Psychotropic Medications. American Psychiatric Association
116. Barbara Riegel, Debra K. Moser, Harleah G. Buck, Victoria Vaughan Dickson, Sandra B. Dunbar, Christopher S. Lee, Terry A. Lennie, JoAnn Lindenfeld, Judith E. Mitchell, Diane J. Treat-Jacobson, David E. Webber, Self-Care for the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Stroke. *Journal of the American Heart Association*. ;6:e006997
117. Paul D. Varosy, Lin Y. Chen, Amy L. Miller, Peter A. Noseworthy, David J. Slotwiner, and Venkatesh Thiruganasambandamoorthy. Pacing as a Treatment for Reflex-Mediated (Vasovagal, Situational, or Carotid Sinus Hypersensitivity) Syncope: A Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136:e123–e135
118. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein Heidbuchel, Jeroen Hendriks, Gerhard Hindricks, Antonis S Manolis, Jonas Oldgren, Bogdan Alexandru Popescu, Ulrich Schotten, Bart Van Putte, Panagiotis Vardas, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962,
119. Matthew Bennett, Ratika Parkash, Pablo Nery, Franck Molin, Michael Slawnych, Mario Talajic, Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society 2016 Implantable Cardioverter-Defibrillator Guidelines. *Society guidelines* | volume 33, issue 2, p174-188, february 01, 2017

120. Aurora RN, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Mallea JM, Ramar K, Rowley JA, Zak RS, Heald JL. Updated adaptive servo-ventilation recommendations for the 2012 AASM guideline: “The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses”. *J Clin Sleep Med* 2016;12(5):757-761.
121. Jonathan P. Piccini Sr, Larry A. Allen, Peter J. Kudenchuk, Richard L. Page, Manesh R. Patel, and Mintu P. Turakhia. Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2016;133:1715–1727
122. Elizabeth Murphy, Hossein Ardehali, Robert S. Balaban, Fabio DiLisa, Gerald W. Dorn II, Richard N. Kitsis, Kinya Otsu, Peipei Ping, Rosario Rizzuto, Michael N. Sack, Douglas Wallace, and Richard J. Youle. Mitochondrial Function, Biology, and Role in Disease. *Circulation Research*. 2016;118:1960–1991
123. Michael W. Rich, Deborah A. Chyun, Adam H. Skolnick, Karen P. Alexander, Daniel E. Forman, Dalane W. Kitzman, Mathew S. Maurer, James B. McClurken, Barbara M. Resnick, Win K. Shen, David L. Tirschwell. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population. *Circulation*. 2016;133:2103–2122
124. Laxmi S. Mehta, Theresa M. Beckie, Holli A. DeVon, Cindy L. Grines, Harlan M. Krumholz, Michelle N. Johnson, Kathryn J. Lindley, Viola Vaccarino, Tracy Y. Wang, Karol E. Watson, and Nanette K. Wenger. Acute Myocardial Infarction in Women. *Circulation*. 2016;133:916–947
125. Dr Robaayah Zambahar et al. Prevention of Cardiovascular disease in women. Health Technology Assessment Unit. Malaysia. 2016
126. Heinrich Taegtmeyer, Martin E. Young, Gary D. Lopaschuk, E. Dale Abel, Henri Brunengraber, Victor Darley-Usmar, Christine Des Rosiers, Robert Gerszten, Jan F. Glatz, Julian L. Griffin, Robert J. Gropler, Hermann-Georg Holzhuetter, Jorge R. Kizer, E. Douglas Lewandowski, Craig R. Malloy, Stefan Neubauer, Linda R. Peterson, Michael A. Portman, Fabio A. Recchia, Jennifer E. Van Eyk, and Thomas J. Wang. Assessing Cardiac Metabolism. *Circulation Research*. 2016;118:1659–1701
127. Alexander Kulik, Marc Ruel, Hani Jneid, T. Bruce Ferguson, Loren F. Hiratzka, John S. Ikonomidis, Francisco Lopez-Jimenez, Sheila M. McNallan, Mahesh Patel, Véronique L. Roger, Frank W. Sellke, Domenic A. Sica, and Lani Zimmerman. Secondary Prevention After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2015;131:927–964

128. Douglas P. Zipes, Hugh Calkins, James P. Daubert, Kenneth A. Ellenbogen, Michael E. Field, John D. Fisher, Richard Ira Fogel, David S. Frankel, Anurag Gupta, Julia H. Indik, Fred M. Kusumoto, Bruce D. Lindsay, Joseph E. Marine, Laxmi S. Mehta, Lisa A. Mendes, John M. Miller, Thomas M. Munger, William H. Sauer, Win-Kuang Shen, William G. Stevenson, Wilber W. Su, Cynthia M. Tracy, Angela Tsiperfal, 2015 ACC/AHA/HRS Advanced Training Statement on Clinical Cardiac Electrophysiology (A Revision of the ACC/AHA 2006 Update of the Clinical Competence Statement on Invasive Electrophysiology Studies, Catheter Ablation, and Cardioversion). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8:1522–1551
129. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, Buechel RR, Cuocolo A, van Eck-Smit BL, Flotats A, Hacker M, Hindorf C, Kaufmann PA, Lindner O, Ljungberg M, Lonsdale M, Manrique A, Minarik D, Scholte AJ, Slart RH, Trägårdh E, de Wit TC, Hesse B; European Association of Nuclear Medicine (EANM). EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Nov;42(12):1929-40
130. Jeff Davis. The Society of Invasive Cardiovascular Professionals New 2015 Educational Guidelines for Invasive Cardiovascular Technology Personnel in the Cardiovascular Catheterization Laboratory. Volume 23 - Issue 5 - May, 2015

### 3.2. Diagrama de flujo del proceso de selección



### 3.3. Tabla 1: Evaluación de la calidad de las GPC evaluadas

Id	Calidad global AGREE II	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6
SING 2016	62.5	27.8	55.6	70.8	83.3	62.5	75.0
Ponikowski 2016	40.4	16.7	50.0	39.6	77.8	25.0	33.3
Yancy(*) 2017-2013	44.6	27.8	22.2	56.3	77.8	16.7	66.7
Ezekowitz 2017	27.8	5.6	22.2	37.5	88.9	4.2	8.3
Rohde 2018	25.7	27.8	5.6	8.3	83.3	4.2	25.0
Atherton 2018	37.6	22.2	55.6	27.1	83.3	4.2	33.3

(\*) La GPC editada en 2013 fue revisada en 2017, para las recomendaciones no modificadas en la revisión se mantienen las realizadas en la versión de 2013.

## ANEXO 4. Pregunta 4. Pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI $\leq 35$ , clase funcional NYHA I-II, ritmo sinusal y QRS $>$ de 130 ms

Estrategias de búsqueda.

**PUBMED:** “Cardiac Resynchronization Therapy”[Mesh] AND “Heart Failure/therapy”[Mesh] AND Mild[All Fields] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND (“2007/01/01”[PDAT] : “2019/12/31”[PDAT]))

Referencias identificadas 8

**EMBASE:** (‘cardiac resynchronization therapy’/exp OR ‘cardiac resynchronization therapy’) AND (‘heart failure’/exp OR ‘heart failure’) AND mild:ti,ab,kw AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2007-2019]/py

Referencias identificadas 15

### 4.1. Artículos encontrados en PUBMED.

1. Sun W-P, Li C-L, Guo J-C, Zhang L-X, Liu R, Zhang H-B, et al. Long-term efficacy of implantable cardiac resynchronization therapy plus defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death in patients with mild heart failure: an updated meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2016; 21 (4): 447-53.
2. Zhang Q, Zhou Y, Yu C-M. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30 (1): 40-9.
3. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O’Callaghan KM, Carpenter JL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient- level data. *JAMA Intern Med.* 2014; 174 (8): 1340-8.
4. Tu R, Peng R, Zhong G, Wu W, Chen L, Liang Y. [A systematic review and meta-analysis on efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy alone or in combination with implantable cardioversion defibrillation in patients with mild to severe heart failure]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2013; 41 (2): 161-70.
5. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2012; 23 (2): 163-8.

6. Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011; 32 (2): 125-35.
7. Tu R, Zhong G, Zeng Z, Wu W, Wu H, Cao X, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25 (4): 331-40.
8. Lubitz SA, Leong-Sit P, Fine N, Kramer DB, Singh J, Ellinor PT. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12 (4): 360-6.

