

# Terapia de modulación cardiaca mediante marcapasos para control de la hipertensión arterial refractaria

Cardiac modulation therapy using  
pacemakers to control refractory  
arterial hypertension

**Detección Temprana de Tecnologías Nuevas Emergentes  
en la RedETS**

**Ficha de evaluación de Tecnologías Emergentes**

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO  
DE SANIDAD



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



Comunidad  
de Madrid

# Terapia de modulación cardiaca mediante marcapasos para control de la hipertensión arterial refractaria

Cardiac modulation therapy using  
pacemakers to control refractory  
arterial hypertension

**Detección Temprana de Tecnologías Nuevas Emergentes  
en la RedETS**

**Ficha de evaluación de Tecnologías Emergentes**

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO  
DE SANIDAD



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



Comunidad  
de Madrid

Terapia de modulación cardiaca mediante marcapasos para control de la hipertensión arterial refractaria. Madrid. Ministerio de Sanidad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2024

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación) Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Palabras clave: Hipertensión Refractaria Resistente Marcapasos Tratamiento

Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado.

Autoría: Ignacio Fernández Lozano, Laura Tejedor Romero, Eusebio A. García-Izquierdo Jaén, Pilar Loeches Belinchón, Blanca Novella Arribas, Francisco Rodríguez Salvanés, Gustavo Mora Navarro

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. (Loeches Belinchón P; Novella Arribas B; Rodríguez Salvanés F; Mora Navarro G.

Apoyo y gestión documental: Reillo Sánchez O.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid (UETS-Madrid) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021.

Para citar este informe: Fernández Lozano I; Tejedor Romero L; García-Izquierdo Jaén EA; Loeches Belinchón P; Novella Arribas B; Rodríguez Salvanés F; Mora Navarro G. Terapia de modulación cardiaca mediante marcapasos para control de la hipertensión arterial refractaria. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid; 2024. 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: 2024

Edita: Ministerio de Sanidad

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. Asistencial

NIPO: 133-24-088-1



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

## 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 Reillo Sánchez su aportación en la documentación utilizada en el mismo.

## Siglas y acrónimos

ACVA	Accidente cerebrovascular agudo
AI	Aurícula Izquierda
AIT	Accidente Isquémico Transitorio
ARA-II	Antagonista de los Receptores de Angiotensina II
AV	Auriculo ventricular
BAV	Bloqueo aurículo ventricular
CNT	Cardiac Neuromodulation Therapy (en castellano terapia de neuromodulación cardiaca)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (en castellano, Presión positiva continua de las vías respiratorias)
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
FA	Fibrilación auricular
FDA	Food and Drug Administration
FE	Fracción de eyección
FEVI	Fracción de eyección ventrículo izquierdo
FG	Filtrado Glomerular
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMC	Índice de Masa Corporal
IPG	Implantable Pulse Generator (en castellano Generador de Pulso Implantable)
IT	Insuficiencia tricuspíde
JBI	Escala Joanna Briggs Institute
MAPA	Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial
MP	Marcapasos
PA	Presión arterial
PAD	Tensión arterial diastólica
PAS	Tensión arterial sistólica
PHC	Programmable Hypertension Control (En castellano Control Programable de Hipertensión)
RedETS	Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RIC	Rango intercuartílico
RS	Revisión sistemática
SNS	Sistema Nacional de Salud
TA	Tensión arterial
TMC	Terapia de modulación cardiaca
VD	Ventrículo Derecho

# Índice

<b>Participantes</b> .....	8
<b>Puntos Clave</b> .....	9
<b>Key Points</b> .....	10
<b>1. Datos Generales</b> .....	11
1.1. Nombre de la tecnología .....	11
1.2. Compañía comercial o elaboradora del producto .....	11
1.3. Breve descripción de la tecnología .....	11
1.4. Población diana .....	15
1.5. Descripción del problema de salud al que se aplica la tecnología .....	15
1.6. Área de especialización y abordaje .....	16
1.7. Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias .....	16
<b>2. Desarrollo y uso de la tecnología</b> .....	17
2.1. Grado de desarrollo de la tecnología .....	17
2.2. Tipo y uso de la tecnología .....	17
2.3. Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología .....	17
2.4. Relación con tecnologías previas .....	18
2.5. Tecnología alternativa en uso actual .....	18
2.6. Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual .....	23
2.7. Regulación, financiación y otras autorizaciones .....	24
<b>3. Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica</b> .....	25
3.1. Incidencia/Prevalencia .....	25
3.2. Carga de la enfermedad .....	26
<b>4. Requerimientos para usar la tecnología</b> .....	27
4.1. Infraestructura y formación .....	27
4.2. Coste y precio unitario .....	28

<b>5. Impacto en salud</b> .....	29
5.1. Eficacia/Efectividad .....	30
5.2. Riesgos y Seguridad .....	37
<b>6. Impacto económico</b> .....	40
<b>7. Impacto en la organización</b> .....	41
<b>8. Impacto ético, social, legal, político y cultural de la tecnología</b> .....	42
<b>9. Difusión e introducción esperada de la tecnología</b> .....	43
<b>10. Propuestas de investigación e investigaciones en curso</b> .....	44
<b>11. Bibliografía</b> .....	47
<b>12. Anexos</b> .....	52
<b>Anexo 1. Metodología empleada para la realización del informe</b> .....	52
<b>1.1. Búsqueda y selección de la bibliografía</b> .....	52
1.1.1. Criterios de búsqueda y <b>selección</b> de tipos de estudios .....	52
1.1.2. Fuentes .....	52
1.1.3. Estrategia de búsqueda y resultado .....	53
1.1.4. Evaluación del riesgo de sesgo .....	53
1.1.5. Métodos de extracción y síntesis de datos.....	53
<b>Anexo 2. Búsqueda bibliográfica</b> .....	54
2.1. Estrategia de búsqueda en bases de datos bibliográficas .....	55
2.2. Estudios identificados excluidos los duplicados.....	58
2.3. Estudios incluidos para lectura a texto completo .....	75
2.4. Estudios incluidos tras búsqueda secundaria .....	77
2.5. Estudios excluidos tras lectura a text completo .....	78
2.6. Estudios incluidos en la elaboración de los resultados del informe....	78
2.7. Diagrama de flujo .....	80

<b>Anexo 3. Descripción y calidad de los estudios incluidos.....</b>	<b>81</b>
3.1. Descripción y calidad de los estudios incluidos .....	81
3.2. Análisis de la calidad de la evidencia científica.....	90
3.2.1. Herramienta de valoración de sesgo para series de casos JBI .....	90
3.2.2. Herramienta de valoración de riesgo de sesgo para ECAs RoB-2.....	92

### **13. Índice de tablas y figuras**

Tabla 1. Clasificación de la HTA según la medición de PA en consulta .....	16
Tabla 2. Criterios de HTA basados en cifras de PA en consulta, en monitorización ambulatoria de PA (MAPA) y en la automedición de la PA en domicilio (AMPA) .....	16
Tabla 3. Descripción de desenlaces relacionados con la efectividad de la intervención.....	37
Tabla 4. Resultados de la búsqueda bibliográfica .....	54
Tabla 5. Estudios excluidos tras lectura a texto completo .....	78
Tabla 6. Características de los trabajos incluidos en la elaboración de los resultados.....	88
Figura 1. Diagrama de Flujo .....	81



# Participantes

## Equipo colaborador

Participantes	Agencia/organización	Aportación
Pilar Loeches Belinchón Blanca Novella Arribas Francisco Rodríguez Salvanés Gustavo Mora Navarro	UETS. Madrid	Coordinación y Autoría
Laura Tejedor Romero	MIR Medicina Preventiva y Salud Pública. H:U: La Princesa. Madrid	Autoría
Ignacio Fernández Lozano	Jefe de Sección de la Unidad de Arritmias del H.U. Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid	Autoría
Eusebio Alejandro García-Izquierdo Jaén	Cardiólogo. H.U. Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid	

## Revisión externa

Participantes	Agencia/Organización
Nieves Martell Claros	Jefe de Sección de Medicina Interna. Unidad de Hipertensión y Factores de Riesgo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

# Puntos Clave

- En el momento actual, esta tecnología sólo está indicada en pacientes con HTA refractaria que tienen indicación de marcapasos definitivo con alteración del ritmo de forma concomitante.
- Los estudios incluidos en este informe sobre Terapia de Modulación Cardíaca mediante marcapasos para control de la hipertensión arterial refractaria solo arrojan datos a corto plazo de la efectividad de esta tecnología en reducción de cifras de tensión arterial sistólica ambulatoria tanto en registro de 24 horas como en las cifras de tensión arterial sistólica en consulta. No se ha identificado evidencia en el momento actual sobre eficacia/efectividad en términos de reducción de morbimortalidad.
- En cuanto a la seguridad de la tecnología, este dispositivo presenta las complicaciones inherentes al proceso de implante de un marcapasos (perforación, infección, desprendimiento del cable, e incluso muerte). Todos los pacientes incluidos en los estudios tenían indicación de implante o reemplazo de un marcapasos bicameral por alteración del ritmo, por tanto, no fueron sometidos a este procedimiento invasivo únicamente para el tratamiento de la hipertensión arterial, no estando sometidos a riesgos adicionales. Si la indicación de esta tecnología fuese solamente como tratamiento de la hipertensión arterial, los pacientes, deberían ser informados de los riesgos y complicaciones que conlleva.
- La calidad de los estudios analizados muestra como principales déficits los relacionados con un número pequeño de pacientes y la imposibilidad de conocer la eficacia o efectividad de la intervención evaluada, debido a que los resultados sólo describen las frecuencias de los desenlaces sin que se hayan contrastado con los posibles efectos de otras intervenciones, puesto que solamente, uno de los 3 estudios seleccionados incluía un grupo control.
- Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados con una estrategia de reclutamiento más amplia que genere suficiente evidencia sobre eficacia y seguridad a largo plazo y su impacto sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, y con ello permita posicionar el uso de este dispositivo como una alternativa de tratamiento para pacientes con hipertensión arterial refractaria.
- Se necesitan estudios de coste-efectividad dirigidos a la indicación principal para conocer el impacto que tendría la TMC en un grupo poblacional tan numeroso.

# Key Points

- At present, this technology is only indicated in patients with refractory HBP who have an indication for permanent pacemaker with concomitant rhythm disturbance.
- The studies included in this report on Cardiac Modulation Therapy by pacemaker for control of refractory hypertension only provide short-term data on the effectiveness of this technology in reducing ambulatory systolic blood pressure both in 24-hour recording and in office systolic blood pressure. No evidence of efficacy/effectiveness in terms of morbidity and mortality reduction has been identified at present.
- In terms of the safety of the technology, this device has the complications inherent to the process of pacemaker implantation (perforation, infection, lead dislodgement, and even death). All patients included in the studies had an indication for implantation or replacement of a dual-chamber pacemaker for rhythm disturbance; therefore, they did not undergo this invasive procedure solely for the treatment of arterial hypertension and were not subject to additional risks. If the indication for this technology were only for the treatment of hypertension, patients should be informed of the risks and complications involved.
- The quality of the studies analyzed shows as main deficits those related to a small number of patients and the impossibility of knowing the efficacy or effectiveness of the intervention evaluated, due to the fact that the results only describe the frequencies of the outcomes without having been contrasted with the possible effects of other interventions, since only one of the three selected studies included a control group.
- Randomized clinical trials with a broader recruitment strategy are needed to generate sufficient evidence on long-term efficacy and safety and its impact on reducing cardiovascular morbidity and mortality, thereby positioning the use of this device as an alternative treatment for patients with refractory hypertension.
- Cost-effectiveness studies targeting the main indication are needed to understand the impact of CMT in such a large population group.

# 1. Datos generales

## 1.1. Nombre de la tecnología

Sistema de Modulación Cardíaca (MC) para control de la hipertensión arterial (HTA) refractaria.

## 1.2. Compañía comercial elaboradora del producto

En la actualidad solo se dispone de un sistema para la aplicación de esta tecnología, el sistema Moderato BackBeat CNT™. Este sistema está fabricado por Orchestra BioMed, Inc. Pensilvania, EEUU.

## 1.3. Breve descripción de la tecnología

La terapia de modulación cardíaca (CNT, del inglés *Cardiac Neuromodulation Therapy*) mediante el sistema Moderato (BackBeat CNT™) para el tratamiento de la hipertensión arterial, se fundamenta en que, una reducción de la precarga del ventrículo izquierdo al acortar el intervalo auriculoventricular podría disminuir la tensión arterial (TA). Esta reducción artificial de la TA, no obstante, puede ocasionar una respuesta compensatoria de los barorreceptores para recuperar lo que el organismo considera TA “normal”, aumentando a corto plazo la actividad simpática, la contractilidad cardíaca, la frecuencia cardíaca y las resistencias periféricas. Para evitar la activación simpática compensatoria, la tecnología de Moderato (Backbeat CNT™) genera una alternancia entre un intervalo auriculoventricular más corto y otro más largo, permitiendo el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) a largo plazo (1).

Moderato™ consiste en un marcapasos de doble cámara con respuesta a la frecuencia cardíaca. El sistema genera impulsos de acuerdo a algoritmos que estimulan el corazón en una serie de intervalos auriculoventriculares más cortos (p. ej., 20-80 ms) y más largos (p. ej., 100-180 ms), de tiempo variable. El objetivo es obtener una secuencia de estimulación consistente en 8 a 13 latidos con retraso auriculoventricular más corto, seguidos de 1 a 3 latidos con el retraso auriculoventricular más largo (1).

Utiliza un algoritmo de estimulación llamado control de hipertensión

programable (PHC) que estimula continuamente en el VD y alterna entre 8 y 13 latidos con retraso AV corto (20 a 80 ms) y de 1 a 3 latidos con retrasos AV más largos (100 a 180 ms) (2).

Es decir, el algoritmo que gobierna la entrega de estas señales de estimulación se denomina Terapia de Neuromodulación Cardíaca (CNT) y las señales se conocen como señales de Control de Hipertensión Programable (PHC).

El sistema está activo las 24 horas del día y estimula el ventrículo derecho en casi todos los latidos. Un programador externo permite al personal sanitario programar los parámetros del dispositivo y descargar información de diagnóstico, mientras que el procedimiento de implantación o recambio del dispositivo se realiza de acuerdo a los estándares de implantación de marcapasos de doble cámara (1).



Tomado de: <https://www.orchestrabiomed.com/backbeat-cnt>

### **Descripción de los componentes del sistema:**

1. Moderato IPG: un marcapasos estéril que, además de las capacidades y características estándar de los marcapasos, también incorpora los algoritmos de estimulación BackBeat-CNT para reducir la presión arterial para su uso como tratamiento para la hipertensión.
2. Cualquier cable de estimulación endocárdica bipolar disponible en el mercado, compatible con IS-1 BI.
3. Programador Moderato: un programador de dispositivo externo capaz de comunicarse con el GII Moderato a través de la piel para programar los parámetros del dispositivo.



Tomado de: <https://www.orchestrabiomed.com/backbeat-cnt>

Este sistema constituye una tecnología emergente en nuestro medio. Se ha presentado como nuevo dispositivo dirigido a ofrecer una posibilidad de tratamiento para un subgrupo de pacientes con hipertensión arterial que siguen presentando cifras elevadas a pesar de tratamiento farmacológico óptimo.

Puesto que no existen en este momento otros dispositivos indicados y autorizados para su uso en este escenario clínico, su único comparador posible es el tratamiento farmacológico antihipertensivo optimizado.

### 1.3.1. Requerimientos de la técnica

#### 1.3.1.1. Valoración clínica de los candidatos a TMC para tratamiento de HTA refractaria

La TMC mediante el sistema Moderato (BackBeat CNT™) requeriría haber completado una valoración básica a nivel de atención primaria o medicina interna y una valoración por parte de un especialista en cardiología.

Debería haberse determinado en el paciente la condición de HTA resistente/refractaria definida como el uso de al menos 3 fármacos antihipertensivos a dosis máximas toleradas (3).

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

### 1.3.1.2. Técnica de implantación

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

La implantación del IPG requiere de una intervención quirúrgica, que incluye la creación de un bolsillo subcutáneo en la región pectoral y la colocación de al menos dos electrodos convencionales de marcapasos en la región septal del ventrículo derecho. Esto último requiere conseguir un acceso vascular, normalmente a través de la vena subclavia, la axilar o la cefálica. Una vez implantado, el profesional sanitario debe ser capaz de interaccionar con el dispositivo programador e interpretar los *outputs*, con el fin de realizar los ajustes necesarios y resolver las incidencias.

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

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

Por otro lado, debe contemplarse la formación del propio paciente, que tendría que vigilar el nivel de la batería del dispositivo y aprender a utilizar el cargador, así como adquirir los conocimientos necesarios para ser capaz de mantener ciertas precauciones relacionadas con la interacción con radiaciones no ionizantes y durante actividades deportivas o de tiempo libre. Ambos ejes formativos están inicialmente previstos por el fabricante de la tecnología, para lo que ofrece actividades presenciales o a distancia, así como manuales y líneas de consulta telefónica (4).

## 1.4. Población diana de la tecnología

En un subconjunto de pacientes, es difícil lograr un control adecuado, incluso con 3 o más medicamentos antihipertensivos. Esto ha generado un gran interés en ocuparse de este importante problema clínico al abordar una raíz del problema, la sobreproducción simpática que conduce a un aumento de la resistencia vascular periférica.

Durante la última década, muchos investigadores han trabajado con entusiasmo en el desarrollo de **dispositivos que podrían modular el sistema simpático** para disminuir las cifras tensionales, intentando replicar el éxito que las terapias basadas en dispositivos han tenido en otras áreas, como la terapia de resincronización cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o la estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson.

Las estrategias para abordar este problema incluyen procedimientos como la **denervación simpática renal y la estimulación de los barorreceptores carotídeos** (3).

El sistema MODERATO ha sido propuesto para pacientes con **HTA refractaria** a pesar de tratamiento farmacológico antihipertensivo optimizado.

## 1.5. Descripción del problema de salud al que se aplica la tecnología

El problema de salud al que se dirige esta tecnología es la hipertensión arterial refractaria o resistente.

La hipertensión refractaria se define como cifras de PA > 140/90 mm Hg en consulta, en un paciente tratado con tres o más medicamentos antihipertensivos en dosis óptimas (o máximamente toleradas), incluido un diurético y después de excluir la pseudoresistencia (mala técnica de medición de la PA, efecto de bata blanca, incumplimiento y opciones subóptimas en terapia antihipertensiva), así como la hipertensión inducida por sustancias / fármacos y la hipertensión secundaria (5)(6).

La hipertensión refractaria se estima que afecta a alrededor de un 5% de las personas hipertensas, (6), constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares, asociada a mortalidad prematura (7). Esta mortalidad relacionada con el mal control de la TA se debe fundamentalmente a cardiopatía isquémica, ictus hemorrágico e ictus isquémico. La HTA se asocia también con la aparición de enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal y fibrilación auricular (8,9). Evidencia reciente sostiene que la HTA se relaciona también con un aumento de riesgo de deterioro cognitivo y demencia (10,11).



La HTA rara vez se produce sola y con frecuencia se agrupa con otros factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia y la intolerancia a la glucosa (12,13). Esta agrupación de riesgo metabólico tiene un efecto multiplicador en el riesgo cardiovascular (14).

Aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados con hipertensión refractaria o resistente tienen pseudoresistencia en lugar de hipertensión resistente verdadera (5) (6).

**Tabla 1. Clasificación de la HTA según la medición de PA en consulta**

Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
PA normal	< 130	y	< 85
PA normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA grado 2	≥ 160	y/o	≥ 100

**Tabla 2. Criterios de HTA basados en cifras de PA en consulta, en monitorización ambulatoria de PA (MAPA) y en la automedición de la PA en domicilio (AMPA)**

	Sistólica/Diastólica (mm Hg)
PA en consulta	≥ 140 y/o ≥ 90
MAPA	
Promedio de 24 horas	≥ 130 y/o ≥ 80
Promedio diurno	≥ 135 y/o ≥ 85
Promedio nocturno	≥ 120 y/o ≥ 70
AMPA	≥ 135 y/o ≥ 85

Adaptado y traducido de: Hypertension. 2020 Jun;75(6):1334-1357.

## 1.6. Área de especialización y abordaje

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

## 1.7. Documentos publicados por otras Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitarias

No se han identificado informes de evaluación sobre esta tecnología por parte de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

## 2. Desarrollo y uso de la tecnología

### 2.1. Grado de desarrollo de la tecnología

BackBeat CNT es un tratamiento bioelectrónico en fase II de desarrollo (experimental/pilotaje) diseñado para reducir la presión arterial. Diseñado para aprovechar el hardware estándar del dispositivo de control del ritmo, como el marcapasos de doble cámara, utilizando el mismo procedimiento de implante y las mismas posiciones de los cables, por tanto, compatible con marcapasos estándar como actualización de firmware y ha sido evaluado en estudios piloto en pacientes con hipertensión en los que estaría indicado el implante de marcapasos.

En la actualidad, sólo el marcapasos MODERATO®, que presenta las capacidades y características estándar de los marcapasos con desarrollo tecnológico firmemente establecido, incorpora los algoritmos de estimulación BackBeat-CNT y se está utilizando en los ensayos clínicos, por lo que podría estar cercano a la fase III de investigación.

### 2.2. Tipo y uso de la tecnología

La utilización de esta tecnología emergente tendría un uso terapéutico.

### 2.3. Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

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

## 2.4. Relación con tecnologías previas

La nueva tecnología podría ser complementaria o sustitutiva de los tratamientos farmacológicos y otras tecnologías sanitarias existentes.

## 2.5. Tecnología alternativa en uso actual (opciones de tratamiento actual en la HTA refractaria)

### 1. Cambios en hábitos de vida y control de comorbilidades:

Las recomendaciones sobre cambios de estilo de vida tienen que estar presentes en el tratamiento de todo paciente con HTA.

La pérdida de un 5-10% del peso corporal se acompaña de una reducción significativa de las cifras de PA y de los requerimientos de fármacos.

En cuanto a las recomendaciones dietéticas, la dieta pobre en sodio disminuye la PA de forma significativa, recomendándose una ingesta de sal inferior a 5 gramos al día.

Se recomienda una dieta rica en frutas, verduras, pescado, frutos secos y ácidos grasos no saturados.

Restringir el consumo de alcohol y dejar de fumar (el tabaco tiene un efecto vaso-presor agudo y duradero que puede aumentar la PA ambulatoria diurna).

Por otra parte, la realización de ejercicio físico regular contribuye a mejorar el control de la HTA (5)(6).

Además de los cambios en el estilo de vida, es importante también considerar el diagnóstico y terapia del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en pacientes con HTA resistente. Su existencia es frecuente en estos pacientes, y se sabe que el inicio de tratamiento con CPAP permite un mejor control de cifras de PA (15). El beneficio es mayor si cabe en pacientes con buena adherencia a la CPAP (>8 horas por la noche), y más evidente en el control de la HTA nocturna (16).

### 2. Añadir un cuarto fármaco:

La terapia farmacológica actual incluye diversos fármacos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los recep-

tores de angiotensina II (ARA-II), antagonistas del calcio, betabloqueantes o diuréticos.

