

Terapia de activación de barorreceptores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

*Baroreceptor activation therapy in
the treatment of heart failure*

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

A
Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Terapia de activación de barorreceptores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

*Baroreceptor activation therapy in
the treatment of heart failure*

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Molina Linde, Juan Máximo

Terapia de activación de barorreceptores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Juan Máximo Molina Linde, Elena Baños Álvarez, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco-Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2022.

110 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 28-2023

1. Enfermedades Cardiovasculares 2. Cardiopatías 3. Presorreceptores 4. Terapia por Estimulación Eléctrica I. Baños Álvarez, Elena II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía V. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Juan Máximo Molina-Linde, Elena Baños-Álvarez, María Piedad Rosario-Lozano y Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía 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 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, 5. Edificio Arena 1. Planta Baja.

41020 Sevilla. España - Spain

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

NIPO: 133-22-156-4

Depósito Legal: SE 28-2023

DOI: <http://doi.org/10.52766/ENRI4680>



Cita sugerida: Molina-Linde, JM, Baños-Álvarez E, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Terapia de activación de barorreceptores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.

Terapia de activación de barorreceptores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

*Baroreceptor activation therapy in
the treatment of heart failure*

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Conflicto de interés

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.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Máximo Molina-Linde, Elena Baños-Álvarez y Juan Antonio Blasco-Amaro.
- Documentación: María Piedad Rosario-Lozano.
- Obtención de los datos: Juan Máximo Molina-Linde y Elena Baños-Álvarez.
- Análisis y presentación de los resultados: Juan Máximo Molina-Linde y Elena Baños-Álvarez.
- Elaboración del manuscrito: Juan Máximo Molina-Linde, Elena Baños-Álvarez y Juan Antonio Blasco-Amaro.
- Revisión final del documento: Juan Máximo Molina-Linde y Elena Baños-Álvarez, María Piedad Rosario-Lozano y Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. David Cordero Pereda del Servicio de Cardiología, Unidad de Insuficiencia Cardíaca, del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

AETSA y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	15
Lista de siglas y acrónimos	17
Resumen estructurado	19
Executive summary	23
Introducción	25
Problema de salud	25
Bases fisiológicas.....	26
Epidemiología de la insuficiencia cardíaca.....	26
Dispositivos de estimulación de barorreceptores	27
Estado de desarrollo de la tecnología	28
Objetivos	31
Preguntas de investigación	31
Material y método	33
Revisión sistemática de la literatura.....	33
Resultados	41
Resultados de la búsqueda.....	41
Características de los estudios	43
Discusión.....	73
Conclusiones.....	79
Referencias.....	81
Anexos.....	91
Anexo 1 Estrategias de búsquedas	91
Anexo 2. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda.....	97
Anexo 3. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas.....	104
Anexo 4. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados.	105
Anexo 5. Calidad de la evidencia: GRADE	107

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de referencias	42
Figura 2. Forest plot de la variable de cambios en la clasificación funcional de la <i>New York Heart Association</i>	53
Figura 3. Forest plot de la variable de calidad de vida con el modelo de efectos fijos.....	54
Figura 4. Forest plot de la variable de calidad de vida con el modelo de efectos aleatorios.....	54
Figura 5. Forest plot de la variable de la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M)	55
Figura 6 Forest plot de la variable del biomarcador NT-proBNP	63
Figura 7. Forest plot de la variable presión arterial sistólica con el modelo de efectos fijos	64
Figura 8. Forest plot de la variable presión arterial sistólica con el modelo de efectos aleatorios	64
Figura 9. Forest plot de la variable presión arterial diastólica	64
Figura 10. Forest plot de la variable pulso con el modelo de efectos fijos	65
Figura 11. Forest plot de la variable pulso con el modelo de efectos aleatorios	65
Tabla 1. Características de los estudios primarios.....	47
Tabla 2. Principales resultados de eficacia	57
Tabla 3. Eventos adversos relacionados con el sistema y el procedimiento.....	68
Tabla 4. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE.....	69
Tabla 5. Ensayos clínicos aleatorizados en marcha en clinicaltrial.gov	71
Tabla 6. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda	97

Lista de siglas y acrónimos

- ACC: *American College of Cardiology*
- AMSTAR: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*
- AHA: *American Heart Association*
- AVAC: Año de Vida Ajustado por Calidad
- BeAT-HF: *Baroreflex Activation Therapy for Heart Failure*
- CMS: *Centers for Medicare and Medicaid Services*
- DAVI: Dispositivos de Asistencia Ventricular Izquierda
- DE: Desviación Estándar
- DM: Diferencia de Medias
- ECA: Ensayos Controlados Aleatorizados
- ECNA: Ensayos Controlados No Aleatorizados
- ENAI: Estudios No Aleatorizados de Intervención
- EQ-5D: *EuroQol 5 Dimension Long*
- ESC: *European Society of Cardiology*
- FDA: *Food and Drug Administration*
- FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
- GRADE: *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*
- HOPE4F: *Hope for Heart Failure*
- HQO: *Health Quality Ontario*
- IC: Insuficiencia Cardíaca
- IC-FEc: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección conservada
- IC-FElr: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección ligeramente reducida
- IC-FER: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida
- ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*
- INAHTA: *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment*
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- MANCE: eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares, del inglés *Major Adverse Neurological and Cardiovascular Events*

ml/min: mililitros por minuto.

MLWHFQ: *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*

NYHA: *New York Heart Association*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NT-proBNP: N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B

pg/ml: picogramos por mililitros.

PM6M: Prueba de la Marcha de 6 Minutos

RoB: *Risk of Bias*

SCI: *Science Citation Index*

TAB: Terapia de Activación de Barorreceptores

TRC: Terapia de Resincronización Cardíaca

Resumen estructurado

Título: Terapia de activación de barorreceptores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Autores: Juan Máximo Molina-Linde, Elena Baños-Álvarez, María Piedad Rosario-Lozano y Juan Antonio Blasco-Amaro.

Introducción

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida es una enfermedad relativamente común que se trata inicialmente con fármacos y cambios en los estilos de vida. Una parte importante de los pacientes no responde al tratamiento convencional y su manejo suele ser difícil, costoso y puede dar lugar a eventos adversos. El uso de dispositivos de estimulación barorrefleja (también conocidos como terapia de activación barorrefleja) es un posible tratamiento alternativo para la insuficiencia cardíaca.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de activación de barorreceptores en sujetos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Métodos

Revisión sistemática de la literatura, incluyendo informes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados. Para su elaboración se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta junio de 2021 (con lenguaje libre y controlado): MEDLINE (mediante OVID), preMedLine (mediante PubMed), EMBASE, Cochrane Library y *Science Citation Index* (SCI). Se consultaron, además *Trip Medical Database*, *International HTA Database de Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Evidence Search* de NICE y *Health Quality Ontario* (HQO). Para identificar los estudios en marcha se utilizaron los registros: *WHO International Clinical trials Registry Platform* (ICTRP) y *clinicaltrials.gov*. La selección de los estudios y el análisis de su calidad se realizaron por dos investigadores independientes. El riesgo de sesgo de los estudios fue evaluado mediante la herramienta AMSTAR-2 para revisiones

sistemáticas y *Risk of Bias in Randomized Trials* - RoB 2 tool para ensayos clínicos. Se realizó un metaanálisis de los efectos del tratamiento utilizando un modelo de efectos fijos o aleatorios dependiendo de la heterogeneidad observada. Se utilizó la herramienta GradePro para valorar la calidad de la evidencia.

Resultados

De un total de 1091 referencias, se incluyeron 12 estudios procedentes de 2 revisiones sistemáticas, 2 ensayos clínicos aleatorizados (estudio HOPE4HF y estudio BeAT-HF) y 2 estudios económicos. El ensayo HOPE4HF incluía 4 estudios publicados y un estudio en marcha. El estudio BeAT-HF comprendía 2 estudios publicados y un estudio en marcha.

Los resultados muestran mejoras estadísticamente significativas con la terapia de activación de barorreceptores en la clase funcional NYHA (riesgo relativo de 2,13; IC 95 % = 1,65–2,76), la calidad de vida (diferencia de medias = -16,97 puntos, puesto que a menor puntuación, mejor calidad de vida; IC 95 % = -21,87– -12,07), la prueba de marcha de 6 minutos (diferencia de medias = 56,54; IC 95 % = 55,67–57,41) y valores del N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (diferencia de medias = -120,02; IC 95 % = -193,58– -46,45), en comparación con el grupo control bajo tratamiento farmacológico para insuficiencia cardíaca. No se apreciaron diferencias en la presión arterial sistólica (diferencia de medias = 2,17; IC 95 % = -3,65–7,99), ni diastólica (diferencia de medias = -0,48 IC 95 % = -2,07– -1,10), ni en el pulso (diferencia de medias = 2,28; IC 95 % = -1,52–6,08).

La tasa de ausencia de complicaciones relacionadas con el sistema y el procedimiento osciló del 85,9% al 97%.

Conclusiones

La terapia de activación barorrefleja es una modalidad de tratamiento potencial para pacientes con insuficiencia cardíaca que siguen siendo sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo guiado por las guías clínicas. Los pacientes deben presentar una clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA) o clase funcional II (con antecedentes recientes de clase funcional III), con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$ y un N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) < 1600 pg/ml, sin indicación para terapia de resincronización cardíaca.

Según la evidencia analizada en cuanto a eficacia de la terapia de activación de barorreceptores frente al tratamiento médico habitual, los resultados muestran mejoras estadísticamente significativas en la clase

funcional NYHA, la calidad de vida, la prueba de marcha de 6 minutos y valores del NT-proBNP con la terapia de activación de barorreceptores.

En cuanto a seguridad, la tasa de ausencia de complicaciones relacionadas con el sistema y el procedimiento fue superior al 85%. Además, la tasa global de eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares ronda el 3% tras la terapia de activación barorrefleja.

Se precisan más estudios que examinen el impacto de la terapia de activación de barorreceptores sobre la mortalidad cardiovascular y la morbilidad por insuficiencia cardíaca; puesto que actualmente se carece de estos datos. Igualmente, se necesitan más estudios a gran escala para corroborar los resultados clínicos prometedores de la terapia de activación de barorreceptores, ya que actualmente solo se dispone de 2 ensayos clínicos aleatorizados y subsiguientes análisis de subgrupos que incluyen un número limitado de pacientes.

Executive summary

Title: Baroreceptor activation therapy in the treatment of heart failure.

Authors: Juan Máximo Molina-Linde, Elena Baños-Álvarez, María Piedad Rosario-Lozano and Juan Antonio Blasco-Amaro.

Introduction

Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction is a relatively common disease that is initially treated with drugs and lifestyle changes. A significant proportion of patients do not respond to conventional treatment and its management is often difficult, costly and can lead to adverse events. The use of baroreflex stimulation devices (also known as baroreflex activation therapy) is a possible alternative treatment for heart failure.

Objective

To assess the efficacy and safety of baroreceptor activation therapy in heart failure individuals with reduced ejection fraction.

Methods

Systematic review of the literature, including technology assessment reports, systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials. The following reference databases were consulted until June 2021 (with free and controlled language): MEDLINE (through OVID), preMedLine (through PubMed), EMBASE, Cochrane Library and Science Citation Index (SCI). In addition, Trip Medical Database, International HTA Database hosted by International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), NICE Evidence Search and Health Quality Ontario (HQO) were consulted. The WHO International Clinical trials Registry Platform (ICTRP) and clinicaltrials.gov were used to identify ongoing studies. Study selection and quality analysis were performed by two independent investigators. The risk of bias of the studies was assessed using the AMSTAR-2 tool for systematic reviews and the Risk of Bias in Randomized Trials - RoB 2 tool for clinical trials. A meta-analysis of treatment effects was performed using a fixed or random effects model depending on the observed heterogeneity. The GradePro tool was used to assess the quality of evidence.

Results

From a total of 1091 references, 12 studies from 2 systematic reviews, 2 randomized clinical trials (HOPE4HF study and BeAT-HF study) and 2 economic studies were included. The HOPE4HF trial included 4 published studies and 1 ongoing study. The BeAT-HF study comprised 2 published studies and 1 ongoing study.

The results show statistically significant improvements with baroreceptor activation therapy in NYHA functional class (relative risk 2.13; 95% CI= 1.65–2.76), quality of life (mean difference = -16.97 points, since the lower the score, the better the quality of life; 95% CI= -21.87– -12.07), the 6-minute walk test (mean difference = 56.54; 95% CI= 55.67–57.41) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide values (mean difference = -120.02; 95% CI= -193.58– -46.45), compared to the control group under pharmacological treatment for heart failure. No differences in systolic blood pressure were observed (mean difference = 2.17; 95% CI= -3.65–7.99) or diastolic blood pressure (mean difference = -0.48; 95% CI= -2.07– -1.10) or pulse rate (mean difference = 2.28; 95% CI= -1.52–6.08).