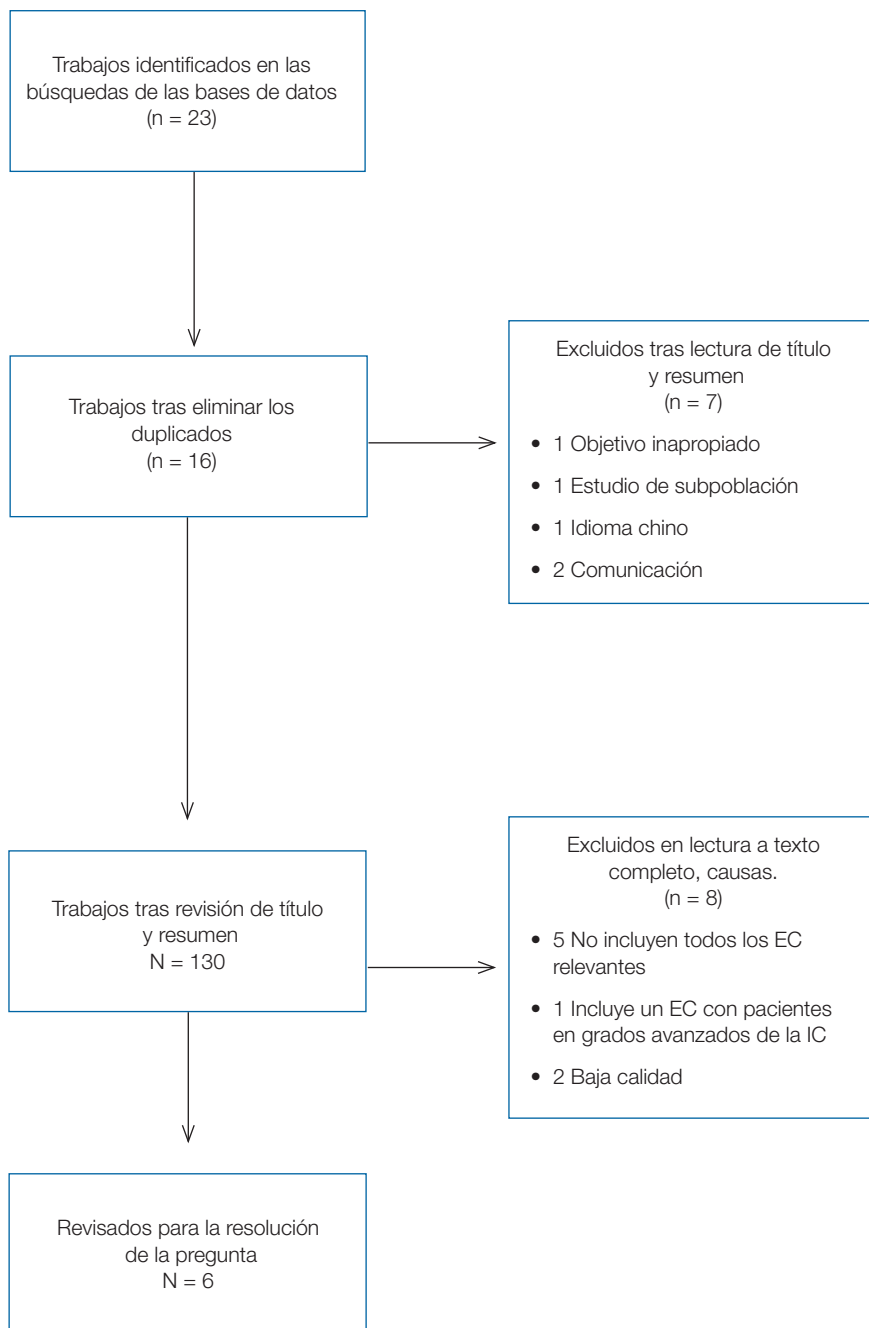
#### 4.2 Artículos encontrados en EMBASE.

1. Ali-Hassan-Sayegh S., Mirhosseini S.J., Karimi-Bondarabadi A.A., Sahidzadeh A., Mahdavi P, Tahernejad M., et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure is a reversal therapy. *Indian Heart J.* 2017; 69 (1):112-8.
2. Sun W.-P., Li C.-L., Guo J.-C., Zhang L.-X., Liu R., Zhang H.-B., et al. Long-term efficacy of implantable cardiac resynchronization therapy plus defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death in patients with mild heart failure: an updated meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2016; 21 (4): 447-53.
3. Ampadu J., Morley J.E. Heart failure and cognitive dysfunction. *Int J Cardiol.* 2015; 178: 12-23.
4. Park H.D., Lee Y.S., Lee E.K. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with mild-moderate heart failure: A systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *Value Health.* 2014; 17 (7): A757.
5. Tu R.-H., Peng R.-L., Zhong G.-Q., Wu W.-F., Chen L., Liang Y.-Y. A systematic review and meta- analysis on efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy alone or in combination with implantable cardioversion defibrillation in patients with mild to severe heart failure. *Chin J Cardiol.* 2013; 41 (2): 161-70.
6. Stevenson W.G., Hernandez A.F., Carson P.E., Fang J.C., Katz S.D., Spertus J.A., et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America guideline committee. *J Card Fail.* 2012; 18 (2): 94-106.
7. Stavrakis S., Lazzara R., Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012; 23 (2): 163-8.
8. Wells G., Parkash R., Healey J.S., Talajic M., Arnold J.M., Sullivan S., et al. Cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2011; 183 (4): 421-9.

9. Tu R., Zhong G., Zeng Z., Wu W., Wu H., Cao X., et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25 (4): 331-40.
10. Santangeli P., Di Biase L., Pelargonio G., Dello Russo A., Casella M., Bartoletti S., et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Intervent Card Electrophysiol.* 2011; 32 (2): 125-35.
11. Roukoz H., Moss A.J., Anand I., Adabag S. Cardiac resynchronization therapy reduces mortality and hospitalization in patients with minimal heart failure: Specific evidence on asymptomatic (NYHA I) patients. *Circulation* [Internet]. 2011; 124 (21). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70619873>
12. Miriuka S.G., Giorgi M.A., Poggio R., Caroli C., Cohen H. Effects of cardiac resynchronization therapy in patients with systolic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials across all NYHA functional class. *Eur Heart J.* 2011; 32: 499-500.
13. Cleland J.G.F., Coletta A.P., Buga L., Antony R., Pellicori P., Freemantle N., et al. Clinical trials update from the American Heart Association Meeting 2010: EMPHASIS-HF, RAFT, TIM-HF, Tele-HF, ASCEND-HF, ROCKET-AF, and PROTECT. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13 (4): 460-5.
14. Lubitz S.A., Leong-Sit P., Fine N., Kramer D.B., Singh J., Ellinor P.T. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12 (4): 360-6.
15. Kramer D.B., Lubitz S.A., Leong-Sit P., Fine N., Singh J.P., T. Ellinor P. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Heart Rhythm.* 2010; 7 (5): S433-4.



### 4.3. Diagrama de flujo del proceso de selección



#### 4.4. Artículos incluidos a revisión de texto completo.

1. Ali-Hassan-Sayegh S., Mirhosseini S.J., Karimi-Bondarabadi A.A., Sahidzadeh A., Mahdavi P., Tahernejad M., et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure is a reversal therapy. *Indian Heart J.* 2017;69(1):112-8.
2. Sun W-P, Li C-L, Guo J-C, Zhang L-X, Liu R, Zhang H-B, et al. Long-term efficacy of implantable cardiac resynchronization therapy plus defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death in patients with mild heart failure: an updated meta-analysis. *Heart Fail Rev.* julio de 2016;21(4):447-53.
3. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med.* agosto de 2014;174(8):1340-8.
4. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* febrero de 2012;23(2):163-8.
5. Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* noviembre de 2011;32(2):125-35.
6. Tu R, Zhong G, Zeng Z, Wu W, Wu H, Cao X, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* agosto de 2011;25(4):331-40.
7. Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Minimal Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* agosto de 2011;58(9):935- 41.
8. Wells G., Parkash R., Healey J.S., Talajic M., Arnold J.M., Sullivan S., et al. Cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2011;183(4):421-9.
9. Lubitz SA, Leong-Sit P, Fine N, Kramer DB, Singh J, Ellinor PT. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail.* abril de 2010;12(4):360-6.

#### 4.5. TABLA. Descripción de las revisiones identificadas y revisadas a texto completo.

Trabajo	Ensayos	Intervenciones	Desenlaces principales	Observaciones	Calidad (AMSTAR)*
Sayegh 2017	10 1. MADIT CRT 2. Greater-earth 3. Gierula 4. REVERSE 5. CONTACT 6. Van Geldorp 7. RAFT trial 8. Narrow-CRT 9. MIRACLE 10. CARE-HF	TRC+DAI vs Control	- Mortalidad - Progresión IC - FEVI y otra ecocardiografía - Infección	- No hay descripción de las causas de exclusión de los trabajos. - El grupo control es muy heterogéneo - Buen análisis de subgrupos por FEVI y otros - No describen con precisión los grados de NYHA. - El análisis de los efectos indeseados es escaso.	CALIDAD BAJA
Sun 2016	4 1. REVERSE 2. MADIT CRT 3. RAFT trial 4. MADICT-CRT	TRC+DAI vs DAI	- Mortalidad - Ingresos por IC - Combinado exitus+ingreso.	- En realidad MADICT-CRT no parece incluirse en los análisis - No describen los grados de NYHA, aunque lo explicitan como criterio de inclusión.	
Zusterzeel 2014	3 1. REVERSE 2. MADIT CRT 3. RAFT trial	TRC+DAI vs DAI	- Mortalidad (acumulada y KM) - Ingresos por IC - Combinado exitus+ingreso	- No tiene estimadores conjuntos del efecto para hombres y mujeres, todos están estratificados. - Individual-level MA - Tb estratifica por duración del QRS - Algunos (cerca del 8%)pacientes son NYHA-III	
Stavrakis 2012	5 1. MADIT CRT 2. REVERSE 3. RAFT trial 4. CARE-HF 5. COMPANION	TRC+DAI vs DAI(*)	- Mortalidad - Combinado exitus+ingreso. - Efectos adversos	- (*) Los grupos control e intervención son heterogéneos algunos no tienen DAI solo tratamiento médico, se estratificó. - Estratifica por amplitud del QRS - 2 ensayos solo incluyen pacientes NYHA III-IV	
Santangeli 2011	5 1. MADIT CRT 2. REVERSE 3. CONTACT 4. RAFT trial 5. MIRACLE	TRC+DAI vs DAI	- Mortalidad - Combinado exitus+ingreso. - Eventos de IC - Progresión IC - Tolerancia al ejercicio. - FEVI - Efectos adversos	- No hay descripción de las causas de exclusión de los trabajos. - No hay descripción del análisis del riesgo de sesgo de los trabajos. - No hay análisis del riesgo de sesgo. - El análisis de los efectos indeseados no se presenta agrupado.	CALIDAD BAJA

\* Solo fue evaluada la calidad de las RS (sombreadas) que contenían todos los siguientes ensayos: MADIT, REVERSE, RAFT, MIRACLE y CONTACT.