Otros fármacos contemplados incluyen los antagonistas de la renina o los bloqueadores alfa (5).

Teniendo en cuenta que el exceso de aldosterona es una causa frecuente de resistencia al tratamiento antihipertensivo, no es sorprendente que la utilización como cuarto fármaco de antagonistas del receptor de mineralocorticoides resulten útiles en pacientes con HTA refractaria. La espironolactona es la medicación más efectiva como cuarto fármaco añadido a una triple terapia con IECA/ARA-II, amlodipino y tiazida (17).

Por tanto, en los pacientes con verdadera HTA refractaria, el tratamiento de elección consiste en añadir un bloqueante de la aldosterona cuando la tasa de filtrado glomerular es  $\geq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, en cambio, si el filtrado es menor, se recomienda la adición de la clortalidona (6).

### 3. Dispositivos para el tratamiento de la HTA:

A continuación, se enumeran posibles nuevas alternativas de tratamiento. Si bien en la actualidad no se recomiendan, salvo en el contexto de estudios clínicos, hasta que se disponga de evidencia sobre su eficacia y seguridad. La denervación renal sólo se recomienda en casos muy seleccionados (6).

#### 3.1. Denervación renal:

Se basa en la importancia de la respuesta simpática en la resistencia vascular renal, la liberación de renina y la reabsorción de sodio, el aumento del tono simpático del riñón y otros órganos que se produce en pacientes hipertensos, y el efecto vasopresor de fibras renales aferentes documentado en investigaciones experimentales en animales. La evidencia clínica que respalda la denervación renal como una técnica efectiva para reducir la PA ha sido controvertida.

Los estudios SYMPPLICITY HTN-12(18) y HTN-224 (19) en pacientes con HTA refractaria sometidos a denervación renal mediante radiofrecuencia demostraron reducción significativa de PA sistólica y diastólica de forma segura y sostenida (hasta 3 años de seguimiento). Sin embargo, cuando se realizó un estudio aleatorizado incluyendo un grupo control en el que se realizaba un procedimiento simulado (estudio SYMPPLICITY HTN-325) (20), no se observaron diferencias significativas. Se obtuvieron resultados similares en el estudio ReSET, en el que también se comparó la denervación renal vs procedimiento simulado (21).

Tras el análisis detallado de los resultados del SYMPPLICITY HTN-3

se diseñaron dos estudios, con un dispositivo mejorado para realizar la intervención:

Estudio SPYRAL HTN-OFF MED (22): se incluyeron pacientes con **HTA leve-moderada**. Los pacientes no recibieron tratamiento previo o llevaban entre 3 y 4 semanas sin tratamiento farmacológico. Se consiguió una mayor reducción en la TA sistólica (medida con Holter 24 h y en la consulta) en el seguimiento a 3 meses.

Estudio SPYRAL HTN-ON MED (23): la población incluida en el estudio **no fueron pacientes con HTA resistente** o sin tratamiento farmacológico, sino pacientes hipertensos no graves con tratamiento farmacológico. De igual modo que en el estudio SPYRAL HTN-OFF MED, la denervación renal redujo la PA sistólica ambulatoria de 24 horas y la PA sistólica en la consulta a los 6 meses de seguimiento en comparación con el grupo control.

Un estudio con un dispositivo completamente diferente, basado en ultrasonido en lugar de radiofrecuencia, el RADIANCE-HTN SOLO (24), ha confirmado los resultados del SPYRAL HTN-OFF MED en **pacientes con HTA moderada sin tratamiento**, con resultados similares en el control de las cifras de PA en el seguimiento, lo que parece reforzar el concepto de la denervación renal para tratar la HTA.

El estudio DENER-HTN mostró la superioridad de la denervación renal combinada con farmacoterapia óptima frente a farmacoterapia sola a los 6 meses de seguimiento. (25).

El estudio PRAGUE-15 observó efectos similares con la denervación renal o tratamiento farmacológico óptimo (fundamentalmente con la adición de espinolactona) en cuanto a la reducción de la PA (26); sin embargo, el tratamiento farmacológico óptimo se asoció con más efectos secundarios y altas tasas de interrupción del tratamiento.

El estudio OSLO RDN es el único estudio con un seguimiento a largo plazo (7 años), en este estudio la intervención fue denervación renal con radiofrecuencia y tratamiento antihipertensivo optimizado (tras 12 meses) frente a tratamiento hipertensivo optimizado. Se observó que, a los 3 y 7 años de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en la PA ambulatoria entre ambos grupos. Este estudio concluye que la denervación renal parece ser un procedimiento seguro en pacientes con hipertensión aparente resistente al tratamiento, pero no parece producir resultados superiores en comparación con el ajuste de la medicación después de 7 años. Una gran limitación de este estudio es su escaso tamaño muestral (19 pacientes) (27).

La mayoría de los estudios sólo ofrecen resultados a corto plazo. A medio/largo plazo no se dispone de evidencia sobre si el efecto de la denervación renal es superior al tratamiento antihipertensivo optimizado.

Hasta la fecha, no existe ningún ensayo de resultados prospectivo, multicéntrico, ciego, aleatorizado y prospectivo para denervación renal que ten-

ga un seguimiento a largo plazo y un tamaño muestral adecuado. Desafortunadamente, esto también se aplica a todas las estrategias de tratamiento farmacológico de la hipertensión resistente.

En la guía europea HTA 2023 (6) se hace una actualización sobre el uso y la posición de la denervación renal para el tratamiento antihipertensivo, considerando, la denervación renal endovascular con energía de radiofrecuencia o alta energía de ultrasonido enfocado, una opción de tratamiento, que es aditiva o alternativa al aumento de la medicación en pacientes con hipertensión resistente no controlada confirmada por MAPA después de excluir causas secundarias de hipertensión.

La denervación renal podría proponerse como una opción de tratamiento o como terapia complementaria para pacientes con hipertensión resistente con eGFR >40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en quienes no se puede lograr el control de la PA a pesar de tratamiento antihipertensivo optimizado o no se pueden evitar efectos secundarios graves con medicamentos antihipertensivos. (6).

Estas recomendaciones se clasifican en el nivel II (no existió un consenso general en el grupo de trabajo y/o que la evidencia no era concluyente) y con un nivel de evidencia B (recomendaciones basadas en ensayos con riesgo de sesgo alto y/o que las estimaciones del efecto fueron imprecisas) (6).

### 3.2. Posibles nuevas alternativas de tratamiento con dispositivos:

#### 3.2.1. Estimulación de barorreceptores carotídeos:

Externa (mediante un generador de pulso implantable) (28,29) o interna (mediante un dispositivo implantable diseñado para aumentar el *strain* del bulbo carotídeo) (30,31). Estimuladores externos: Rheos CVRx, BAROSTIM NEO. Stent amplificador de barorreflejos: MobiusHD.

El dispositivo de estimulación eléctrica bilateral de primera generación (Rheos, CVRx) se probó en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado de forma simulada, que incluyó a 265 pacientes con hipertensión resistente. A los 6 meses, la caída de la PA en el consultorio fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo simulado. Sin embargo, el estudio no logró cumplir dos de los cinco criterios de valoración coprimarios y no se estableció la seguridad. Por lo tanto, no recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos para su uso en pacientes con hipertensión resistente.

Barostim Neo, es un dispositivo de segunda generación, de estimulación unilateral, actualmente no hay ECA con este dispositivo para el tratamiento de hipertensión arterial resistente.

La terapia de amplificación del barorreflejo endovascular se logra mediante la implantación de un stent exclusivo, cuyo objetivo es aumentar pasivamente la extensión de la pared mediante el aumento del radio efectivo del vaso y al mismo tiempo preservar la pulsatilidad. En un pequeño estudio CALM-FIM, pequeño, no controlado, abierto y realizado por primera vez en humanos, a 30 pacientes se les implantó el sistema MobiusHD. A los 6 meses, hubo reducciones significativas en la PA tanto en consulta como ambulatoria en comparación con el valor inicial, que parecieron mantenerse durante 36 meses. Se están llevando a cabo varios ECA que investigan este enfoque (6).

### 3.2.2. Creación de una fístula arteriovenosa:

En el estudio ROX CONTROL HTN, se aleatorizó a pacientes con HTA resistente a tratamiento estándar vs implante de un dispositivo coupler (acoplador) arteriovenoso combinado con tratamiento estándar (32). La PA se redujo de forma significativa en el grupo de intervención. Como complicaciones, en un tercio de los pacientes se produjo estenosis de la vena que precisó tratamiento. Aunque no se reportaron casos de insuficiencia cardíaca, debido al riesgo potencial de insuficiencia cardíaca tras el tratamiento con el acoplador, se ha detenido el desarrollo de este dispositivo.

### 3.2.3. Estimulación del nervio vago:

Ha sido estudiada en otros contextos clínicos, como la epilepsia o la insuficiencia cardíaca. En estudios con animales, se ha conseguido una reducción de hasta el 40% en cifras de PA, sin observar bradicardia como efecto adverso (33). Este efecto hipotensor está mediado por la estimulación selectiva de fibras que inervan los barorreceptores del arco aórtico (nervio vago izquierdo). No existen de momento estudios en humanos.

### 3.2.4. Estimulación cerebral profunda:

Se ha observado que la estimulación de la sustancia gris periacueductal, que se utiliza como herramienta terapéutica en el dolor neuropático, tiene también efecto a nivel de la PA, reduciendo sus cifras (34). Se han descrito otras localizaciones potenciales a nivel del sistema nervioso central que podrían ser útiles en el tratamiento de la HTA resistente (35). Sin embargo, no existen por el momento estudios específicos que hayan analizado estas terapias en pacientes hipertensos.

## 2.6. Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Los pacientes hipertensos que precisen un marcapasos se podrían beneficiar de una TMC que posibilitaría un mejor control de la TA sin mayores riesgos o intervenciones más allá del implante del marcapasos (1,36), esto podría dar como resultado una reducción de morbimortalidad cardiovascular y por otro lado evitaría tratamientos no efectivos y efectos secundarios derivados de los mismos.

### Perfil de los pacientes que precisan marcapasos (MP):

Durante 2021 se implantaron en España, según el Registro español de Marcapasos, 38.893 marcapasos convencionales (37). Teniendo en cuenta una población a 1 de julio de 2021 de 47.326.687 habitantes, la tasa es de 822 unidades/millón (U/M), algo menor que la cifra comunicada por Eucomed de 849 U/M (37). La estimulación secuencial bicameral DDD/R continúa siendo la forma de estimulación más utilizada en 2021 (el 53,5% del total de procedimientos).

En España, predominan los varones entre los portadores de marcapasos (el 59,7 frente al 40,3%), tanto en primoimplantes (el 60,9 frente al 39,1%) como en recambios (el 56,3 frente al 43,7%). La media de edad es 78,9 años con más del 50% de los dispositivos implantados en mayores de 80 años (38).

Como estimación, de acuerdo con datos obtenidos en el registro español de implante de marcapasos (con un total de 7940 pacientes analizados), la edad media de los pacientes que reciben MP es de 78,3 años con una prevalencia de HTA alta, muy cercana al 50% (37). Esto se debe fundamentalmente a la elevada tasa de población portadora de marcapasos, que alcanza los 822 marcapasos por millón de habitantes y la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes. Tanto la HTA como la necesidad de estimulación por marcapasos se asocian de forma directa con el envejecimiento de la población.

De acuerdo con este estudio, la HTA junto con la insuficiencia renal crónica y la insuficiencia tricuspídea se asocian de manera independiente con una menor supervivencia a 10 años de seguimiento.

En conclusión, parece que los pacientes hipertensos que precisan un marcapasos se podrían beneficiar de una terapia de neuromodulación cardíaca que permitiría un mejor control de la TA, limitando así la utilización de fármacos antihipertensivos, y todo ello sin mayores riesgos o intervenciones más allá del implante del marcapasos.



## 2.7. Regulación, financiación y otras autorizaciones

Esta tecnología tiene marcado CE desde 2019, no está aprobada para uso comercial en EE.UU.

Se trata de una tecnología emergente no incluida en la Cartera de Servicios comunes del SNS de España.

A nivel europeo, la tecnología se limita a casos seleccionados dentro del contexto de ensayos clínicos y en pacientes con indicación de implante o reemplazo de marcapasos.

# 3. Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

## 3.1. Incidencia/Prevalencia

La hipertensión es el trastorno cardiovascular más prevalente en el mundo. Basándonos en la TA medida en consulta (HTA definida como  $TA \geq 140/90$ ), según la OMS, la prevalencia a nivel mundial de HTA en adultos de entre 30 y 79 años con hipertensión ha aumentado de 650 millones a 1280 millones en los últimos treinta años (período 1999-2019), dos tercios de los cuales viven en países de ingresos bajos y medios (8).

En 2019, se informó que la prevalencia promedio global de hipertensión estandarizada por edad en adultos de 30 a 79 años fue del 34% en hombres y del 32% en mujeres. En los países europeos, la prevalencia es similar, con diferencias entre países y valores inferiores al promedio en los países de Europa occidental y superiores al promedio en los países de Europa del este. (8).

En edades más jóvenes (<50 años), la hipertensión es más prevalente en hombres, mientras que un aumento más pronunciado de la PAS en mujeres a partir de la tercera década de vida (y más después de la menopausia) hace que la prevalencia de hipertensión sea mayor en mujeres de mayor edad (>65 años). La PAS aumenta progresivamente con la edad, mientras que la PAD aumenta sólo hasta la edad de 50 a 60 años, seguida de un breve período de estancamiento y una leve disminución posterior. Esto da como resultado un aumento de la presión del pulso (diferencia entre PAS y PAD) con la edad (6).

En España, la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en población adulta oscila entre el 33 y el 43%, y aumenta con la edad de tal forma que en mayores de 65 años supera el 60% (39).

Un estudio transversal realizado en población adulta en España en 2016 estimó una prevalencia de 42,6 %, mayor en hombres (49,9 %) que en mujeres (37,1 %) y en personas con prediabetes (67,9 %) o con diabetes (79,4 %). Esta prevalencia aumenta con la edad, especialmente a partir de los 60 y 75 años con una prevalencia del 75,4% y 88,7% respectivamente (40,41).

Una estimación razonable de la prevalencia de la hipertensión refractaria es que podría afectar aproximadamente al 5% de la población hiper-

tensa general (6) y constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular asociados a mortalidad prematura (6) (7).

Son pocos los estudios que comunican cifras de incidencia específica para diferentes estratos de edad y sexo. 4Respecto a la incidencia de HTA en la población española se estima alrededor de una incidencia bruta en mujeres y varones, respectivamente, 8,2 ( IC del 95%, 6,7-10,1) y 21,8 (IC del 95%, 18,6-25,4) por 1.000 personas-año.

### 3.2. Carga de la enfermedad

La HTA se asocia con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se estima que HTA es la principal causa de muerte a nivel mundial, con cifras que superan los 10,8 millones de fallecidos al año (19,2% de todas las causas en 2019), así como el segundo factor de riesgo cardiovascular (después del tabaco) responsable de pérdida de salud con el mayor número de muertes prematuras y años vividos con discapacidad (pérdida de más de 200 millones de años de vida ajustados por discapacidad). Siendo la mayoría de fallecimientos debidos a cardiopatía isquémica (4,9 millones), ictus hemorrágico (2,0 millones) e ictus isquémico (1,5 millones) (40,5).

La hipertensión refractaria constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular asociados a mortalidad prematura (7). Esta mortalidad relacionada con el mal control de la TA se debe fundamentalmente a cardiopatía isquémica, ictus hemorrágico e ictus isquémico. La HTA se asocia también con la aparición de enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal y fibrilación auricular (8,9). Evidencia reciente sostiene que la HTA se relaciona también con un aumento de riesgo de deterioro cognitivo y demencia (10,11).

# 4. Requerimientos para usar la tecnología

## 4.1. Requerimientos de infraestructura y formación

En cuanto a infraestructura, se necesitaría la misma que para implantar un MP bicameral.

Dependiendo del centro, los marcapasos son colocados por cardiólogos, intensivistas y cirujanos cardíacos.

Durante el proceso de implantación, los recursos humanos mínimos necesarios son un facultativo médico especializado, personal de enfermería debidamente formado y una auxiliar de clínica. Todas las actividades de programación del marcapasos deben ser realizadas o supervisadas por un médico.

Para la implantación es necesario un quirófano o, en su defecto, una sala de hemodinámica en la que se garanticen las medidas de asepsia necesaria. Esta sala tendrá espacio suficiente para que, en caso necesario, se puedan hacer maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzadas, pericardiocentesis y colocación de drenajes torácicos. Anexo a la sala debe haber un almacén donde guardar los materiales. La sala dispondrá además de la infraestructura necesaria para administrar oxígeno, sistema de vacío para aspiraciones, gases anestésicos, aislamiento eléctrico y radiológico, así como dosímetros.

Esta sala deberá estar dotada al menos de un sistema de fluoroscopia con intensificador de imagen y tubo rotatorio que proporcione, por lo menos, un campo visual de unos 18 cm, de ser posible con impresora de imagen y grabación de vídeo. Además de la proyección anteroposterior, debe ser capaz de realizar proyección lateral u oblicua mediante sistema de arco, factor muy importante cuando se quiere comprobar la ubicación de una sonda en aurícula o seno coronario.

Otros medios a disposición del equipo son el material quirúrgico adecuado, el material de acceso venoso, la monitorización electrocardiográfica, los sistemas de medida de umbrales y análisis de señales endocárdicas, polígrafo con capacidad de registro de señales endocavitarias, programador del marcapasos que se implante, desfibrilador/cardioversor, marcapasos externo, y demás (42).

Tanto en la valoración previa como en el seguimiento sería necesaria la

toma de PA en consulta, MAPA de 24 h, un ecocardiograma y una analítica básica con BTproBNP. En el seguimiento además se necesita el programador en la consulta.

En cuanto a formación, sería necesario formación básica para el implante, sobre todo en lo referente a la programación inicial del dispositivo (puesto que la técnica de implante es la misma que la de un MP bicameral) y a los ajustes de dicha programación que se deban hacer en el seguimiento con el programador.

## 4.2. Coste y precio unitario

No se conoce el precio estimado para esta tecnología.

## 5. Impacto en salud

La HTA se asocia con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se estima que es la primera causa de mortalidad en el mundo tanto en hombre como en mujeres.

La aplicación de la TMC en paciente con HTA refractaria se basa en el efecto modulador que se obtendría en la precarga del ventrículo izquierdo mediante el ajuste del intervalo auriculoventricular (AV) con un marcapasos bicameral, que a su vez sería determinante en las cifras de TA (2).

Los pacientes con HTA refractaria que precisen un marcapasos se podrían beneficiar de una TMC que posibilitaría un mejor control de la TA sin mayores riesgos o intervenciones más allá de los asociados al implante del marcapasos (1,36). Para la elaboración de este informe se seleccionaron 16 referencias bibliográficas, de las cuales fueron finalmente incluidas 8 referencias tras la lectura a texto completo.

Tres de los trabajos incluidos tienen ciertas características comunes, son ensayos clínicos que incluyen a pacientes adultos (> 18 años) con hipertensión refractaria (excepto el estudio de Yang que incluyó a pacientes hipertensos sin obligar a que fuese refractaria) y una indicación para la implantación o reemplazo de un marcapasos bicameral. Sus características se describen en la tabla 2.

En los estudios de Neuzil y Kalarus (anexo 2.3) hubo pérdidas en la muestra de los pacientes seleccionados para TMC con el sistema Moderato™ por no cumplir con el criterio de inclusión de la cifra de PAS al final del período de preactivación de 4 semanas (durante este período no se activó el MP para permitir la evaluación del efecto Hawthornre para que los pacientes cuya PA se controlara fácilmente con terapia médica pudieran ser excluidos y solo se incluyeron aquellos que tenían hipertensión a pesar de la terapia médica y no pseudoresistencia). En el estudio de Kalarus se excluyeron por este motivo al 31% de los pacientes y en el de Neuzil al 20%

La calidad fue evaluada utilizando los criterios de las escalas ROB-2 y JBI (43,44). El resultado de la evaluación se muestra en los anexos 3.2.1 y 3.2.2. Sus principales déficits están relacionados con un número pequeño de pacientes en todos los estudios, de los 3 estudios incluidos para eficacia/efectividad, sólo uno de los estudios tuvo grupo control con el que se pudiese contrastar los posibles efectos de otras intervenciones y por tanto la ausencia de este grupo en los otros 2 estudios incluidos, impide conocer la eficacia o efectividad de la intervención evaluada, de manera que los resultados sólo pueden describir las frecuencias de los desenlaces sin que se hayan podido contrastar con los posibles efectos de otras intervenciones.

Respecto a los 5 estudios incluidos para seguridad de la técnica, todos son estudios observacionales sin grupo comparador sobre eventos adversos en pacientes con implante de marcapasos; ninguno de ellos tiene como objetivo la seguridad del implante de un marcapasos en pacientes con HTA refractaria.

La evidencia actual sobre la efectividad de la terapia de modulación cardíaca para el tratamiento de la HTA refractaria debe considerarse preliminar, puesto que, los estudios realizados hasta el momento han sido realizados con un número reducido de pacientes y sólo arrojan datos a corto plazo sobre efectividad de esta tecnología en reducción de cifras de PAS ambulatoria tanto en registro de 24 horas como en las cifras de PAS en consulta.

No existe evidencia suficiente en el momento actual sobre eficacia/efectividad en términos de reducción de morbimortalidad.

La combinación de esta tecnología con otros tratamientos y tecnologías ya existentes podría proporcionar un mejor control en las cifras de pacientes con HTA refractaria y como consecuencia disminución en la morbilidad y mortalidad asociadas.

En consecuencia, esta tecnología podría ser útil para reemplazar uno o más medicamentos antihipertensivos, lo que contribuiría a un ahorro de costes y una mejora en la calidad de vida, especialmente en la población más anciana, donde la polifarmacia es una preocupación importante (45).

## 5.1. Eficacia/Efectividad

La efectividad de la intervención ha sido descrita con variables relacionadas con cambios en cifras de PAS, en 2 de los estudios cambios en la PAS ambulatoria de 24 horas y en PA en consultorio (Neuzil y Kalarus).

Todos los pacientes incluidos en los estudios tenían indicación de implante o reemplazo de un marcapasos bicameral.

Los 3 estudios incluidos, son estudios piloto o exploratorios con un número muy pequeño de pacientes, sólo el estudio de Kalarus tenía grupo control.

**En el estudio de Neuzil (2017)**, se evaluaron cambios en la PAS evaluados mediante monitorización ambulatoria de 24 y cifras de PA en el consultorio al inicio (antes de la activación de la terapia PHC) y a los 3 meses.

27 pacientes cumplieron criterios de inclusión para terapia PHC.

Durante el período preinclusión, PAS en el consultorio y PAS ambulatoria de 24 horas disminuyó en  $8 \pm 13$  y  $5 \pm 12$  mm Hg ( $P < 0.002$ ), respectivamente.