The system- and procedure-related complication-free rate ranged from 85.9% to 97%.

Conclusions

Baroreflex activation therapy is a potential treatment modality for patients with heart failure who remain symptomatic despite optimal medical management. Patients must have a New York Heart Association (NYHA) functional class III or functional class II (with a recent history of functional class III), with a left ventricular ejection fraction (LVEF) \leq 35% and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) $<$ 1600 pg/ml, without indication for cardiac resynchronization therapy.

According to the evidence analyzed in terms of efficacy, the results show statistically significant improvements in NYHA functional class, quality of life, 6-minute walk test, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) values with baroreceptor activation therapy.

In terms of safety, the *rate of freedom from system- and procedure-related complications* was greater than 85%. In addition, the overall rate of major adverse neurological and cardiovascular events was around 3% after baroreflex activation therapy.

Further studies examining the impact of baroreceptor activation therapy on cardiovascular mortality and heart failure morbidity are needed, as these data are currently lacking. Similarly, more large-scale studies are needed to corroborate the promising clinical results of baroreceptor activation therapy, as only 2 randomized clinical trials and subsequent subgroup analyses involving a limited number of patients are currently available.

Introducción

Problema de salud

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad crónica y progresiva que se caracteriza por un llenado ventricular o una expulsión o eyección de sangre inadecuados¹. Según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se han definido 3 fenotipos básicos: *a*) con FEVI reducida (IC-FEr), $\leq 40\%$; *b*) con FEVI ligeramente reducida (IC-FElr), del 41-49%, y *c*) con FEVI conservada (IC-FEc), $\geq 50\%$ ². Los pacientes con IC-FEr representan aproximadamente la mitad de todos los casos de IC, y puede estar causada por varios procesos patológicos, como la enfermedad arterial coronaria, la miocardiopatía, los trastornos endocrinos o ciertas infecciones³. La diferenciación de los pacientes con IC según la FEVI es importante, dada su relación con diferentes etiologías subyacentes, comorbilidades y, sobre todo, la respuesta al tratamiento^{4,6}.

La IC-FEr comparte muchos factores de riesgo (aunque en distintos grados) con la IC-FElr y la IC-FEc, pero tiene un peor pronóstico independientemente de la edad, el sexo y la etiología^{7,8}. El conocimiento del pronóstico de la IC-FEr en cuanto a morbilidad, discapacidad y mortalidad es importante para orientar el tipo y el momento de tratamiento más adecuados⁴.

Junto con los recientes avances en los tratamientos farmacológicos, que siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la IC-FEr, ha habido un gran interés por los tratamientos basados en dispositivos como otro enfoque para el tratamiento de la IC. La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es un ejemplo de tratamiento basado en dispositivos que ha demostrado reducir aún más el riesgo de muerte en los pacientes con IC que reciben un tratamiento farmacológico óptimo⁹. Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda implantables, aunque técnicamente son una terapia basada en dispositivos, funcionan como un tratamiento de sustitución cardíaca, y han demostrado ser beneficiosos en pacientes con IC terminal que esperan un trasplante de corazón o como terapia de destino.

La terapia de activación de barorreceptores (TAB), que utiliza un dispositivo de estimulación barorrefleja, es otro enfoque terapéutico que se está investigando actualmente para el tratamiento de la hipertensión refractaria y la IC-FEr. Algunos ejemplos de dispositivos de estimulación de barorreceptores son el sistema Rheos (CVRx, Minneapolis, MN), que se ha utilizado para tratar la hipertensión resistente¹⁰, y el sistema de segunda

generación, Barostim neo, también fabricado por CVRx¹¹. La TAB, que funciona mediante la estimulación eléctrica de los barorreceptores situados en las arterias carótidas, se desarrolló por primera vez para el tratamiento de la hipertensión resistente con resultados prometedores¹². El creciente interés por las terapias basadas en dispositivos para la IC, junto con los resultados preliminares en el tratamiento de la hipertensión resistente, han llevado a la investigación de la estimulación de barorreceptores como posible tratamiento de la IC.

Bases fisiológicas

Entre otros mecanismos fisiopatológicos, la regulación autonómica está alterada en la IC-FER debido a la disfunción de la modulación barorreceptora de la frecuencia cardíaca y el tono vasomotor arterial¹³. Esto inicialmente cumple una función compensatoria, pero la activación simpática crónica exacerba la progresión de la enfermedad. El tratamiento de esta disregulación autonómica es una de las bases del tratamiento de la IC crónica.

Los efectos parasimpáticos de la estimulación de los barorreceptores carotídeos se conocen desde la década de 1960, cuando se exploró por primera vez como tratamiento de la hipertensión resistente¹⁴.

La estimulación de los barorreflejos aferentes, ya sea por medio de la estimulación eléctrica o por medios mecánicos, podría atenuar la actividad simpática y la liberación de vasopresina y aumentar el impulso parasimpático cardíaco en pacientes con hipertensión o con insuficiencia cardíaca. Por otra parte, en los pacientes con insuficiencia cardíaca, la actividad eferente simpática está aumentada junto con una alteración de la restricción barorrefleja simpática^{15,16}.

Epidemiología de la insuficiencia cardíaca

La incidencia y la prevalencia de la IC aumentan con el envejecimiento de la población. En 2018, la IC causó 19.040 muertes en España¹⁷. Mientras que la morbilidad y mortalidad de los pacientes con IC-FER han disminuido, gracias a la mejora del manejo clínico en las últimas décadas¹⁸, el coste medio total de la atención sanitaria a la insuficiencia cardíaca en el periodo comprendido entre 2015-2019 se elevó hasta los 15.373 € por paciente. Durante el mismo periodo se observó una ligera disminución de los costes hospitalarios de enfermedades cardiovasculares por año (de 2834 euros en 2015 a 2146 euros en 2019, $p < 0,001$), así como de los costes por medicación cardiovascular y por la diabetes que recibían los pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁹.

En España, se estima que los pacientes ≥ 45 años con IC se situarían en 594.684 (2,6% de este grupo de edad de la población)²⁰. Por otra parte, la proporción media de pacientes con IC-FEr sería del 52,4%, de los cuales el 84,0% tendrían una clase funcional NYHA II–IV. Aplicando estos porcentajes al número estimado de pacientes con IC en España, 311.614 pacientes (intervalo de confianza del 95%: 310.522–312.709) tendrían una FE $\leq 40\%$, y 261.756 pacientes (intervalo de confianza del 95%: 260.755–262.760) también tendrían una clase funcional NYHA II–IV. Estos datos no divergen en exceso de un estudio con base poblacional²¹, cuya prevalencia fue del 1,89% (IC 95%: 1,70–2,08), con una tasa de incidencia de 2,78 casos nuevos por cada 1.000 sujetos/año y un 51,7% de pacientes con FEVI reducida.

Dispositivos de estimulación de barorreceptores

Los 2 dispositivos de estimulación de barorreceptores clínicamente investigados son el Rheos System y el Barostim neo, ambos desarrollados por CVRx, Minneapolis, MN. El sistema Rheos consiste en un generador de impulsos implantable capaz de suministrar entre 1 y 7,5 voltios suministrados por 2 cables que conectan el generador al seno carotídeo izquierdo y derecho. Se ha utilizado en pacientes con hipertensión resistente^{10,11,22}. El Barostim neo es el dispositivo de segunda generación para administrar TAB y también consta de un generador de impulsos y un cable del seno carotídeo. Al igual que el sistema Rheos, funciona activando eléctricamente los barorreceptores. El dispositivo se implanta quirúrgicamente, y la implantación de los electrodos requiere la exposición del seno carotídeo a través de una incisión cervical transversal al nivel de la bifurcación carotídea²³. Luego se mapea el seno carotídeo para determinar la ubicación con la mayor sensibilidad a los estímulos eléctricos para TAB. Una vez hecho esto, el electrodo se sutura en su lugar y el extremo opuesto del cable se conecta al generador de impulsos. El procedimiento generalmente lo realiza un cirujano vascular. Después de un período de recuperación de 2 a 4 semanas, el dispositivo se enciende para activar automáticamente los barorreceptores. A continuación, el paciente tendrá una serie de visitas de seguimiento en las que se valorará la TAB para determinar un nivel terapéutico de estimulación, como con la terapia médica. Idealmente, esto se logra en 3 meses. Los cambios en la programación se realizan a través de un sistema de programación inalámbrico que permite personalizar la terapia a través de parámetros programados que incluyen amplitud de pulso, ancho de pulso y frecuencia. El personal médico también puede determinar si los pulsos de terapia se aplican a lo largo del ciclo de ráfagas de manera continua o en ciclos de períodos activos y de descanso, cambiar la duración durante la cual se administra la frecuencia de la terapia

y alterar la duración del ciclo de ráfagas, incluida la parte activa y la porción restante. El parámetro de programación, que es un reloj de 24 horas que se inicia a la medianoche todos los días, controla la parte de cada día durante la cual se administra el tratamiento. El ajuste de estos parámetros permite satisfacer las necesidades terapéuticas de cada paciente.

Estado de desarrollo de la tecnología

En noviembre de 2015, la *Food and Drug Administration* (FDA)²⁴ concedió al sistema Barostim neo de CVRx, la aprobación previa a la comercialización para el tratamiento de la IC-FER²⁵. Se aprobó mediante vía de acceso acelerado, establecida para facilitar el acceso de pacientes, con enfermedades mortales o debilitantes con pocos o ningún tratamiento disponible, a tecnologías sanitarias en vía de desarrollo que pudieran ofrecer alguna esperanza. Estas aprobaciones se otorgan en base a los resultados prometedores de estudios de corta duración, y el proceso que utiliza la FDA es más corto que el que utiliza en las revisiones rutinarias. A medida que se acelera el proceso de revisión, también es más probable que la FDA utilice criterios de aprobación más laxos, por ejemplo, medidas indirectas de impacto en lugar de evidencia de que la tecnología sanitaria mejora la supervivencia. Por eso, cuando se utiliza la vía acelerada, la FDA exige que se hagan estudios de pos-comercialización, con la esperanza de que confirmen los beneficios del nuevo tratamiento y obtener mejor información de seguridad. Siguiendo esta vía, en la fase 1 (la fase acelerada), los sujetos del ensayo se asignan al azar y se evalúan en cuanto a la seguridad y los criterios de valoración relativos a la mejora sintomática. Se observan las tendencias de morbilidad y mortalidad y se puede solicitar una aprobación previa a la comercialización del dispositivo, que puede aprobarse en función de la mejora sintomática; para los cambios o actualizaciones del dispositivo se necesitaría una solicitud complementaria. La fase 2 (la fase ampliada) incluye a los sujetos de la fase 1, y el calendario de análisis depende de que se recojan suficientes datos de morbilidad y mortalidad en todos los sujetos; si los resultados son aceptables, se presenta una solicitud de aprobación a la agencia federal *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) y posiblemente a la FDA para un etiquetado adicional.

En agosto de 2019, Barostim neoTM recibió la aprobación previa a la comercialización (PMA P180050), estando indicado para la mejora de distintas variables intermedias (calidad de vida, caminata de seis minutos, estado funcional,...) en pacientes con IC que siguen siendo sintomáticos a pesar del tratamiento con la terapia médica dirigida por las directrices, son de clase III o clase II de la NYHA (que han tenido una historia reciente de clase III), tienen una FEVI $\leq 35\%$, un NT-proBNP < 1600 pg/ml y se

excluyen los pacientes indicados para terapia de resincronización cardíaca (TRC) según las directrices de la AHA/ACC/ESC²⁶.

CVRx ha recibido el marcado de Conformidad Europea que permite la comercialización del Barostim neo en la Unión Europea para el tratamiento de la IC en septiembre de 2014²⁷. CVRx recibió la aprobación de la FDA para el uso de su dispositivo de neuromodulación, Barostim neo, en pacientes que pueden ser sometidos a pruebas de imágenes por resonancia magnética²⁸.

Objetivos

El objetivo del presente informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias es evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de activación de barorreceptores en sujetos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Preguntas de investigación

- **Eficacia y efectividad:**

En personas con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con o sin hipertensión refractaria, ¿es la terapia de activación de barorreceptores del seno carotídeo más eficaz y efectiva que el tratamiento médico habitual?

- **Seguridad:**

En personas con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con o sin hipertensión refractaria, ¿es la terapia de activación de barorreceptores del seno carotídeo al menos tan segura como el tratamiento médico habitual?