Trabajo		Ensayos	Intervenciones	Desenlaces principales	Observaciones	Calidad (AMSTAR)*
Tu 2011	8	1. MADIT CRT 2. Greater-earth 3. REVERSE 4. CONTACT 5. Van Geldorp 6. RAFT trial 7. MIRAC LE 8. CARE- HF	TRC+DAI vs DAI	- Mortalidad Remodelamiento o cardiaco - Ingresos por IC - Complicaciones	- Algunos ensayos incluyen pacientes NYHA III-IV - Algunas gráficas están confusas	
Adabag 2011	5	1. MADIT CRT 2. REVERSE 3. RAFT trial 4. MIRACLE ICD II 5. CONTACT	TRC+DAI vs DAI	- Mortalidad - Eventos relacionados con IC - Combinado exitus+eventos - Parámetros ecocardiografía	- No describe las palabras clave de la búsqueda y solo la realiza en PUBMED y búsqueda secundaria de ensayos. - No incluye análisis estadístico o gráfico del riesgo de sesgo de publicación. - Incluye un análisis complementario comparando el efecto deseable entre NYHA I vs II	CALIDAD MODERADA
Wells 2011	12	1. MADIT CRT 2. REVERSE 3. RAFT trial 4. MIRACLE 5. MIRACLE ICD 6. MIRACLE ICD II 7. CARE-HF 8. Loranzo et al. 9. MUSTIC 10. COMPANION 11. RHYTHM ICD 12. VECTOR	TRC+DAI vs DAI TRC vs Tto médico	- Mortalidad	- Hace análisis de dos intervenciones y controles - El estudio de pacientes en NYHA I-II lo hace de 4 ensayos (MIRACLE, REVERSE, MADIT y RAFT) comparando RS+DAI vs DAI	
Lubitz 2010	2	1. MADIT CRT 2. REVERSE	TRC+DAI vs DAI	Mortalidad Eventos relacionados con IC Combinada exitus+eventos Parámetros ecográficos	Pacientes NYHA I-II Faltan algunos análisis.	

\* Solo fue evaluada la calidad de las RS (sombreadas) que contenían todos los siguientes ensayos: MADIT, REVERSE, RAFT, MIRACLE y CONTACT.

## 4.6. Tabla 6 Perfil de la evidencia

**Date:** 2019-09-02

**Fecha:** 2-07-2019

**Pregunta:** Resincro añadida al Tto optimizado comparado con Tto optimizado en Pacientes con IC en clase funcional I-II (NYHA)

**Bibliografía:** Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Minimal Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2011; 58 (9): 935-41.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tratamiento de resincronización cardiaca	No resincronización	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad (seguimiento: rango 6 meses a 40 meses)</b>												
5	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no esserio	no es serio	ninguno	8.0%	11.5%	<b>RR 0.81</b> (0.65 a 0.99)		⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Reingresos por IC (seguimiento: rango 6 meses a 40 meses)</b>												
5	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no esserio	no es serio	ninguno	11.6%	18.2	<b>RR 0.68</b> (0.59 a 0.79)		⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Incremento en la FEVI% desde el nivel basal</b>												
4	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no esserio	no es serio	ninguno	5.9%	2.2%	<b>SMD 4.1%</b> (0.1% a 2.8%)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Cambios en LVEDD</b>												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no esserio	no es serio	ninguno	-0.4%	-0.1%	<b>SMD -0.3%</b> (-0.6% a -0.1%)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

**Cambios en LVEDV**

**CI:** Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **SMD:** Diferencia media estandarizada

*Explicaciones*

a. En dos de los ensayos la aleatorización se hace despues de comprobar el exito en la inserción del dispositivo, lo que en principio viola el análisis por intención de tratar. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*, 1999: 319, 670–674.

b. Los autores no muestran el análisis de homogeneidad. c. Incidencia muy pequeña

Certainty assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tratamiento de resincronización cardíaca	No resincronización	Relative (95% CI)	Absolute		
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	-50.3%	-14.7%	SMD - 36.1% (-43.8% a -28.4%)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Muerte intrahospitalaria (30 días)</b>												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	1/1983(0.1%)	1/1635 (0.1%)	RR 0.825 (0.050 a 13.180)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Neumotorax</b>												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	30/1983 (1.5%)	14/1635 (0.9%)	<b>RR 1.76</b> (0.94 a 3.30)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Diseción del seno coronario</b>												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	16/1983 (0.8%)	0/1635 (0.0%)	<b>RR 13.20</b> (1.75 a 99.40)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

**CI:** Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **SMD:** Diferencia media estandarizada  
Explicaciones

- a. En dos de los ensayos la aleatorización se hace despues de comprobar el exito en la inserción del dispositivo, lo que en principio viola el análisis por intención de tratar. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*, 1999; 319, 670–674.  
b. Los autores no muestran el análisis de homogeneidad. c. Incidencia muy pequeña

## ANEXO 5. Pregunta 5. Pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI <35%, clase funcional NYHA III-IV, QRS > 130 ms. y fibrilación auricular.

### Estrategias de búsqueda

Sentencia de búsqueda de RS y MA en PUBMED

#### **RS y MA**

("Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Congestive Heart Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[Other Term] OR "Congestive Heart Failure"[Other Term] OR "Heart Failure"[Other Term]) AND ("Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh] OR "Cardiac Resynchronization Therapy"[Title/Abstract] OR "Cardiac Resynchronization Therapy"[Other Term] OR ("Cardiac Pacing"[Title/Abstract] OR "Cardiac Pacing"[Other Term])) AND "Atrial Fibrillation"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])

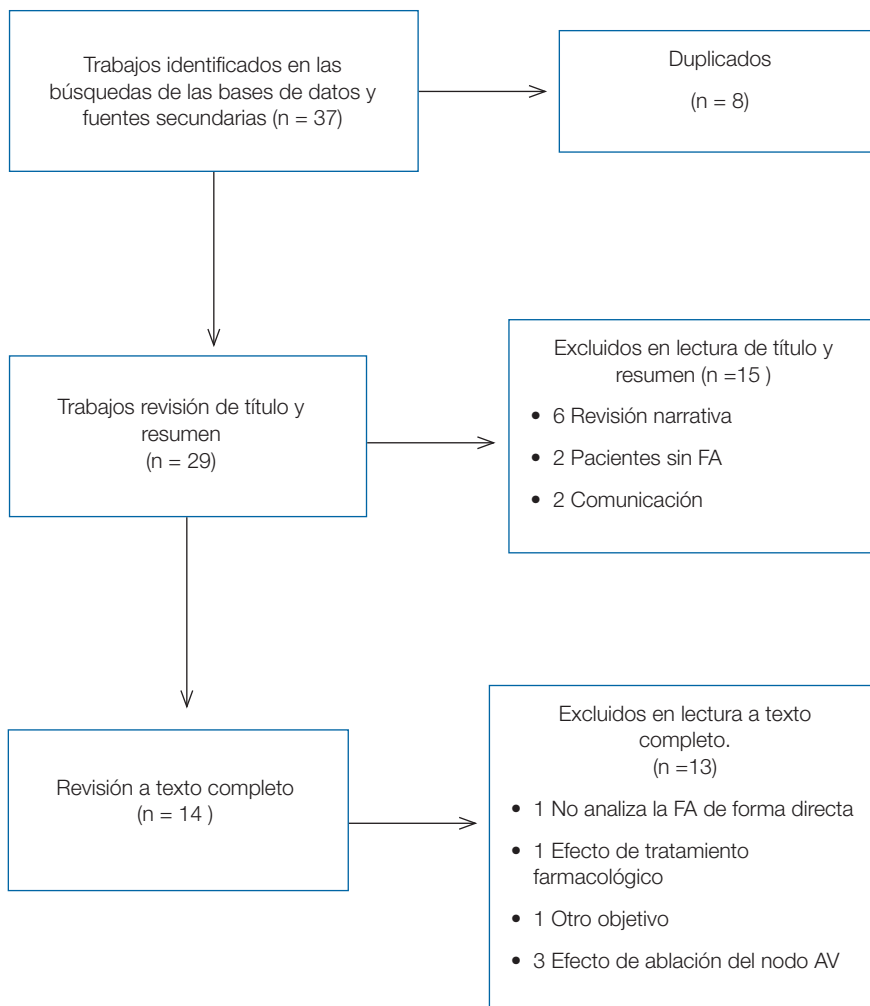
Sentencia de búsqueda en EMBASE

'heart failure' AND 'cardiac resynchronization therapy':ti,ab,kw AND 'atrial fibrillation':ti,ab,kw AND 'meta analysis':ab,ti

Sentencia de búsqueda en la Biblioteca Cochrane

#1 MeSH descriptor: Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees #2 (Cardiac resynchronization therapy) (Word variations have been searched)

## 5.1. Diagrama de flujo del proceso de selección de RS y Meta-análisis





## 5.2. RS y MA identificados

1. Adornato E.M.F., Adornato E. Cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Mediterr J Pacing Electrophysiol.* 2007;9 (2): 102-5.
2. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (15): 1239-46.
3. Boyle NG, Shivkumar K. Atrial fibrillation in congestive heart failure: current management. *Cardiol Clin.* 2009; 27 (1): 79-93, viii-ix.
4. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail.* 2010; 16 (5): 432-8.
5. Al-Majed N.S., McAlister F.A., Bakal J.A., Ezekowitz J.A. Meta-analysis: Cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2011; 154 (6): 401-12.
6. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta- analysis. *Heart Rhythm.* 2011; 8 (7): 1088-94.
7. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Intern Med.* 2011; 22 (5): 448-55.
8. Nery P.B., Keren A., Birnie D.H. Cardiac resynchronization therapy: Expanding clinical indications and refining patient selection. *Curr Opin Cardiol.* 2012; 27 (2): 137-42.
9. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (8): 719-26.
10. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14 (6): 661-7.
11. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2012; 14 (10): 1490-7.

12. Cleland J.G.F., Abraham W.T., Linde C., Gold M.R., Young J.B., Daubert J.C., et al. An individual patient meta-analysis of randomized trials assessing the effects of CRT and CRT-D in heart failure in sinus rhythm with a prolonged QRS duration and left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2013; 12: S8.
13. Shantsila E., Lip G.Y.H. Recent advances in management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28 (2): 197-208.
14. Abraham W.T., Linde C., Gold M.R., Daubert J.C., Tang A.S., Young J.B., et al. Only QRS durations at least 140 ms and LVEF predict the clinical response to CRT: Results of a patient- level meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014 ; 16: 310.
15. Vallakati A., Sengodan P., Dunlap M. Role of atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy? - A Meta-analysis. *J Card Fail.* 2014; 20 (8): S91.
16. Lopes C, Pereira T, Barra S. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Rev Port Cardiol.* 2014; 33 (11): 717-25.
17. Yin J, Hu H, Wang Y, Xue M, Li X, Cheng W, et al. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2014; 37 (11): 707-15.
18. Barra S., Providência R., Tang A., Heck P., Virdee M., Agarwal S. Importance of implantable cardioverter-defibrillator back-up in cardiac resynchronization therapy recipients: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc [Internet].* 2015; 4 (11).
19. Kloosterman M, Maass AH, Rienstra M, Van Gelder IC. Atrial Fibrillation During Cardiac Resynchronization Therapy. *Card Electrophysiol Clin.* 2015; 7 (4): 735-48.
20. Abstracts from the 16th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry. *Acta Derm-Venereol [Internet].* 2016; 96.
21. Abstracts of EUROECHO 2017 The Twenty-First Annual Meeting of the European Association of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging [Internet].* 2017; 18.
22. Atkins J., Mustafa U., Dawson D., Reddy P., Dominic P. Cardiac resynchronization therapy does not benefit heart failure patients with atrial fibrillation without atrio-ventricular junction ablation: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2018; 71 (11).