La **PAS ambulatoria de 24 horas** se redujo de una media de  $136,7 \pm 9,2$

mmHg en el momento inicial a  $119,8 \pm 9,1$  mmHg el día siguiente a la activación del tratamiento [reducción de  $16,9 \pm 10,6$  mm Hg ( $P < 0,001$ )]. La media de la PAS ambulatoria de 24 horas se mantuvo reducida a  $122,5 \pm 11,3$  mmHg 3 meses después de la activación de la terapia, reducción de  $14,2 \pm 9,8$  mmHg ( $p < 0,001$ ), comparada con la basal. No hubo diferencias significativas entre la presión sistólica media inmediatamente después de la activación y +3 meses después de la activación ( $120 \pm 9$  frente a  $123 \pm 11$ ,  $P = 0,19$ ).

En los pacientes que fueron seguidos según el protocolo modificado con 2 mediciones realizadas antes de la activación de la terapia PHC y 3 realizadas después de la activación de la terapia PHC, el promedio de la PAS de 24 horas se redujo en  $5,3 \pm 11,7$  mmHg de la primera a la segunda medición ( $P = 0,09$ ). Hubo un descenso adicional e inmediato de  $11,6 \pm 10,1$  mmHg ( $P < 0,001$  frente a la media de 2 semanas) detectada en la PAS de 24 horas registrada el día de la activación de la terapia de PHC. Esta reducción se mantuvo relativamente constante durante la fase de terapia de hipertensión del estudio, de modo que para el seguimiento de +3 meses, el promedio de PAS de 24 horas había disminuido en  $10,1 \pm 13,0$  mmHg a  $122,5 \pm 11,3$  mmHg ( $P = 0,007$  frente a la medición de 2 semanas, y  $P < 0,001$  frente a la línea de base).

Once pacientes fueron seguidos de acuerdo con el protocolo original, con lecturas de PAS al inicio, inmediatamente después de la implantación y a los 3 meses, los datos en puntos de tiempo comunes no fueron diferentes de los del resto del subgrupo.

Además de la PAS, también se registró la presión arterial diastólica (PAD) y PA media. **La PAD ambulatoria de 24h** fue de  $70,2 \pm 7,6$  mmHg al inicio del estudio y no cambió durante el transcurso del estudio, teniendo un valor de  $69,8 \pm 7,1$  mm Hg en el punto final del estudio a los 3 meses. La PA media ambulatoria de 24 horas disminuyó de  $92,3 \pm 6,4$  mmHg al inicio del estudio a  $87,7 \pm 5,3$  mmHg inmediatamente después de la activación de la TMC ( $P = 0,001$ ) y siguió disminuyendo a  $87,3 \pm 7,5$  mm Hg en el punto temporal de +3 meses ( $P < 0,001$  frente al valor inicial).

**Las reducciones de la PA ambulatoria media** diurna de 24 horas ( $14 \pm 11$  mmHg) fueron similares a las reducciones de la PA de 24 horas media nocturna ( $13 \pm 12$  mmHg).

Respecto a los **valores de PAS en consultorio**, durante la fase de preinclusión (promedio de la semana 2 y 4 en relación con el promedio de la evaluación y el momento inicial de la activación de la terapia) se redujo significativamente en un promedio de  $7,8 \pm 13,5$  mm Hg, de  $162,2 \pm 10,2$  a  $157,4 \pm 11,3$  mm Hg ( $p = 0,006$ ). La PAS en consultorio cayó más y se mantuvo más baja durante la fase de terapia de la HTA, disminuyendo en  $16,1 \pm 15,1$  mm Hg adicionales a  $141,4 \pm 14,2$  mm Hg ( $p < 0,001$ ) en la visita de seguimiento a los 3 meses. No hubo cambios significativos en la PAD, con un valor medio



de  $81,3 \pm 9,7$  mm Hg en la preactivación y  $79,8 \pm 8,7$  mm Hg a los 3 meses ( $p=0,325$ ).

La PA media en el consultorio disminuyó de  $106,9 \pm 9,2$  mm Hg antes de la activación de la terapia PHC a  $100,3 \pm 9,3$  mm Hg en la visita de seguimiento a los 3 meses.

Estos efectos sobre la PAS en consultorio se mantuvieron en pacientes que fueron seguidos hasta 2 años. Las reducciones en la PAS fueron  $13,5$  mm Hg a los 18 meses y  $20$  mm Hg a los 24 meses.

En cuanto a los cambios individuales en la PAS ambulatoria de 24 horas para los 27 pacientes desde el inicio de la terapia hasta los 3 meses, disminuyó en 25 pacientes y aumentó en 2 pacientes. Un 85% de los pacientes (22) tuvo una reducción  $> 5$  mm de Hg en su PAS ambulatoria de 24 horas. En el subgrupo de 16 pacientes en los que se añadió la medición de PAS ambulatoria de 24 h preactivación, los resultados fueron similares, disminuyendo las cifras en 14 de ellos (87,5%) y aumento en 2 pacientes. En un 69% de pacientes (11) la PAS ambulatoria de 24 h disminuyó  $> 5$  mm de Hg.

**En el estudio de Yang (2018)**, se evaluaron cambios en la PA aproximadamente 5 minutos después de iniciar la estimulación con retardo AV (2,20,40 y 80ms).

Se colocaron 2 electrodos bipolares con catéter (un cable en la aurícula derecha y un segundo cable en el ápice del ventrículo derecho). Los cables se conectaron a un sistema de estimulación modificado. En primer lugar, el corazón fue estimulado en modo DDD. Después el sistema se programó para suministrar señales de estimulación en dos fases. En la fase 1, se realizó la estimulación AV utilizando retrasos AV cortos (SAVD) de 80,40,20 y 2 ms, durante períodos de aproximadamente 1 minuto, seguido de un período de varios minutos de estimulación con un retardo AV más largo para caracterizar la cinética de respuestas de la PA al inicio y la retirada de la estimulación SAVD. En la fase 2 del estudio se modificó la estimulación para incluir una secuencia repetida de 8-25 latidos de estimulación SAVD con retardo AV de 2-80ms, seguida de la introducción de 1-4 latidos con retrasos AV más largos, entre 60 y 300 ms. Cada prueba fue precedida y seguida por un período de referencia consistente en la estimulación auricular a una frecuencia un 10% mayor que la frecuencia cardiaca intrínseca.

La duración total de las pruebas después de la instrumentación fue de aproximadamente 45 minutos.

La PAS inicial promedio y la presión arterial diastólica (PAD) fueron  $151,2 \pm 17,6$  y  $92,2 \pm 12,7$  mmHg, respectivamente.

Se incluyeron 18 pacientes, inicialmente la PAS media era de 150 mm HG, al iniciarse la **estimulación AV corta** (utilizando un retardo de 2 ms), la PAS descendió inmediatamente a 115 mmHg y comenzó a aumentar según una curva de crecimiento exponencial, alcanzando 140 mmHg. Cuando se

retiró la estimulación, se produjo un aumento inmediato de la PAS de 20 mmHg, superando el valor basal, seguido de un descenso al valor basal (probablemente el mecanismo subyacente a estos cambios transitorios de la PA es la activación mediada por barorreceptores del sistema nervioso simpático). En general, los cambios en la PAD tuvieron un curso similar a la PAS, pero de menor magnitud.

La PAS se redujo, de forma sostenida, más de 11 mm Hg en todos los pacientes, resultando en una reducción promedio de reducción de  $19,7 \pm 7,4$  mm Hg ( $p < 0,001$ ). La PAD se redujo significativamente en un promedio de  $4,3 \pm 3,7$  mmHg ( $p < 0,001$ ).

En cuanto al **efecto del retardo AV** en los cambios de la TA con retrasos de 2, 20, 40 y 80 ms, la disminución de la presión sistólica fue estadísticamente significativa en cada uno de los retrasos AV, desde 20 mmHg con el retraso de 2 ms a 7 mmHg con 80 ms. Por el contrario, la presión diastólica (PAD) disminuyó de forma estadísticamente significativa 5 mmHg con un retraso AV de 2 ms, pero no fue estadísticamente significativo con retrasos AV mayores de 20 ms.

**En cuanto al comportamiento temporal de los cambios en la PA**, (cambios en la PAS a lo largo del tiempo cuando se inició y retiró la estimulación SAVD de 2 ms), se ha ajustado por una función exponencial ( $\Delta P$ ), se observó el mismo comportamiento de la PAS en todos los pacientes al inicio y cese de la estimulación SAVD. En promedio, el inicio de la estimulación SAVD a los 2 ms se asoció con una respuesta a la estimulación con  $\Delta P = 24 \pm 9,2$  mm Hg y una constante de tiempo =  $13,6 \pm 9,6$  segundos ( on) y el cese de la estimulación se asoció con  $\Delta P = -28,7 \pm 14,7$  mm Hg y una constante de tiempo de  $4,4 \pm 1,8$  segundos ( off). La diferencia entre on y off fue fisiológica y estadísticamente significativa ( $p = 0,003$ ).

En 14 de los pacientes, probaron la hipótesis de que la activación del barorreflejo se puede modular mediante el uso de secuencias de estimulación que incluían la introducción intermitente de latidos con retrasos AV más prolongados. A estas secuencias de marcapasos las denominaron control programable de la hipertensión (PHC).

En estos pacientes siempre fue posible identificar una combinación de parámetros que dio como resultado la abolición de los cambios transitorios cuando se interrumpió la estimulación del PHC. Los mejores resultados se obtuvieron cuando el SAVD fue  $\sim 2$  ms y el retraso AV más largo fue  $\sim 150$  ms.

**En el estudio de Kalarus (2021)**, el desenlace primario de valoración de eficacia fue la comparación entre grupos del **cambio en la PAS ambulatoria de 24 horas** desde antes de la aleatorización (PAS ambulatoria media en la visita de 3 semanas durante la fase de preinclusión) hasta 6 meses después de la aleatorización.

En el momento de la inscripción inicial, la PA media en el consul-

torio fue  $162,6 \pm 14,5/82,0 \pm 10,4$  mm Hg y la PA ambulatoria diurna media  $142,0 \pm 10,3/76,0 \pm 8,1$  mm Hg. Según las lecturas tanto ambulatorias como en el consultorio, el 84 % de los pacientes tenían PAS aislada con PA diastólica (PAD)  $< 90$  mm Hg.

Los 47 pacientes que cumplieron los criterios para continuar en el estudio se sometieron a activación de TMC y optimización de parámetros; tuvieron una reducción aguda de PA media en consultorio de  $15,1 \pm 9,7$  mm Hg. Posteriormente fueron aleatorizados para que se les desactivara la TMC o para continuar con TMC activa.

La PAS disminuyó de manera similar en los pacientes del grupo control y del grupo de intervención durante la fase inicial del estudio (cuando los dispositivos estaban programados en modo de sólo estimulación sin TMC).

**A las 24 horas de la aleatorización**, la PAS ambulatoria de 24 horas disminuyó en  $15,6 \pm 10,7$  mm Hg (IC del 95 %,  $-20,1$  a  $-11,2$  mm Hg) en el grupo de tratamiento en comparación con una disminución de  $1,5 \pm 10,1$  mm de Hg (IC del 95 %,  $-6,3$  a  $3,2$  mm Hg) en el grupo de control, produciendo una reducción neta de PAS de  $14,1 \pm 10,4$  mm Hg (IC 95%,  $-20,4$  a  $-7,8$  mmHg) ( $P < 0,001$ ).

**A los 6 meses de la aleatorización**, las mediciones de la PA estuvieron disponibles en todos los pacientes del grupo de intervención y en 19 de los 21 pacientes del grupo control (1 paciente falleció antes de los 6 meses de seguimiento y las mediciones fueron técnicamente infructuosas en otro paciente a pesar de 2 intentos). La PAS ambulatoria fue  $11,1 \pm 10,5$  mm Hg (IC del 95 %,  $-15,2$  a  $-8,1$  mm Hg) más baja que antes de la aleatorización en el grupo de tratamiento en comparación con  $3,1 \pm 9,5$  mm Hg ( $-7,4$  a  $1,2$  mm Hg) menos en el grupo control, lo que produce un efecto neto del tratamiento de  $8,1 \pm 10,1$  mm Hg ( $-14,2$  a  $-1,9$  mm Hg) ( $P = 0,012$ ).

La sustitución de los valores perdidos en el grupo control por el peor resultado de éste grupo no alteró las conclusiones primarias de eficacia.

Los resultados del análisis ANCOVA, que tuvo en cuenta los valores iniciales de la PAS ambulatoria, dieron como resultado un efecto del tratamiento entre grupos de  $-7,7 \pm 9,8$  mm Hg (IC 95%,  $-13,7$  a  $-1,7$  mm Hg) ( $p = 0,013$ ).

El 85% de los pacientes tuvo una disminución en PAS ambulatoria en el grupo de tratamiento comparado con el 63 % en el grupo de control ( $P = 0,03$ ); el 54% de los pacientes en el grupo de tratamiento tuvo una disminución  $> 10$  mm Hg frente al 37 % de los pacientes de control ( $P = 0,03$ ).

**Las diferencias entre grupos en PAS en consultorio** fueron paralelas a las obtenidas con PAS ambulatoria, con reducciones netas a favor del grupo de intervención al 1 mes  $5,1 \pm 14,2$  mm Hg (IC 95%,  $-13,5$  a  $3,3$  mm Hg), a los 3 meses  $14,6 \pm 15,9$  mm Hg (IC 95%,  $-24,0$  a  $-5,2$  mm Hg) y a los 6 meses  $12,3 \pm 16,9$  mm Hg (IC 95%,  $-22,4$  a  $-2,2$  mm Hg).

Las cifras de PAD ambulatoria y de consultorio no difirieron entre los grupos de control y tratamiento. Además, la PAD no cambió en ninguno de los grupos durante el período de seguimiento de 6 meses.

Respecto al tratamiento farmacológico durante los 6 meses del estudio, hubo pocos cambios en el grupo de tratamiento y estuvieron equilibrados entre el nº de aumentos y disminuciones de dosis dentro de cada clase de fármaco. Por el contrario, en el grupo control hubo el doble de aumento de dosis que, de disminuciones, esto podría sugerir que el cambio observado en PAD ambulatoria puede haber subestimado el verdadero efecto de la intervención. De hecho, hubo 14 pacientes de control y 23 de tratamiento que no tuvieron cambios en la medicación prescrita; en estos pacientes, la diferencia entre grupos en PAD a los 6 meses fue de  $11,2 \pm 10,0$  mm Hg (IC del 95 %,  $-18,3$  a  $-4,2$  mm Hg) ( $P=0,003$ ).

**En cuanto a los parámetros ecocardiográficos**, no hubo diferencias en los cambios en los volúmenes telediastólicos del VI ( $+9,2 \pm 16,2$  ml en los controles vs  $-2,3 \pm 26,1$  ml en el tratamiento,  $P = 0,16$ ), en la FEVI ( $-1,3 \% \pm 5,4 \%$  en los controles vs  $-5,4 \% \pm 7,5\%$  en tratamiento,  $P = 0,09$ ), en la dimensión de la aurícula izquierda ( $+1,5 \pm 3,3$  mm en controles versus  $2,7 \pm 3,3$  mm en tratamiento,  $P = 0,22$ ), o en la dimensión auricular derecha ( $0,5 \pm 6,1$  mm en controles versus  $3,4 \pm 5,6$  mm en tratamiento,  $P = 0,13$ ). El tamaño y la función del ventrículo derecho se calificaron cualitativamente; no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos entre el inicio y los 6 meses.

**Se realizaron evaluaciones adicionales de otros parámetros** tanto de efectividad como de seguridad que incluyeron PAD, evaluación de la frecuencia cardiaca mediante Holter, evaluación de la FC a partir de registros de PA ambulatoria, cambios en la ectopia ventricular y supraventricular a partir de registro Holter y análisis de sangre para evaluar la función renal, todas ellas sin cambios estadísticamente significativos.

**Tabla 3. Descripción de desenlaces relacionados con la efectividad de la intervención**

Autor y año	Nº pacientes	Intervención	Comparador	PAS ambulatoria	PAS consultorio	PAD ambulatoria	PAD consultorio
Neuzil, 2017	N=27	Implante de Sistema Moderato™ (con terapia programable de HTA activada)	Sin comparador	<b>Cambios de PAS ambulatoria 24 h</b> a los 3 meses de inicio de activación de la terapia: <b>Disminución de <math>10 \pm 13</math> mm Hg (<math>p &lt; 0.01</math>)</b> <b>Cambios en la PA ambulatoria media diaria de 24 h</b> a los 3 meses de activación: <b><math>14 \pm 11</math> mmHg</b> <b>Cambios en la PA ambulatoria media nocturna de 24 h</b> a los 3 meses de activación: <b><math>13 \pm 12</math> mmHg</b>	<b>Cambios PAS en el consultorio</b> a los 3 meses de inicio de activación de la terapia: <b>Disminución de <math>16 \pm 15</math> mm Hg (<math>p &lt; 0,01</math>).</b>	<b>Cambios de PAD ambulatoria 24 h</b> a los 3 meses de inicio de activación de la terapia: <b>Disminución <math>0,3 \pm 0,5</math> mm Hg (sin cambios significativos)</b>	<b>Cambios PAD en el consultorio</b> a los 3 meses de inicio de activación de la terapia: <b>Disminución <math>1,5 \pm 1</math> mm Hg (<math>p = 0,325</math>, no significativo)</b>
Yang, 2018	N= 18	Sistema de estimulación bicameral (Bac-kBeat Medical)	Sin comparador	<b>Cambios en PAS a los 5 minutos de estimulación con retardo AV (2,20,40,80ms):</b> <b>Disminución de <math>19,7 \pm 7,4</math> mm Hg con retardo AV 2 ms (<math>p &lt; 0.0000</math>) a 7 mm Hg con retardo AV 80 ms</b>		<b>Cambios en PAD a los 5 minutos de estimulación con retardo AV (2,20,40,80ms):</b> <b>Disminución de <math>4,3 \pm 3,7</math> mm Hg con 2 ms (<math>p &gt; 0,00015</math>). No significativo con retardo AV 20,24 y 80 ms</b>	
Kalarus, 2021	N=47 GI: 26 GC:21	Implante de Sistema Moderato™ (con terapia programable de HTA activada)+ tratamiento farmacológico	Implante de Sistema Moderato™ (con terapia programable de HTA desactivada)+ tratamiento farmacológico	<b>Cambios en el promedio de PAS ambulatoria de 24 horas</b> a los 6 meses de inicio de activación de la terapia: <b>Disminución en GI: <math>11,1 \pm 10,5</math> mm Hg (IC95 %, <math>-15,2</math> a <math>-8,1</math> mm Hg)</b> <b>Disminución en GC: <math>3,1 \pm 9,5</math> mm Hg (IC95%, <math>-7,4</math> a <math>1,2</math> mm Hg).</b> <b>Efecto neto del tratamiento de <math>8,1 \pm 10,1</math> mm Hg, [ IC95% <math>-14,2</math> a <math>-1,9</math> mm Hg] (<math>p = 0,012</math>)</b>	<b>Cambios en PAS en consultorio</b> a los 6 meses de inicio de activación de la terapia: <b>Efecto neto del tratamiento de <math>12,3 \pm 16,9</math> mm Hg, [ IC95% <math>-22,4</math> a <math>-2,2</math> mm Hg] (<math>p = 0,012</math>)</b>	No difirió entre grupo control y de tratamiento. No hubo cambios significativos a los 6 meses	No difirió entre grupo control y de tratamiento. No hubo cambios significativos a los 6 meses

## 5.2. Riesgos y seguridad

Los riesgos son similares a los relacionados con otros dispositivos IPG (generador de impulsos implantable) de este tipo e incluyen:

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

**A continuación, se describen los eventos adversos registrados en cada uno de los estudios incluidos:**

**En el estudio de Neuzil (2017), la seguridad del dispositivo y de la terapia de control programable de HTA (PHC) se evaluaron determinando la **incidencia de eventos adversos graves relacionados con el implante del dispositivo (periprocedimiento) y con el tratamiento.****

Hubo 3 eventos adversos periprocedimiento que se consideraron relacionados con el procedimiento de implantación, un derrame pleural, un hematoma en bolsa y un neumotórax.

Un paciente falleció durante la fase inicial, antes de la activación de la terapia PHC debido a un paro respiratorio, no se consideró relacionado con el dispositivo o la terapia (los datos de este paciente fueron incluidos en las características iniciales de los 35 pacientes, pero no se incluyeron en ninguno de los subgrupos).

Hubo 11 eventos adversos graves en 5 pacientes durante la fase de terapia PHC.

Los eventos no relacionados con la terapia PHC fueron fasciculación diafragmática, disnea, infección del tracto urinario, derrame pericárdico debido a la perforación del cable, discinesia apical (miocardiopatía transitoria de Takotsubo), aleteo auricular y estenosis de la arteria coronaria con dolor torácico.

Los eventos relacionados posiblemente con la terapia PHC incluyeron asma cardíaca, FA prolongada que requirió cardioversión eléctrica e IAM extrahospitalario con síntomas posteriores de IC.

Las **evaluaciones de seguridad adicionales** incluyeron ectopia auri-

cular y ventricular (evaluado por Holter), cambios en el tamaño y función del VI y la AI (evaluados por ecocardiografía) y cambios en la función renal.

Respecto a la evaluación ecocardiográfica, en comparación con los valores preactivación, el **volumen telediastólico de VI** disminuyó en  $13,3 \pm 24,8$  ml a los 3 meses ( $109,9 \pm 36,8$  ml versus  $98,3 \pm 22,0$  ml,  $p=0,02$ ) y no hubo cambios significativos en el **volumen telesistólico** ( $43,2 \pm 17,1$  ml vs  $41,1 \pm 12,9$  ml), la **FEVI** ( $61,4 \pm 3,9\%$  vs  $59,7 \pm 5,5\%$ ) y el **tamaño de AI en diástole** ( $39,8 \pm 5,0$  mm vs  $41,6 \pm 5,3$  mm).

La monitorización Holter se realizó 2 semanas antes y 1 mes después de la activación de la terapia PHC. El **porcentaje de latidos ectópicos ventriculares** tuvo un valor medio de  $0,08\%$  (RIC  $0,60\%$ ) al inicio, que no cambió significativamente al mes después de la activación, teniendo un valor medio de  $0,06\%$  (RIC  $0,35\%$ ,  $W=145$ ,  $p=0,14$  mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon). El **porcentaje de latidos ectópicos supraventriculares** tuvo un valor medio de  $0,03$  (RIC  $0,65\%$ ) al inicio que tampoco cambió significativamente al mes después de la activación, teniendo un valor medio de  $0,03\%$  (RIC  $0,19\%$ ,  $p=0,11$ ). Tampoco hubo cambios significativos en la incidencia de FA desde 2 semanas antes de la activación de PHC ( $5,9\%$ ) hasta 1 mes después de la activación ( $0\%$ ) ( $p=0,5$ ).

La función renal se mantuvo estable durante el período de tratamiento. La tasa de filtración glomerular media fue de  $72 \pm 16$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup> al inicio,  $74 \pm 18$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup> preactivación y  $71 \pm 18$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup> a los 3 meses de la activación de la terapia PHC ( $p=ns$  entre puntos de tiempo).