Material y método

La realización del presente informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias fue orientada por la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS²⁹.

Para abordar el objetivo del presente informe se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre la seguridad y eficacia de la terapia con sistemas de estimulación eléctrica del seno carotídeo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con o sin hipertensión refractaria.

Revisión sistemática de la literatura

Previamente a la elaboración de la revisión sistemática se elaboró un protocolo en el que se explicitó el objetivo de la revisión, la estrategia de búsqueda, las bases de datos electrónicas para efectuar la búsqueda, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos adoptados a priori se exponen a continuación en detalle.

Criterios de selección de estudios

Los artículos localizados fueron sometidos a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Tipo de participantes

Pacientes con insuficiencia cardíaca, definida como clase funcional III de *la New York Heart Association* (NYHA) o de clase funcional II (si presentaban antecedentes recientes de clase funcional III), fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\leq 40\%$ a pesar de haber sido tratados con la terapia adecuada dirigida por las guías de práctica clínica sobre insuficiencia cardíaca.

Tipo de intervención

Sistemas de estimulación eléctrica de barorreceptores del seno carotídeo.

Tipo de comparadores

Tratamiento óptimo neuromodulador de la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina;

antagonistas del receptor de la angiotensina II; betabloqueantes y antagonistas del receptor de angiotensina II).

Tipo de medidas de resultados

Se consideraron los siguientes tipos de resultados:

- Eficacia y efectividad:
 - ✓ Desenlaces principales: cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), cambios en la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), calidad de vida relacionada con la salud informada por los propios pacientes mediante instrumentos genéricos o específicos validados, cambios en la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M), número de hospitalizaciones, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad.
 - ✓ Desenlaces secundarios: cambios en biomarcadores (p. ej., NT-pro-BNP, tasa de filtración glomerular estimada, cistatina C), cambios en la presión arterial, cambios en el pulso y curva de aprendizaje de la técnica.
- Seguridad: eventos adversos asociados a la intervención o al funcionamiento del dispositivo, reintervenciones quirúrgicas y complicaciones.
- Aspectos económicos.

Tipo de estudios

Para la revisión de la seguridad, eficacia y efectividad se seleccionaron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas previas y metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados (ECA) y, en caso de no encontrar este tipo de estudios se procederá a seleccionar ensayos controlados no aleatorizados (ECNA) y estudios no aleatorizados de intervención (ENAI). En el caso de hallar estudios con aspectos económicos se describirían narrativamente. Se excluyeron, por tanto, los siguientes diseños: revisiones narrativas, estudios observacionales, resúmenes de congresos, editoriales, cartas al editor y opiniones.

Idioma de la publicación

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para que fueran seleccionados.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para la realización de este informe se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de referencias MEDLINE (mediante OVID), PubMed (*Ahead of Print/First on line*), EMBASE, Cochrane Library y *Web of Science* (SCI). Se consultaron, además *Trip Medical Database*, *International HTA Database* de *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Evidence Search* de NICE y *Health Quality Ontario* (HQO). Para identificar los estudios en marcha se utilizaron los registros: *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) y *clinicaltrials.gov*. Estas búsquedas se realizaron hasta junio de 2021. Las estrategias utilizadas para cada una de las bases se muestran en el Anexo 1.

Para la selección y clasificación de la documentación localizada en la búsqueda bibliográfica se utilizó el programa de gestión de referencias *Endnote X9*, para la eliminación de referencias duplicadas.

La búsqueda de estudios publicados se complementó con el examen manual de los listados bibliográficos de los artículos incluidos y de las revisiones sistemáticas previas identificadas.

Proceso de selección de estudios

Dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los títulos, los resúmenes y las palabras clave de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes a través de la búsqueda de la literatura.

Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o en aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara.

Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por dos revisores de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios eran finalmente incluidos en la presente revisión sistemática. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Dos revisores, de forma independiente y por duplicado, realizaron la evaluación de las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor.

La calidad de las revisiones sistemáticas fue valorada siguiendo el instrumento AMSTAR 2³⁰. Se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA (*Risk of Bias in Randomized Trials - RoB 2 tool*)³¹.

La herramienta AMSTAR 2 consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

La herramienta RoB 2 evalúa si se evitaron o minimizaron el potencial sesgo de selección (si la generación de la secuencia de asignación de los sujetos a cada grupo fue aleatoria y si se hizo de manera adecuada), los sesgos de realización y detección (si se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la asignación a los grupos y de la medida de resultado), el sesgo de desgaste (si hubo abandonos y pérdidas en el seguimiento y limitaciones en el análisis de los datos perdidos) y el sesgo de descripción de los resultados (discrepancia entre las medidas del protocolo y de las publicaciones)³¹.

Atendiendo a la clasificación de los mencionados criterios, los artículos se clasificaron globalmente como de baja, moderada o alta probabilidad de sesgo.

Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los datos extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), el diseño y metodología (objetivo y duración del estudio, los criterios de inclusión y exclusión, las características de los pacientes, la descripción de las pruebas e intervenciones, las medidas de resultados, etc.) y con los resultados del estudio (resultados de efectividad y seguridad), con especial atención a la variabilidad de los resultados presentados si los hubiera (desviaciones típicas, varianzas, p- valores, tamaños muestrales del estudio, etc.).

Cuando se identificaron diferentes publicaciones presumiblemente sobre la misma muestra de pacientes, se extrajeron los datos como si de un único estudio se tratara para evitar la posible duplicación de resultados.

Síntesis y análisis de los datos

La información recopilada se sintetizó de manera narrativa con tabulación de los resultados de cada estudio incluido para todas las medidas de resultado (media y desviación estándar (DE) para las medidas continuas y proporción para las dicotómicas). Se realizó una síntesis cuantitativa mediante metaanálisis de los resultados de la seguridad y la efectividad clínica de los barorreceptores en comparación con el grupo control usando el programa estadístico *Review Manager*³².

Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor p menor de 0,05, tanto para interpretar los resultados de los estudios primarios como los resultados de los metaanálisis realizados.

Se realizó metaanálisis de los estudios incluidos para aquellas variables con resultados de al menos dos estudios.

La heterogeneidad fue evaluada mediante la representación gráfica de los efectos estimados y sus intervalos de confianza al 95% y se realizó la prueba estadística de heterogeneidad de la χ^2 previo a cada metaanálisis, al que se le aplicó un criterio conservador del nivel de significación, usando una $p < 0,1$, evitando así los problemas debido a la baja potencia de la prueba y, consiguientemente, al error tipo II³³. También se obtuvo el estadístico de la I^2 para calcular el porcentaje de variabilidad debida a heterogeneidad entre estudios y no al azar³⁴. Se consideró que la heterogeneidad era alta por encima del 75%, moderada entre 25 y 75% y baja por debajo del 25%.

Cuando la prueba de la χ^2 no mostró heterogeneidad y el estadístico de la I^2 fue inferior al 20%, se emplearon modelos de efectos fijos por defecto. Cuando la prueba de la χ^2 mostró heterogeneidad, el p -valor fue inferior a 0,1 o el estadístico de la I^2 fue superior al 20%³⁵, se emplearon modelos de efectos aleatorios y se aplicaron modelos de efectos fijos como medida de sensibilidad.

Para el análisis de variables continuas, se registró la diferencia de medias. Para variables continuas se realizó metaanálisis de la diferencia de medias entre grupos de estudio de la puntuación de los 6 meses con respecto al inicio (o la diferencia de medias postratamiento si la puntuación inicial y final no estaba disponible), según el método de la inversa de la varianza (IV). En el caso de variables recogidas en distintas escalas se utiliza la diferencia estandarizada de medias. Cuando solamente se dispone de la mediana se utilizó esta como una estimación de la media como indican Higgins *et al.*,³⁶ y Hozo *et al.*,³⁷. En aquellos estudios en los que no se indicaba el valor de la desviación estándar (DE) ésta se calculó a partir del rango intercuartílico o del intervalo de confianza como indican Higgins *et al.*,³⁶. Cuando sólo se dispone del rango intercuartílico se calculó la DE mediante la fórmula: rango intercuartílico / 1,35. Igualmente cuando se disponía exclusivamente

del rango total se calcula a partir del mismo la DE como indican Hoza *et al.*,³⁷ aplicándose la fórmula rango total / 4 siempre que se tratase de grupos menores o iguales a 70 sujetos o cuando fuese con grupos superiores a 70 aplicar la fórmula rango total / 6. Cuando no se informaba explícitamente en el texto o en los gráficos del artículo de datos concretos, los datos se reconstruyeron de forma digitalizada a partir de los gráficos utilizando el programa de software WebPlotDigitizer.

Para facilitar la interpretación de la magnitud del resultado obtenido se calcula el metaanálisis del riesgo relativo (RR) de las variables dicotómicas.

Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad y seguridad clínica se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE³⁸.

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a su relevancia para hacer una recomendación.

Los desenlaces se clasifican como críticos; importantes, pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión.

En nuestro caso, la decisión sobre qué desenlaces considerar críticos o importantes, pero no críticos fue tomada por el equipo de elaboración del presente informe teniendo en cuenta los resultados de las revisiones sistemáticas y narrativas más relevantes identificadas en la búsqueda bibliográfica.

Para la determinación de la calidad de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, la metodología GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analiza la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia fue clasificada y definida como alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada ⊕⊕⊕⊖ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja ⊕⊕⊖⊖ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕⊖⊖⊖ (cualquier resultado estimado es muy dudoso).

La calidad de la evidencia se ha valorado mediante los criterios GRADE³⁹ en aquellas variables de resultado en las que se ha podido hacer

una síntesis cuantitativa. Dado que los estudios incluidos fueron ensayos clínicos controlados y aleatorizados, no se tuvieron en cuenta los factores que permiten aumentar la calidad de la evidencia de estudios observacionales como son: magnitud del efecto, existencia de un gradiente dosis respuesta e impacto de las variables de confusión⁴⁰.

Se elaboraron tablas de perfil de evidencia (disponible en: <https://gradepr.org/>) con las medidas de resultado consideradas críticas e importantes.

Resultados

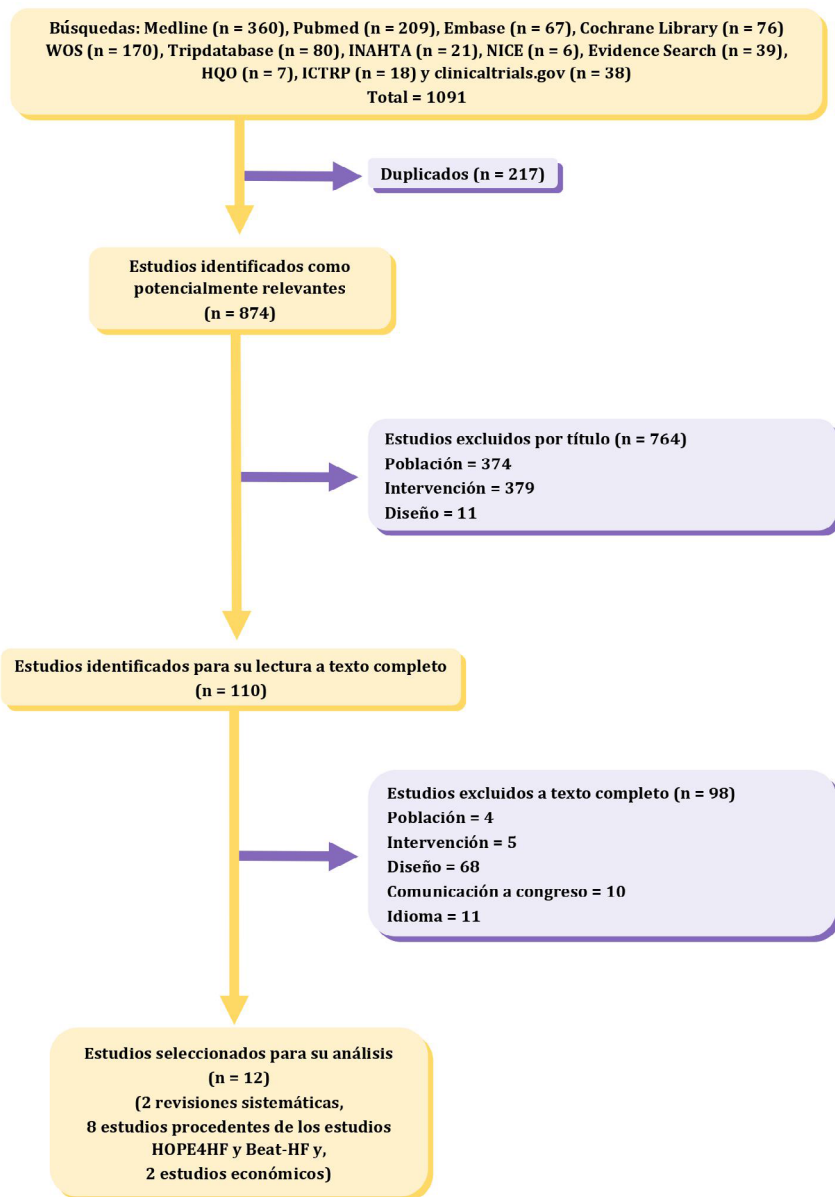
Resultados de la búsqueda

Como resultado de las búsquedas electrónicas realizadas hasta junio de 2021, se obtuvieron un total de 1091 citas, de las cuales 217 referencias fueron excluidas por encontrarse duplicadas. De las 874 referencias restantes, 764 fueron excluidas según el título y el resumen por no cumplir con los criterios de selección establecidos.