23. Barra S., Providência R., Duehmke R., Boveda S., Begley D., Grace A., et al. Cause-of-death analysis in patients with cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator: A systematic review and proportional meta-analysis. *Europace*. 2018; 20 (3): 481-91.
24. Agasthi P., Lee J.Z., Amin M., Al-Saffar F., Goel V., Tseng A., et al. Catheter ablation for treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythmia [Internet]*. 2019;
25. Mustafa U, Atkins J, Mina G, Dawson D, Vanchiere C, Duddyala N, et al. Outcomes of cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Open Heart*. 2019; 6 (1): e000937.
26. Qian Z., Zou F., Wang Y., Qiu Y., Chen X., Jiang H., et al. Permanent His bundle pacing in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *PACE Pacing Clin Electrophysiol*. 2019; 42 (2): 139-45.
27. Slotwiner D.J., Raitt M.H., Del-Carpio Munoz F., Mulpuru S.K., Nasser N., Peterson P.N. Impact of physiologic pacing versus right ventricular pacing among patients with left ventricular ejection fraction greater than 35%: A systematic review for the 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019; 16 (9): e280-98.
28. Xue Y., Wang J., Wang J., Thapa S., Huang K., Peng Y., et al. Comparison of survival for cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients with or without atrio-ventricular junction ablation and patients in sinus rhythm: a systematic review and network meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2019; 24 (3): 335-42.
29. Moskovitch J, Voskoboinik A. Cardiac resynchronization therapy: a comprehensive review. *Minerva Med*. 2019; 110 (2): 121-38.

## Tabla de perfil de la evidencia.

**Pregunta:** TRC comparado con tratamiento médico optimizado (incluye DAI si esta indicado) en Pacientes con IC y FE<35, FA y posibles beneficiarios de tratamiento con TRC.

**Bibliografía:** Mustafa U, et al. Outcomes of cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Open Heart. 2019; 6 (1): e000937.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tratamiento de resincronización cardiaca	No resincronización	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad (seguimiento: rango 6 meses a 40 meses)</b>												
7	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno			<b>OR 0.851</b> (0.616 a 1.179)	c	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad y reingresos por IC (evaluado con : Tasa acumulada)</b>												
7	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>d</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno			<b>OR 0.770</b> (0.550 a 1.082)	c	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

**CI:** Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **SMD:** Diferencia media estandarizada

### Explicaciones

- Los estimadores puntuales varían mucho en los distintos estudios, con estimaciones por IC no solapadas en algunos casos, y el estadístico I<sup>2</sup> es 86%: Aunque no se han estudiado las posibles causas los criterios de inclusión son muy variables tanto por los distintos grados de arritmia auricular y como por el momento de aparición de la arritmia, pre y post implantación
- No existe una descripción precisa de la amplitud del intervalo QRS y de los criterios de inclusión (NYHA) o del tratamiento del grupo control.
- No es posible calcular los estimadores absolutos pues la revisión utilizada no ofrece información sobre el efectivo de cada trabajo.
- No se muestran los estimadores puntuales pero el estadístico I<sup>2</sup> es 55.3%: Posiblemente los criterios de inclusión son muy variables tanto por los distintos grados de arritmia auricular y como por el momento de aparición de la arritmia, pre y post implantación

## ANEXO 6. Pregunta 6. Resultados de seguridad de la TRCen pacientes con insuficiencia cardiaca.

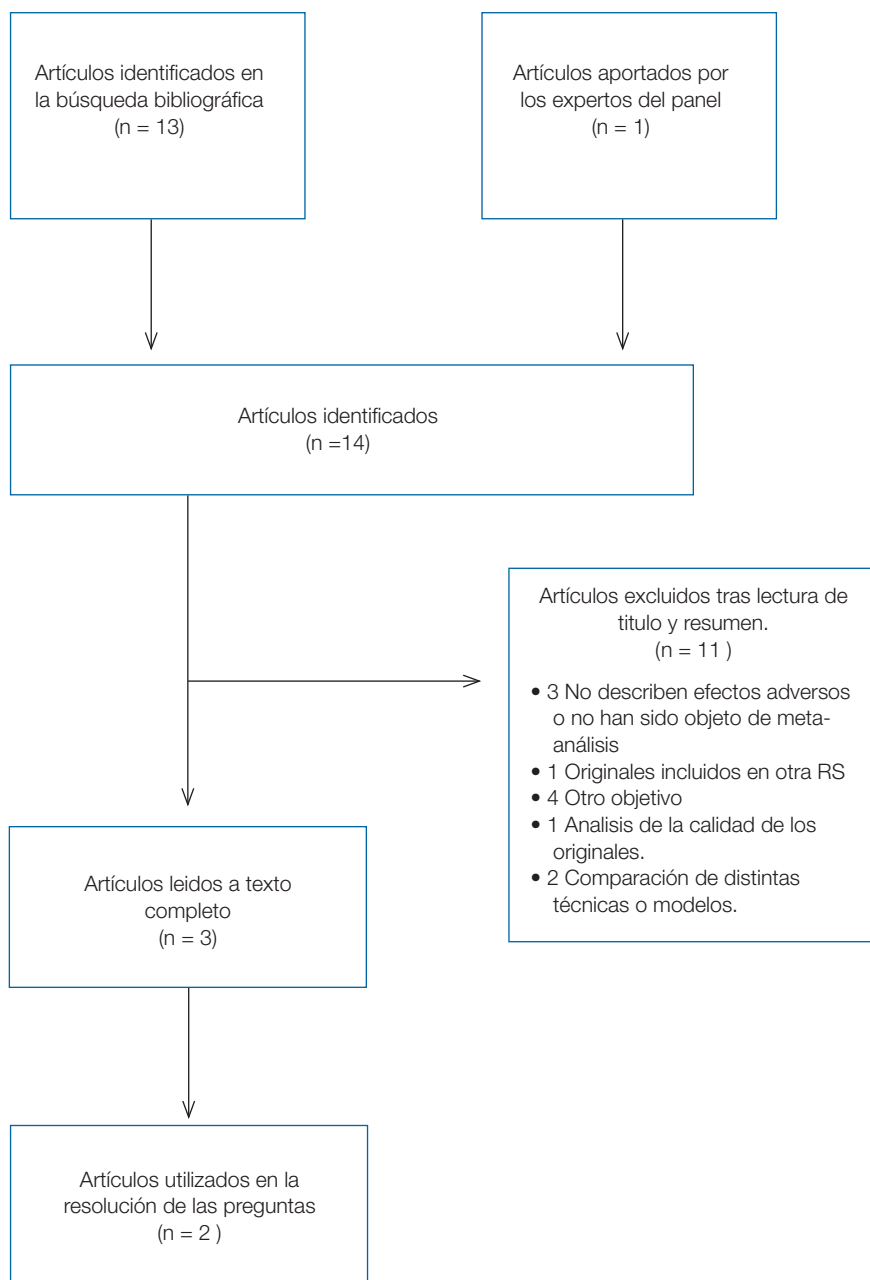
### 6.1. Estrategias de búsqueda

Búsqueda en PUBMED

Estrategia

**“Cardiac Resynchronization Therapy/adverse effects”[Mesh] AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])**

## 6.2. Diagrama de flujo



## 6.3. Estudios identificados

### 6.3.1. Trabajos identificados para la resolución de la pregunta

1. Chen S, Ling Z, Kiuchi MG, Yin Y, Krucoff MW. The efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy combined with implantable cardioverter defibrillator for heart failure: a meta-analysis of 5674 patients. *Europace*. 2013; 15 (7): 992–1001.
2. Deif B, Ballantyne B, Almeshadi F, Mikhail M, McIntyre WF, Manlucu J, et al. Cardiac resynchronization is pro-arrhythmic in the absence of reverse ventricular remodelling: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Research*; 2018; 114 (11): 1435–44.

### 6.3.2. Publicaciones identificadas

#### Bibliografía revisada a texto completo.

3. Colquitt JL, Mendes D, Clegg AJ, Harris P, Cooper K, Picot J, et al. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014; 18 (56): 1–560.
4. Chen S, Ling Z, Kiuchi MG, Yin Y, Krucoff MW. The efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy combined with implantable cardioverter defibrillator for heart failure: a meta-analysis of 5674 patients. *Europace*. 2013; 15 (7): 992–1001.
5. Deif B, Ballantyne B, Almeshadi F, Mikhail M, McIntyre WF, Manlucu J, et al. Cardiac resynchronization is pro-arrhythmic in the absence of reverse ventricular remodelling: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Research*; 2018; 114 (11): 1435–44.

#### Bibliografía revisada en título y resumen.

1. Tseng AS, Kunze KL, Lee JZ, Amin M, Neville MR, Almader-Douglas D, Killu AM, Madhavan M, Cha YM, Asirvatham SJ, Friedman PA, Gersh BJ, Mulpuru SK. Efficacy of Pharmacologic and Cardiac Implantable Electronic Device Therapies in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 Jun;12(6):e006951. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006951. Epub 2019 Jun 4. PubMed PMID: 31159582.