**En el estudio de Yang (2018)**, se definieron desenlaces de seguridad que incluyeron **número y la gravedad de los eventos adversos que ocurrieron durante o después del estudio (periprocedimiento)**. Además, se controlaron los cambios en el gasto cardíaco, la SvO<sub>2</sub> (saturación de oxígeno venoso mixto), la presión de PA y la incidencia de sensaciones o molestias. El marco temporal fue durante un período de 24 horas después de la prueba.

No se registró ningún efecto adverso grave durante el estudio. Un paciente desarrolló FA durante el procedimiento y fue sometido a cardioversión de inmediato. Este paciente fue excluido de la participación en el estudio (según protocolo) y no recibió marcapasos con retardo AV corto o PHC.

En 8 pacientes se observaron períodos cortos de latidos ventriculares prematuros durante el posicionamiento de los catéteres durante el estudio, se resolvieron reposicionándolos.

**En el estudio de Kalarus (2021)**, el criterio principal de valoración de seguridad fue una evaluación de la **tasa compuesta de eventos adversos cardíacos importantes**, incluida la insuficiencia cardíaca, arritmias clínicamente significativas (p. ej., carga de fibrilación auricular persistente o aumentada, arrit-

mias ventriculares graves), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal , y/u otros eventos de seguridad relacionados que dan como resultado la muerte, en los grupos de tratamiento frente a los de control.

Sólo hubo 3 eventos de seguridad de los preespecificados en el protocolo como eventos de seguridad primarios, en 2 pacientes, ambos en el grupo control. Un paciente presentó una angina inestable que condujo a una angioplastia coronaria derecha y colocación de stent y luego falleció como resultado de un adenocarcinoma diseminado recién diagnosticado. Un segundo paciente presentó una FA persistente que requirió cardioversión.

Otros eventos adversos graves también ocurrieron en el grupo control (anemia, neumonía, hiponatremia, gastroenteritis, cable de estimulación del VD dislocado).

Hubo un total de 7 eventos en 4 pacientes, incluidos los 3 mencionados anteriormente.

No hubo ningún evento adverso relacionado con el dispositivo Moderato™ (o la TMC).

En las evaluaciones adicionales de **otros parámetros de seguridad** que incluyeron, cambios en la **ectopia ventricular y supraventricular a partir de registro Holter y análisis de sangre para evaluar la función renal**; no se hallaron cambios estadísticamente significativos.

Tras la búsqueda bibliográfica realizada, no se identificaron estudios sobre resultados de seguridad a largo plazo relacionados con el implante de MP en pacientes con HTA refractaria.

Si se identificaron en esta búsqueda estudios observacionales sobre efectos adversos a medio y largo plazo en pacientes con implante de marcapasos por trastornos del ritmo, hemos asimilado que estos efectos adversos podrían ser secundarios a cualquier implante de marcapasos.

En estos estudios se recoge el aumento de incidencia de miocardiopatía inducida por MP, de insuficiencia cardíaca por estimulación crónica del VD, de FA o de insuficiencia tricuspídea, así como el efecto perjudicial que podría tener sobre el riesgo aumentado de muerte y/o IC el porcentaje de estimulación del VD.



## 6. Impacto económico

Para conocer el impacto económico, se precisa conocer los efectos sobre variables clínicas de morbilidad y mortalidad, así como establecer qué grupos de pacientes se beneficiarían más. Para ello harían falta ensayos clínicos que incluyesen un número mayor de pacientes y con seguimientos a largo plazo.

En este momento todos los estudios encontrados van dirigidos a pacientes con hipertensión arterial refractaria que tienen indicación de marcapasos por otros motivos, en estos pacientes el impacto económico no sería mayor puesto que la indicación de marcapasos estaría relacionada con la patología de trastorno del ritmo que presentan. Sería necesario tener estudios dirigidos a nuestra indicación principal para conocer el impacto que tendría la indicación de marcapasos en un grupo poblacional tan numeroso.

## 7. Impacto en la organización

No debería haber ningún impacto organizativo específico, como suministro o instalaciones adicionales, más allá de la adquisición del propio sistema. Los cables actualmente utilizados para otros dispositivos de estimulación cardíaca existentes en el mercado son compatibles con Moderato™, y los profesionales que tienen la formación necesaria para implantar este tipo de dispositivos pueden sin grandes problemas de adaptación, realizar la técnica.

Debería completarse la formación de un equipo multidisciplinar que seguiría la evolución del paciente (profesionales de cardiología, medicina familiar y comunitaria y enfermería), así como la formación del propio paciente en cuanto a adquirir conocimientos necesarios en relación con ciertas precauciones relacionadas con interacción de radiaciones ionizantes y durante actividades deportivas y de tiempo libre.

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

El impacto ético, social, legal, político y cultural viene derivado del implante del MP en pacientes con alteraciones del ritmo (tanto primer implante como reemplazo), por tanto, el uso de esta tecnología no tendría un impacto adicional, más aún considerando que la HTA refractaria no tiene otro tratamiento.

Desde un punto de vista ético, si en un futuro se observase beneficio en ensayos aleatorizados bien diseñados con un mayor número de pacientes con variables de resultado en morbimortalidad, y se indicase a pacientes con HTA refractaria sin necesidad de MP, los pacientes deben conocer los posibles riesgos relacionados con el implante de un marcapasos.

Hay que notar que el dispositivo solo tiene efectividad sobre la presión arterial sistólica y prácticamente sin efecto sobre la diastólica. Por ello, los pacientes a elegir serían hipertensos refractarios con hipertensión sistólica aislada. Además, dado que la respuesta al dispositivo solo se produce en un 85% de los pacientes (frente al 65% en el grupo control) y que solo el 54% tenía una disminución de más de 10 mmHg (frente al 37% del grupo control) los pacientes a elegir para esta terapia deberán tener unas características muy concretas para esperar control de presión arterial evitando generar expectativas que puedan confundir a los pacientes.

## 9. Difusión e introducción esperada de la tecnología

En el momento actual, esta tecnología carece de autorización de la FDA y en Europa se desconoce su grado de difusión.

# 10. Propuestas de investigación e investigaciones curso

## Investigaciones en curso:

Actualmente están en curso las siguientes investigaciones registradas en Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>) promovidas por la empresa desarrolladora del dispositivo (BackBeat Medical, Inc. ahora es una subsidiaria de propiedad total de Orchestra BioMed, Inc.).

- **NCT02837445 “Sistema Moderato: una prueba aleatoria doble ciego”.** Todos los pacientes incluidos completaron el período de seguimiento para el criterio principal de valoración. Actualmente, los pacientes están siendo seguidos durante el «período de extensión» del estudio.
- **NCT03757377 “Sistema Moderato en Pacientes con Hipertensión”.** En esta versión 3.0 del protocolo CS-03 modificado, el estudio evaluará la seguridad y la eficacia en un estudio aleatorizado y doble ciego después del tratamiento activo frente a una población de pacientes de control durante un período de 3 meses para la eficacia y 12 meses para la seguridad (en comparación con 6 meses para pacientes bajo el protocolo CS-03 Ver 1.1, NCT02837445).
- **NCT04463121 “Precarga y respuestas autonómicas con terapia de neuromodulación cardíaca (CNT)”.** En un ensayo clínico, abierto de un solo brazo. En este momento el estudio está en la fase de reclutamiento. Evaluará el efecto de la posición del cable de estimulación del VD en la función cardíaca y la modulación del sistema nervioso autónomo con señales de estimulación de la terapia de neuromodulación cardíaca (CNT). El estudio se realizará de forma aguda antes de un implante de marcapasos.
- **NCT05086523 “Subestudio de «lavado» de terapia de neuromodulación cardíaca (CNT)”.** Es un subestudio del NCT02837445. Tiene como objetivo evaluar si el efecto reductor de la presión arterial de la CNT persiste y durante cuánto tiempo después de su interrupción en pacientes que han sido tratados con CNT durante un período prolongado de tiempo.
- **NCT02909868 CS-03 Subestudio de bucle de presión-volumen con posicionamiento del cable VD.** La posición del cable del VD puede tener un papel importante en la eficacia de la terapia de control programable de la hipertensión (PHC) con el marcapasos de Moderato,

lo que genera un retraso a partir del cual se identifican las señales del VD (QRS). El estudio intenta medir la presión y el volumen del VD con PHC en dos ubicaciones de cables del VD.

- En noviembre de 2021, Orchestra BioMed™ ha presentado en la TCT 2021 (simposio científico anual de la Cardiovascular Research Foundation de terapéutica cardiovascular transcatóter) datos de resultados clínicos positivos a largo plazo del estudio MODERATO II que muestran el impacto clínico significativo de BackBeat CNT™ en la hipertensión sistólica aislada y la presión del pulso: Los pacientes tratados con BackBeat CNT experimentaron una reducción media de 17,5 mmHg en la PAS medida en el consultorio 24 meses después de la activación de la terapia.
  - Los pacientes con hipertensión sistólica aislada tratados con BackBeat CNT experimentaron reducciones clínicamente y estadísticamente significativas de 7,4 mmHg en la PAS ambulatoria y de 9,4 mmHg en la presión del pulso ambulatoria a los 6 meses en comparación con los controles.
  - La HTA sistólica aislada es la forma predominante de hipertensión en pacientes mayores de 60 años y la más difícil de tratar. La presión del pulso elevada es un factor de riesgo importante e independiente de enfermedad cardíaca coronaria.
- **NCT05719454. “Viabilidad clínica de un nuevo algoritmo de configuración para las señales de estimulación de la terapia de neuromodulación cardíaca (TMC) de BackBeat Medical?”** Este es un estudio clínico no aleatorizado, de etiqueta abierta, intervencionista con asignación cruzada, piloto y de viabilidad que compara el rendimiento de las señales de estimulación TMC entregadas por el sistema Moderato® utilizando un nuevo algoritmo de configuración con el rendimiento de las señales de estimulación TMC entregadas por el sistema Moderato® en una población de pacientes similar en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (MODERATO II). Es decir, las intervenciones son: algoritmo de configuración TMC versión 1, algoritmo de configuración versión 2 y el comparador: ptimización de la TMC sin el uso del algoritmo de configuración Se realizará un seguimiento adicional de los sujetos 3, 6 y 12 meses después de la activación del TMC (5, 8 y 14 meses desde el implante) para detectar cambios en la presión arterial y cualquier evento adverso. Al final del período de seguimiento, el médico tratante decidirá si deja activada o desactivada la TMC. El estudio se ha iniciado en 06/2023 y esta previsto que finalice en 10/2023.

**Propuestas de investigación futura:**

- Ensayos clínicos aleatorizados con grupo control y que incluyan un mayor número de pacientes, con un rango de edad más amplio y dirigidos a variables de morbi y mortalidad.
- Efectividad y seguridad a largo plazo.
- Para plantear en un futuro esta terapia en pacientes con HTA refractaria sin necesidad de MP por un trastorno del ritmo, serían igualmente necesarios ensayos clínicos con muestras grandes, con un rango de edad más amplio, a largo plazo y con grupo comparador para determinar eficacia y seguridad (muy importante en este grupo de pacientes determinar el efecto del MP sobre la función ventricular-miocardopatía inducida por MP-).

# 11. Bibliografía

1. Neuzil P, Merkely B, Erglis A, Marinskis G, de Groot JR, Schmidinger H, Rodriguez Venegas M, Voskuil M, Sturmberger T, Petru J, Jongejan N, Aichinger J, Kamzola G, Aidietis A, Gellér L, Mraz T, Osztheimer I, Mika Y, Evans S, Burkhoff D, Kuck KH; BackBeat Study Investigators. Pacemaker-Mediated Programmable Hypertension Control Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 23;6(12):e006974. doi: 10.1161/JAHA.117.006974. PMID: 29275370; PMCID: PMC5779015.
2. Do D, Shivkumar K. Programmable Hypertension Control: Another Possible Indication for Implanted Pacemakers. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 23;6(12). pii: e008053. doi: 10.1161/JAHA.117.00805
3. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Denison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2018 Nov 1;72(5):e53–90.
4. Impulse Dynamics. Optimizer Smart System, Sponsor Executive Summary, Circulatory System Devices Panel [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/123080/download>
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Revista Española de Cardiología.* 2019;72(2):160.e1-.e78.] [2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75:1334–1357.
6. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens.* 2023 Jun 21. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub ahead of print. PMID: 37345492 .
7. J.R. Banegas Banegas Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas, 1990-2015. *JAMA.* 2017 Jan 10;317(2):165–82.
8. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet* 2021. Sep 11; Vol 398 (10304): p957-980.
9. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013 Sep 4;310(9):959–68.



10. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017 Oct 1;74(10):1246–54.
11. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kähönen M, et al. Cardiovascular Risk Factors From Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 9;69(18):2279–89.
12. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas J-L, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006 Jan 11;295(2):180–9.
13. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi G, Giannattasio C, et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension.* 2005 Jun;45(6):1072–7.
14. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012 Jan 26;366(4):321–9.
15. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017 Jan 24;317(4):415–33.
16. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Dec 11;310(22):2407–15.
17. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015 Nov 21;386(10008):2059–68.
18. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet.* 2014 Feb 15;383(9917):622–9.
19. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2014 Jul;35(26):1752–9.
20. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393–401.

21. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*. 2016 Aug;34(8):1639–47.
22. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1444–51.
23. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346–55.
24. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2335–45.
25. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):1957–65.
26. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015 Feb;65(2):407–13.
27. Bergland OU, Sjøraas CL, Larstorp ACK, Halvorsen LV, Hjørnholm U, Hoffman P, et al. The randomised Oslo study of renal denervation vs. Antihypertensive drug adjustments: efficacy and safety through 7 years of follow-up. *Blood Pressure*. 2021;30(1):41-50
28. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 9;58(7):765–73.
29. Wachter R, Halbach M, Bakris GL, Bisognano JD, Haller H, Beige J, et al. An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems. *J Am Soc Hypertens*. 2017 Feb;11(2):81–91.

30. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, van Kleef M, Lo R, Versmissen J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2655–61.
31. van Kleef MEAM, Heusser K, Diedrich A, Oey PL, Tank J, Jordan J, et al. Endovascular baroreflex amplification and the effect on sympathetic nerve activity in patients with resistant hypertension: A proof-of-principle study. *PLoS One*. 2021;16(11):e025982
32. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Apr 25;385(9978):1634–41.
33. Plachta DTT, Gierthmuehlen M, Cota O, Espinosa N, Boeser F, Herrera TC, et al. Blood pressure control with selective vagal nerve stimulation and minimal side effects. *J Neural Eng*. 2014 Jun;11(3):036011.
34. Green AL, Wang S, Owen SLF, Xie K, Liu X, Paterson DJ, et al. Deep brain stimulation can regulate arterial blood pressure in awake humans. *Neuroreport*. 2005 Nov 7;16(16):1741–5.
35. Ems R, Garg A, Ostergard TA, Miller JP. Potential Deep Brain Stimulation Targets for the Management of Refractory Hypertension. *Front Neurosci*. 2019 Feb 25;13:9
36. Kalarus Z, Merkely B, Neužil P, Grabowski M, Mitkowski P, Marinskis G, Erglis A, Kaźmierczak J, Sturmberger T, Sokal A, Pluta S, Gellér L, Osztheimer I, Malek F, Kolodźnińska A, Mika Y, Evans SJ, Hastings HM, Burkhoff D, Kuck KH. Pacemaker-Based Cardiac Neuromodulation Therapy in Patients With Hypertension: A Pilot Study. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 17;10(16):e020492. doi: 10.1161/JAHA.120.020492. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34387126; PMCID: PMC8475046
37. Pombo Jiménez M, Chimeno García J, Bertomeu González V, Cano Pérez Ó. Spanish pacemaker registry. 19th official report of the Heart Rhythm Association of the Spanish Society of Cardiology (2021). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Sep 29;S1885-5857(22)00245-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.09.009. Epub ahead of print. PMID: 36182096.
38. Statistics Cardiac Rhythm Management products 2016 -2020 [Internet]. MedTech Europe. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.medtecheurope.org/resource-library/statistics-for-cardiac-rhythm-management-products/>
39. Gorostidi, M; Gijón-Conde, T; Sierra, A. de la; Rodilla, E; Rubio, E et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertensión y riesgo cardiovascular*; 39(4): 174-194, oct.-dic. 2022].

40. Estrategia en Salud Cardiovascular del Sistema Nacional de Salud (ES-CAV). Sanidad 2022. Ministerio de Sanidad. [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_de\\_salud\\_cardiovascular\\_SNS.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_de_salud_cardiovascular_SNS.pdf)[41].
41. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(6):572-8.(39).
42. Ostabal MI, Fragero E, Comino A. Los marcapasos cardiacos. *Med Integr*. 2003;41:151-61].
43. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;14898. (41).
44. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools> (42)
45. Do D, Shivkumar K. Programmable Hypertension Control: Another Possible Indication for Implanted Pacemakers. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 23;6(12). pii: e008053. doi: 10.1161/JAHA.117.008053.
46. EUnetHTA JA3WP6B2-2 Authoring Team. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. *Methodological Guidelines*. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019. Available from <https://www.eunethta.eu/>.

# 12. Anexos

## Anexo 1. Metodología empleada para la realización del informe

### 1.1. Búsqueda y selección de la bibliografía

#### 1.1.1. Criterios de búsqueda y selección de tipos de estudios

Las estrategias de búsqueda fueron definidas partiendo del objetivo de identificar la eficacia y seguridad de la terapia de modulación cardiaca mediante marcapasos para el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria.

Después de una búsqueda inicial, las estrategias de identificación fueron sometidas a filtros, según los tipos de publicación de forma ordenada de acuerdo con la siguiente jerarquía: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales con grupo comparador y series de casos cuyo efectivo fuese mayor de 5 pacientes, excluyéndose específicamente case-reports y artículos de opinión y revisiones.

Posteriormente se realizó una búsqueda manual dentro de la bibliografía citada en los artículos y una búsqueda de citas cruzadas y citas referidas con el objeto de recuperar estudios no localizados en las búsquedas automatizadas.

Finalmente se pidió al colaborador clínico que validase las búsquedas realizadas y además aportase las referencias que creyese oportunas y que no hubiesen aparecido en la búsqueda.

#### 1.1.2. Fuentes

- Las búsquedas bibliográficas se cerraron el 11 de febrero de 2022 y fueron realizadas en las siguientes bases de datos:
- Medline accedida a través de Ovid.
- Embase
  - Cochrane Library:
    - .Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
    - .Cochrane Central Database of Controlled Trials – CENTRAL

### 1.1.3. Estrategia de búsqueda y resultado

Las estrategias de búsqueda se describen con detalle en el Anexo 1.1. Estas búsquedas se efectuaron según los criterios definidos por EUnetHTA (46).

Los trabajos identificados, una vez eliminados los duplicados, se muestran en el anexo 2.2. Todos ellos fueron sometidos a un proceso de selección en dos fases: una primera mediante la lectura de título y resumen, aquellos que pasaron esta primera selección fueron leídos a texto completo (anexo 2.3). Se identificó en una búsqueda secundaria un estudio que se incluyó para lectura a texto completo (anexo 2.4). Aquellos trabajos que no eran pertinentes o apropiados para la elaboración de este informe fueron excluidos. Los trabajos excluidos tras la lectura a texto completo y las causas de su exclusión se presentan en la tabla del anexo 2.5. Los trabajos seleccionados para la elaboración de los resultados de este informe se muestran en el anexo 2.6. Este proceso está resumido en el diagrama de flujo del anexo 2.7.

El proceso de selección de los trabajos se realizó de forma independiente por dos autores de, en el caso de no existir coincidencia se resolvieron las discrepancias por consenso.

### 1.1.4. Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo se valoró mediante las herramientas ROB-2 (41) y JBI (42). Los cuestionarios utilizados y el resultado para cada pregunta se muestra en los anexos 3.2.1 y 3.2.2.

La valoración del riesgo de sesgo fue realizada por dos investigadores de forma ciega e independiente, en caso de discrepancias, se solicitó la participación de un tercer evaluador y las discrepancias fueron resueltas por consenso de los tres.

### 1.1.5. Métodos de extracción y síntesis de datos

La extracción y síntesis de información relevante de los estudios incluidos, se realizó por pares, siguiendo una metodología sistemática, y a través de formularios de extracción de datos específicos que incluyeron información general y específica de cada estudio, así como las variables y resultados más relevantes. Estos datos se volcaron en tablas diseñadas específicamente para este informe y que se incluyen en el apartado de resultados.

## Anexo 2. Búsqueda bibliográfica

El proceso de búsqueda bibliográfica y el resultado de ésta se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 4. Resultados de la búsqueda bibliográfica**

Base de datos	Fecha de inicio	Fecha de cierre	Trabajos (n)
MEDLINE	1 de Enero de 2000	11 de Febrero de 2022	77
EMBASE	1 de Enero de 2000	11 de Febrero de 2022	76
Cochrane Library	1 de enero de 2000	11 de Febrero de 2022	24
Búsqueda secundaria y búsqueda en otras fuentes	1 de Enero de 2000	11 de Febrero de 2022	1
Total de trabajos identificados			178
Duplicados			31
Total de trabajos incluidos en resultados (duplicados excluidos)			<b>147</b>

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane Library, se localizaron inicialmente 177 referencias bibliográficas, 146 una vez eliminados los duplicados y 1 tras búsquedas secundarias se localizó 1 referencia, siendo un total de 147 referencias bibliográficas.