Se obtuvieron los textos completos de un total de 110 referencias consideradas potencialmente relevantes para realizar una evaluación más detallada. Se excluyeron un total de 98 de estos estudios, principalmente por la inclusión de otros diseños de investigación distintos a un ensayo clínico aleatorizado. Los motivos detallados para cada uno de los estudios excluidos aparecen en el Anexo 2. Finalmente se incluyeron 2 revisiones sistemáticas^{41,42}, 2 ensayos clínicos aleatorizados (estudio HOPE4HF y estudio BeAT-HF) y 2 estudios económicos^{43,44}. El ensayo HOPE4HF incluía 4 estudios publicados⁴⁵⁻⁴⁸ y un estudio en ejecución o en marcha⁴⁹. El estudio BeAT-HF comprendía 2 estudios publicados^{50,51} y un estudio en ejecución o en marcha⁵². El flujo de estudios a través del proceso de revisión se muestra en la Figura 1.

En cuanto a los estudios primarios que correspondían a un diseño de ensayo clínico aleatorizado, el primero considerado, denominado HOPE4HF, presentó sus resultados primariamente con la publicación de Abraham *et al.*,⁴⁵. Posteriormente se realizaron subanálisis de este estudio⁴⁶⁻⁴⁸. A pesar de una superposición de poblaciones con la publicación primaria⁴⁵ se ha optado por mantener los subanálisis y presentar de forma resumida sus resultados pues analizaban características diferentes. Una situación análoga ocurre con el segundo ensayo clínico aleatorizado, denominado BeAT-HF. Sus resultados se presentaron inicialmente con la publicación de Zile *et al.*,⁵⁰ y en un subsiguiente subanálisis en Lindenfeld *et al.*,⁵¹, compartiendo ambas publicaciones la misma población de estudio. No obstante, los datos de las poblaciones superpuestas de los distintos subanálisis de los ensayos HOPE4HF⁴⁶⁻⁴⁸ y BeAT-HF⁵¹ no serán considerados para la realización de los metaanálisis.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de referencias



Características de los estudios

Revisiones sistemáticas

Schmidt *et al.*,⁴¹ publicó los resultados de una revisión sistemática rápida de datos sobre la terapia de activación de los barorreceptores en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Se incluyeron publicaciones completas revisadas por pares de ensayos clínicos (aleatorizados o no), que incluyeran pacientes con IC-FEr sometidos a TAB, con o sin grupo de control, que evaluaran los resultados de seguridad y eficacia. Esta revisión rápida incluyó datos de tres estudios con 10 publicaciones^{45-48,53-58}. La heterogeneidad entre los estudios impidió la realización de un metaanálisis. Sólo un estudio con 5 publicaciones era un ensayo clínico aleatorio^{45-48,57}. Dos estudios informaron de un seguimiento de 6 meses, y el otro estudio analizó los resultados hasta los 41 meses. La TAB parece ser segura cuando es realizada por un equipo multiprofesional bien formado. Se notificó una tasa de ausencia de complicaciones relacionadas con el sistema y el procedimiento del 86%, sin lesiones en los nervios craneales. Se observaron mejoras en la clase de insuficiencia cardíaca de la *New York Heart Association*, en la calidad de vida, en la prueba de marcha de 6 minutos y en las tasas de hospitalización, así como en la actividad del nervio simpático muscular. No obstante, los autores concluyeron que se necesitaban estudios adicionales de alta calidad antes de poder establecer conclusiones sólidas sobre la eficacia de la activación de los barorreceptores en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

También en el año 2020, Cai *et al.*,⁴² publicaron un metaanálisis en el que se evaluaba la eficacia de la TAB para la insuficiencia cardíaca. El metaanálisis incluyó 4 ECA⁴⁵⁻⁴⁸, ya incluidos previamente en la revisión de Schmidt *et al.*,⁴¹ y concluyó que la TAB mejora significativamente la puntuación de la calidad de vida, la distancia de la marcha de 6 minutos, la clase de la *New York Heart Association* (NYHA), el péptido natriurético tipo N-terminal pro-B (NT-proBNP) y la duración de la hospitalización en comparación con el grupo control. Sin embargo, los 4 estudios⁴⁵⁻⁴⁸ incluyen la misma población de pacientes procedente del estudio *Hope for Heart Failure* (HOPE4HF) dato no tenido en cuenta por los autores del metaanálisis, de forma que el solapamiento de población probablemente sobreestimó el verdadero efecto del tratamiento de activación barorrefleja.

Estudios primarios

- *Estudio Hope for Heart Failure (HOPE4HF) (informado en cuatro publicaciones)*

El ensayo clínico aleatorizado denominado HOPE4HF⁴⁹ permanece activo, pero sin reclutar a pacientes.

Su objetivo es evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del sistema Barostim neo.

Se trata de un estudio prospectivo y aleatorizado en sujetos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$. Setenta y dos sujetos fueron asignados al azar; 32 al brazo de tratamiento farmacológico y 40 al brazo de la implantación del dispositivo de TAB (38 implantados, 2 retirados).

Desde su inicio, los resultados de este han ido siendo publicados en diferentes publicaciones⁴⁵⁻⁴⁸.

El estudio de Abraham *et al.*,⁴⁵ fue el primer ECA encontrado en la literatura que evaluó la TAB con el sistema de segunda generación Barostim neo (CVRx, Inc., Minneapolis, Minnesota) con insuficiencia cardíaca crónica moderadamente grave (clase funcional III de la NYHA) secundaria a una miocardiopatía isquémica o no isquémica, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$, a pesar de la terapia médica dirigida por las pautas de las guías. Los pacientes incluidos debían estar en tratamiento farmacológico estable con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y bloqueadores de los beta-adrenorreceptores si los toleraban. Entre otros criterios de inclusión y exclusión, la capacidad funcional tenía que estar deteriorada, atendiendo a una distancia de la prueba de la marcha de 6 minutos entre 150 y 450 metros. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento farmacológico continuado únicamente (n=70) o a un tratamiento farmacológico y a la implantación de un estimulador del seno carotídeo (n=76) durante un periodo de 6 meses. Los investigadores determinaron los criterios de valoración de la eficacia, considerando los cambios en la clase funcional de la NYHA, la calidad de vida evaluada por el cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLWHFQ), la distancia recorrida en 6 minutos (evaluada mediante un protocolo estandarizado), estructura y función cardíacas evaluadas por ecocardiografía, biomarcadores séricos, incluido el péptido pro-naturético cerebral N-terminal (NT-proBNP), y una relación de la medicación para la IC. El resultado primario de seguridad fue la proporción de pacientes libres de eventos mayores neurológicos y cardiológicos. Los autores declararon que el tamaño de la muestra se basó en la aspiración de obtener una experiencia inicial con la TAB en la insuficiencia cardíaca,

más que en los requisitos estadísticos para la comprobación formal de las hipótesis. Finalmente, este estudio incluyó a 146 pacientes, en su mayoría hombres, con una fracción de eyección media de $24 \pm 7\%$.

También en 2015, un subanálisis de este ECA se publicó⁴⁶ comparando pacientes con o sin terapia de resincronización cardíaca. En 2016, Weaver *et al.*,⁴⁷ publicaron la experiencia intraoperatoria y los resultados de seguridad y eficacia a los 12 meses del ensayo HOPE4HF. Y en 2018, Halbach *et al.*,⁴⁸ publicaron un subanálisis más del mismo ensayo, separando a los pacientes con o sin enfermedad arterial coronaria. Las principales características de estas publicaciones se describen en la Tabla 1.

Los datos del ensayo HOPE4HF se utilizaron para diseñar un ensayo clínico de fase III denominado BeAT-HF⁵⁰.

- *Estudio BeAT-HF (informado en dos publicaciones)*

El ensayo BeAT-HF⁵², al igual que el estudio anterior, está aún sin concluir y está siendo realizado con la colaboración de la FDA en un enfoque gradual de 2 fases. Su objetivo es evaluar la seguridad y efectividad de la terapia de activación barorefleja con el sistema Barostim neo en sujetos con insuficiencia cardíaca, definida como clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA) o de clase funcional II (con antecedentes recientes de clase funcional III), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$ y NT-proBNP <1600 pg / ml a pesar de haber sido tratados con el tratamiento farmacológico adecuado según las pautas indicadas en las guías de la American Heart Association (AHA) y la American College of Cardiology (ACC), excluyendo a los sujetos que reciben activamente terapia de resincronización cardíaca (TRC) o que son seleccionables para recibirla. Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorizado. Los centros inscribirán hasta 1200 sujetos para aleatorizar aproximadamente 480 sujetos que cumplan con los criterios de ingreso.

Los resultados de este estudio han sido publicados en los artículos de Zile *et al.*,⁵⁰ y Lindenfeld *et al.*,⁵¹.

El diseño del ensayo BeAT-HF siguiendo esta vía y en la fase 1, se evaluó la distancia de marcha de 6 minutos, la calidad de vida evaluada por el cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLWHFQ), y los valores del péptido pro-naturético cerebral N-terminal (NT-proBNP) a los 6 meses⁵⁰. También se evaluó, en esta fase acelerada, la tasa de eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares relacionados con el sistema o el procedimiento en los pacientes implantados con el sistema de TAB⁵⁹.

En la primera cohorte de 408 pacientes con datos disponibles a los 6 meses, denominada “cohorte A”, se observaron mejoras en 2 de los 3 criterios de valoración alternativos, la calidad de vida medida con el cuestionario

Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) y la distancia de marcha de 6 minutos, con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, no se apreció una reducción significativa de las concentraciones de NT-proBNP. Esto contrastó con la reducción significativa de los valores del NT-proBNP observados en el estudio publicado previamente⁴⁶. Los investigadores plantearon la hipótesis de que esto podría deberse a los criterios de inclusión de NT-proBNP ≥ 1.600 pg/ml en este ensayo, lo que dio lugar a la inscripción de pacientes que estaban “demasiado enfermos” para obtener beneficios de la TAB. Esto conllevó la creación de la cohorte B, la población de uso previsto, con los mismos criterios de inscripción, excepto que ahora incluía la expectativa de un NT-proBNP basal < 1.600 pg/ml. Se cumplieron entonces los tres criterios de valoración: la distancia de marcha de 6 minutos, la calidad de vida, y los valores del NT-proBNP. Se constituyó una nueva cohorte denominada “C” que estaba formada por pacientes con los nuevos criterios de inscripción creados para confirmar los resultados de la cohorte B. Y, por último, la cohorte D estaba formada por sujetos de estudio de las cohortes B y C, la población de estudio de uso previsto completa.

Sobre la base de los resultados de la cohorte D con 264 pacientes, la TAB fue aprobada por la FDA en 2019²⁶ para la mejora de los síntomas en pacientes de clase funcional III o clase II de la *New York Heart Association* (con antecedentes recientes de clase III), con una fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$ y con un NT-proBNP < 1.600 pg/ml, excluyendo a los pacientes con indicación de terapia de resincronización cardíaca⁵⁰. La FDA concluyó que el sistema era seguro para la población de uso previsto, y todos los criterios de valoración de la eficacia mostraron un beneficio estadísticamente significativo para la terapia de activación de barorreceptores más la terapia médica dirigida por las pautas en las guías clínicas en comparación con la terapia médica dirigida por las pautas exclusivamente.

El ensayo BeAT-HF incluye una fase ampliada en la que el criterio de valoración de la morbilidad por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular se basa en una tasa de eventos prevista de 0,4 eventos/paciente/año en el brazo de la terapia médica dirigida por las pautas establecidas en las guías clínicas⁵⁹. Esta fase está en desarrollo mediante el ensayo NCT02627196⁵².