2. Hu F, Zheng L, Ding L, Du Z, Liang E, Wu L, Chen G, Fan X, Yao Y, Jiang Y. Clinical outcome of left ventricular multipoint pacing versus conventional biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2018 Nov;23(6):927-934. doi: 10.1007/s10741-018-9737-5. PubMed PMID: 30209643.
3. Deif B, Ballantyne B, Almeahadi F, Mikhail M, McIntyre WF, Manlucu J, Yee R, Sapp JL, Roberts JD, Healey JS, Leong-Sit P, Tang AS. Cardiac resynchronization is pro-arrhythmic in the absence of reverse ventricular remodelling: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2018 Sep 1;114(11):1435-1444. doi: 10.1093/cvr/cvy182. PubMed PMID: 30010807.
4. Barra S, Providência R, Duehmke R, Boveda S, Begley D, Grace A, Narayanan K, Tang A, Marijon E, Agarwal S. Cause-of-death analysis in patients with cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator: a systematic review and proportional meta-analysis. *Europace.* 2018 Mar 1;20(3):481-491. doi: 10.1093/europace/eux094. PubMed PMID: 28666319.
5. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Endocardial left ventricular pacing for cardiac resynchronization: systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2018 Jan 1;20(1):73-81. doi: 10.1093/europace/euw381. Review. PubMed PMID: 28073886.
6. Campbell RT, Willox GP, Jhund PS, Hawkins NM, Huang F, Petrie MC, McMurray JJ. Reporting of Lost to Follow-Up and Treatment Discontinuation in Pharmacotherapy and Device Trials in Chronic Heart Failure: A Systematic Review. *Circ Heart Fail.* 2016 May;9(5). pii: e002842. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002842. Review. PubMed PMID: 27162229.
7. Barra S, Providência R, Tang A, Heck P, Virdee M, Agarwal S. Importance of Implantable Cardioverter-Defibrillator Back-Up in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015. Nov 6;4(11). pii: e002539. doi: 10.1161/JAHA.115.002539. Review. PubMed PMID: 26546574; PubMed Central PMCID: PMC4845241.
8. Herz ND, Engeda J, Zusterzeel R, Sanders WE, O'Callaghan KM, Strauss DG, Jacobs SB, Selzman KA, Piña IL, Caños DA. Sex differences in device therapy for heart failure: utilization, outcomes, and adverse events. *J Womens Health (Larchmt).* 2015 Apr;24(4):261-71. doi: 10.1089/jwh.2014.4980. Epub 2015 Mar 20. Review. PubMed PMID: 25793483; PubMed Central PMCID: PMC4808287.



9. Cheng YJ, Zhang J, Li WJ, Lin XX, Zeng WT, Tang K, Tang AL, He JG, Xu Q, Mei MY, Zheng DD, Dong YG, Ma H, Wu SH. More favorable response to cardiac resynchronization therapy in women than in men. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Oct;7(5):807-15. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001786. Epub 2014 Aug 21. Review. PubMed PMID: 25146838.
10. Chen S, Ling Z, Kiuchi MG, Yin Y, Krucoff MW. The efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy combined with implantable cardioverter defibrillator for heart failure:a meta-analysis of 5674 patients. *Europace*. 2013 Jul;15(7):992-1001. doi: 10.1093/europace/eus419. Epub 2013 Feb 17. Review. PubMed PMID: 23419662.
11. Chen S, Yin Y, Krucoff MW. Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace*. 2012 Nov;14(11):1602-7. doi: 10.1093/europace/eus168. Review. PubMed PMID: 23104857.
12. Elkayam LU, Koehler JL, Sheldon TJ, Glotzer TV, Rosenthal LS, Lamas GA. The influence of atrial and ventricular pacing on the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Dec;34(12):1593-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03192.x. Epub 2011 Aug 7. PubMed PMID: 21819434.
13. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2011 Mar 15;154(6):401-12. doi: 10.7326/0003-4819-154-6-201103150-00313. Epub 2011 Feb 14. PubMed PMID: 21320922.

## 6.4. Tablas de perfil de la evidencia

**Pregunta:** En los pacientes con IC candidatos a recibir TRC-D, aquellos que la recibieron, frente a los que solo recibieron DAI, presentan mayor riesgo de sufrir efectos adversos

**Autores:** 1. Chen S, Ling Z, Kiuchi MG, Yin Y, Krucoff MW. The efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy combined with implantable cardioverter defibrillator for heart failure: a meta-analysis of 5674 patients. *Europace*. 2013; 15 (7): 992–1001. 2. Deif B, Ballantyne B, Almeshadi F, Mikhail M, McIntyre WF, Manlucu J, et al. Cardiac resynchronization is pro-arrhythmic in the absence of reverse ventricular remodeling: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Research*; 2018; 114 (11): 1435–4

Certainty assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tratamiento de resincronización cardiaca	No resincronización	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Sufrir algún efecto adverso (muerte relacionada con la implantación, descarga prematura de la batería o desubicación de la misma, infección o daño mecánico)</b>												
<b>Seguimiento: rango: 3-12 meses</b>												
2 a	ensayos aleatorizados	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	239 / 1983 12,1 %	86/1635 5.3%	<b>RR 2.29</b> (1.81 a 2.91)	<b>68 más por 1000</b> (de 43 más a 100 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Sufrir arritmias ventriculares (comparación de pacientes respondedores a TRC frente a DAI) Seguimiento: rango: 3-59 meses</b>												
2 d	ensayos aleatorizados	no es serio <sup>e</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	72 / 673 10.7%	145/785 18.5%	<b>RR 0.58</b> (0.44 a 0.75)	<b>78 menos por 1000</b> (de 103 menos a 46 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Sufrir arritmias ventriculares (comparación de pacientes no respondedores a TRC frente a DAI) Seguimiento: rango: 3-59 meses</b>												
2 d	ensayos aleatorizados	no es serio <sup>e</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	72 / 673 10.7%	145/785 18.5%	<b>RR 0.58</b> (0.44 a 0.75)	<b>78 menos por 1000</b> (de 103 menos a 46 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Intervalo de confianza ; **RR:** Riesgo relativo

### Explicaciones

- Aunque se han incluido 8 ensayos en la revisión sólo 2 (MADIT-CTR y RAFT) presentan datos relacionados con este desenlace
- La herramienta utilizada para la valoración de l riesgo de sesgo no es la más adecuada..
- Existe gran variabilidad en el espectro de los pacientes incluidos en los distintos tanto en la posible causa de la IC, como en la amplitud del intervalo QRS, la presencia de BRI o la distribución de clases funcionales, aunque la más frecuente fue la clase funcional III, cada ensayo incluyó pacientes en diversos grados funcionales desde I a IV. Respecto a la intervención, todos los ensayos se realizaron sobre dispositivos con CRT-D. Los pacientes controles, en ocasiones recibieron un DAI y en otras un CRT-D con la resincronización inactiva.
- En los datos publicados se incluye se incluye información de 5 trabajos, dado que 3 de ellos no son ensayos clínicos incorporamos en esta tabla sólo los datos de los 2 ensayos, estos datos se ofrecen como material complementario del trabajo seleccionado.
- El instrumento utilizado para la valoración del riesgo de sesgo es EPHPP que incluye todos los aspectos de otros instrumentos de evaluación

## ANEXO 7. Perspectiva de pacientes con insuficiencia cardiaca y TRC

**Tabla 1**

Recent queries		
Search	Query	Items found
#3	Search (“qualitative research”) AND “Cardiac Resynchronization Therapy”	4
#2	Search “qualitative research”	65080
#1	Search “Cardiac Resynchronization Therapy”	8205

1. Dehghanzadeh S, Dehghan Nayeri N, Varaei S. “Doubtful accepting”: A grounded theory study of living with cardiac resynchronization therapy. *Nurs Health Sci.* 2018 Dec;20(4):516-522.
2. Dehghanzadeh S, Dehghan Nayeri N, Varaei S, Kheirkhah J. Living with cardiac resynchronization therapy: Challenges for people with heart failure. *Nurs Health Sci.* 2017 Mar;19(1):112-118.
3. Svanholm JR, Nielsen JC, Mortensen P, Christensen CF, Birkelund R. Refusing Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) Replacement in Elderly Persons-The Same as Giving Up Life: A Qualitative Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015 Nov;38(11):1275-86
4. Moser J, Kuck KH, Andresen D, Spitzer SG, Hoffmann E, Schumacher B, Eckardt L, Brachmann J, Lewalter T, Hochadel M, Senges J, Willems S, Hoffmann BA. [Anticoagulation in high thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014 Sep;139(39):1923-8

Tabla 2. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS. CASPe

CASPe PREGUNTAS		<i>Living with cardiac resynchronization therapy: Challenges for people with heart failure. Shadi Dehghanzadeh 2017</i>			<i>"Doubtful accepting": A grounded theory study of living with cardiac resynchronization therapy. Shadi Dehghanzadeh 2018</i>		
		SI	NO SÉ	NO	SI	NO SÉ	NO
<b>A. ¿Los RESULTADOS del estudio son VÁLIDOS?</b> Preguntas de 'eliminación' ¿Merece la pena continuar?	1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación?	X			X		
	2. ¿Es congruente la metodología cualitativa?	X			X		
	3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar objetivos?	X			X		
'Preguntas de detalle'	4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado?	X			X		
	5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	X			X		
	6. ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexividad)?			X			X
	7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos	X			X		
<b>¿Cuáles son los RESULTADOS</b>	8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?			X	X		
	9. ¿Es clara la exposición de resultados?	X			X		
<b>C. ¿Son los RESULTADOS aplicables en tu medio?</b>	10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación?	X (1)			X		

(1) La población de estudio es muy religiosa, parece que nos se hacen con sedación, quizás sea así en todas partes?