## 2.1. Estrategia de búsqueda en bases de datos bibliográficas

Nombre BD	PubMed		
Fecha de búsqueda	21/12/2021		
Estrategia	#1	"Hypertension"[Mesh]	302,034
	#2	hypertension[Text Word]	524,782
	#3	"high blood pressure"[Text Word]	16,440
	#4	#1 OR #2 OR #3	530,239
	#5	"Pacemaker, Artificial"[Mesh]	28,709
	#6	pacemaker[Text Word]	48,540
	#7	#5 OR #6	49,676
	#8	"Electric Stimulation Therapy"[Mesh]	87,150
	#9	(Neuromodulat*[Text Word]) OR (Modulati*[Text Word])	405,812
	#10	"Autonomic Nervous System"[Mesh]	147,556
	#11	"Autonomic nervous system"[Text Word]	45,914
	#12	BackBeat[Text Word]	2
	#13	Moderato[Title/Abstract]	12
	#14	"Cardiac Neuromodulation Therapy"[Text Word]	5
	#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	638,448
	#16	#7 AND #15	11,480
	#17	#4 AND #16	162
	#18	#4 AND #16 Filters: from 2011 - 3000/12/12	77



Nombre BD	Embase		
Fecha de búsqueda	10/02/2022		
Estrategia	No.	Query	Results
	#21	#19 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	38
	#20	#19 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	76
	#19	#6 AND #17 AND [2011-2022]/py	179
	#18	#6 AND #17	254
	#17	#9 AND #16	15474
	#16	#10 OR #11 OR #13 OR #14 OR #15	759719
	#15	'cardiac neuromodulation therapy':ti,ab	8
	#14	moderato:ti,ab,kw	29
	#13	backbeat:ti,ab,kw	5
	#12	'autonomic nervous system'/exp OR 'automatic nerve system' OR 'automatic nervous system' OR 'autonomic nerve system' OR 'autonomic nervous system' OR 'autonomic system' OR 'autonomous nerve system' OR 'autonomous nervous system' OR 'autonomous neurosystem' OR 'involuntary nervous system' OR 'neuro-autonomic system' OR 'neuro-vegetative system' OR 'neuroautonomic system' OR 'neurovegetative system' OR 'organic nervous system' OR 'splanchnic nervous system' OR 'systema nervosum autonomicum' OR 'vegetative nervous system' OR 'vegetative system' OR 'visceral nervous system'	301663
	#11	neuromodulat*:ti,ab,kw OR modulati*:ti,ab,kw	497662
	#10	'electrotherapy'/exp OR 'electric stimulation therapy' OR 'electro therapy' OR 'electrostimulation therapy' OR 'electrotherapy' OR 'therapeutic electric stimulation' OR 'therapeutic electrical stimulation' OR 'therapeutic electro-stimulation' OR 'therapeutic electrostimulation'	284451
	#9	#7 OR #8	74175
	#8	pacemaker:ti,ab	51904
	#7	'artificial heart pacemaker'/exp	43585
	#6	#4 NOT #5	674228
	#5	pulmonary:ti,ab	814033
	#4	#1 OR #2 OR #3	777583
	#3	'high blood pressure':ti,ab	24527
	#2	'hypertension':ti,ab	651304
	#1	'hypertension'/exp/mj	332573

<b>Nombre BD</b>	Cochrane Library: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR</li> <li>• Cochrane Central Database of Controlled Trials – CENTRAL</li> </ul>		
<b>Fecha de búsqueda</b>	11/02/2022		
<b>Estrategia</b>	ID	Search	Hits
	#1	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	19463
	#2	(hypertension):ti,ab,kw	64801
	#3	('high blood pressure'):ti,ab,kw	25297
	#4	{OR #1-#3}	82311
	#5	(pulmonary):ti,ab,kw	55689
	#6	#4 NOT #5	75919
	#7	MeSH descriptor: [Pacemaker, Artificial] explode all trees	750
	#8	(pacemaker):ti,ab,kw	2861
	#9	{OR #7-#8}	2945
	#10	MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] explode all trees	7692
	#11	(Neuromodulat* OR modulati*):ti,ab,kw	15851
	#12	MeSH descriptor: [Autonomic Nervous System] explode all trees	3417
	#13	('Autonomic nervous system'):ti,ab,kw	3797
	#14	(BackBeat):ti,ab,kw	5
	#15	(Moderato):ti,ab,kw	18
	#16	('Cardiac Neuromodulation Therapy'):ti,ab,kw	31
	#17	{OR #10-#16}	27975
	#18	#9 AND #17	715
#19	#6 AND #18 with Cochrane Library publication date Between Jan 2011 and Dec 2022	24	

## 2.2. Estudios identificados excluidos los duplicados (146)

- Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Oct;17(10):614-628. doi: 10.1038/s41569-020-0364-1. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32286512.
- Gierthmuehlen M, Plachta DTT, Zentner J. Implant-Mediated Therapy of Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020 Feb 6;22(2):16. doi: 10.1007/s11906-020-1019-7. PMID: 32030509; PMCID: PMC7005062.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575. Erratum in: *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):998. PMID: 22236222.
- Kalarus Z, Merkely B, Neuzil P, et al. Pacemaker-Based Cardiac Neuromodulation Therapy in Patients With Hypertension: A Pilot Study. *Journal of the American Heart Association.* 2021 Aug;10(16):e020492. DOI: 10.1161/jaha.120.020492. PMID: 34387126; PMCID: PMC8475046.
- Neuzil P, Merkely B, Erglis A, Marinskis G, de Groot JR, Schmidinger H, Rodriguez Venegas M, Voskuil M, Sturmberger T, Petru J, Jongejan N, Aichinger J, Kamzola G, Aidietis A, Gellér L, Mraz T, Osztheimer I, Mika Y, Evans S, Burkhoff D, Kuck KH; BackBeat Study Investigators. Pacemaker-Mediated Programmable Hypertension Control Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 23;6(12):e006974. doi: 10.1161/JAHA.117.006974. PMID: 29275370; PMCID: PMC5779015.
- Manogue M, Hirsh DS, Lloyd M. Cardiac electrophysiology of patients with spinal cord injury. *Heart Rhythm.* 2017 Jun;14(6):920-927. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.015. Epub 2017 Feb 12. PMID: 28215570.
- Westerhof BE, Saouti N, van der Laarse WJ, Westerhof N, Vonk Noordegraaf A. Treatment strategies for the right heart in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res.* 2017 Oct 1;113(12):1465-1473. doi: 10.1093/cvr/cvx148. PMID: 28957540; PMCID: PMC5852547.
- Niazi GZK, Masood A, Ahmed N, Qadir I, Akhtar A, Saleemi MS, Ahmed I. Permanent pacemaker implantation associated tricuspid regurgitation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2021 Mar;29(3):191-194. doi: 10.1177/0218492320971114. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33115258.
- Chemin J, Cazade M, Lory P. Modulation of T-type calcium channels by bioactive lipids. *Pflugers Arch.* 2014 Apr;466(4):689-700. doi: 10.1007/s00424-014-1467-5. Epub 2014 Feb 16. PMID: 24531745.

- Dalgaard F, Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Gislason G, Blanche P, Torp-Pedersen C, Ruwald MH. Risk factors and a 3-month risk score for predicting pacemaker implantation in patients with atrial fibrillations. *Open Heart*. 2020 Mar 24;7(1):e001125. doi: 10.1136/openhrt-2019-001125. PMID: 32257243; PMCID: PMC7103856.
- Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Aug;12(8):451-63. doi: 10.1038/nrcardio.2015.96. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26149485.
- Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res*. 2012 Mar;52(2):139-66. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22034907.
- Abdin A, Yalin K, Zink MD, Napp A, Gramlich M, Marx N, Schuett K. Incidence and predictors of pacemaker induced cardiomyopathy: A single-center experience. *J Electrocardiol*. 2019 Nov-Dec;57:31-34. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.08.016. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31473477.
- Garweg C, Vandenberk B, Foulon S, Poels P, Haemers P, Ector J, Willems R. Leadless pacemaker for patients following cardiac valve intervention. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Dec;113(12):772-779. doi: 10.1016/j.acvd.2020.05.012. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32891563.
- Rajdev A, Garan H, Biviano A. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 Sep-Oct;55(2):180-6. doi: 10.1016/j.pcad.2012.06.002. PMID: 23009914; PMCID: PMC3832144.
- Lauder L, Mahfoud F. Pacemaker-Based Cardiac Neuromodulation Therapy for the Treatment of Hypertension: The New Kid on the Block. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 17;10(16):e022622. doi: 10.1161/JAHA.121.022622. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34387121; PMCID: PMC8475037.
- Yang B, Wang Y, Zhang F, Ju W, Chen H, Mika Y, Aviv R, Evans SJ, Burkhoff D, Wang J, Chen M. Rationale and evidence for the development of a durable device-based cardiac neuromodulation therapy for hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018 May;12(5):381-391. doi: 10.1016/j.jash.2018.03.004. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29628351.
- Ohlow MA, Awada H, Laubscher M, Geller JC, Brunelli M. Very early discharge after cardiac implantable electronic device implantations: is this the future? *J Interv Card Electrophysiol*. 2021 Mar;60(2):231-237. doi: 10.1007/s10840-020-00730-0. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32239387.
- Droppa M, Rudolph TK, Baan J, Nielsen NE, Baumgartner H, Vendrik J, Froehlich M, Borst O, Wöhrle J, Gawaz M, Potratz P, Hack LP, Mauri V, Baranowski J, Bramlage P, Kurucova J, Thoenes M, Rottbauer W, Geisler T. Risk factors for permanent pacemaker implantation in patients receiving a balloon-expandable transcatheter aortic valve prosthesis. *Heart Vessels*. 2020 Dec;35(12):1735-1745. doi: 10.1007/s00380-020-01653-6. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591894.

- Dawood FZ, Boerkircher A, Rubery B, Hire D, Soliman EZ. Risk of early mortality after placement of a temporary-permanent pacemaker. *J Electrocardiol.* 2016 Jul-Aug;49(4):530-5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.05.004. Epub 2016 May 12. PMID: 27222360.
- Niraj Varma, Angelo Auricchio, Allison T Connolly, John Boehmer, Marwan Bahu, Maria Rosa Costanzo, Fabio Leonelli, Dale Yoo, Jagmeet Singh, Yelena Nabutovsky, Michael Gold, The cost of non-response to cardiac resynchronization therapy: characterizing heart failure events following cardiac resynchronization therapy, *EP Europace*, Volume 23, Issue 10, October 2021, Pages 1586–1595, <https://doi.org/10.1093/europace/euab123>
- Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device Therapy of Hypertension. *Circ Res.* 2021 Apr 2;128(7):1080-1099. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318091. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793330.
- Brignole M, Rivasi G. New insights in diagnostics and therapies in syncope: a novel approach to non-cardiac syncope. *Heart.* 2021 Jun;107(11):864-873. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318261. Epub 2021 Jan 18. Erratum in: *Heart.* 2021 Nov;107(22):e13. PMID: 33462120.
- Rivaud MR, Jansen JA, Postema PG, Nannenbergh EA, Mizusawa Y, van der Nagel R, Wolswinkel R, van der Made I, Marchal GA, Rajamani S, Belardinelli L, van Tintelen JP, Tanck MWT, van der Wal AC, de Bakker JMT, van Rijen HV, Creemers EE, Wilde AAM, van den Berg MP, van Veen TAB, Bezzina CR, Remme CA. A common co-morbidity modulates disease expression and treatment efficacy in inherited cardiac sodium channelopathy. *Eur Heart J.* 2018 Aug 14;39(31):2898-2907. doi: 10.1093/eurheartj/ehy247. PMID: 29718149.
- Johnson J, Håkansson F, Shahgaldi K, Manouras A, Norman M, Sahlén A. Impact of tachycardia and sympathetic stimulation by cold pressor test on cardiac diastology and arterial function in elderly females. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Apr 1;304(7):H1002-9. doi: 10.1152/ajpheart.00837.2012. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23355342.
- Bukari A, Wali E, Deshmukh A, Aziz Z, Broman M, Beaser A, Upadhyay G, Nayak H, Tung R, Ozcan C. Prevalence and predictors of atrial arrhythmias in patients with sinus node dysfunction and atrial pacing. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018 Dec;53(3):365-371. doi: 10.1007/s10840-018-0463-7. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30293095; PMCID: PMC7134386.
- Kotelnikov VN, Zayats YV, Osipov IO, Gel'tser BI. Peculiarities of Autonomic Regulation of the Heart in Experimental Normobaric Hypoxia of Different Genesis. *Bull Exp Biol Med.* 2020 Jun;169(2):209-212. doi: 10.1007/s10517-020-04852-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651813.

- Gu W, Guo H, Lu C, Huang H, Liu J, Liu J, Xie B, Wu R, Chen J, Zhuang J. Surgical ablation for persistent atrial fibrillation in concomitant cardiac surgery: mid-long-term result. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Nov 1;52(5):888-894. doi: 10.1093/ejcts/ezx179. PMID: 28605469.
- Kiuchi MG, Chen S, Hoyer NA, Pürerfellner H. Pulmonary vein isolation combined with spironolactone or renal sympathetic denervation in patients with chronic kidney disease, uncontrolled hypertension, paroxysmal atrial fibrillation, and a pacemaker. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018 Jan;51(1):51-59. doi: 10.1007/s10840-017-0302-2. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29264729.
- Drozd T, Debicka-Dabrowska D, Styczkiewicz K, Czarnecka D, Kaweczka-Jaszcz K. Nowe metody niefarmakologicznego leczenia niewydolności serca [New non-pharmacological treatment methods in heart failure]. *Przegl Lek.* 2014;71(8):441-6. Polish. PMID: 25549368.
- Tsushima T, Nadeem F, Al-Kindi S, Clevenger JR, Bansal EJ, Wheat HL, Kalra A, Attizzani GF, Elgudin Y, Markowitz A, Costa MA, Simon DI, Arruda MS, Mackall JA, Thal SG. Risk Prediction Model for Cardiac Implantable Electronic Device Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Mar;6(3):295-303. doi: 10.1016/j.jacep.2019.10.020. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32192680.
- Mishra S. Electroceuticals in medicine - The brave new future. *Indian Heart J.* 2017 Sep-Oct;69(5):685-686. doi: 10.1016/j.ihj.2017.10.001. PMID: 29054204; PMCID: PMC5650563.
- Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens.* 2012 Jul-Aug;6(4):270-6. doi: 10.1016/j.jash.2012.04.004. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22694986.
- Madhavan M, Desimone CV, Ebrille E, Mulpuru SK, Mikell SB, Johnson SB, Suddendorf SH, Ladewig DJ, Gilles EJ, Danielsen AJ, Asirvatham SJ. Transvenous stimulation of the renal sympathetic nerves increases systemic blood pressure: a potential new treatment option for neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014 Oct;25(10):1115-8. doi: 10.1111/jce.12466. Epub 2014 Jul 28. PMID: 24902981; PMCID: PMC4447710.
- Akhtar Z, Harding I, Elbatran AI, Gonna H, Mannakkara NN, Leung LWM, Zuberi Z, Bajpai A, Pearse S, Cox AT, Li A, Jouhra F, Valencia O, Chen Z, Sohal M, Beeton I, Gallagher MM. Multi-lead cephalic venous access and long-term performance of high-voltage leads. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021 Apr;32(4):1131-1139. doi: 10.1111/jce.14939. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33565195.

- Marzec LN, Peterson PN, Bao H, Curtis JP, Masoudi FA, Varosy PD, Bradley SM. Use of Cardiac Resynchronization Therapy Among Eligible Patients Receiving an Implantable Cardioverter Defibrillator: Insights From the National Cardiovascular Data Registry Implantable Cardioverter Defibrillator Registry. *JAMA Cardiol.* 2017 May 1;2(5):561-565. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5388. PMID: 28122073; PMCID: PMC5814986.
- Tuzcu V, Gul EE, Erdem A, Kamali H, Saritas T, Karadeniz C, Akdeniz C. Cardiac Interventions in Pregnant Patients without Fluoroscopy. *Pediatr Cardiol.* 2015 Aug;36(6):1304-7. doi: 10.1007/s00246-015-1181-x. Epub 2015 May 7. PMID: 25946984.
- Abreu CD, Nunes Mdo C, Barbosa MM, Rocha MO, Ribeiro AL. Ventricular dyssynchrony and increased BNP levels in right ventricular apical pacing. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Aug;97(2):156-62. English, Portuguese, Spanish. doi: 10.1590/s0066-782x2011005000070. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21670896.
- Doumas M, Faselis C, Tsioufis C, Papademetriou V. Carotid baroreceptor activation for the treatment of resistant hypertension and heart failure. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Jun;14(3):238-46. doi: 10.1007/s11906-012-0258-7. PMID: 22457242.
- Singh R, Mohandas C. Rare presentation of collapse and cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2021 Apr 1;2021:20-0198. doi: 10.1530/EDM-20-0198. Epub ahead of print. PMID: 33913435; PMCID: PMC8115408.
- Kiuchi MG, Chen S, E Silva GR, Paz LM, Kiuchi T, de Paula Filho AG, Souto GL. Pulmonary vein isolation alone and combined with renal sympathetic denervation in chronic kidney disease patients with refractory atrial fibrillation. *Kidney Res Clin Pract.* 2016 Dec;35(4):237-244. doi: 10.1016/j.krcp.2016.08.005. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27957419; PMCID: PMC5142261.
- Narasimhan C, Sanyal J, Sethi R, Kothari Y, Malik FTN, Pandurangi U, Khan N, Sahu S, Lande J, Sachanandani H, Naik A. Under-utilization of pacemaker therapy for sinus node dysfunction - Real world data from South Asia. *Indian Heart J.* 2017 Sep-Oct;69(5):607-612. doi: 10.1016/j.ihj.2017.02.013. Epub 2017 Mar 24. PMID: 29054184; PMCID: PMC5650562.
- Zecchin M, Torre M, Carrani E, Sampaolo L, Ciminello E, Ortis B, Ricci R, Proclemer A, Sinagra G, Boriani G. Seventeen-year trend (2001-2017) in pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator utilization based on hospital discharge database data: An analysis by age groups. *Eur J Intern Med.* 2021 Feb;84:38-45. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.003. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32933841.

- Kaplan RM, Ziegler PD, Koehler J, Glotzer TV, Passman RS. Atrial fibrillation variability on long-term monitoring of implantable cardiac rhythm management devices. *Clin Cardiol.* 2017 Nov;40(11):1044-1048. doi: 10.1002/clc.22766. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28800149; PMCID: PMC6490419.
- Millogo G, Kologo JK, Coulibaly CH, Kambiré Y, Kinda G, Konaté L, Toé MF, Marcaggi X, Font M, Samadoulougou AK, Zabsonré P. Évaluation de la qualité de vie des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) : expérience du Burkina Faso à propos de 120 patients appareillés avec la collaboration des médecins d'Auvergne (France) [Evaluation of the quality-of-life of patients with pacemakers : experience of Burkina Faso about 120 patients paired with the collaboration of doctors from AUVERGNE (France)]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2021 Nov;70(5):308-311. French. doi: 10.1016/j.ancard.2021.08.005. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34635333.
- Holmqvist F, Hellkamp AS, Lee KL, Lamas GA, Daubert JP; MOST investigators. Adverse effects of first-degree AV-block in patients with sinus node dysfunction: data from the mode selection trial. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014 Sep;37(9):1111-9. doi: 10.1111/pace.12404. Epub 2014 May 4. PMID: 24797760.
- Do DH, Shivkumar K. Programmable Hypertension Control: Another Possible Indication for Implanted Pacemakers. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 23;6(12):e008053. doi: 10.1161/JAHA.117.008053. PMID: 29275376; PMCID: PMC5779065.
- Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P; ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol.* 2011 Oct;100(10):897-905. doi: 10.1007/s00392-011-0320-5. Epub 2011 May 1. PMID: 21533828; PMCID: PMC3178025.
- Fanari Z, Hammami S, Hammami MB, Hammami S, Shuraih M. The Effects of Right Ventricular Apical Pacing Frequency on Left Ventricle Function and Pulmonary Artery Pressure. *Del Med J.* 2015 Aug;87(8):244-7. PMID: 26402927.
- Martin EA, Victor RG. Premise, promise, and potential limitations of invasive devices to treat hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2011 Feb;13(1):86-92. doi: 10.1007/s11886-010-0156-z. PMID: 21128124.
- Lau CP, Gbadebo TD, Connolly SJ, Van Gelder IC, Capucci A, Gold MR, Israel CW, Morillo CA, Siu CW, Abe H, Carlson M, Tse HF, Hohnloser SH, Healey JS; ASSERT investigators. Ethnic differences in atrial fibrillation identified using implanted cardiac devices. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 Apr;24(4):381-7. doi: 10.1111/jce.12066. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23356818.



- Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Mazurek M, J drzejczyk-Patej E, Wo niak A, Pluta S, Głowacki J, Kalarus Z. Implantation feasibility, procedure-related adverse events and lead performance during 1-year follow-up in patients undergoing triple-site cardiac resynchronization therapy: a substudy of TRUST CRT randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Nov;23(11):1228-36. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02375.x. Epub 2012 May 31. PMID: 22651239.
- Udo EO, van Hemel NM, Zuithoff NP, Doevendans PA, Moons KG. Risk of heart failure- and cardiac death gradually increases with more right ventricular pacing. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 15;185:95-100. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.053. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25804349.
- Boyett MR, Gianni J, Tellez J, Bucchi A, Mesirca P, Cai X, Logantha SJRJ, Wilson C, Anderson C, Ariyaratnam J, Stuart L, Nakao S, Abd Allah E, Jones S, Lancaster M, Stephenson R, Chandler N, Smith M, Bussey C, Monfredi O, Morris G, Billeter R, Mangoni ME, Zhang H, Hart G, D'Souza A. Regulation of sinus node pacemaking and atrioventricular node conduction by HCN channels in health and disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2021 Nov;166:61-85. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2021.06.008. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34197836.
- Moubarak G, Bouzeman A, de Geyer d'Orth T, Bouleti C, Beuzelin C, Cazeau S. Variability in obstructive sleep apnea: Analysis of pacemaker-detected respiratory disturbances. *Heart Rhythm*. 2017 Mar;14(3):359-364. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.11.033. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27890735.
- Salehi N, Yuan AK, Stevens G, Koshy R, Klein WF. A Case of Severe Anti-N-Methyl D-Aspartate (Anti-NMDA) Receptor Encephalitis with Refractory Autonomic Instability and Elevated Intracranial Pressure. *Am J Case Rep*. 2018 Oct 12;19:1216-1221. doi: 10.12659/AJCR.911165. PMID: 30310049; PMCID: PMC6196582.
- Shawa H, Bajaj M, Cunningham GR. Pheochromocytoma-induced atrial tachycardia leading to cardiogenic shock and cardiac arrest: resolution with atrioventricular node ablation and pacemaker placement. *Tex Heart Inst J*. 2014 Dec 1;41(6):660-3. doi: 10.14503/THIJ-13-3692. PMID: 25593537; PMCID: PMC4251344.
- Assavahanrit J, Katekangplu P, Porapakkham P. Left ventricular function after permanent pacemaker in pacemaker clinic follow-up. *J Med Assoc Thai*. 2012 Aug;95 Suppl 8:S37-43. PMID: 23130473.
- Engels EB, Végh EM, Van Deursen CJ, Vernooy K, Singh JP, Prinzen FW. T-wave area predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with left bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Feb;26(2):176-83. doi: 10.1111/jce.12549. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25230363.