En 2021, se evaluaron con un subanálisis los resultados del ensayo BeAT-HF en función del sexo de los pacientes⁵¹. Las principales características de estas publicaciones se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los estudios primarios

Estudio, Año	Diseño del estudio	Población	Brazos del estudio	Número de pacientes	Edad Media \pm DE	Mujer n/N (%)	Hipertensión n/N (%)	FEVI Media \pm DE (N)	VARIABLES resultado	Seguimiento (meses)
Abraham <i>et al.</i> , (2015) ⁴⁵ – Estudio HOPE4HF	ECA	IC crónica con FEVI \leq 35%	TAB — Sistema Barostim neo más tratamiento médico basado en las pautas de las guías	71	64 \pm 11	9/71 (12,7)	19/33 (57,6)	24 \pm 7 (70)	Eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares relacionados con el sistema y el procedimiento, cambios en la clase funcional de la NYHA, puntuación de calidad de vida, prueba de la marcha de 6 minutos, estructura y función cardíacas evaluadas por ecocardiografía, biomarcadores séricos, incluido el péptido pro-naturético cerebral N-terminal (NT-proBNP), y una relación de la medicación para la IC	3 y 6
			Control: tratamiento médico sólo basado en las pautas de las guías	69	66 \pm 12	11/69 (15,9)	21/37 (56,8)	25 \pm 7 (67)		
Zile <i>et al.</i> , (2015) ⁴⁶ – Subanálisis del estudio HOPE4HF	ECA	IC crónica con FEVI \leq 35%	TRC (dividido en TAB y control)	45 (24 TAB y 21 de control)	68 \pm 9	4/45 (8,9)	8/22 (36,4)	24 \pm 6 (44)	Eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares relacionados con el sistema y el procedimiento, cambios en la clase funcional de la NYHA, puntuación de calidad de vida, prueba de la marcha de 6 minutos, valores del péptido pro-natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la tasa de hospitalización por IC	3 y 6
			Sin TRC (dividido en TAB y control)	95 (47 TAB y 48 de control)	63 \pm 12	16/95 (16,8)	32/48 (66,7)	25 \pm 7 (93)		

Tabla 1. Características de los estudios primarios (cont.)

Estudio, Año	Diseño del estudio	Población	Brazos del estudio	Número de pacientes	Edad Media \pm DE	Mujer n/N (%)	Hipertensión n/N (%)	FEVI Media \pm DE (N)	VARIABLES resultado	Seguimiento (meses)
Weaver <i>et al.</i>, (2016)⁴⁷ – Seguimiento a largo plazo del estudio HOPE4HF	ECA	IC crónica con FEVI \leq 35%	TAB — Sistema Barostim neo más tratamiento médico sólo basado en las pautas de las guías	71	64 \pm 11	9/71 (12,7)	19/33 (57,6)	24 \pm 7 (70)	Eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares relacionados con el sistema y el procedimiento, cambios en la clase funcional de la NYHA, puntuación de la calidad de vida prueba de la marcha de 6 minutos y valores del péptido pro-natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)	12
			Control: tratamiento médico sólo basado en las pautas de las guías	69	66 \pm 12	11/69 (15,9)	21/37 (56,8)	25 \pm 7 (67)		
Halbach <i>et al.</i>, (2018)⁴⁸ – Subanálisis del estudio HOPE4HF	ECA	IC crónica con FEVI \leq 35%	Enfermedad arterial coronaria (dividido en TAB y control)	101 (52 TAB y 49 control)	67 \pm 10	11/101 (10,9)	30/50 (60,0)	25 \pm 6 (98)	Eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares relacionados con el sistema y el procedimiento, cambios en la clase funcional de la NYHA, puntuación de calidad de vida, prueba de la marcha de 6 minutos, estructura y función cardíacas evaluadas por ecocardiografía, valores del péptido pro-natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la tasa de hospitalización por IC	3 y 6
			Sin enfermedad arterial coronaria (dividido en TAB y control)	39 (19 TAB y 20 de control)	60 \pm 13	9/39 (23,1)	10/20 (50,0)	24 \pm 8 (39)		

Tabla 1. Características de los estudios primarios (cont.)

Estudio, Año	Diseño del estudio	Población	Brazos del estudio	Número de pacientes	Edad Media \pm DE	Mujer n/N (%)	Hipertensión n/N (%)	FEVI Media \pm DE (N)	Variables resultado	Seguimiento (meses)
Zile <i>et al.</i> , (2020) ⁵⁰ — Estudio BeAT-HF [‡]	ECA	IC crónica con FEVI \leq 35%, clase funcional NYHA III o NYHA II (pacientes que tenían un historial reciente de clase funcional III de la NYHA), tratamiento médico estable durante 4 semanas, ninguna indicación de clase I para TRC, y distancia recorrida de 150 a 400 metros en la prueba de la marcha de 6 minutos	TAB — Sistema Barostim neo más tratamiento médico óptimo	130	62 \pm 11	23/130 (18)	N / D	27 \pm 7 (130)	Eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares relacionados con el sistema y el procedimiento, puntuación de calidad de vida, prueba de la marcha de 6 minutos, estructura y niveles del péptido pro-natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)	6
			Control: tratamiento médico óptimo exclusivamente	134	63 \pm 10	30/134 (22)	N / D	28 \pm 6 (134)		

Tabla 1. Características de los estudios primarios (cont.)										
Estudio, Año	Diseño del estudio	Población	Brazos del estudio	Número de pacientes	Edad Media \pm DE	Mujer n/N (%)	Hipertensión n/N (%)	FEVI Media \pm DE (N)	Variables resultado	Seguimiento (meses)
Lindenfeld <i>et al.</i> , (2021) ⁵¹ —Subanálisis del estudio BeAT-HF	ECA	IC crónica con FEVI \leq 35%, clase funcional NYHA III o NYHA II (pacientes que tenían un historial reciente de clase funcional III de la NYHA), tratamiento médico estable durante 4 semanas, ninguna indicación de clase I para TRC, distancia recorrida de 150 a 400 metros en la prueba de la marcha de 6 minutos y NT-proBNP \leq 1.600 picogramos/mililitro	Hombres (dividido en TAB - Sistema Barostim neo más tratamiento médico óptimo— y control — tratamiento médico óptimo exclusivamente—)	211	63 \pm 11	211/211 (100)	N / D	27 \pm 6 (211)	Eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares relacionados con el sistema y el procedimiento, puntuación de calidad de vida medida con <i>Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire</i> (MLWHQ) y EQ-5D, prueba de la marcha de 6 minutos, estructura, niveles del péptido pro-natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y cambios en la clase funcional de la NYHA	6
			Mujeres (dividido en TAB — Sistema Barostim neo más tratamiento médico óptimo— y control — tratamiento médico óptimo exclusivamente—)	53	61 \pm 11	53/53 (100)	N / D	28 \pm 5 (53)		

ECA: ensayo controlado aleatorio; EQ-5D: *EuroQol 5 Dimension Long*; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; N/D: no descrito; n/N: pacientes con la característica/pacientes totales; NT-proBNP: péptido pro-natriurético cerebral N-terminal; NYHA: *New York Heart Association*; TAB: terapia de activación de barorreceptores; TRC: terapia de resincronización cardíaca

† Resultados basados en la población de intención de uso

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La revisión rápida de Schmidt *et al.*,⁴¹ fue juzgada de calidad baja según la herramienta AMSTAR-2. Esta revisión incluyó datos de tres estudios. La homogeneidad entre los estudios impidió el metaanálisis. Además, al ser una revisión rápida fue realizada por un investigador durante todo el proceso. Uno de los dominios críticos fue valorado negativamente, en concreto el dominio que hace referencia a si se proporciona una lista de estudios excluidos y se justifican las exclusiones (Anexo 3).

En cuanto a la revisión sistemática de Cai *et al.*,⁴² fue evaluada como críticamente baja según la herramienta AMSTAR-2. El principal motivo fue que los cuatro ECA incluidos⁴⁵⁻⁴⁸ en el análisis procedían de la misma población de pacientes, el estudio Hope for Heart Failure (HOPE4HF) (NCT01471860 y NCT01720160) y el análisis no tuvo en cuenta el solapamiento de la población entre los estudios. Por lo tanto, este metaanálisis probablemente sobreestimó el verdadero efecto de la TAB⁶⁰ (Anexo 3).

Referente a los estudios primarios, las limitaciones de los estudios correspondientes al ensayo HOPE4HF⁴⁵⁻⁴⁸ incluyeron un tamaño de muestra relativamente pequeño para una patología prevalente, un período de seguimiento relativamente corto, aunque el estudio de Weaver *et al.*,⁴⁷ es el único que alcanza los 12 meses, y la falta de cegamiento; algunos de los resultados positivos en los resultados subjetivos informados por los pacientes pueden deberse, al menos en parte, a un efecto placebo. Además, el fabricante financió los estudios, y todos los autores tenían vínculos financieros con el fabricante (Anexo 4).

En el ensayo BeAT-HF^{50,51} el riesgo de sesgo de realización se consideró incierto porque no se llevó a cabo el cegamiento de los participantes ni de los evaluadores de los resultados para todos los desenlaces analizados, por lo que se estimó que el conocimiento de la intervención podría haber dado lugar a desviaciones en la intervención prevista. El riesgo de sesgo de detección, desgaste y notificación de este estudio se consideraron bajos. La calidad global del ensayo se consideró como incierta (Anexo 4).

No se pudo evaluar el sesgo de publicación de cada una de las variables de resultado mediante el gráfico del embudo o *funnel plot* debido a que el número de estudios fue insuficiente (menos de 10 estudios por variable de resultado)³⁶.

Síntesis de los resultados

Eficacia

• **Desenlaces principales**

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

El análisis ecocardiográfico indicó una tendencia no significativa hacia la mejora de la FEVI en el grupo TAB y una ligera reducción en el grupo grupo de control, con una diferencia entre grupos de $2,5 \pm 1,7\%$ ($p < 0,15$)⁴⁵. Esa misma tendencia se constató en el estudio de Halbach *et al.*,⁴⁸ donde se apreció una mejora no estadísticamente significativa en los pacientes con TAB con y sin enfermedad arterial coronaria. No obstante, en un subanálisis se observó que, a los 6 meses, en los pacientes sin TRC, se observaron mejoras estadísticamente significativas en los pacientes con TAB frente al grupo control ($p = 0,03$); sin embargo, en los pacientes con TAB y TRC no hubo diferencias en la FEVI frente al grupo control ($p = 0,71$)⁴⁶.

El estudio BeAT-HF no aportó datos sobre esta variable^{50,51} por lo que no fue posible realizar un metaanálisis.

Cambios en la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)

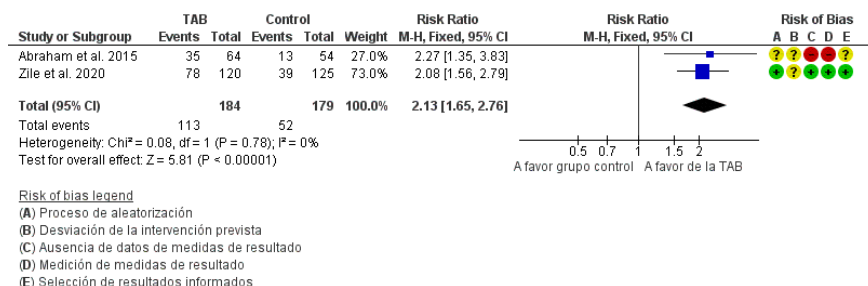
La medición de la clase de IC de la *New York Heart Association* (NYHA) se comunicó en los dos ensayos (HOPE4HF y BeAT-HF) y se informó en todas las publicaciones^{45-48,50,51}.

En la publicación original del ensayo HOPE4HF⁴⁵ se mostraron mejoras en la clase funcional de la NYHA en los pacientes sometidos a la implantación de un estimulador del seno carotídeo a los 6 meses en comparación con el grupo control ($p = 0,002$). Los pacientes del grupo de tratamiento con TAB (55%) demostraron al menos una mejora de 1 clase en la clase funcional de la NYHA, en comparación con el grupo de control (24%). Esa mejora se vió reflejada en todos los subanálisis del ensayo HOPE4HF⁴⁶⁻⁴⁸.

En el ensayo BeAT-HF, según se refleja en el estudio de Zile *et al.*,⁵⁰ la TAB mejoró la clase funcional de la NYHA [78 pacientes (65%) en el grupo de TAB frente a 39 pacientes (31%) en el grupo de control; incremento porcentual $\Delta\% = 34\%$; IC del 95%: 22% a 46%; $p < 0,001$]. Las mujeres experimentaron una mejora significativa desde el inicio hasta los 6 meses con TAB en comparación con el grupo control (70% frente a 27%; $p < 0,01$), similar a las respuestas observadas en los hombres (64% frente a 32%)⁵¹. Los datos detallados sobre este resultado se muestran en la Tabla 2.