## ANEXO 8. Perspectiva de costes de TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca

- Burri H, Sticherling C, Wright D, Makino K, Smala A, Tilden D. Cost-consequence analysis of daily continuous remote monitoring of implantable cardiac defibrillator and resynchronization devices in the UK. *Europace*. 2013 Nov;15(11):1601-8
- Colquitt JL, Mendes D, Clegg AJ, Harris P, Cooper K, Picot J, Bryant J. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014 Aug;18(56):1-560

# 4	A d d	Search <b>(cost-effectiveness analysis) AND “Cardiac Resynchronization Therapy”</b> Filters: <b>Systematic Reviews</b>	2	04:09 :33
# 3	A d d	Search <b>(cost-effectiveness analysis) AND “Cardiac Resynchronization Therapy”</b>	111	04:08 :22
# 2	A d d	Search <b>“Cardiac Resynchronization Therapy”</b>	822 6	04:08 :02
# 1	A d d	Search <b>cost-effectiveness analysis</b>	993 42	04:06 :35

# 1 3	A d d	Search <b>(“Cardiac Resynchronization Therapy”) AND cost-effectiveness analysis</b> Filters: <b>Systematic Review; published in the last 5 years</b>	0	05:0 1:46
# 1 2	A d d	Search <b>(“Cardiac Resynchronization Therapy”) AND cost-effectiveness analysis</b> Filters: <b>published in the last 5 years</b>	3 6	05:0 0:38

## 8.1. Estudios incluidos en la revisión sistemática de Colquitt

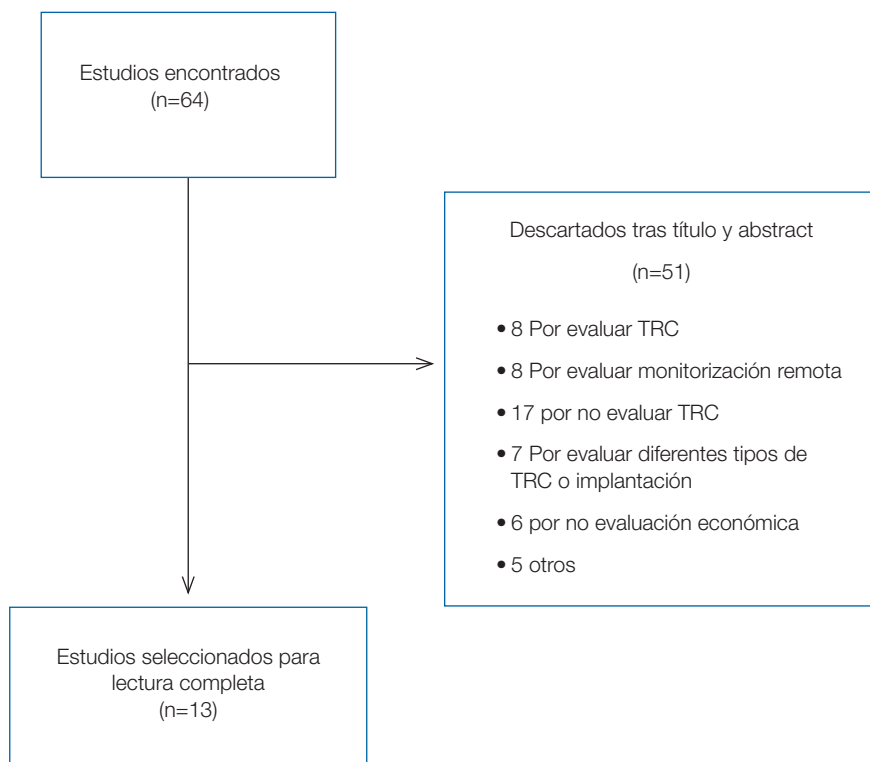
Characteristics Summary of economic evaluations of CRT vs. OPT (Colquitt et al.)					
Study	Country	Population	Study type	Main source of effectiveness data	Authors' conclusion (ICER)
Nichol <i>et al.</i> 2004 <sup>197</sup>	USA	HF NYHA class III and prolonged QRS duration	Markov	MUSTIC-SR, <sup>125</sup> MUS-TIC- AF, <sup>205</sup> Path-CHF, CONTAK-CD, <sup>126</sup> MIRACLE, <sup>121</sup> MIRACLE ICD, <sup>136</sup> COMPANION, <sup>116</sup> Garrigue <i>et al.</i> , <sup>206</sup> RD-CHF <sup>207</sup>	Uncertain (US\$107,800 per QALY)
Poggia <i>et al.</i> 2012 <sup>200</sup>	Argentina	HF NYHA class I or II; LVEF ≤40%. QRS interval ≥120 milliseconds.	Markov	Meta-analysis of REVERSE, <sup>208</sup> MADIT-CRT, <sup>209</sup> RAFT <sup>140</sup>	Cost-effective (INT\$34,185 per QALY)
Yao <i>et al.</i> 2007 <sup>198</sup>	UK	HF NYHA class III or IV; LVEF < 35%.	Markov	CARE-HF <sup>109</sup>	Cost effective (€7538 per QALY)
CRT-D vs. OPT					
Aidelsburger <i>et al.</i> 2008 <sup>199</sup>	Germany	HF NYHA class III or IV	Markov	COMPANION <sup>116</sup> and Banz <sup>187</sup>	May be cost-effective for NYHA classes III and IV depending on device longevity (€88,143 per QALY)
Feldman <i>et al.</i> 2005 <sup>192</sup>	USA	HF NYHA class III or IV; LVEF ≤35%; QRS 120 milliseconds	Survival	COMPANION <sup>116</sup>	Cost-effective (US\$43,000 per QALY)

Characteristics Summary of economic evaluations of CRT vs. OPT (Colquitt et al.)					
Study	Country	Population	Study type	Main source of effectiveness data	Authors' conclusion (ICER)
Medical Services Advisory Committee 2006 <sup>172</sup>	Australia	HF NYHA class III or IV; LVEF ≤35%; QRS 120 milliseconds	Decision tree	COMPANION <sup>116</sup>	Cost-effective for patients with CHF NYHA III or IV, sinus rhythm, LVEF ≤ 35% and a QRS duration ≥120 milliseconds despite OPT (Aus\$22,944/LYG for a public hospital)
Yao <i>et al.</i> 2007 <sup>198</sup>	UK	HF NYHA class III or IV; LVEF <35%	Markov	CARE-HF <sup>109</sup>	Cost-effective at WTP of €44,100 per QALY
CRT-D vs. CRT-P					
Bertoldi <i>et al.</i> 2011 <sup>155</sup>	Brazil	HF NYHA class II, III or IV; EF ≤35%	Markov	Meta-analyses	Not cost-effective (INT\$84,345 per QALY)
Bond <i>et al.</i> 2009 <sup>203</sup> and Fox <i>et al.</i> 2007 <sup>64</sup>	UK	HF NYHA class III or IV; LVEF < 35%. QRS interval 120 milliseconds	Markov	Systematic review and other published sources	Not cost-effective (£40,160 per QALY)
Callejo <i>et al.</i> 2010 <sup>188</sup>	Spain	HF NYHA class III or IV; LVEF < 35%	Markov	CARE-HF <sup>109</sup>	Not cost effective (€53,547 per QALY)
Neyt <i>et al.</i> 2011 <sup>196</sup>	Belgium	HF NYHA class III or IV; LVEF ≤ 35%. QRS interval 120 milliseconds	Markov	COMPANION <sup>116</sup>	Not cost-effective (€57,000 per QALY)

Characteristics Summary of economic evaluations of CRT vs. OPT (Colquitt et al.)					
Study	Country	Population	Study type	Main source of effectiveness data	Authors' conclusion (ICER)
Yao <i>et al.</i> 2007 <sup>198</sup>	UK	HF NYHA class III or IV; LVEF < 35%	Markov	CARE-HF <sup>109</sup>	Cost-effective (€18,017 per QALY)
CRT-D vs. ICD					
Bertoldi <i>et al.</i>	Brazil	HF NYHA class II, III or IV; EF ≤ 35%	Markov-	Meta-analyses	Not cost-effective (INT\$84,345 per QALY)
Bond <i>et al.</i> 2009 and Fox <i>et al.</i> 2007	UK	HF NYHA class III or IV; LVEF <35%; QRS interval >120milliseconds		Systematic review and other published sources	Not cost-effective (£40,160 per QALY)
Callejo <i>et al.</i> 2010	Spain	HF NYHA class III or IV; LVEF <35%		CARE-HF109	Not cost-effective (€53,547 per QALY)
Neyt <i>et al.</i> 2011	Belgium	HF NYHA class III or IV; LVEF ≤35%; QRS interval >120milliseconds		COMPANION	Not cost-effective (€57,000 per QALY)



## 8.2. Diagrama de Flujo



### 8.3. Estudios identificados

1. Chung ES, St John Sutton MG, Mealing S, Sidhu MK, Padhiar A, Tsintzos SI, Lu X, Verhees KJP, Lautenbach AA, Curtis AB. Economic value and cost-effectiveness of biventricular versus right ventricular pacing: results from the BLOCK-HF study. *J Med Econ*. 2019 Oct;22(10):1088-1095.
2. Lucà F, Cipolletta L, Di Fusco SA, Iorio A, Pozzi A, Rao CM, Ingianni N, Benvenuto M, Madeo A, Fiscella D, Benedetto D, Francese GM, Gelsomino S, Zecchin M, Gabrielli D, Gulizia MM. Remote monitoring: Doomed to let down or an attractive promise? *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 May 30;24:100380. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100380. eCollection 2019 Sep. Review. PubMed PMID: 31193998; PubMed Central PMCID: PMC6545403.
3. Burnhope E, Rodriguez-Guadarrama Y, Waring M, Guildler A, Malhotra B, Razavi R, Rinaldi CA, Pennington M, Carr-White G. Economic impact of introducing TYRX amongst patients with heart failure and reduced ejection fraction undergoing implanted cardiac device procedures: a retrospective model based cost analysis. *J Med Econ*. 2019 May;22(5):464-470. doi: 10.1080/13696998.2019.1581621. Epub 2019 Feb 20. PubMed PMID: 30744444.
4. Health Quality Ontario . Remote Monitoring of Implantable Cardioverter- Defibrillators, Cardiac Resynchronization Therapy and Permanent Pacemakers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2018 Oct 24;18(7):1-199. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 30443279; PubMed Central PMCID: PMC6235077.
5. Borisenko O, Müller-Ehmsen J, Lindenfeld J, Rafflenbeul E, Hamm C. An early analysis of cost-utility of baroreflex activation therapy in advanced chronic heart failure in Germany. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Aug 9;18(1):163. doi: 10.1186/s12872-018-0898-x. PubMed PMID: 30092774; PubMed Central PMCID: PMC6085633.
6. Boriani G, Merino J, Wright DJ, Gadler F, Schaer B, Landolina M. Battery longevity of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators: technical, clinical and economic aspects. An expert review paper from EHRA. *Europace*. 2018 Dec 1;20(12):1882-1897. doi: 10.1093/europace/euy066. Review. PubMed PMID: 29757390.
7. Peplow J, Randall E, Campbell-Cole C, Kamdar R, Petzer E, Dhillon P, Murgatroyd F, Scott PA. Day-case device implantation-A prospective single-center experience including patient satisfaction data. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 May;41(5):546-552. doi: 10.1111/pace.13324. PubMed PMID: 29572881.