- Khural JS, Houston BA, Leary PJ, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, Hassoun PM, Kass DA, Hsu S, Tedford RJ. Right Atrial Pacing to Improve Acute Hemodynamics in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Feb 15;203(4):508-511. doi: 10.1164/rccm.202006-2278LE. PMID: 33026819; PMCID: PMC7885846.
- Velibey Y, Yaylak B, Guvenc TS, Cinier G, Kalenderoglu K, Guzelburc O, Yildirimturk O. Inadvertent Left Ventricle Endocardial or Uncomplicated Right Ventricular Pacing: How to Differentiate in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2018 May;54(5):e91-e95. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.034. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29523425.
- Budts W, Börjesson M, Chessa M, van Buuren F, Trigo Trindade P, Corrado D, Heidebuchel H, Webb G, Holm J, Papadakis M. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(47):3669-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehd433. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24204010.
- Jakutis G, Juknevičius V, Barysienė J, Matačiūnienė D, Petrauskienė B, Petrulionienė Ž, Laucevičius A. A rare case of REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome with concomitant severe hypertension: a case report and a review of literature. *Acta Med Litu*. 2018;25(1):1-6. doi: 10.6001/actamedica.v25i1.3697. PMID: 29928151; PMCID: PMC6008001.
- Azizi M. Nouveaux traitements invasifs de l'hypertension artérielle résistante [New invasive therapies for management of resistant hypertension]. *Biol Aujourd'hui*. 2014;208(3):211-6. French. doi: 10.1051/jbio/2014012. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25474002.
- Hjortshøj S, Riahi S, Nielsen JC, Skjøth F, Lundbye-Christensen S, Andersen HR; DANPACE Investigators. Does atrial pacing lead to atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome? Insights from the DANPACE trial. *Europace*. 2014 Feb;16(2):241-5. doi: 10.1093/europace/eut306. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24169735.
- Tornero, C., Vallejo, R., Cedeño, D. et al. A prospective, randomized, controlled study assessing vagus nerve stimulation using the gammaCore®-Sapphire device for patients with moderate to severe CoViD-19 Respiratory Symptoms (SAVIOR): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial? *Trials* 21, 576 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04486-w>
- von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M, Hambrecht R, Bruder O, Hartmann A, Rauchhaus M, Zahn R, Brachmann J, Tebbe U, Neumann T, Strasser RH, Böhm M, Störk S, Hochadel M, Heidemann P, Senges J. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVIDence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol*. 2014 Dec;103(12):1006-14. doi: 10.1007/s00392-014-0743-x. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25052361.

- Gronda E, Genovese S, Padeletti L, Cacciatore F, Vitale DF, Bragato R, Innocenti L, Schiano C, Sommese L, De Pascale MR, Genovese L, Abete P, Donatelli F, Napoli C. Renal function impairment predicts mortality in patients with chronic heart failure treated with resynchronization therapy. *Cardiol J*. 2015;22(4):459-66. doi: 10.5603/CJ.a2015.0019. PMID: 26325259.
- Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH, Koehler JL, Coles J Jr, Wyse DG. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol*. 2012 Nov 1;110(9):1309-14. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.06.034. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819433.
- Tao T, Paterson DJ, Smith NP. A model of cellular cardiac-neural coupling that captures the sympathetic control of sinoatrial node excitability in normotensive and hypertensive rats. *Biophys J*. 2011 Aug 3;101(3):594-602. doi: 10.1016/j.bpj.2011.05.069. PMID: 21806927; PMCID: PMC3145287.
- Björkenheim A, Brandes A, Andersson T, Magnuson A, Edvardsson N, Wandt B, Sloth Pedersen H, Poçi D. Predictors of hospitalization for heart failure and of all-cause mortality after atrioventricular nodal ablation and right ventricular pacing for atrial fibrillation. *Europace*. 2014 Dec;16(12):1772-8. doi: 10.1093/europace/euu171. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25031234.
- Varadarajan P, Pai RG. Prognostic implications of tricuspid regurgitation in patients with severe aortic regurgitation: results from a cohort of 756 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 May;14(5):580-4. doi: 10.1093/icvts/ivr047. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22345059; PMCID: PMC3329311.
- Almado CE, Leão RM, Machado BH. Intrinsic properties of rostral ventrolateral medulla presympathetic and bulbospinal respiratory neurons of juvenile rats are not affected by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol*. 2014 Jul;99(7):937-50. doi: 10.1113/expphysiol.2013.077800. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24728679.
- Karunaratne H, Muluk S, Papademetriou V, Park WM, Sample R, Irwin E. Implantation of a carotid baroreceptor stimulator in patients with pacemakers and hypertension. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Mar;34(3):354-6. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02825.x. PMID: 20636321.
- “A pacemaker to lower blood pressure;” *Harv Heart Lett*. 2011 Jan
- “Li J, DI C, Tholakanahalli V, Lin W;” “Unusual closed loop stimulator responsive pacing in a patient with severe pulmonary hypertension;” *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014 Sep
- Botto, GL, RP Ricci, JM Bénézet, JC Nielsen, L De Roy, O Piot, A Quesada, et al. «Managed ventricular pacing compared with conventional dual-chamber pacing for elective replacement in chronically paced patients: results of the Prefer for Elective Replacement Managed Ventricular

- Pacing randomized study». *Heart rhythm* 11, n.o 6 (2014): 992-1000. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.01.011>.
- Burkhoff, D, Z Kalarus, G Marinskis, M Grabowski, J Kazmierczak, P Mitkowski, P Neuzil, A Sokal, A Erglis, y K-H Kuck. «Cardiac Neuromodulation Therapy Reduces Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure in Patients With Isolated Systolic Hypertension in a Randomized Double-Blind Study». *Journal of the American College of Cardiology* 78, n.o 19 (2021): B2-. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.030>.
  - Calvo, CJ, OJ Arias-Mutis, A Diaz, E Blanch, L Such-Miquel, L Such, A Alberola, FJ Chorro, y M Zarzoso. «Modifications of short-term heart rate variability and intrinsic pacemaker variability in an experimental model of metabolic syndrome». *Cardiovascular research* 114 (2018): S84-. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy060>.
  - Chen, S, K Chen, Q Tao, L Zheng, F Shen, S Wu, J Fan, et al. «Reduction of unnecessary right ventricular pacing by managed ventricular pacing and search AV+ algorithms in pacemaker patients: 12-month follow-up results of a randomized study». *Europace* 16, n.o 11 (2014): 1595-1602. <https://doi.org/10.1093/europace/euu055>.
  - Healey, JS, CW Israel, SJ Connolly, SH Hohnloser, GM Nair, S Divakaran, A Capucci, et al. «Relevance of electrical remodeling in human atrial fibrillation: results of the Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial mechanisms of atrial fibrillation study». *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 5, n.o 4 (2012): 626-631. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.970442>.
  - Heusser, K, J Tank, J Brinkmann, C Schroeder, M May, A Großhennig, D Wenzel, et al. «Preserved Autonomic Cardiovascular Regulation With Cardiac Pacemaker Inhibition: a Crossover Trial Using High-Fidelity Cardiovascular Phenotyping». *Journal of the American Heart Association* 5, n.o 1 (2016). <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002674>.
  - Kalarus, Z, MP Bela, P Neuzil, P Mitkowski, A Erglis, M Grabowski, G Marinskis, et al. «TWO YEAR SAFETY AND EFFICACY OF CARDIAC NEUROMODULATION THERAPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS INDICATED FOR A PACEMAKER». *Journal of the American College of Cardiology* 77, n.o 18 (2021): 389-. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(21\)01748-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(21)01748-4).
  - Kalarus, Z, B Merkely, M Grabowski, P Neuzil, G Marinskis, P Mitkowski, A Erglis, et al. «B-PO03-043 LONG TERM EFFECTS OF CARDIAC NEUROMODULATION THERAPY ON SYSTOLIC BLOOD PRESSURE IN CONTROL PATIENTS AFTER CROSS OVER TO THERAPY». *Heart rhythm* 18, n.o 8 (2021): S205-S206. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.06.519>.

- Kaufmann, H, y K Bhattacharya. «Diagnosis and treatment of neurally mediated syncope». *Neurologist* 8, n.o 3 (2002): 175-185. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01717331/full>.
- Merkely, B, P Neuzil, G Marinskis, JR Groot, A Erglis, T Pezawas, M Voskuil, et al. «Long-term follow up of a pacemaker-mediated programmable hypertension control therapy». *European heart journal* 38 (2017): 1240-. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P5853>.
- NCT00521534. «Impact of Resynchronization Therapy on Sleep Disordered Breathing in Advanced Congestive Heart Failure». <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00521534>, 2007. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02020562/full>.
- NCT02282033. «Safety and Performance Study of the Moderato System». <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282033>, 2014. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02039576/full>.
- NCT02837445. «Moderato System: a Double-Blind Randomized Trial». <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02837445>, 2016. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01506900/full>.
- NCT02909868. «CS-03 Pressure-Volume Loop Sub-study With RV Lead Positioning». <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02909868>, 2016. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01594828/full>.
- NCT03556540. «Influence of Exercise in Patients With Chronic Kidney Disease During Hemodialysis». <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03556540>, 2018. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01660330/full>.
- Palmisano, P, G Dell'Era, V Russo, M Zaccaria, R Mangia, M Bortnik, F De Vecchi, et al. «Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study». *Europace* 20, n.o 5 (2018): 859-866. <https://doi.org/10.1093/europace/eux015>.
- Sutton, R, A Ungar, P Sgobino, V Russo, R Massa, D Melissano, X Beiras, et al. «Cardiac pacing in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: effectiveness analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3) Registry». *Europace* 16, n.o 4 (2014): 595-599. <https://doi.org/10.1093/europace/eut323>.
- Younis, A, I Goldenberg, S McNitt, W Zareba, V Kutyifa, y MK Aktas. «The role and outcomes of new supraventricular tachycardia among patients with mild heart failure». *Journal of cardiovascular electrophysiology* 31, n.o 5 (2020): 1099-1104. <https://doi.org/10.1111/jce.14416>.
- Al-Adsani, W., A. Ahmad, y M. Al-Mousa. «A Case of Brucella Melitensis Endocarditis in a Patient with Cardiovascular Implantable Electronic

- Device». *Infection and Drug Resistance* 11, n.o (Al-Adsani W.; Ahmad A., aahmad@tcd.ie; Al-Mousa M.) Department of Internal Medicine, Mubarak Al-Kabeer Hospital, Jabriya, Kuwait (2018): 387-90. <https://doi.org/10.2147/IDR.S152771>.
- Almusaad, A., R. Sweidan, H. Alanazi, A. Jamiel, F. Bokhari, Y. Al Hebaishi, A. AlFagih, et al. «Long-Term Reverse Remodeling and Clinical Improvement by MultiPoint Pacing in a Randomized, International, Middle Eastern Heart Failure Study». *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, n.o (Almusaad A., a\_almusaad@yahoo.com; Alanazi H.; Jamiel A.) King Abdalaziz Medical City-National Guard Health Affairs, Riyadh, Saudi Arabia (2021). <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00928-2>.
  - Alsancak, Y., H. Sari, A.S. Gurbuz, A.L. Sertdemir, A. Aribas, y A. Soylyu. «CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores Are Not Associated with Cardiac Defibrillators Therapies». *Cor et Vasa* 63, n.o 3 (2021): 304-11. <https://doi.org/10.33678/COR.2021.058>.
  - Andresen, D. «Treatment of syncope». *Herz* 39, n.o 4 (2014): 437-42. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4096-z>.
  - Bangal, V., A. Kwatra, y S. Sharma. «Cesarean Section in Third Degree Heart Block with Severe Hypertension». *Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 63, n.o 1 (2013): 66-67. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0130-3>.
  - Bansal, N., H.L. Walters, y S. Aggarwal. «Cardiac Paraganglioma in a 14-Year-Old». *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 12, n.o 3 (2021): 433-36. <https://doi.org/10.1177/2150135118824077>.
  - Brusich, S., I. Zeljković, N. Pavlovic, A. Ani , Z. Jurišić, D. Židan, M. Klasan, et al. «Croatian National Data and Comparison with European Practice: Data from the Cardiac Resynchronization Therapy Survey II Multicenter Registry». *Cardiology Research and Practice* 2018, n.o (Brusich S., sandro.brusich@gmail.com; Židan D., david.zidan@gmail.com; Klasan M., kanarinac193@gmail.com; ubrani Z., zcubrani@gmail.com) Rijeka University Hospital Centre, Rijeka, Croatia (2018). <https://doi.org/10.1155/2018/3479846>.
  - Chen, X.-L., X.-J. Ren, Z. Liang, Z.-H. Han, T. Zhang, y Z. Luo. «Analyses of Risk Factors and Prognosis for New-Onset Atrial Fibrillation in Elderly Patients after Dual-Chamber Pacemaker Implantation». *Journal of Geriatric Cardiology* 15, n.o 10 (2018): 628-33. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.10.008>.
  - Chinitz, J.S., P. Vaishnava, R.L. Narayan, y V. Fuster. «Atrial Fibrillation through the Years: Contemporary Evaluation and Management». *Circulation* 127, n.o 3 (2013): 408-16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120758>.

- Choudhury, P.P., V. Chaturvedi, S. Mukhopadhyay, y J. Yusuf. «Intermittent Right Ventricular Outflow Tract Capture Due to Chronic Right Atrial Lead Dislodgement». *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 14, n.o 4 (2014): 217-22. [https://doi.org/10.1016/S0972-6292\(16\)30779-3](https://doi.org/10.1016/S0972-6292(16)30779-3).
- Cunningham, L., H.D. Huang, y Y. Birnbaum. «An Intermittently Paced Rhythm: Deciphering the Etiology of Depolarization». *Journal of Electrocardiology* 48, n.o 5 (2015): 902-6. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.07.006>.
- Dhungel, S., R. Malla, C. Adhikari, A. Maskey, R. Rajbhandari, R. Sharma, H. Nepal, et al. «Door-to-Balloon Time and the Determining Factors in a Tertiary Cardiac Center in Nepal». *Indian Heart Journal* 70, n.o (Dhungel S., dr\_dhungel@hotmail.com; Dhungel S.; Upadhyay H.) College of Medical Sciences, Nepal (2018): S309-12. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.07.011>.
- Drożdż, T., M. Jastrzębski, P. Moskal, A. Kusiak, A. Bednarek, K. Styczkiewicz, P. Jankowski, y D. Czarnecka. «Renal Denervation in Patients with Symptomatic Chronic Heart Failure despite Resynchronization Therapy – A Pilot Study». *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej* 15, n.o 2 (2019): 240-46. <https://doi.org/10.5114/aic.2019.86017>.
- García Reyes, J. «Successful extended cerebrocardiopulmonary resuscitation of a sudden death patient: A case report». *Revista Colombiana de Anestesiología* 42, n.o 3 (2014): 229-33. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2014.03.006>.
- Hanon, O., J.-S. Vidal, J.-Y. Le Heuzey, P. Kirchhof, R. De Caterina, J. Schmitt, P. Laeis, P.M. Mannucci, y M. Marcucci. «Oral Anticoagulant Use in Octogenarian European Patients with Atrial Fibrillation: A Subanalysis of PREFER in AF». *International Journal of Cardiology* 232, n.o (Hanon O.; Vidal J.-S.) APHP, Hôpital Broca, 54-56 Pascal, Paris, France (2017): 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.046>.
- Jardine, R.M., J. Fine, y I.W.P. Obel. «A Survey on the Treatment of Atrial Fibrillation in South Africa». *South African Medical Journal* 104, n.o 9 (2014): 623-27. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.8111>.
- Kara, I., Y. Ay, M. Yanarta, C. Koksall, M.E. Tokar, T. Yildirim, y M. Balkanay. «Does the Surgical Technique Used in the Orthotopic Heart Transplant Affect the Results Regarding the Rhythm?» *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 12, n.o 3 (2012): 255-60. <https://doi.org/10.5152/akd.2012.070>.
- Kocijančić, A., D. Simić, N. Mujović, T. Potpara, V. Kovačević, M. Marinković, J. Marić-Kocijančić, y D.K. Belović. «Long-Term Outcomes after Catheter-Ablation of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia: A Ten-Year Follow-Up». *Vojnosanitetski Pregled* 77, n.o 4 (2020): 382-86. <https://doi.org/10.2298/VSP180314092K>.

- Kowalik, E., A. Kwiatek-Wrzosek, A. Klisiewicz, A. Lutyaska, E.K. Biernacka, M. Kowalski, y P. Hoffman. «Systemic Right Ventricle in Elderly Patients with Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: Clinical Profile, Cardiac Biomarkers, and Echocardiographic Parameters». *Anatolian Journal of Cardiology* 24, n.o 2 (2020): 92-96. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.59689>.
- Krzemień-Wolska, K., A. Tomasik, C. Wojciechowska, K. Bara s-ka-Pawelczak, E. Nowalany-Kozielska, y W. Jache . «Prognostic Factors in Patients with an Implanted Pacemaker after 80 Years of Age in a 4-Year Follow-Up». *Gerontology* 64, n.o 2 (2018): 107-17. <https://doi.org/10.1159/000481504>.
- Lee, J.H., S.-R. Lee, E.-K. Choi, J. Jeong, H.-D. Park, S.-J. You, S.-S. Lee, y S. Oh. «Temporal Trends of Cardiac Implantable Electronic Device Implantations: A Nationwide Population-Based Study». *Korean Circulation Journal* 49, n.o 9 (2019): 841-52. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0444>.
- Lévy, P., S. Ryan, O. Oldenburg, y G. Parati. «Sleep Apnoea and the Heart». *European Respiratory Review* 22, n.o 129 (2013): 333-52. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004513>.
- Lip, G.Y.H., C. Laroche, G. Boriani, P. Cimaglia, G.-A. Dan, M. Santini, Z. Kalarus, et al. «Sex-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients with Atrial Fibrillation in Europe: A Report from the Euro Observational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation». *Europace* 17, n.o 1 (2014): 24-31. <https://doi.org/10.1093/europace/euu155>.
- Majewski, J., A. Rydlewska, M. Kuniewicz, J. Lelakowski, y J. Walocha. «The influence of right ventricle pacing site on the occurrence of permanent atrial fibrillation». *Polski Przegląd Kardiologiczny* 14, n.o 1 (2012): 18-22. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L364898739&from=export>.
- Manninger, M., D. Zweiker, A. van Hunnik, A. Alogna, A.J. Prassl, J. Schipke, S. Zeemering, et al. «Arterial Hypertension Drives Arrhythmia Progression via Specific Structural Remodeling in a Porcine Model of Atrial Fibrillation». *Heart Rhythm* 15, n.o 9 (2018): 1328-36. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.016>.
- Matta, J.A.M. da, R. Aras, C.R.B. de Macedo, C.G. da Cruz, y E.M. Netto. «Stroke Correlates in Chagasic and Non-Chagasic Cardiomyopathies». *PLoS ONE* 7, n.o 4 (2012). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035116>.
- McKavanagh, P., C. McCune, y I.B. Menown. «A Review of the Key Clinical Trials of 2014». *Cardiology and Therapy* 4, n.o 1 (2015): 5-23. <https://doi.org/10.1007/s40119-015-0036-0>.



- Nguyen-Duong, H. «The circadian mechanisms modulating arterial blood pressure and their possible role in the etiology of primary hypertension». *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 50, n.o 8 (2021): 319-29. <https://doi.org/10.5414/NHX02198>.
- Olechowski, B., R. Sands, D. Zachariah, N.P. Andrews, R. Balasubramaniam, M. Sopher, J. Paisey, y P.R. Kalra. «Is Cardiac Resynchronisation Therapy Feasible, Safe and Beneficial in the Very Elderly?» *Journal of Geriatric Cardiology* 12, n.o 5 (2015): 497-501. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.003>.
- Paciaroni, M., F. Angelini, G. Agnelli, G. Tsivgoulis, K.L. Furie, P. Tadi, C. Becattini, et al. «Early Recurrence in Paroxysmal versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients with Acute Ischaemic Stroke». *European Stroke Journal* 4, n.o 1 (2019): 55-64. <https://doi.org/10.1177/2396987318785853>.
- Parollo, M., G. Zucchelli, M.G. Santoro, V. Barletta, L. Paperini, y M.G. Bongiorno. «His-Bundle Pacing to Treat an Unusual Case of Chest Pain after Pacemaker Implant». *Journal of Cardiology Cases*, n.o (Parollo M., parollo@me.com; Zucchelli G.; Santoro M.G.; Barletta V.; Paperini L.; Bongiorno M.G.) Second Department of Cardiology, Cardiac Thoracic and Vascular Department – Pisa University Hospital, Pisa, Italy (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2021.11.002>.
- Potpara, T.S., J.M. Marinkovic, M.M. Polovina, G.R. Stankovic, P.M. Seferovic, M.C. Ostojic, y G.Y.H. Lip. «Gender-Related Differences in Presentation, Treatment and Long-Term Outcome in Patients with First-Diagnosed Atrial Fibrillation and Structurally Normal Heart: The Belgrade Atrial Fibrillation Study». *International Journal of Cardiology* 161, n.o 1 (2012): 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.04.022>.
- Prystowsky, E.N., B.J. Padanilam, y R.I. Fogel. «Treatment of Atrial Fibrillation». *JAMA - Journal of the American Medical Association* 314, n.o 3 (2015): 278-88. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7505>.
- Rane, S., y K.K. Patton. «Impact of Sex and Ethnicity on Arrhythmic Risk». *Current Cardiology Reports* 17, n.o 7 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0604-x>.
- Reda, G., B. Fattizzo, R. Cassin, V. Mattiello, T. Tonella, D. Giannarelli, F. Massari, y A. Cortelezzi. «Predictors of Atrial Fibrillation in Ibrutinib-Treated CLL Patients: A Prospective Study». *Journal of Hematology and Oncology* 11, n.o 1 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0626-0>.
- Reibis, R., H. Völler, A. Gitt, C. Jannowitz, M. Halle, D. Pittrow, y S. Hildebrand. «Management of Patients with ST-Segment Elevation or Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes in Cardiac Rehabilitation Centers». *Clinical Cardiology* 37, n.o 4 (2014): 213-21. <https://doi.org/10.1002/clc.22241>.

- Riesenhuber, M., A. Spannauer, F. Rauscha, H. Schmidinger, A. Boszotta, T. Pezawas, C. Schukro, et al. «Sex Differences and Long-Term Outcome in Patients With Pacemakers». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7, n.o (Riesenhuber M.; Spannauer A.; Rauscha F.; Schmidinger H.; Boszotta A.; Pezawas T.; Schukro C.; Gwechenberger M.; Stix G.; Anvari A.; Hengstenberg C.; Gyöngyösi M., mariann.gyongyosi@meduniwien.ac.at) Division of Cardiology, Department of Internal Medicine II, Medical University of Vienna, Vienna, Austria (2020). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.569060>.
- Ruggiero, F., L. Santini, M.M. Gallagher, L.P. Papavasileiou, V. Romano, F. Canziani, S.D'Annibale, y F. Romeo. «Changes in Brain Natriuretic Peptide Level as a Predictor of AF Recurrence after Electrical Cardioversion». *Minerva Cardioangiologica* 59, n.o 2 (2011): 135-38. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L361839141&from=export>.
- Ruisi, P., J.N. Makaryus, J.N. Catanzaro, M. Ruisi, A. Cedrone, A.N. Makaryus, E. Altman, R. Jadonath, y S. Beldner. «Predictors of Recurrent Atrial Fibrillation Using Mode Switch Quantification». *Cardiology Research* 4, n.o 4-5 (2013): 135-38. <https://doi.org/10.4021/cr292w>.
- Saito, Y., T. Nakai, Y. Ikeya, R. Kogawa, N. Otsuka, Y. Wakamatsu, S. Kurokawa, K. Ohkubo, K. Nagashima, y Y. Okumura. «Prognostic Value of the MELD-XI Score in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy». *ESC Heart Failure*, n.o (Saito Y., saito.yuki@nihon-u.ac.jp; Nakai T.; Ikeya Y.; Kogawa R.; Otsuka N.; Wakamatsu Y.; Kurokawa S.; Ohkubo K.; Nagashima K.; Okumura Y.) Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1 Ohya-guchi-kamicho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan (2022). <https://doi.org/10.1002/ehf2.13776>.
- Schwarzl, M., A. Alogna, D. Zweiker, J. Verderber, S. Huber, M. Manning, D. Scherr, et al. «A Porcine Model of Early Atrial Fibrillation Using a Custom-Built, Radio Transmission-Controlled Pacemaker». *Journal of Electrocardiology* 49, n.o 2 (2016): 124-31. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.12.012>.
- Shaikh, M.K., K.K. Ahuja, A.H. Pathan, A.G. Dars, N.A. Lashari, I. Karim, S. Raza, B.R. Devrajani, y M.J. Khetran. «Laparoscopic Cholecystectomy in Patients with Cardiovascular Diseases». *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 15, n.o 4 (2021):747-49. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2012033932&from=export>.
- Sławek-Szmyt, S., A. Araszkiwicz, M. Grygier, K. Szmyt, W. Seniuk, M. Wa niewski, T. Smukowski, L. Chmielewska-Michalak, M. Lesiak, y P. Mitkowski. «Pace Drap: A Simple Score for Predicting Significant Bleeding Complications after Cardiac Implantable Electronic Device Surgery».