El resultado del metaanálisis mostró que la TAB afectaba a la posibilidad de cambios en la clasificación funcional de la NYHA. La probabilidad de mejora de clase funcional de la NYHA, a los 6 meses, era el doble en el grupo con implantación de la TAB que en el grupo control, con un riesgo relativo de 2,13 (IC 95 % = 1,65–2,76) (Figura 2).

Figura 2. Forest plot de la variable de cambios en la clasificación funcional de la New York Heart Association



No se detectó heterogeneidad entre los estudios, estadístico $\chi^2 = 0,08$ ($p = 0,78$) y la cuantificación dada por el estadístico I^2 fue del 0 %.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida se midió en todas las publicaciones^{45-48,50,51}. Se describieron mejoras significativas de esta variable en todas las comparaciones, excepto en el caso de los pacientes que hacían uso de la terapia de resincronización cardíaca bajo TAB, en comparación con los controles (pacientes que hacían uso de la terapia de resincronización cardíaca y con tratamiento médico sólo basado en las pautas de las guías) ($p = 0,23$)⁴⁶. Tampoco se apreciaron diferencias significativas ($p = 0,10$) cuando se comparó a hombres frente a mujeres⁵¹. No obstante, la TAB se asoció con una mejora significativa en varios dominios de calidad de vida tanto en mujeres como en hombres. Tanto en el dominio físico como en el emocional del cuestionario de calidad vida MLWHFQ, las mujeres mejoraron significativamente más desde el inicio hasta los 6 meses con TAB en comparación con el tratamiento médico óptimo guiado por las guías clínicas. En todas las subcategorías de los cuestionarios MLWHFQ y EQ-5D no hubo diferencias significativas entre sexos, pero hubo una tendencia de mejora en las mujeres (excepto en movilidad, cuya tendencia favoreció a los hombres). Las mujeres obtuvieron puntuaciones más elevadas en depresión que los hombres al inicio ($p < 0.01$), y el 70% de las mujeres con TAB informaron de una mejora en puntuaciones de ansiedad

o depresión a los 6 meses en comparación con el 38% de los hombres con TAB (interacción $p = 0,12$)⁵¹. Los detalles sobre los métodos de medición de la calidad de vida y los resultados se describen en la Tabla 2.

En comparación con el grupo de control, con la TAB se observó una mejora significativa de la calidad de vida en el metaanálisis realizado (Figura 3). Al apreciarse una heterogeneidad significativa entre los estudios con el modelo de efectos fijos [$\chi^2 = 75,42$ ($p = 0,00001$); $I^2 = 99\%$] se procedió a aplicar el metaanálisis con el modelo de efectos aleatorios como medida de sensibilidad (Figura 4). Los resultados no variaron significativamente entre los 2 modelos. Con el modelo de efectos aleatorios se mostró una mejora de -16,97 puntos, puesto que, a menor puntuación, mejor calidad de vida (IC 95% = -21,87 – -12,07), a los 6 meses respecto a la línea basal en el grupo que tenía implantada la TAB en comparación con el grupo control.

Figura 3. Forest plot de la variable de calidad de vida con el modelo de efectos fijos

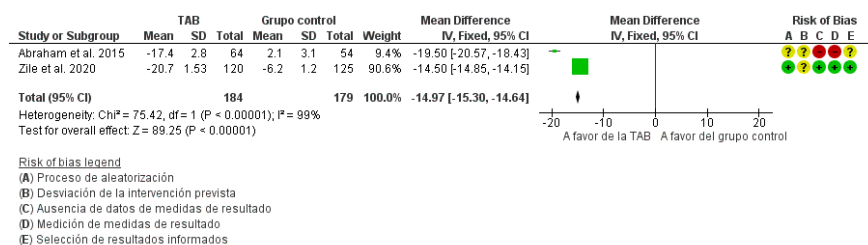
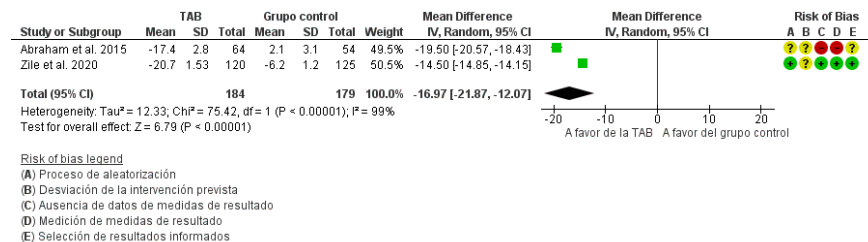


Figura 4. Forest plot de la variable de calidad de vida con el modelo de efectos aleatorios



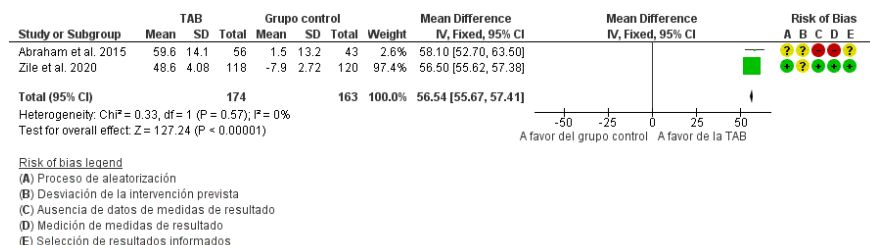
Prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M)

En los dos ensayos se aplicó la prueba de la marcha de seis minutos, y los resultados estaban disponibles en todas las publicaciones^{45-48,50,51}. La mayoría de resultados informados mostraron mejoras significativas, excepto en los siguientes grupos: los pacientes que hacían uso de terapia de resincronización cardíaca sometidos a TAB, cuando eran comparados con los controles (pacientes que hacen uso de la terapia de terapia de resincronización

cardíaca no sometidos a TAB) ($p = 0,38$)⁴⁶, los pacientes sin enfermedad arterial coronaria sometidos a TAB, en comparación con los pacientes sin enfermedad arterial coronaria que no se someten a TAB ($p = 0,84$)⁴⁸; y finalmente, cuando se compararon a los hombres frente a mujeres ($p = 0,33$)⁵¹. Estos resultados se describen en detalle en la Tabla 2.

La figura 5 muestra una mejora significativa a favor del grupo con TAB en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos (DM= 56,54; IC 95%= 55,67—57,41) a los 6 meses respecto a la línea base.

Figura 5. Forest plot de la variable de la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M)



Número de hospitalizaciones

La hospitalización se describió sólo en el ensayo HOPE4HF y en 3 estudios^{45,46,48}. Las publicaciones informaron de menores tasas de hospitalización después de la TAB, excepto cuando se implantaba en pacientes sin enfermedad arterial coronaria⁴⁸. No hubo diferencias cuando se compararon los pacientes que hacían uso de la terapia de resincronización cardíaca sometidos y no sometidos a TAB y en aquellos pacientes que no hacían uso de la terapia de resincronización cardíaca sometidos y no sometidos a TAB⁴⁶. Los datos de las tasas de hospitalización presentados en cada publicación se describen en la Tabla 2.

Al no disponer de datos del número de hospitalizaciones en el estudio de BeAT-HF no se desarrolló un análisis cuantitativo mediante un metaanálisis.

Duración de la estancia hospitalaria

Como se ha señalado anteriormente con el número de hospitalizaciones, el estudio primario de Abraham *et al.*,⁴⁵ mostró que en los pacientes en los que se implantaba TAB había una tendencia a un menor número de días de hospitalización, pero no hubo diferencias significativas en posteriores subanálisis que implicaban a pacientes con TRC⁴⁶ y pacientes con enfermedad arterial coronaria⁴⁸. Estos resultados se describen en detalle en la Tabla 2.

El estudio BeAT-HF no aportó datos al respecto^{50,51} por lo que no fue posible efectuar un metaanálisis.

Mortalidad

Las publicaciones procedentes del ensayo HOPE4HF no mostraron datos sobre mortalidad excepto el estudio de Weaver *et al.*,⁴⁷ en el que un total de 101 pacientes completaron el seguimiento de 12 meses (grupo intervención: 57 pacientes con TAB más tratamiento médico basado en las pautas de las guías; grupo control: 44 pacientes con tratamiento médico basado en las pautas de las guías exclusivamente). La tasa de mortalidad por todas las causas fue ligeramente superior en el grupo control, con 8 pacientes fallecidos (18,18%) frente a 7 (12,28%) en el grupo intervención con la TAB.

El ensayo BeAT-HF^{50,51} no evaluó la mortalidad, aunque en la fase de postcomercialización, que está en curso, sí que se evaluará junto a la morbilidad.

Al no aportarse datos de mortalidad, esto motivó la no realización de un metaanálisis.

Los datos detallados sobre este resultado se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia

Estudio, Año	Brazos de estudio, N	FEVI	Clase NYHA	Calidad de vida	Prueba de la marcha de 6 minutos (m)	Hospitalizaciones	Mortalidad
Abraham <i>et al.</i> , (2015) ⁴⁵ — Estudio HOPE4HF	TAB, 71 Control, 69	6 meses frente a la línea base Mejora de la FEVI en el grupo TAB y ligera reducción en el grupo control, con una diferencia entre grupos de 2,5 ± 1,7% ($p < 0,15$)	6 meses frente a la línea base TAB (n = 64) Mejora: 55% Igual: 42% Peor: 3% Control (n = 54) Mejora: 24% Igual: 67% Peor: 9%. $p = 0,002$	6 meses frente a la línea de base con el instrumento <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> TAB (n = 64): -17,4 ± 2,8 Control (n = 54): 2,1 ± 3,1 $p < 0,001$	6 meses frente a la línea de base TAB (n = 56): 59,6 ± 14,1 Control (n = 43): 1,5 ± 13,2 $p = 0,004$	6 meses frente a la línea base Hospitalizaciones por IC (n) TAB (n = 57): -0,49 ± 0,2 Control (n = 50): -0,05 ± 0,2 $p < 0,05$ Hospitalizaciones por IC (días) TAB (n = 57): -6,28 ± 2,7 Control (n = 50): 0,08 ± 1,7 $p < 0,05$	N / D

Tabla 2. Principales resultados de eficacia (cont.)

Estudio, Año	Brazos de estudio, N	FEVI	Clase NYHA	Calidad de vida	Prueba de la marcha de 6 minutos (m)	Hospitalizaciones	Mortalidad
Zile <i>et al.</i> , (2015) ⁴⁶ — Subanálisis del estudio HOPE4HF		6 meses frente a la línea base <i>TRC</i>	6 meses frente a la línea base <i>TRC</i>	6 meses frente a la línea de base con el instrumento <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> <i>TRC</i>	6 meses frente a la línea base <i>TRC</i>	6 meses frente a la línea base Hospitalizaciones por IC (n) <i>TRC</i> TAB (n = 24): -0,42 ± 0,3 Control (n = 21): -0,25 ± 0,3 $p = 0,78$ <i>No-TRC</i> TAB (n = 47): -0,53 ± 0,2 Control (n = 48): 0,05 ± 0,3 $p = 0,08$ Hospitalizaciones por IC (días) <i>TRC</i> TAB (n = 24): -1,05 ± 1,2 Control (n = 21): -0,13 ± 2,5 $p = 0,78$ <i>No-CRT</i> TAB (n = 47): -8,89 ± 4,0 Control (n = 48): 0,18 ± 2,2 $p = 0,09$	N / D
	TAB: 24 Control: 21 <i>No-TRC</i> TAB: 47 Control: 48	TAB (n = 24): -1,2 ± 2,2 Control (n = 21): -0,1 ± 2,1 $p = 0,71$ <i>No-TRC</i> TAB (n = 47): 4,3 ± 1,2 Control (n = 48): -0,1 ± 1,7 $p = 0,03$	TAB (n = 24): -0,7 ± 0,1 Control (n = 21): -0,1 ± 0,2 $p < 0,001$ <i>No-TRC</i> TAB (n = 47): -0,4 ± 0,1 Control (n = 48): -0,2 ± 0,1 $p = 0,09$	TAB (n = 24): 9,3 ± 4,0 Control (n = 21): -0,9 ± 6,0 $p = 0,23$ <i>No-TRC</i> TAB (n = 47): -21,6 ± 3,6 Control (n = 48): 3,5 ± 3,7 $p < 0,001$	TAB (n = 24): 16,4 ± 10,6 Control (n = 21): -3,5 ± 22,9 $p = 0,38$ <i>No-TRC</i> TAB (n = 47): 85 ± 3,6 Control (n = 48): 3,6 ± 16,3 $p = 0,003$		

Tabla 2. Principales resultados de eficacia (cont.)