8. Almeida ND, Suarathana E, Dendukuri N, Brophy JM. Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure: Do Evidence-Based Guidelines Follow the Evidence? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Dec;10(12). pii: e003554. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003554. PubMed PMID: 29222164.
9. Schmier JK, Lau EC, Patel JD, Klenk JA, Greenspon AJ. Effect of battery longevity on costs and health outcomes associated with cardiac implantable electronic devices: a Markov model-based Monte Carlo simulation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017 Nov;50(2):149-158..
10. Jolobe OM. Health economics of cardiac resynchronization therapy. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017 Oct 2;78(10):594. doi: 10.12968/hmed.201778.10.594. PubMed PMID: 29019724.
11. Claridge S, Sebag FA, Fearn S, Behar JM, Porter B, Jackson T, Sieniewicz B, Gould J, Webb J, Chen Z, O'Neill M, Gill J, Leclercq C, Rinaldi CA. Cost-effectiveness of a risk-stratified approach to cardiac resynchronization therapy defibrillators (high versus low) at the time of generator change. *Heart*. 2018 Mar;104(5):416-422. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311749. Epub 2017 Sep 29. PubMed PMID: 28970277.
12. Ortigosa N, Pérez-Roselló V, Donoso V, Osca J, Martínez-Dolz L, Fernández C, Galbis A. Early prediction of cardiac resynchronization therapy response by non-invasive electrocardiogram markers. *Med Biol Eng Comput*. 2018 Apr;56(4):611-621. doi: 10.1007/s11517-017-1711-1. Epub 2017 Aug 24. PubMed PMID: 28840451.
13. Parahuleva MS, Soydan N, Divchev D, Lüsebrink U, Schieffer B, Erdogan A. Home monitoring after ambulatory implanted primary cardiac implantable electronic devices: The home ambulance pilot study. *Clin Cardiol*. 2017 Nov;40(11):1068-1075. doi: 10.1002/clc.22772. Epub 2017 Aug 21. PubMed PMID: 28833266; PubMed Central PMCID: PMC6490439.
14. Filippatos G, Birnie D, Gold MR, Gerritse B, Hersi A, Jacobs S, Kusano K, Leclercq C, Mullens W, Wilkoff BL; AdaptResponse Investigators. Rationale and design of the AdaptResponse trial: a prospective randomized study of cardiac resynchronization therapy with preferential adaptive left ventricular-only pacing. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jul;19(7):950-957. doi: 10.1002/ehfj.895. Review. PubMed PMID: 28708290; PubMed Central PMCID: PMC5606499.
15. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J*. 2017 Aug 7;38(30):2352-2360. doi: 10.1093/eurheartj/ehx227. PubMed PMID: 28575235; PubMed Central PMCID: PMC5837548.

16. Behar JM, Chin HM, Fearn S, Ormerod JO, Gamble J, Foley PW, Bostock J, Claridge S, Jackson T, Sohal M, Antoniadis AP, Razavi R, Betts TR, Herring N, Rinaldi CA. Cost-Effectiveness Analysis of Quadripolar Versus Bipolar Left Ventricular Leads for Cardiac Resynchronization Defibrillator Therapy in a Large, Multicenter UK Registry. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017 Feb;3(2):107-116. doi: 10.1016/j.jacep.2016.04.009. PubMed PMID: 28280785; PubMed Central PMCID: PMC5328196.
17. Steinberg BA, Mentz RJ. Return on Investment in Implantable Devices: Cardiac Resynchronization Therapy in Mildly Symptomatic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017 Mar;5(3):213-215. doi: 10.1016/j.jchf.2017.01.004. PubMed PMID: 28254127.
18. Gold MR, Padhiar A, Mealing S, Sidhu MK, Tsintzos SI, Abraham WT. Economic Value and Cost-Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy Among Patients With Mild Heart Failure: Projections From the REVERSE Long-Term Follow-Up. *JACC Heart Fail.* 2017 Mar;5(3):204-212. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.014. Epub 2017 Jan 11. PubMed PMID: 28254126.
19. Nakou ES, Simantirakis EN, Kallergis EM, Nakos KS, Vardas PE. Cardiac resynchronization therapy (CRT) device replacement considerations: upgrade or downgrade? A complex decision in the current clinical setting. *Europace.* 2017 May 1;19(5):705-711. doi: 10.1093/europace/euw317. Review. PubMed PMID: 28011795.
20. Tomini F, Prinzen F, van Asselt AD. A review of economic evaluation models for cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillators in patients with heart failure. *Eur J Health Econ.* 2016 Dec;17(9):1159-1172. Epub 2016 Jan 4. Review. PubMed PMID: 26728985; PubMed Central PMCID: PMC5080299.
21. Landolina M, Morani G, Curnis A, Vado A, D'Onofrio A, Bianchi V, Stabile G, Crosato M, Petracchi B, Ceriotti C, Bontempi L, Morosato M, Ballari GP, Gasparini M. The economic impact of battery longevity in implantable cardioverter-defibrillators for cardiac resynchronization therapy: the hospital and healthcare system perspectives. *Europace.* 2017 Aug 1;19(8):1349-1356. doi: 10.1093/europace/euw176. PubMed PMID: 27702861; PubMed Central PMCID: PMC5834018.
22. Groeneveld PW, Dixit S. Cardiac Pacing and Defibrillation Devices: Cost and Effectiveness. *Annu Rev Med.* 2017 Jan 14;68:1-13. doi: 10.1146/annurev-med-043015-123540. Epub 2016 Sep 21. Review. PubMed PMID: 27686020.
23. Mealing S, Woods B, Hawkins N, Cowie MR, Plummer CJ, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M. Cost-effectiveness of implantable cardiac devices in patients with systolic heart failure. *Heart.* 2016 Nov 1;102(21):1742-1749. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308883. Epub 2016 Jul 13. PubMed PMID: 27411837; PubMed Central PMCID: PMC5099208.

24. Pastor P, Zamorano JL. [Resynchronization therapy in Catalonia, Spain: Cost effectiveness of beating together or separately]. *Med Clin (Barc)*. 2016 May 20;146(10):440-2. doi: 10.1016/j.medcli.2016.03.023. Spanish. PubMed PMID: 27133910.
25. Atherton G, McAloon CJ, Chohan B, Heining D, Anderson B, Barker J, Randeve H, Osman F. Safety and Cost-Effectiveness of Same-Day Cardiac Resynchronization Therapy and Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation. *Am J Cardiol*. 2016 May 1;117(9):1488-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.02.019. Epub 2016 Feb 17. PubMed PMID: 26993428.
26. Cooper K. Cardiac resynchronisation therapy with an implantable cardioverter defibrillator appears to be cost-effective in patients with mild heart failure. *Evid Based Med*. 2016 Jun;21(3):88. doi: 10.1136/ebmed-2015-110319. Epub 2016 Feb 17. PubMed PMID: 26887422.
27. Boriani G, Ritter P, Biffi M, Ziacchi M, Diemberger I, Martignani C, Valzania C, Valsecchi S, Padeletti L, Gadler F. Battery drain in daily practice and medium-term projections on longevity of cardioverter-defibrillators: an analysis from a remotemonitoring database. *Europace*. 2016 Sep;18(9):1366-73. doi: 10.1093/europace/euv436. Epub 2016 Feb 3. PubMed PMID: 26847076; PubMed Central PMCID: PMC5006961.
28. von Gunten S, Schaer BA, Yap SC, Szili-Torok T, Kühne M, Sticherling C, Osswald S, Theuns DA. Longevity of implantable cardioverter defibrillators: a comparison among manufacturers and over time. *Europace*. 2016 May;18(5):710-7. doi: 10.1093/europace/euv296. Epub 2015 Nov 25. PubMed PMID: 26609076; PubMed Central PMCID: PMC4880113.
29. Punj R, Hanisch D, Motonaga KS, Rosenthal DN, Ceresnak SR, Dubin AM. A Pilot Study Assessing ECG versus ECHO Ventriculoventricular Optimization in Pediatric Resynchronization Patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Feb;27(2):210-6. doi: 10.1111/jce.12863. Epub 2015 Nov 23. PubMed PMID: 26515428.
30. Woo CY, Strandberg EJ, Schmiegelow MD, Pitt AL, Hlatky MA, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-Effectiveness of Adding Cardiac Resynchronization Therapy to an Implantable Cardioverter-Defibrillator Among Patients With Mild Heart Failure. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):417-26. doi: 10.7326/M14-1804. PubMed PMID: 26301323.
31. Banz K, Delnoy PP, Billuart JR. Exploratory cost-effectiveness analysis of cardiac resynchronization therapy with systematic device optimization vs. standard (non-systematic) optimization: a multinational economic evaluation. *Health Econ Rev*. 2015 Dec;5(1):57. doi: 10.1186/s13561-015-0057-3. Epub 2015 Jul 11. PubMed PMID: 26160650; PubMed Central PMCID: PMC4498000.