- Polish Archives of Internal Medicine 130, n.o 3 (2020): 206-15. <https://doi.org/10.20452/pamw.15180>.
- Sonou, A., P.M. Adjagba, M. Hounkponou, L. Codjo, C. Houéhanou-Sonou, S. Assani, T. Yessoufou, J. Sacca, y M. Houénassi. «Loss of Capture by Myocardial Ischemia: A Case Report». *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 66, n.o 1 (2017): 55-57. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2016.12.009>.
  - Stöllberger, C., G. Blazek, M. Gessner, K. Bichler, C. Wegner, y J. Finsterer. «Age-Dependency of Cardiac and Neuromuscular Findings in Adults with Left Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction». *American Journal of Cardiology* 115, n.o 9 (2015): 1287-92. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.014>.
  - Swaraj, S., R. Kozor, C. Arnott, B.A. Di Bartolo, y G. A. Figtree. «Heart Failure with Reduced Ejection Fraction—Does Sex Matter?» *Current Heart Failure Reports* 18, n.o 6 (2021): 345-52. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00533-y>.
  - Teeäär T, Serg M, Paapstel K, Vähi M, Kals J, Cockcroft JR, Zilmer M, Eha J, Kampus P. Atenolol's Inferior Ability to Reduce Central vs Peripheral Blood Pressure Can Be Explained by the Combination of Its Heart Rate-Dependent and Heart Rate-Independent Effects. *Int J Hypertens*. 2020 Apr 26;2020:4259187. doi: 10.1155/2020/4259187. PMID: 32395337; PMCID: PMC7201670.
  - Tselios, K., D.D. Gladman, P. Harvey, J. Su, y M.B. Urowitz. «Severe Brady-Arrhythmias in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence, Etiology and Associated Factors». *Lupus* 27, n.o 9 (2018): 1415-23. <https://doi.org/10.1177/0961203318770526>.
  - Udo, E.O., N.M. Van Hemel, N.P.A. Zuithoff, H. Nijboer, W. Taks, P.A. Doevendans, y K.G.M. Moons. «Long Term Quality-of-Life in Patients with Bradycardia Pacemaker Implantation». *International Journal of Cardiology* 168, n.o 3 (2013): 2159-63. <https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2013.01.253>.
  - Wang, N.C., A. Hussain, E.C. Adelstein, A.D. Althouse, M.S. Sharbaugh, S.K. Jain, A.A. Shalaby, A.H. Voigt, y S. Saba. «Myocardial Recovery after Cardiac Resynchronization Therapy in Left Bundle Branch Block-Associated Idiopathic Nonischemic Cardiomyopathy: A NEOLITH II Substudy». *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 24, n.o 2 (2019). <https://doi.org/10.1111/anec.12603>
  - Weinstock, M.B., S. Weingart, F. Orth, D. Van Fossen, C. Kaide, J. Anderson, y D.H. Newman. «Risk for Clinically Relevant Adverse Cardiac Events in Patients with Chest Pain at Hospital Admission». *JAMA Internal Medicine* 175, n.o 7 (2015): 1207-12. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1674>.

- Yamaguchi, T., T. Miyamoto, T. Iwai, J. Yamaguchi, S. Hijikata, R. Miyazaki, N. Miwa, et al. «Prognosis of Super-Elderly Healthy Japanese Patients after Pacemaker Implantation for Bradycardia». *Journal of Cardiology* 70, n.o 1 (2017): 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.09.009>.
- Bhupendar Tayal, Patricia Fruelund, Peter Sogaard, Sam Riahi, Christoffer Polcwiartek, Brett D Atwater, Gunnar Gislason, Niels Risum, Christian Torp-Pedersen, Lars Kober, Kristian Hay Kragholm, Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish Registry-based follow-up study, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 44, 21 November 2019, Pages 3641–3648, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz584>

### 2.3. Estudios incluidos para lectura a texto completo (16)

- Neuzil P, Merkely B, Erglis A, Marinskis G, de Groot JR, Schmidinger H, Rodriguez Venegas M, Voskuil M, Sturmberger T, Petru J, Jongejan N, Aichinger J, Kamzola G, Aidietis A, Gellér L, Mraz T, Osztheimer I, Mika Y, Evans S, Burkhoff D, Kuck KH; BackBeat Study Investigators. Pacemaker-Mediated Programmable Hypertension Control Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 23;6(12):e006974. doi: 10.1161/JAHA.117.006974. PMID: 29275370; PMCID: PMC5779015.
- Kalarus Z, Merkely B, Neuzil P, Grabowski M, Mitkowski P, Marinskis G, Erglis A, Kamierczak J, Sturmberger T, Sokal A, Pluta S, Gellér L, Osztheimer I, Malek F, Kolodziejka A, Mika Y, Evans SJ, Hastings HM, Burkhoff D, Kuck KH. Pacemaker-Based Cardiac Neuromodulation Therapy in Patients With Hypertension: A Pilot Study. *J Am Heart Assoc.* 2021 Aug 17;10(16):e020492. doi: 10.1161/JAHA.120.020492. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34387126; PMCID: PMC8475046
- Merkely, B, P Neuzil, G Marinskis, JR Groot, A Erglis, T Pezawas, M Voskuil, et al. «Long-term follow up of a pacemaker-mediated programmable hypertension control therapy». *European heart journal* 38 (2017): 1240-. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P5853>.
- Yang B, Wang Y, Zhang F, Ju W, Chen H, Mika Y, Aviv R, Evans SJ, Burkhoff D, Wang J, Chen M. Rationale and evidence for the development of a durable device-based cardiac neuromodulation therapy for hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2018 May;12(5):381-391. doi: 10.1016/j.jash.2018.03.004. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29628351.
- Burkhoff, D, Z Kalarus, G Marinskis, M Grabowski, J Kazmierczak, P Mitkowski, P Neuzil, A Sokal, A Erglis, y K-H Kuck. «Cardiac Neuro-

- modulation Therapy Reduces Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure in Patients With Isolated Systolic Hypertension in a Randomized Double-Blind Study». *Journal of the American College of Cardiology* 78, n.o 19 (2021): B2 . <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.030>.
- Assavahanrit J, Katekangplu P, Porapakkhom P. Left ventricular function after permanent pacemaker in pacemaker clinic follow-up. *J Med Assoc Thai*. 2012 Aug;95 Suppl 8:S37-43. PMID: 23130473.
  - Abdin A, Yalin K, Zink MD, Napp A, Gramlich M, Marx N, Schuett K. Incidence and predictors of pacemaker induced cardiomyopathy: A single-center experience. *J Electrocardiol*. 2019 Nov-Dec;57:31-34. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.08.016. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31473477.
  - Niazi GZK, Masood A, Ahmed N, Qadir I, Akhtar A, Saleemi MS, Ahmed I. Permanent pacemaker implantation associated tricuspid regurgitation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2021 Mar;29(3):191-194. doi: 10.1177/0218492320971114. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33115258.
  - Udo EO, van Hemel NM, Zuithoff NP, Doevendans PA, Moons KG. Risk of heart failure- and cardiac death gradually increases with more right ventricular pacing. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 15;185:95-100. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.053. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25804349.
  - Ohlow MA, Awada H, Laubscher M, Geller JC, Brunelli M. Very early discharge after cardiac implantable electronic device implantations: is this the future? *J Interv Card Electrophysiol*. 2021 Mar;60(2):231-237. doi: 10.1007/s10840-020-00730-0. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32239387.
  - Majewski, J., A. Rydlewska, M. Kuniewicz, J. Lelakowski, y J. Walocha. «The influence of right ventricle pacing site on the occurrence of permanent atrial fibrillation». *Polski Przegląd Kardiologiczny* 14, n.o 1 (2012): 18-22. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L364898739&from=export>.
  - Riesenhuber, M., A. Spannauer, F. Rauscha, H. Schmidinger, A. Boszotta, T. Pezawas, C. Schukro, et al. «Sex Differences and Long-Term Outcome in Patients With Pacemakers». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7, n.o (Riesenhuber M.; Spannauer A.; Rauscha F.; Schmidinger H.; Boszotta A.; Pezawas T.; Schukro C.; Gwechenberger M.; Stix G.; Anvari A.; Hengstenberg C.; Gyöngyösi M., mariann.gyongyosi@meduniwien.ac.at) Division of Cardiology, Department of Internal Medicine II, Medical University of Vienna, Vienna, Austria (2020). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.569060>.
  - Chen, X.-L., X.-J. Ren, Z. Liang, Z.-H. Han, T. Zhang, y Z. Luo. «Analyses of Risk Factors and Prognosis for New-Onset Atrial Fibrillation in Elderly Patients after Dual-Chamber Pacemaker Implantation». *Journal of Geriatric Cardiology* 15, n.o 10 (2018): 628-33. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.10.008>.

- Choudhury, P.P., V. Chaturvedi, S. Mukhopadhyay, y J. Yusuf. «Intermittent Right Ventricular Outflow Tract Capture Due to Chronic Right Atrial Lead Dislodgement». *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 14, n.o 4 (2014): 217-22. [https://doi.org/10.1016/S0972-6292\(16\)30779-3](https://doi.org/10.1016/S0972-6292(16)30779-3).
- Krzemień-Wolska, K., A. Tomasik, C. Wojciechowska, K. Barańska-Pawelczak, E. Nowalany-Kozielska, y W. Jacheć. «Prognostic Factors in Patients with an Implanted Pacemaker after 80 Years of Age in a 4-Year Follow-Up». *Gerontology* 64, n.o 2 (2018): 107-17. <https://doi.org/10.1159/000481504>.
- Yamaguchi, T., T. Miyamoto, T. Iwai, J. Yamaguchi, S. Hijikata, R. Miyazaki, N. Miwa, et al. «Prognosis of Super-Elderly Healthy Japanese Patients after Pacemaker Implantation for Bradycardia». *Journal of Cardiology* 70, n.o 1 (2017): 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.09.009>.

## 2.4. Estudios incluidos tras búsqueda secundaria (1)

- Bhupendar Tayal, Patricia Fruelund, Peter Sogaard, Sam Riahi, Christoffer Polcwiartek, Brett D Atwater, Gunnar Gislason, Niels Risum, Christian Torp-Pedersen, Lars Kober, Kristian Hay Kragholm, Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish Registry-based follow-up study, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 44, 21 November 2019, Pages 3641–3648, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz584>

## 2.5. Estudios excluidos tras lectura a texto completo (9)

**Tabla 5. Estudios excluidos tras lectura a texto completo**

Autor y año	Causa de exclusión
Burkhoff ,2021	Es un resumen de una conferencia en un congreso
Merkely, 2017	Es un poster de uno de los estudios incluidos (Neuzil, 2017)
Assavahanrit, 2012	Estudio con muchas limitaciones en su diseño.
Majewski, 2012	Estudio no encontrado
Riesenhuber, 2020	Estudio de mala calidad, faltan datos datos sobre tratamientos farmacológicos o medicación antitrombótica en más del 50% de los pacientes son una limitación importante. El deslace primario es diferencias de sexo en la supervivencia a 10 años después de la implantación un MP (no relacionado con seguridad del dispositivo).
Choudhury, 2014	Reporte de un caso
Krzemień-Wolska, 2018	Mortalidad por tipo de marcapasos, en este estudio casi 70% unicameral enun grupo muy seleccionado de pacientes (muy ancianos).
Yamaguchi, 2017	Estudio con muchas limitaciones. No aporta nada en nuestro informe respecto a seguridad
Ohlow, 2021	No es de seguridad del dispositivo. Complicaciones por alta temprana no por el implante en sí. No incluye sólo marcapasos, incluye otros IPG

## 2.6. Estudios incluidos en la elaboración de los resultados del informe (8)

- Yang B, Wang Y, Zhang F, Ju W, Chen H, Mika Y, Aviv R, Evans SJ, Burkhoff D, Wang J, Chen M. Rationale and evidence for the development of a durable device-based cardiac neuromodulation therapy for hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018 May;12(5):381-391. doi: 10.1016/j.jash.2018.03.004. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29628351.
- Neuzil P, Merkely B, Erglis A, Marinskis G, de Groot JR, Schmidinger H, Rodriguez Venegas M, Voskuil M, Sturmberger T, Petru J, Jongejan N, Aichinger J, Kamzola G, Aidietis A, Gellér L, Mraz T, Osztheimer I, Mika Y, Evans S, Burkhoff D, Kuck KH; BackBeat Study Investigators. Pace-

- maker-Mediated Programmable Hypertension Control Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 23;6(12):e006974. doi: 10.1161/JAHA.117.006974. PMID: 29275370; PMCID: PMC5779015.
- Kalarus Z, Merkely B, Neužil P, Grabowski M, Mitkowski P, Marinskis G, Erglis A, Kamiarczyk J, Sturmberger T, Sokal A, Pluta S, Gellér L, Osztheimer I, Malek F, Kolodzi ska A, Mika Y, Evans SJ, Hastings HM, Burkhoff D, Kuck KH. Pacemaker-Based Cardiac Neuromodulation Therapy in Patients With Hypertension: A Pilot Study. *J Am Heart Assoc.* 2021 Aug 17;10(16):e020492. doi: 10.1161/JAHA.120.020492. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34387126; PMCID: PMC8475046
  - Abdin A, Yalin K, Zink MD, Napp A, Gramlich M, Marx N, Schuett K. Incidence and predictors of pacemaker induced cardiomyopathy: A single-center experience. *J Electrocardiol.* 2019 Nov-Dec;57:31-34. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.08.016. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31473477.
  - Niazi GZK, Masood A, Ahmed N, Qadir I, Akhtar A, Saleemi MS, Ahmed I. Permanent pacemaker implantation associated tricuspid regurgitation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2021 Mar;29(3):191-194. doi: 10.1177/0218492320971114. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33115258.
  - Udo EO, van Hemel NM, Zuithoff NP, Doevendans PA, Moons KG. Risk of heart failure- and cardiac death gradually increases with more right ventricular pacing. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 15;185:95-100. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.053. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25804349.
  - Chen, X.-L., X.-J. Ren, Z. Liang, Z.-H. Han, T. Zhang, y Z. Luo. «Analyses of Risk Factors and Prognosis for New-Onset Atrial Fibrillation in Elderly Patients after Dual-Chamber Pacemaker Implantation». *Journal of Geriatric Cardiology* 15, n.o 10 (2018): 628-33. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.10.008>.
  - Bhupendar Tayal, Patricia Fruehlund, Peter Sogaard, Sam Riahi, Christoffer Polewiartek, Brett D Atwater, Gunnar Gislason, Niels Risum, Christian Torp-Pedersen, Lars Kober, Kristian Hay Kragholm, Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish Registry-based follow-up study, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 44, 21 November 2019, Pages 3641–3648, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz584>



## 2.7. Diagrama de flujo

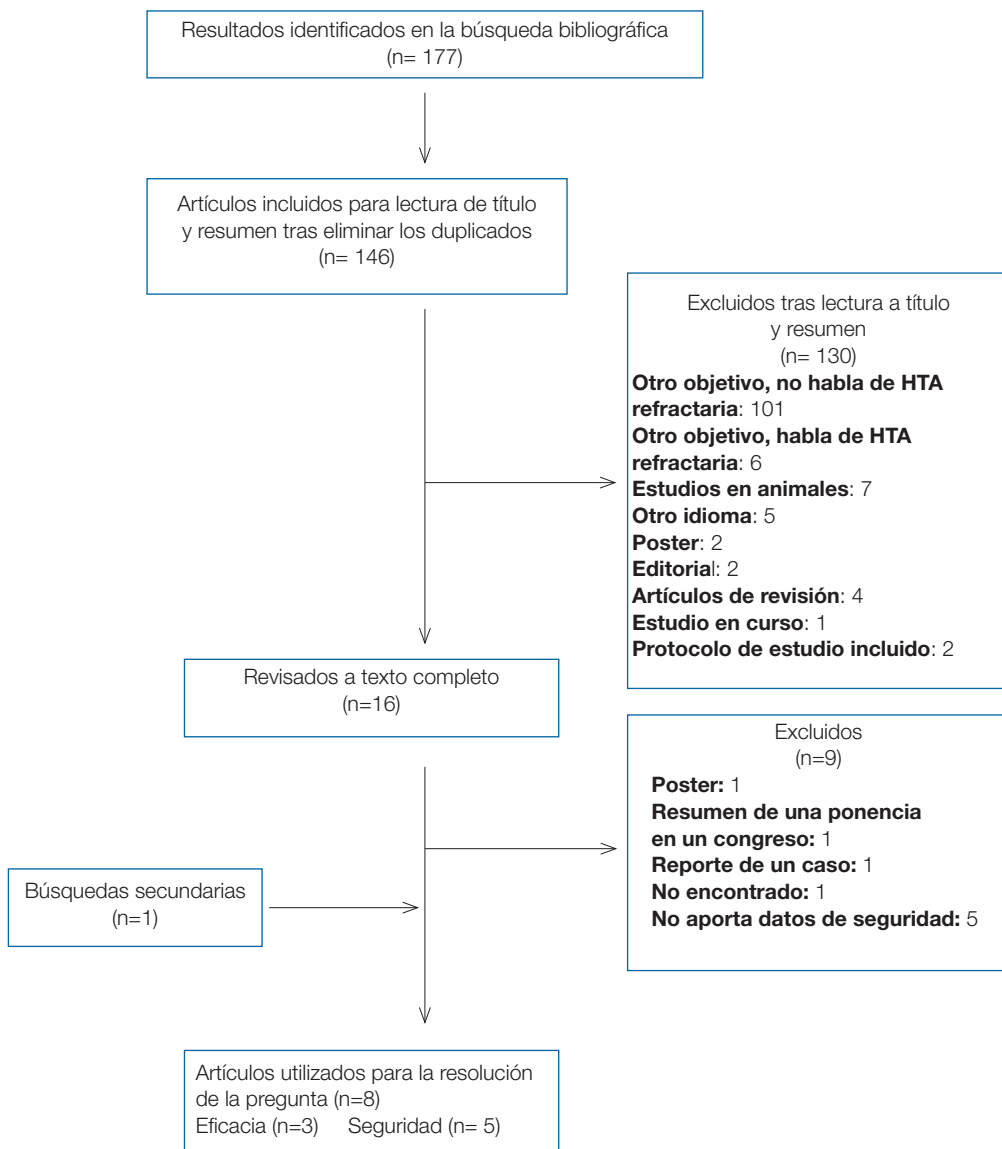


Figura 1

## Anexo 3. Descripción y calidad de los estudios incluidos

### 3.1. Descripción y calidad de los estudios incluidos

Los trabajos incluidos tienen ciertas características comunes, son ensayos clínicos que incluyen a pacientes adultos (> 18 años) con hipertensión refractaria (excepto el estudio de Yang que incluyó a pacientes hipertensos sin obligar a que fuese refractaria) y una indicación para la implantación o reemplazo de un marcapasos bicameral. Sus características se describen en la tabla 2.

En los estudios de Neuzil y Kalarus (anexo 1.6) hubo pérdidas en la muestra de los pacientes seleccionados para TMC con el sistema Moderato™ por no cumplir con el criterio de inclusión de la cifra de PAS al final del período de preactivación de 4 semanas (durante este período no se activó el MP para permitir la evaluación del efecto Hawthornre para que los pacientes cuya PA se controlara fácilmente con terapia médica pudieran ser excluidos y solo se incluyeron aquellos que tenían hipertensión a pesar de la terapia medicay no pseudoresistencia). En el estudio de Kalarus se excluyeron por este motivo al 31% de los pacientes y en el de Neuzil al 20%

La calidad fue evaluada utilizando los criterios de las escalas ROB-2 y JBI (41,42). El resultado de la evaluación se muestra en los anexos 2.1 y 2.2. Sus principales déficits están relacionados con un numero pequeño de pacientes en todos los estudios, de los 3 estudios incluidos para eficacia/efectividad, sólo uno de los estudios tuvo grupo control con el que se pudieses contrastar los posibles efectos de otras intervenciones y por tanto la ausencia de este grupo en los otros 2 estudios incluidos, impide conocer la eficacia o efectividad de la intervención evaluada, de manera que los resultados sólo pueden describir las frecuencias de los desenlaces sin que se hayan podido contrastar con los posibles efectos de otras intervenciones. Respecto a los 5 estudios incluidos para seguridad de la técnica, todos son estudios observacionales sin grupo comparador sobre eventos adversos en pacientes con implante de marcapasos; ninguno de ellos tiene como objetivo la seguridad del implante de un marcapasos en pacientes con HTA refractaria.

- **El estudio de Yang (2018)**, ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02382484)), evalúa los cambios de la presión arterial (PA) con un marco de tiempo de aproximadamente 5 minutos después de iniciar la estimulación con un sistema de marcapasos bicameral que fue capaz de generar patrones estimulantes con características diferentes al marcapasos común (estas secuencias las

denominaron control programable de la hipertensión). En una primera fase, con retrasos AV de 2ms, 20ms, 40 ms, 80ms y en una segunda fase se introducen de 1 a 4 latidos con AV más largo, retrasos que oscilan entre 60 y 300 ms para eliminar el efecto rebote por la activación mediada por barorreceptores del sistema nervioso simpático.

Se evaluaron eventos adversos durante el estudio y durante las 24 horas posteriores.

Fue un estudio de viabilidad exploratorio, de un solo brazo, no ciego, realizado en un solo centro.

Se incluyeron 18 pacientes con una edad media de  $56 \pm 10$  años, de los cuales 10 eran hombres y 8 mujeres con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de  $60 \pm 10\%$ . Dos de ellos fueron tratados por HTA con una combinación de 3 fármacos, 7 fueron tratados con dos fármacos y el resto no tomaba fármacos.

Los pacientes incluidos tenían  $> 18$  años y PAS  $> 140$  mmHg a pesar de al menos un medicamento antihipertensivo y estar programados para someterse a un procedimiento de electrofisiología invasivo (evaluación de taquicardia ventricular ( $n = 3$ ), procedimiento de ablación de taquicardia ventricular ( $n = 2$ ), procedimiento de ablación de taquicardia supraventricular ( $n = 7$ ), procedimiento de ablación para fibrilación auricular ( $n = 6$ ).