Estudio, Año	Brazos de estudio, N	FEVI	Clase NYHA	Calidad de vida	Prueba de la marcha de 6 minutos (m)	Hospitalizaciones	Mortalidad
Weaver <i>et al.</i> , (2016) ⁴⁷ — Seguimiento a largo plazo del estudio HOPE4HF	TAB: 71 Control: 69	N / D	12 meses frente a la línea base % de mejora TAB (n = 56): 45 Control (n = 42): 26 $p < 0,001$	12 meses frente a la línea base con el instrumento <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> TAB (n = 56): $-9,9 \pm 2,9$ Control (n = 42): $0,7 \pm 2,9$ $p = 0,003$	12 meses frente a la línea base TAB (n = 50): $58,5 \pm 17,0$ Control (n = 39): $13,4 \pm 17,9$ $p = 0,005$	N / D	12 meses frente a la línea base TAB (n = 57): 7 pacientes (12,28%) Control (n = 44): 8 pacientes (18,18%)

Tabla 2. Principales resultados de eficacia (cont.)

Estudio, Año	Brazos de estudio, N	FEVI	Clase NYHA	Calidad de vida	Prueba de la marcha de 6 minutos (m)	Hospitalizaciones	Mortalidad
Halbach et al., (2018) ⁴⁸ —Subanálisis del estudio HOPE4HF	Enfermedad arterial coronaria TAB: 52 Control: 49 <i>Sin enfermedad arterial coronaria</i> TAB: 19 Control: 20	6 meses frente a la línea base	6 meses frente a la línea base	6 meses frente a la línea de base con el instrumento <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>	6 meses frente a la línea base	6 meses frente a la línea base	N / D
		<i>Enfermedad arterial coronaria</i>	<i>Enfermedad arterial coronaria</i>	<i>Enfermedad arterial coronaria</i>	<i>Enfermedad arterial coronaria</i>	Hospitalizaciones por IC (n) <i>Enfermedad arterial coronaria</i> TAB (n = 41): -0,59 ± 0,26 Control (n = 36): 0,10 ± 0,28 $p = 0,058$	
		TAB (n = 35): 1,2 ± 1,4	TAB (n = 47): -0,6 ± 0,1	TAB (n = 47): -16,8 ± 3,4	TAB (n = 41): 72,7 ± 17,2	<i>Sin enfermedad arterial coronaria</i> TAB (n = 16): -0,25 ± 0,17	
		Control (n = 25): -0,2 ± 1,6	Control (n = 36): -0,2 ± 0,1	Control (n = 36): 1,7 ± 4,1	Control (n = 29): -6,6 ± 17,8	Control (n = 14): -0,43 ± 0,31 $p = 0,86$	
		$p = 0,5$	$p = 0,003$	$p < 0,001$	$p = 0,003$	Hospitalizaciones por IC (días) <i>Enfermedad arterial coronaria</i> TAB (n = 41): -7,32 ± 3,63 Control (n = 36): 0,95 ± 2,3 $p = 0,048$	
		<i>Sin enfermedad arterial coronaria</i>	<i>Sin enfermedad arterial coronaria</i>	<i>Sin enfermedad arterial coronaria</i>	<i>Sin enfermedad arterial coronaria</i>	<i>Enfermedad arterial coronaria</i> TAB (n = 41): -7,32 ± 3,63 Control (n = 36): 0,95 ± 2,3 $p = 0,048$	
		TAB (n = 14): 5,2 ± 1,9	TAB (n = 17): -0,4 ± 0,2	TAB (n = 17): -18,9 ± 5,3	TAB (n = 15): 23,7 ± 21,9	Control (n = 36): 0,95 ± 2,3 $p = 0,048$	
		Control (n = 18): 0,1 ± 2,2	Control (n = 18): -0,1 ± 0,2	Control (n = 18): 2,9 ± 4,9	Control (n = 14): 18,2 ± 16,6	<i>Sin enfermedad arterial coronaria</i> TAB (n = 16): -3,63 ± 2,80 Control (n = 14): -2,14 ± 1,73 $p = 0,677$	
		$p = 0,09$	$p = 0,21$	$p = 0,005$	$p = 0,84$		

Tabla 2. Principales resultados de eficacia (cont.)

Estudio, Año	Brazos de estudio, N	FEVI	Clase NYHA	Calidad de vida	Prueba de la marcha de 6 minutos (m)	Hospitalizaciones	Mortalidad
Zile <i>et al.</i> , (2020) ⁵⁰ — Estudio BeAT-HF†	TAB, 130 Control, 134	N / D	6 meses frente a la línea base TAB (n = 130) Mejora: 65% (13% mejora 2 clases funcionales NYHA; 53% mejora 1 clase funcional NYHA) Igual: 35% Peor: 0% Control (n = 134) Mejora: 31% (2% mejora 2 clases funcionales NYHA; 29% mejora 1 clase funcional NYHA) Igual: 67% Peor: 2% $p < 0,001$	6 meses frente a la línea de base con el instrumento <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> TAB (n = 120): -21 ± 1,53 Control (n = 125): -6 ± 1,2 $p < 0,001$	6 meses frente a la línea de base TAB (n = 118): 49 ± 4,08 Control (n = 120): -8 ± 2,72 $p < 0,001$	N / D	N / D

Tabla 2. Principales resultados de eficacia (cont.)

Estudio, Año	Brazos de estudio, N	FEVI	Clase NYHA	Calidad de vida	Prueba de la marcha de 6 minutos (m)	Hospitalizaciones	Mortalidad
Lindenfeld <i>et al.</i> , (2021) ⁵¹ —Subanálisis del estudio BeAT-HF	(dividido en TAB y control) Hombres, 211 Mujeres, 53 (dividido en TAB y control)	N / D	6 meses frente a la línea base	6 meses frente a la línea base	6 meses frente a la línea base	N / D	N / D
			<i>Hombres</i>	<i>Hombres</i>	<i>Hombres</i>		
			TAB (n = 97): 64%	TAB (n = 97): -18 ± 24	TAB (n = 97): 50 ± 71		
			Control (n = 99): 32%	Control (n = 99): -5,5 ± 19	Control (n = 99): -1,5 ± 78		
			$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		
			<i>Mujeres</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Mujeres</i>		
			TAB (n = 23): 70%	TAB (n = 23): -34 ± 27	TAB (n = 23): 44 ± 45		
Control (n = 26): 27%	Control (n = 26): -9 ± 23	Control (n = 26): -32 ± 118					
$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$					
Interacción Hombre/Mujer	Interacción Hombre/Mujer	Interacción Hombre/Mujer					
$p = 0,46$	$p = 0,10$	$p = 0,33$					

IC: insuficiencia cardíaca; N/D: no descrito; NYHA: *New York Heart Association*; TAB: terapia de activación de barorreceptores; TRC: terapia de resincronización cardíaca

† Resultados basados en la población de intención de uso

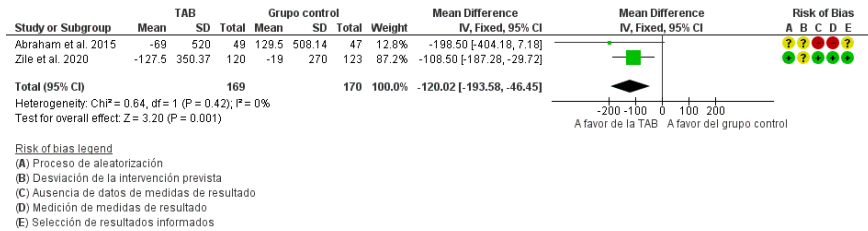
• **Desenlaces secundarios**

Biomarcadores

El NT-proBNP se redujo en el grupo de tratamiento y aumentó en el grupo de control, con una diferencia significativa entre los grupos^{45-48,50,51}. No se observaron cambios significativos en otros biomarcadores (creatinina, tasa de filtración glomerular estimada y cistatina C).

En el metaanálisis realizado se observó una significativa reducción del péptido natriurético tipo B a favor del grupo con TAB a los 6 meses (DM=-120,02; IC 95%=-193,58— -46,45) (Figura 6).

Figura 6 Forest plot de la variable del biomarcador NT-proBNP



Presión arterial

El estudio primario del ensayo HOPE4HF⁴⁵ informó de los efectos de la TAB sobre la presión arterial sistólica y diastólica. Se observó un aumento en la presión arterial sistólica en los pacientes que se sometieron a la TAB, 6 meses después de la intervención. Por el contrario, se observó una tendencia a la disminución de la presión arterial sistólica en el grupo de control. No se observaron efectos sobre la presión arterial diastólica. En esta misma línea se presentaron los resultados de los subanálisis posteriores que aportaron datos^{46,48}. En cuanto a la presión arterial sistólica, se aprecia un aumento con la TAB y una bajada de los valores con el tratamiento farmacológico exclusivamente, independientemente que sean pacientes con un resincronizador cardíaco o no⁴⁶, y en aquellos con enfermedad arterial coronaria o no⁴⁸. Y en lo relativo a la presión arterial diastólica, se observó una disminución de los valores, aunque no estadísticamente significativa, con independencia del grupo de tratamiento —TAB o tratamiento farmacológico exclusivamente— y de las características de los pacientes —con o sin terapia de resincronización⁴⁶, y con o sin enfermedad arterial coronaria⁴⁸—, excepto en el grupo con tratamiento farmacológico solo de los pacientes con enfermedad arterial coronaria⁴⁸.

Según los datos de Zile *et al.*,⁵⁰ que son los únicos que aportan información de esta variable del estudio BeAT-HF, no se apreciaron cambios

significativos en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica independientemente del grupo de intervención.

A los 6 meses, en el metaanálisis se observó una diferencia significativa entre medidas postratamiento a favor del grupo control, con unos valores inferiores en el grupo control (Figura 7). No obstante, al apreciarse una elevada heterogeneidad con el modelo de efectos fijos [$\chi^2 = 4,60$ ($p = 0,03$); $I^2 = 78\%$], se realizó un modelo de efectos aleatorios que no mostró diferencias entre grupos (DM= 2,17; IC 95%= -3,65—7,99) (Figura 8).

Figura 7. Forest plot de la variable presión arterial sistólica con el modelo de efectos fijos

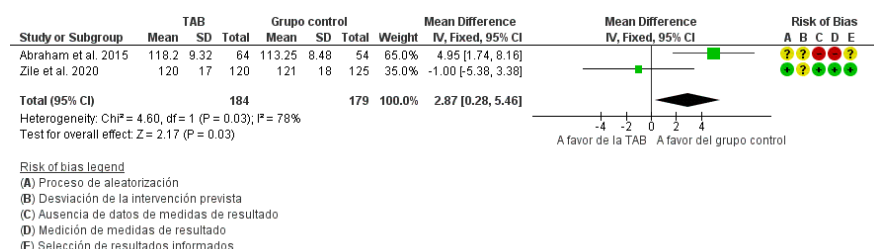
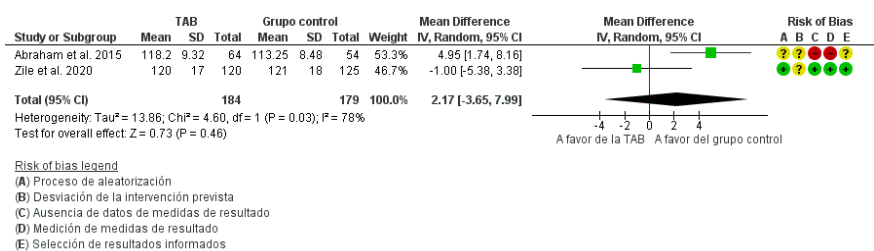
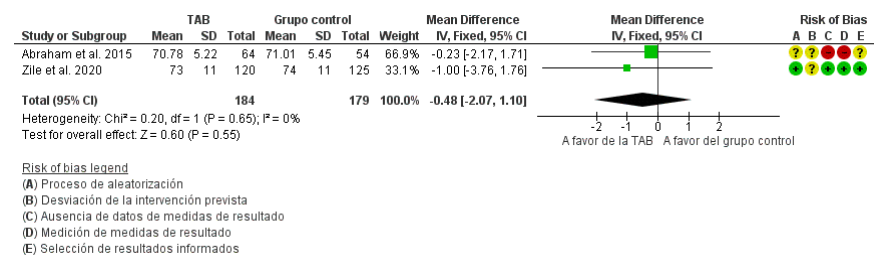


Figura 8. Forest plot de la variable presión arterial sistólica con el modelo de efectos aleatorios



Tampoco se evidenció una mejora significativa en la presión arterial diastólica (DM= -0,48 IC 95%= -2,07— -1,10) (Figura 9)

Figura 9. Forest plot de la variable presión arterial diastólica



Pulso

En el estudio de Abraham *et al.*,⁴⁵ se constató un aumento en el pulso — medido en milímetros de mercurio— en los pacientes que se sometieron a TAB, y una bajada en los pacientes del grupo control sometidos a un tratamiento farmacológico exclusivamente. En posteriores subanálisis, se constató esa misma tendencia en pacientes con TAB y como los que tenían exclusivamente tratamiento farmacológico, tanto con un resincronizador cardíaco implantado como no, en este último caso de forma estadísticamente significativa⁴⁶. La misma propensión se apreció en los grupos de pacientes con TAB o con tratamiento farmacológico exclusivo tanto si tenían enfermedad arterial coronaria como si no, en este último caso de forma estadísticamente significativa⁴⁸.