32. Shariff N, Eby E, Adelstein E, Jain S, Shalaby A, Saba S, Wang NC, Schwartzman D. Health and Economic Outcomes Associated with Use of an Antimicrobial Envelope as a Standard of Care for Cardiac Implantable Electronic Device Implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jul;26(7):783-9. doi: 10.1111/jce.12684. Epub 2015 May 25. PubMed PMID: 25845917.
33. Leyva F, Plummer CJ. National Institute for Health and Care Excellence 2014 guidance on cardiac implantable electronic devices: health economics reloaded. *Europace*. 2015 Mar;17(3):339-42. doi: 10.1093/europace/euu384. PubMed PMID: 25722476.
34. Mairesse GH, Braunschweig F, Klersy K, Cowie MR, Leyva F. Implantation and reimbursement of remote monitoring for cardiac implantable electronic devices in Europe: a survey from the health economics committee of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2015 May;17(5):814-8. doi: 10.1093/europace/euu390. Epub 2015 Feb 20. PubMed PMID: 25713012.
35. Gopi A, Sundar G, Yelagudri S, Lalukota K, Sridevi C, Narasimhan C. Atrial synchronous left ventricular only pacing with VDD pacemaker system - a cost effective alternative to conventional cardiac resynchronization therapy. *Indian Heart J*. 2014 Nov-Dec;66(6):612-6. doi: 10.1016/j.ihj.2014.10.398. Epub 2014 Dec 22. PubMed PMID: 25634394; PubMed Central PMCID: PMC4311010.
36. Providência R, Boveda S, Lambiase P, Defaye P, Algalarrondo V, Sadoul N, Piot O, Klug D, Perier MC, Bouzeman A, Gras D, Fauchier L, Bordachar P, Babuty D, Deharo JC, Leclercq C, Marijon E; DAI-PP Investigators. Prediction of Nonarrhythmic Mortality in Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients With Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015 Mar - Apr;1(1-2):29-37. doi: 10.1016/j.jacep.2015.01.004. Epub 2015 Apr 20. PubMed PMID: 29759336.
37. Barra S, Providência R, Paiva L, Heck P, Agarwal S. Implantable cardioverter- defibrillators in the elderly: rationale and specific age-related considerations. *Europace*. 2015 Feb;17(2):174-86. doi: 10.1093/europace/euu296. Epub 2014 Dec 5. Review. PubMed PMID: 25480942.
38. Forleo GB, Di Biase L, Bharmi R, Dalal N, Panattoni G, Pollastrelli A, Tesaro M, Santini L, Natale A, Romeo F. Hospitalization rates and associated cost analysis of cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator and quadripolar vs. bipolar left ventricular leads: a comparative effectiveness study. *Europace*. 2015 Jan;17(1):101-7. doi: 10.1093/europace/euu290. Epub 2014 Nov 4. PubMed PMID: 25371428; PubMed Central PMCID: PMC4280828.

39. Pu LJ, Wang Y, Zhao L, Luo ZL, Hua BT, Han MH, Li SM, Yang J, Li L, Peng YZ, Guo T. Cardiac resynchronization therapy (CRT) with right ventricular sense triggered left ventricular pacing benefits for the hemodynamics compared with standard CRT for chronic congestive heart failure: A cross-over study. *Cardiol J*. 2015;22(1):80-6. doi: 10.5603/CJ.a2014.0058. Epub 2014 Sep 2. PubMed PMID: 25179313.
40. Colquitt JL, Mendes D, Clegg AJ, Harris P, Cooper K, Picot J, Bryant J. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014 Aug;18(56):1-560. doi: 10.3310/hta18560. Review. PubMed PMID: 25169727; PubMed Central PMCID: PMC4781466.
41. Kypta A, Blessberger H, Saleh K, Hönig S, Kammler J, Neeser K, Steinwender C. An electrical plasma surgery tool for device replacement—retrospective evaluation of complications and economic evaluation of costs and resource use. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015 Jan;38(1):28-34. doi: 10.1111/pace.12488. Epub 2014 Aug 24. PubMed PMID: 25154425.
42. Fan W, Khalighi K. Application of ICD guidelines and indications in a community- based academic hospital: a case series-based discussion. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014 Apr 14;4. doi: 10.3402/jchimp.v4.23909. eCollection 2014. PubMed PMID: 24765259; PubMed Central PMCID: PMC3992359.
43. Oddershede L, Riahi S, Nielsen JC, Hjortshøj S, Andersen HR, Ehlers L. Health economic evaluation of single- lead atrial pacing vs. dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Europace*. 2014 Jun;16(6):866-72. doi: 10.1093/europace/eut384. Epub 2014 Jan 22. PubMed PMID: 24451290.
44. Chemello D, Goldraich L, Alvarez J, Beck-da-Silva L, Clausell N. Critical appraisal of costly therapy modalities for heart failure in a developing country. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Dec;10(4):421-6. doi: 10.1007/s11897-013-0159-3. Review. PubMed PMID: 24072512.
45. Mealing S, Feldman T, Eaton J, Singh M, Scott DA. EVEREST II high risk study based UK cost-effectiveness analysis of MitraClip® in patients with severe mitral regurgitation ineligible for conventional repair/replacement surgery. *J Med Econ*. 2013 Nov;16(11):1317-26. doi: 10.3111/13696998.2013.834823. Epub 2013 Sep 24. PubMed PMID: 24040937.
46. Lau CP, Zhang S. Remote monitoring of cardiac implantable devices in the Asia- Pacific. *Europace*. 2013 Jun;15 Suppl 1:i65-i68. doi: 10.1093/europace/eut081. PubMed PMID: 23737235.

47. Slotwiner D, Wilkoff B. Cost efficiency and reimbursement of remote monitoring: a US perspective. *Europace*. 2013 Jun;15 Suppl 1:i54-i58. doi: 10.1093/europace/eut109. PubMed PMID: 23737232.
48. Gierula J, Cubbon RM, Jamil HA, Byrom R, Baxter PD, Pavitt S, Gilthorpe MS, Hewison J, Kearney MT, Witte KK. Cardiac resynchronization therapy in pacemaker- dependent patients with left ventricular dysfunction. *Europace*. 2013 Nov;15(11):1609- 14. doi: 10.1093/europace/eut148. Epub 2013 Jun 4. PubMed PMID: 23736807.
49. Boriani G, Braunschweig F, Deharo JC, Leyva F, Lubinski A, Lazzaro C. Impact of extending device longevity on the long-term costs of implantable cardioverter- defibrillator therapy: a modelling study with a 15-year time horizon. *Europace*. 2013 Oct;15(10):1453-62. doi: 10.1093/europace/eut133. Epub 2013 May 21. PubMed PMID:23696624.
50. Fumagalli S, Gabbai D, Baldasseroni S, Padeletti L. [Use of devices in elderly patients with chronic heart failure]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013 Mar;14(3 Suppl 1):40-5. doi: 10.1714/1261.13939. Italian. PubMed PMID: 23612213.
51. Rohde LE, Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Jun;10(6):338-54. doi: 10.1038/nrcardio.2013.60. Epub 2013 Apr 23. PubMed PMID: 23609174.
52. Burri H, Sticherling C, Wright D, Makino K, Smala A, Tilden D. Cost-consequence analysis of daily continuous remote monitoring of implantable cardiac defibrillator and resynchronization devices in the UK. *Europace*. 2013 Nov;15(11):1601-8. doi: 10.1093/europace/eut070. Epub 2013 Apr 18. Review. PubMed PMID: 23599169; PubMed Central PMCID: PMC3810620.
53. Almenar L, Díaz B, Quesada A, Crespo C, Martí B, Mealing S, Linde C, Daubert C. Cost-effectiveness analysis of cardiac resynchronization therapy in patients with NYHAI and NYHA II heart failure in Spain. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013 Apr;29(2):140-6. doi: 10.1017/S0266462313000123. Epub 2013 Apr 3. PubMed PMID:23552131.
54. Chen S, Zhao H. Estimating incremental cost-effectiveness ratios and their confidence intervals with different terminating events for survival time and costs. *Biostatistics*. 2013 Jul;14(3):422-32. doi: 10.1093/biostatistics/kxt002. Epub 2013 Feb 19. PubMed PMID: 23426525; PubMed Central PMCID: PMC3732026.
55. Oliveira M, Silva Cunha P, da Silva N. [Remote monitoring for follow-up of patients with implantable cardiac devices]. *Rev Port Cardiol*. 2013 Mar;32(3):185-90. doi: 10.1016/j.repc.2012.08.006. Epub 2013 Feb 15. Review. Portuguese. PubMed PMID: 23415739.



56. Boriani G, Maniadakis N, Auricchio A, Müller-Riemenschneider F, Fattore G, Leyva F, Mantovani L, Siebert M, Willich SN, Vardas P, Kirchhof P. Health technology assessment in interventional electrophysiology and device therapy: a position paper of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(25):1869-74. doi: 10.1093/eurheartj/eht031. Epub 2013 Feb 7. PubMed PMID: 23391583.
57. Tung P, Albert CM. Causes and prevention of sudden cardiac death in the elderly. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Mar;10(3):135-42. doi: 10.1038/nrcardio.2012.201. Epub 2013 Jan 29. Review. PubMed PMID: 23358267.
58. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Heart*. 2012 Dec;98(24):1828-36. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301845. Review. PubMed PMID: 23204535.
59. Kazi DS, Mark DB. The economics of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2013 Jan;9(1):93-106. doi: 10.1016/j.hfc.2012.09.005. Review. PubMed PMID: 23168320.
60. Freeman JV, Masoudi FA. Effectiveness of implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2013 Jan;9(1):59-77. doi: 10.1016/j.hfc.2012.09.006. Epub 2012 Oct 13. Review. PubMed PMID: 23168318.
61. Poggio R, Augustovsky F, Caporale J, Irazola V, Miriuka S. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: perspective from Argentina. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Oct;28(4):429-35. doi: 10.1017/S0266462312000505. Epub 2012 Sep PubMed PMID: 23006489.
62. Noyes K, Veazie P, Hall WJ, Zhao H, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, Moss AJ. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Jan;24(1):66-74. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02413.x. Epub 2012 Aug 22. PubMed PMID: 22913474; PubMed Central PMCID: PMC3711178.
63. Ricci RP, D'Onofrio A, Padeletti L, Sagone A, Vicentini A, Vincenti A, Morichelli L, Cavallaro C, Ricciardi G, Lombardi L, Fusco A, Rovaris G, Silvestri P, Guidotto T, Pollastrelli A, Santini M. Rationale and design of the health economics evaluation registry for remote follow-up: TAR-IFF. *Europace*. 2012 Nov;14(11):1661-5. doi: 10.1093/europace/eus093. Epub 2012 Apr 27. PubMed PMID: 22544910; PubMed Central PMCID: PMC3482620.
64. Bertoldi EG, Rohde LE, Zimmerman LI, Pimentel M, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: the perspective of a middle-income country's public health system. *Int J Cardiol*. 2013 Mar 10;163(3):309-315. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.046. Epub 2011 Jun 24. PubMed PMID: 21704396.



Dirección General  
del Proceso Integrado de Salud  
CONSEJERÍA DE SANIDAD

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