Fueron excluidos del estudio los pacientes que presentaban fibrilación auricular (FA) en el momento del estudio, FEVI  $< 45\%$ , antecedentes de insuficiencia cardíaca sintomática (independientemente de la FE), someterse a un procedimiento de ablación para una vía accesoria o antecedentes de reanimación por fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida.

El estudio presenta limitaciones, es un estudio no cegado, realizado en un solo centro, con una muestra pequeña. Se investigan períodos muy breves de estimulación (5 minutos). No hay datos de seguridad y la eficacia a largo plazo. Incluyo a pacientes con HTA de leve a moderada que no estaban medicados al máximo, por tanto, los resultados no se basan en pacientes con HTA refractaria.

- **El estudio de Neuzil (2017)**, ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02282033)), analiza los cambios en la PAS evaluados mediante mediciones de la PAS en 24 horas y en el consultorio después de la activación de la terapia programable de control de HTA mediante el dispositivo Moderato™ (marcapasos generador de impulsos implantable sensible a la frecuencia, bicameral, que incorpora algoritmos PHC que marcan el ritmo del corazón con una serie de intervalos de tiempo variable, alternando intervalos AV más cortos (p. ej., 20 a 80 ms) y más prolongados (p. ej., 100 a 180 ms).

El día de la activación de la terapia PHC (que se designó como tiem-

po 0 para el estudio), se optimizaron los parámetros del algoritmo de estimulación de dicha terapia, en concreto, los valores de los intervalos auriculoventriculares más cortos y más largos y el número de latidos con cada intervalo auriculoventricular, se ajustaron hasta conseguir una reducción significativa y sostenida de la PAS de al menos 5 mmHg.

Para la monitorización ambulatoria de PA de 24 horas, el criterio de valoración fue el cambio medio de la PAS entre el inicio y 3 meses después de la activación del tratamiento. Para las mediciones de la presión arterial en el consultorio, el criterio de valoración fue el cambio medio de la PAS entre la preactivación y los 3 meses posteriores a la activación del tratamiento. El valor previo a la activación era la media de las mediciones realizadas en las visitas de 2 y 4 semanas durante la fase de preactivación.

El control ambulatorio de PA se agregó en la visita de 2 semanas previas a la activación de la terapia PHC para poder evaluar los cambios en la PA ambulatoria atribuibles a la participación en el estudio (efecto Hawthorne).

Los pacientes fueron vistos a los meses 1, 2 y 3 de la terapia PHC (designados como puntos de tiempo +1, +2 y +3 meses, respectivamente). Las evaluaciones incluyeron mediciones de la PA en el consultorio en todas las visitas, monitor Holter de 24 horas a los +1 mes y monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas, ecocardiografía y análisis de sangre a los +3 meses.

Aproximadamente a la mitad de la inscripción en el estudio, se modificó el protocolo, se agregaron mediciones ambulatorias de la PA a la visita de +1 mes, y análisis de sangre a la visita de +1 mes y +2 meses. Estos, y la medición de la PA ambulatoria a las 2 semanas después de la implantación descrita anteriormente, se agregaron para proporcionar una mejor definición del curso temporal de los cambios en estos parámetros.

La seguridad del dispositivo y la terapia de control programable de HTA se evaluó mediante la determinación de la incidencia de acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento y periprocedimiento del implante

Otras evaluaciones de seguridad adicionales incluyeron cambios en la ectopia auricular y ventricular (evaluada mediante monitorización Holter), cambios en el tamaño y la función del VI y la aurícula izquierda y cambios en la función renal.

Fue un estudio prospectivo multicéntrico (8 centros en Europa y 1 centro en Chile) abierto, de un solo brazo.

De los 57 pacientes que dieron su consentimiento, la PAS ambulatoria diurna cayó por debajo del valor de corte para la participación continua en el estudio en 22 pacientes, finalmente cumplían criterios para la implantación del IPG Moderato© 35 pacientes. Durante la fase de pre-

activación, la PAS en el consultorio fue  $<140$  mm Hg (en las visitas a las 2 y 4 semanas) en 7 pacientes que fueron excluidos y 1 paciente falleció.

Finalmente, la PHC se activó en los 27 pacientes restantes son una PA en consultorio en el inicio de  $166\pm 11/80\pm 10$  mm Hg a pesar de una media de 3,2 fármacos antihipertensivos.

Se distribuyeron por igual entre hombres y mujeres, tenían una edad promedio de 73 años, un índice de masa corporal (IMC) promedio de  $29$  kg/m<sup>2</sup>, frecuencia cardíaca de 64 latidos/min y FEVI normal. Aproximadamente un tercio tenía diabetes mellitus y  $\approx 20\%$  tenía enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica o disfunción renal.

Las principales indicaciones para un marcapasos fueron síndrome del seno enfermo y bloqueo aurículo ventricular (BAV) de segundo y tercer grado. A los pacientes se les prescribió un promedio de 3,2 medicamentos antihipertensivos y  $>50\%$  de los pacientes tomaban diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores  $\beta$  e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Un número significativo de pacientes también tomaba antagonistas adrenérgicos  $\alpha$ .

Los pacientes incluidos debían tener  $> 18$  años de edad, y tener indicación para la implantación o el reemplazo de un marcapasos permanente de doble cámara donde no fuese necesaria la extracción del cable y en quienes la medición de PAS en el consultorio en 2 días separados promedió  $\geq 150$  mm Hg a pesar de un régimen estable (durante al menos 2 meses) de 2 o más medicamentos antihipertensivos tolerados.

Los pacientes fueron seguidos durante 1 mes con estimulación convencional (fase de preinclusión), fueron valorados a las 2 y a las 4 semanas de la implantación del dispositivo para un control final de PA en consultorio. Los que tenían una PAS persistente  $> 140$  mmHg fueron incluidos en el estudio y se les activó la terapia de Control de HTA Programable (PHC).

Fueron excluidos del estudio los pacientes que tenían una causa secundaria conocida de hipertensión arterial, PA sistólica  $>190$  mm Hg, eventos neurológicos previos, enfermedad de la arteria carótida conocida, disfunción autonómica conocida o tenía un implante cardíaco existente que no sea un marcapasos. También se excluyeron las pacientes que estaban embarazadas o en edad fértil durante la realización del estudio, o que no estaban dispuestas a dar su consentimiento informado o que participaban actualmente en otro estudio clínico.

En cuanto a los cambios en el tratamiento farmacológico antihipertensivo durante el estudio, en general, hubo más casos en los que se redujeron las dosis del fármaco que en las que se aumentaron. El estudio incluye pacientes que ya tenían o requerían la implantación de un marcapasos, esto mejoraría el perfil de seguridad de la terapia, ya que

estos pacientes habrían estado expuestos a los riesgos asociados con la implantación o el reemplazo del marcapasos, independientemente de su participación en este estudio o del uso de la terapia de marcapasos.

Las limitaciones que presenta este estudio es que no es aleatorio, el número de pacientes incluidos es pequeño y la duración del seguimiento es relativamente corta por tanto no ofrece resultados de eficacia y seguridad a largo plazo.

- **El estudio de Kalarus (2021)**, ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT02837445), evaluó comparación entre un grupo intervención (dispositivo Moderato™ con terapia de neuromodulación cardiaca activada+tratamiento farmacológico) y un grupo control (dispositivo Moderato™ con terapia de neuromodulación desactivada + tratamiento farmacológico) del cambio en el promedio de PAS de 24 horas desde la aleatorización previa al final de la fase de pre-inclusión hasta 6 meses después de la aleatorización (la presión arterial de 24 horas previa a la aleatorización inicial es la presión arterial ambulatoria media medida en la visita de 3 semanas durante la fase de preinclusión).

Un total de 68 pacientes cumplieron con los criterios de entrada iniciales y se sometieron a la implantación del dispositivo Moderato™. Los parámetros estándar del marcapasos del sistema se programaron según las necesidades clínicas del paciente y se siguieron durante una fase inicial de 1 mes. Las señales de terapia de neuromodulación cardiaca no se activaron en ningún paciente durante esta fase. Esto permitió la evaluación de los efectos de Hawthorne en la PAS ambulatoria para que los pacientes cuya PA se controlara fácilmente con terapia médica pudieran ser excluidos y solo se incluyeron aquellos que tenían hipertensión a pesar de la terapia médica. Para lograr esto, se reevaluó la PA ambulatoria en una visita de 3 semanas. Los pacientes cuyo promedio diurno de PAS ambulatoria fue <125 mm Hg fueron retirados del estudio. De lo contrario, los pacientes eran elegibles para la inclusión en el estudio en la fase aleatoria y se sometieron a la activación de la terapia de neuromodulación cardiaca y optimización de parámetros del dispositivo.

El estudio MODERATO II fue un estudio piloto prospectivo, multicéntrico, (13 centros en Europa) doble ciego, que investigó la eficacia de BackBeat CNT en pacientes con hipertensión persistente y que tenían una indicación para el implante o reemplazo de un marcapasos bicameral.

De los 68 pacientes a los que se les implantó el sistema MODERATO™, la PAS ambulatoria diurna cayó por debajo del valor de corte en 21 pacientes.

Finalmente se incluyeron en el estudio 47 pacientes (26 en el grupo de intervención y 21 en el grupo control) con una edad promedio de 74 años, el 57% eran hombres y había una alta prevalencia de comorbilidades, como

diabetes mellitus, enfermedad de las arterias coronarias y antecedentes de fibrilación auricular. El sistema Moderato™ fue un implante de MP por primera vez para el 68% de los pacientes y fue un dispositivo de reemplazo en el 32%. Las principales indicaciones fueron el síndrome del seno enfermo y BAV de 2º grado. El 10% de los pacientes eran 100% dependientes de marcapasos. Los pacientes tomaban un promedio de 3 a 4 medicamentos antihipertensivos. El 81% de los pacientes tenía HTA sistólica aislada.

La seguridad del dispositivo y la terapia de control programable de la HTA se evaluó mediante una tasa compuesta de eventos adversos cardíacos importantes, incluida la insuficiencia cardíaca, arritmias clínicamente significativas (p. ej., carga de fibrilación auricular persistente o aumentada, arritmias ventriculares graves), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, y/u otros eventos de seguridad relacionados que dan como resultado la muerte, en los grupos de tratamiento frente a los d grupo control control.

Se analizaron de forma adicional cambios en los siguientes desenlaces (6 meses versus antes de aleatorización) y se compararon entre los dos grupos para brindar información adicional sobre seguridad y efectividad de la terapia, tanto en el grupo de intervención como en el grupo control: tasa de eventos adversos en general, grabación Holter para confirmar el correcto funcionamiento del algoritmo de tratamiento BackBeat-CNT y para evaluar los cambios en la incidencia de eventos ventriculares y supraventriculares, medidas de PAS y presión arterial diastólica (PAD) en el consultorio, cifras de PAS nocturna promedio, PAS diurna promedio y PAD promedio de monitorización ambulatoria de 24 horas; el porcentaje de pacientes que tuvieron disminuciones en la presión arterial ambulatoria, el porcentaje de pacientes con una reducción de 5 mmHg o más en su presión ambulatoria y el porcentaje de pacientes que tuvieron una súper respuesta de 10 mmHg o más. Los análisis de datos ecocardiográficos se centraron en las diferencias de cambios en fracción de eyección (FE), volúmenes telesistólicos y volúmenes telediastólicos. Cambios de creatinina, BUN, y filtrado glomerular.

Las personas incluidas en el estudio debían tener  $\geq 18$  años de edad y estar en tratamiento estable (durante las 6 semanas previas) para la hipertensión con al menos un fármaco que pudiese mantenerse sin cambios durante 7 meses, con un promedio diurno (de 7 a.m. a 10 p.m.) de PAS  $\geq 130$  mm Hg y PAS en el consultorio  $\geq 140$  mm Hg así como vivir en la proximidad del centro de estudio (permitiría cumplir con las visitas del estudio durante al menos 7 meses).

Los principales criterios de exclusión del estudio fueron HTA secundaria, TAS ambulatoria promedio o TAS en consultorio  $> 195$  mm Hg, FA permanente o antecedentes de FA paroxística significativa/carga

de aleteo (definida como  $> 25\%$  de los latidos), FEVI  $< 50\%$ , síntomas de insuficiencia cardíaca (clase  $\geq$ II de la New York Heart Association), filtrado glomerular (FG)  $< 30$  ml/min por  $1,73 \text{ m}^2$ ), o antecedentes de eventos neurológicos (ACVA o AIT en el último año), FG  $< 30$  ml/min, diálisis, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva o grosor del tabique interventricular  $\geq 15$  mm, antecedentes de taquiarritmia ventricular no tratada clínicamente significativa o ha experimentado muerte súbita, tratamiento activo previo basado en un dispositivo para la hipertensión.

Este estudio tiene limitaciones, como los anteriores, incluye un número pequeño de pacientes. Los tratamientos farmacológicos pueden modificarse en función de los valores de PA observados durante el período de seguimiento a pesar de las especificaciones de protocolo en sentido contrario (efecto de confusión) aunque los niveles de medicación aumentaron más en el grupo de control.

En el estudio los autores reconocen que, aunque se esforzaron en mantener el cegamiento, cabe la posibilidad de que ocurriese desenmascaramiento durante las visitas al consultorio no programadas. Sin embargo, no evaluaron formalmente el desenmascaramiento, si bien, no se observó una mayor titulación de los medicamentos antihipertensivos (como respuesta a la existencia de desenmascaramiento).

Los resultados de este estudio, según los autores, tenían como objetivo el diseño de un futuro estudio pivotal para evaluar la seguridad y la eficacia.



**Tabla 6. Características de los trabajos incluidos en la elaboración de los resultados**

Autor y año	Características del estudio y población	Intervención	Comparador	Criterios inclusión	Desenlaces primarios	Limitaciones	Riesgo de sesgo
Neuzil, 2017	<p>- Estudio prospectivo multicéntrico, abierto, de un solo brazo.</p> <p>- N=35.</p> <p><b>POBLACIÓN:</b></p> <p>- Edad media: 73 años.</p> <p>- IMC promedio 29, FC media 64 lpm.</p> <p>- FEVI normal.</p> <p>- Principales indicaciones MP: Enf. del seno y BAV de 2º y 3º grado.</p> <p>- Nuevo implante de MP 71%, Reimplante 21%</p>	<p>Implante de Sistema Moderato™ (con terapia programable de HTA activada)</p>	<p>Sin comparador</p>	<p>- &gt;18 años</p> <p>- Indicación de implante o reemplazo de un MP bicameral donde no fue necesaria la extracción del cable</p> <p>- PAS en el consultorio en 2 días separados promedió <math>\geq 150</math> mm Hg a pesar de un régimen estable (durante al menos 2 meses) de 2 o más fármacos antihipertensivos</p>	<p>- Cambios de PAS ambulatoria 24 h a los 3 meses de inicio de activación de la terapia: Disminución de <math>10 \pm 13</math> mm Hg (<math>p &lt; 0.01</math>).</p> <p>- Cambios PAS en el consultorio a los 3 meses de inicio de activación de la terapia: Disminución de <math>16 \pm 15</math> mm Hg (<math>p &lt; 0.01</math>).</p>	<p>- Estudio no aleatorio, pequeño número de pacientes incluidos y el seguimiento a corto plazo (3 meses).</p> <p>- Se incluyeron pacientes que ya tenían o requerían la implantación de un MP, esto mejoraría el perfil de seguridad de la terapia, ya que estos pacientes habrían estado expuestos a los riesgos asociados con la implantación o el reemplazo del marcapasos, independientemente de su participación en este estudio o del uso de la terapia de marcapasos sólo para HTA refractaria</p>	<p>Moderado</p>
Yang, 2018	<p>Estudio unicéntrico, un solo brazo, no ciego.</p> <p>- N= 18</p> <p><b>POBLACIÓN:</b></p> <p>- Programados para someterse a un procedimiento de electrofisiología invasivo</p> <p>- Edad: <math>56 \pm 10</math> años.</p> <p>- 10 hombres/8 mujeres.</p> <p>FEVI <math>60 \pm 10\%</math>. – 2 pacientes tratados combinación de 3 fármacos; 7 fueron tratados con 2 fármacos y 9 tomaba 1 fármaco</p>	<p>Sistema de marcapasos modificado (MPS) que envía señales con una amplia gama y patrones de retrasos AV</p>	<p>Sin comparador</p>	<p>- &gt; 18 años</p> <p>- TAS &gt; 140 mmHg a pesar de al menos un medicamento antihipertensivo</p> <p>- Programados para un procedimiento de electrofisiología invasivo (motivo de los estudios electrofisiológicos incluyó: evaluación de taquicardia ventricular (n = 3), procedimiento de ablación de taquicardia ventricular (n = 2), procedimiento de ablación de taquicardia supraventricular (n = 7), procedimiento de ablación para FA (n = 6).</p>	<p>- Cambios en la PA después de iniciar la estimulación con retardo AV (de 2,20,20 y 80 ms): (aprox. 5 minutos después de iniciar la estimulación con el retraso AV):</p> <p><b>Reducción media en PAS de <math>19,6 \pm 7,7</math> y en PAD <math>4,3 \pm 3,8</math> mmHg en la PAD (<math>P &lt; 0,001</math>) con estimulación de retraso AV de 2 ms.</b></p> <p>Reducciones seguidas de rebote de cifras de PA por la estimulación AV corto que provoca estimulación de los barorreceptores con un aumento de la resistencia periférica. Este efecto fue eliminado por la introducción intermitente de intervalos AV más largo que moduló los barorreflejos.</p> <p>- <b>Mejores resultados se obtuvieron cuando el retraso AV corto fue <math>\sim 2</math> ms y el retraso AV más largo fue <math>\sim 150</math> ms.</b></p>	<p>Estudio no cegado, realizado en un solo centro.</p> <p>- Se investigaron períodos muy breves de estimulación (5 minutos). No datos de eficacia y seguridad a largo plazo.</p> <p>- Determinar también a largo plazo si un paradigma de estimulación de SAVD intermitente y estimulación de retraso AV largo puede causar efectos adversos.</p> <p>- Pacientes con HTA de leve a moderada que no estaban medicados al máximo, por tanto, los resultados no se basan en pacientes con HA resistente/refractaria.</p>	<p>Moderado/ Bajo</p>

Autor y año	Características del estudio y población	Intervención	Comparador	Criterios inclusión	Desenlaces primarios	Limitaciones	Riesgo de sesgo
Kalarus, 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudio piloto prospectivo, multicéntrico, doble ciego.</li> <li>- N= 47 [26 (intervención)+21 (control)]</li> </ul> <b>POBLACIÓN:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad media 74 años.</li> <li>- 57% hombres/ 43% mujeres.</li> <li>- Primer implante de MP 68%, reemplazo 32%.</li> <li>- Principales indicaciones: sdr. del seno enfermo y BAV de 2º grado.</li> <li>- 10% de pacientes 100% dependientes de MP.</li> <li>- Pauta promedio de 3 a 4 fármacos antihipertensivos</li> <li>- 81% HTA sistólica aislada</li> </ul>	Implante de Sistema Moderato™ (con terapia programable de HTA activada)+ tratamiento farmacológico	Implante de Sistema Moderato™ (con terapia programable de HTA desactivada)+ tratamiento farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 18 años de edad</li> <li>- Implante o reemplazo de un marcapasos bicameral</li> <li>- Tratamiento de HTA estable (durante 1 mes anterior) con al menos 1 fármaco antihipertensivo, que podrá mantenerse sin cambios durante 7 meses.</li> <li>- PAS ambulatoria promedio durante el día (7 a. m. a 10 p. m.) de ≥ 130 mmHg y TAS en el consultorio ≥ 140 mmHg</li> <li>- Domicilio cercano al centro de estudio (que permita cumplir con visitas de estudio al menos 7 meses).</li> </ul>	<b>Cambios en el promedio de PAS ambulatoria de 24 horas</b> a los 6 meses de inicio de activación de la TMC entre el grupo de intervención y el grupo control	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicos y/o pacientes pudieron modificar el tratamiento farmacológico durante el período de seguimiento a pesar de las especificaciones de protocolo en sentido contrario (efecto de confusión), si bien no aumentaron más los cambios farmacológicos en el GC).</li> <li>- Posibilidad de desenmascaramiento durante las visitas no programadas, aunque no hubo ningún cambio de comportamiento de paciente o médico (en cuanto a mayor titulación de los fármacos antihipertensivos</li> <li>- EL numero pacientes es pequeño y en un corto plazo (es necesario un seguimiento a más largo plazo de un mayor número de pacientes para descartar por completo los posibles problemas de seguridad)</li> </ul>	Bajo

## Anexo 3.2. Análisis de la calidad de la evidencia científica

### 3.2.1. Herramienta de valoración del riesgo de sesgo para series de casos JBI (Joanna Briggs Institute)

<b>NEUZIL 2017</b>	sí	No	Poco claro	No aplica
• ¿Había criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ¿Se midió la condición de una manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>
• ¿La serie de casos tuvo una inclusión completa de los participantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>
• ¿Hubo informes claros de la demografía de los participantes en el estudio?	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ¿Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes?	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ¿Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ¿Hubo informes claros de la información demográfica de los sitios/clínicas de presentación?	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ¿Fue apropiado el análisis estadístico?	<b>X</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A pesar de que los criterios de inclusión son claros y específicos, la forma de reclutamiento no se describe con claridad, no queda claro si fue consecutiva. No hubo inclusión completa de todos los pacientes seleccionados para participar en el estudio puesto que durante la fase de preactivación del dispositivo un porcentaje de pacientes dejaron de cumplir el criterio de inclusión de las cifras de PAS. El trabajo evaluado puede ser considerado por tanto de calidad moderada.

## YANG 2018

	sí	No	Poco claro	No aplica
•¿Había criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•¿Se midió la condición de una manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•¿La serie de casos tuvo una inclusión completa de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•¿Hubo informes claros de la demografía de los participantes en el estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•¿Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•¿Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•¿Hubo informes claros de la información demográfica de los sitios/clínicas de presentación?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•¿Fue apropiado el análisis estadístico?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En este estudio la forma de reclutamiento no se describe con claridad, no queda claro si es consecutiva. Si parece que la inclusión de los pacientes fue completa, aunque la muestra fue muy pequeña (sólo fue excluido del estudio uno de los pacientes seleccionados inicialmente porque desarrolló FA antes del inicio de estudio y éste era un criterio de exclusión). El trabajo evaluado puede ser considerado por tanto con un riesgo de sesgo moderado-bajo.

### 3.2.2. Herramienta de valoración del riesgo de sesgo para ECAs RoB-2

<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
KALARUS	TMC activada+tto fáрмаi	TMC desactivada+ tto fárr	PAS 24 Horas y PASco								Low risk
											Some concerns
											High risk
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended intervention:
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result



**Comunidad  
de Madrid**

Dirección General Asistencial  
CONSEJERÍA DE SANIDAD