En el estudio BeAT-HF no se apreciaron cambios significativos tras la intervención de acuerdo a los datos mostrados únicamente en el artículo de Zile *et al.*,⁵⁰.

A los 6 meses, en el metaanálisis realizado se mostró una diferencia significativa entre medidas postratamiento a favor del grupo control, con unos valores inferiores en el grupo control (Figura 10). No obstante, al apreciarse una variabilidad elevada con el modelo de efectos fijos [$\chi^2 = 3,93$ ($p = 0,05$); $I^2 = 75\%$], se realizó un modelo de efectos aleatorios que no mostró diferencias entre grupos (DM= 2,28; IC 95% = -1,52—6,08) (Figura 11).

Figura 10. Forest plot de la variable pulso con el modelo de efectos fijos

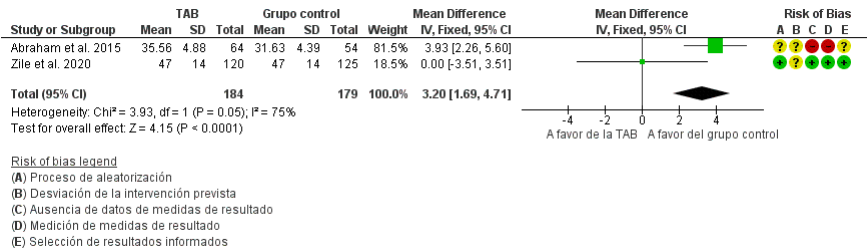
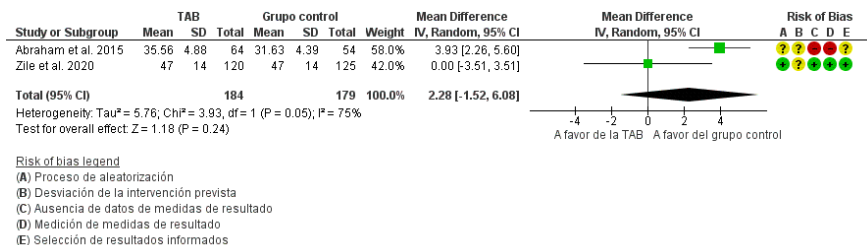


Figura 11. Forest plot de la variable pulso con el modelo de efectos aleatorios



Curva de aprendizaje

Weaver *et al.*,⁴⁷ indicaron que el tiempo medio de implante y mapeo en el primer procedimiento realizado por un centro era de 106 ± 37 y 41 ± 23 min, respectivamente, y disminuyó a 83 ± 32 y 20 ± 14 min en el tercer procedimiento.

El resto de los estudios^{45,46,48,50,51} no mostró información sobre esta variable.

Seguridad

En el estudio HOPE4HF publicado primariamente por Abraham *et al.*,⁴⁵ la tasa global libre de eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares (MANCE) fue del 97,2% (límite inferior de confianza del 95% = 91,4%). En el transcurso del estudio se produjeron dos MANCE, que consistieron en 2 hematomas que se consideraron relacionados con el procedimiento. La tasa de ausencia de complicaciones relacionadas con el sistema y el procedimiento fue del 85,9% (límite inferior de confianza del 95% = 77,3%). Todos los eventos, excepto uno, se produjeron en los 7 días de la implantación y se resolvieron sin efectos secundarios residuales. Las complicaciones incluyeron retención urinaria, infección del tracto urinario, hematoma (n = 2), bradicardia, arritmia auricular (n = 2), hipotensión, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, neumotórax y neuralgia cervical. La mayoría de los pacientes con TAB (93%) tenían dispositivos de control del ritmo cardíaco previos. Las pruebas realizadas en el momento de la implantación de la TAB no mostraron interacciones entre dispositivos que impidieran el funcionamiento de ninguno de los dos dispositivos.

En un subanálisis con pacientes con TRC y sin TRC⁵⁰, la tasa de ausencia de complicaciones relacionadas con el sistema o el procedimiento a los 6 meses fue del 100% en el grupo de TRC y del 96% en el grupo sin TRC ($p =$ no significativa). La tasa de ausencia de complicaciones relacionadas con el sistema o el procedimiento fue del 91,7% (límite inferior de confianza del 95% = 76,0%) en el grupo con TRC y del 83,0% (límite inferior de confianza del 95% = 71,4%) en el grupo sin TRC ($p =$ no significativa).

Se realizó otro análisis de subgrupos post hoc del estudio HOPE4HF para investigar la eficacia y seguridad de la TAB en pacientes con y sin enfermedad arterial coronaria⁴⁷. No se presentaron MANCE entre los 6 y los 12 meses (durante los primeros 6 meses hubo 2 MANCE, correspondientes a 2 hematomas, para una tasa global libre de eventos del 97,2%). La tasa de ausencia de complicaciones relacionadas con el sistema y el procedimiento fue del 85,9%, y se informó que todas ellas, excepto una, la transección de un nervio cutáneo cervical transversal, se produjeron en los 7 días siguientes a la intervención. Muchas complicaciones fueron las típicas de los pacientes

con insuficiencia cardíaca sometidos a implante de dispositivos, como la hipotensión y los problemas urinarios. Al igual que en el implante de marcapasos, ocasionalmente se formó un hematoma en el bolsillo del generador de impulsos (2 casos). En total, 2 de las complicaciones relacionadas con el procedimiento ilustraron la importancia de una formación y coordinación adecuadas. En un caso, se creó un neumotórax cuando una aguja hipodérmica utilizada como electrodo de retorno temporal en el proceso de mapeo se introdujo en un espacio intercostal. En el segundo caso, la transección del nervio cutáneo provocó una sensación de adormecimiento persistente en la zona de la incisión del cuello. Ésta fue la única complicación asociada al implante del cable del seno carotídeo. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de días sin complicaciones relacionadas con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, el dispositivo o el procedimiento. El porcentaje medio de días libres de estas complicaciones fue del 92,1% tanto en el grupo de tratamiento como en el de control.

En el subanálisis realizado por Halbach *et al.*,⁴⁸ la tasa de MANCE relacionados con el sistema o el procedimiento fue del 3,8% (2/52 pacientes, ambos hematomas) en el grupo con enfermedad arterial coronaria y del 0% para el grupo sin enfermedad arterial coronaria ($p = 1,00$), mientras que la tasa de complicaciones relacionadas con el sistema o el procedimiento fue del 11,5% (7 eventos en 6/52 pacientes) para los pacientes con enfermedad arterial coronaria y del 21,1% (4/19 pacientes) para los que no tenían enfermedad arterial coronaria ($p = 0,44$). Las complicaciones en el grupo de enfermedad arterial coronaria incluyeron hematoma, infección del tracto urinario, fibrilación auricular, hipotensión, neumotórax y transección de los nervios cutáneos cervicales. Las complicaciones en el grupo sin enfermedad arterial coronaria incluyeron retención urinaria, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, bradicardia y taquicardia auricular paroxística.

En el estudio BeAT-HF, Zile *et al.*,⁵⁰ informaron de 4 eventos MANCE (tasa libre de eventos: 97%; IC del 95% de una cola: 93% a 100,0%; $p < 0,001$): 1 accidente cerebrovascular, 1 participante con insuficiencia cardíaca aguda descompensada y 2 participantes que adquirieron una infección que requirió el explante del dispositivo. 9 eventos adversos graves relacionado con el sistema o el procedimiento sucedieron en 7 pacientes de los 125 que se sometieron a TAB en los 30 días posteriores a la implantación (tasa libre de eventos = 94%; IC del 95% unilateral = 90% a 100%). Las complicaciones incluyeron daños/estimulación nerviosa, insuficiencia respiratoria, ronquera, neumonía, accidente cerebrovascular y tromboembolismo. No se produjeron más eventos adversos graves relacionados con el sistema y el procedimiento entre los 30 y los 180 días posteriores a la implantación.

En el subanálisis del estudio BeAT-HF realizado por Lindenfeld *et al.*,⁵¹ en función del sexo de los participantes, se halló que la TAB fue segura

tanto en hombres como en mujeres. La tasa de ausencia de MANCE fue del 97% en hombres (n = 101 implantados) y del 96% en mujeres (n = 24 implantados) ($p = 0,57$). Las complicaciones incluyeron la descompensación de la insuficiencia cardíaca (n = 1 hombre), el accidente cerebrovascular (n = 1 hombre) y la infección en el cuello que requirió una explantación (n = 2, 1 hombre y 1 mujer). En cada caso, el paciente se recuperó sin efectos residuales. Los eventos graves relacionados con el procedimiento o sistema a los 6 meses de la TAB fueron similares en hombres y mujeres, con 2 eventos en 1 mujer (4%) y 7 eventos en 6 hombres (6%) ($p = 0,75$). De todos los pacientes aleatorizados, la tasa de eventos adversos graves no relacionados con el sistema o procedimiento durante los primeros 6 meses de seguimiento fue del 19 % en mujeres en comparación con el 27 % en hombres ($p = 0,21$).

En la Tabla 3 se presenta un resumen de los eventos adversos identificados según el estudio realizado.

Tabla 3. Eventos adversos relacionados con el sistema y el procedimiento			
Estudio, Año	Número de pacientes sometidos a TAB	Sistema TAB	Eventos relacionados con el sistema y el procedimiento
Estudio HOPE4HF	71	Barostim neo, CVRx, Inc, Minneapolis, MN, EE. UU.	La tasa de ausencia de complicaciones relacionadas con el sistema y el procedimiento fue del 85,9% a los 6 meses y se mantuvo durante 12 meses. Hubo dos eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares (hematomas) que ocurrieron durante los seis primeros meses después de la TAB. Además, el estudio informó de las siguientes complicaciones: retención urinaria, infección del tracto urinario, hematoma, bradicardia, arritmia auricular, hipotensión, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, neumotórax y neuralgia cervical. Las complicaciones que ocurrieron fueron, en general, leves y de corta duración
Estudio BeAT-HF[†]	130	Barostim neo, CVRx, Inc, Minneapolis, MN, EE. UU.	En la cohorte D, la tasa libre de MANCE superó los criterios de rendimiento del 85%, con 121 de los 125 pacientes que se sometieron a la implantación que estaban libres de eventos (tasa libre de eventos: 97%; IC del 95% de un lado: 93% a 100,0%; $p < 0,001$). Se produjo un acontecimiento adverso grave relacionado con el sistema o el procedimiento en 7 pacientes que se sometieron a la TAB en los 30 días posteriores a la implantación (tasa libre de acontecimientos: 94%; IC del 95% de un lado: 90% a 100,0%). No se produjeron más acontecimientos adversos graves relacionados con el sistema o el procedimiento entre los 30 y los 180 días posteriores a la implantación

MANCE, eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares; TAB, terapia de activación de barorreceptores

[†] Resultados basados en la población de intención de uso

Evaluación de la calidad por variables resultado

La calidad de la evidencia según los criterios GRADE para las variables del informe se muestra en la Tabla 4 y se ha detallado en el Anexo 5.

Tabla 4. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE	
Variable	Calidad
FEVI	No evaluable*
Mejora clasificación funcional NYHA	BAJA ⊕⊕⊕⊕
Calidad de vida	MUY BAJA ⊕⊕⊕⊕
Prueba de la marcha de seis minutos (6MWH)	BAJA ⊕⊕⊕⊕
Número de hospitalizaciones	No evaluable*
Duración de la estancia hospitalaria	No evaluable*
Mortalidad	No evaluable*
NT-proBNP	MODERADA ⊕⊕⊕⊕
Presión arterial sistólica	MUY BAJA ⊕⊕⊕⊕
Presión arterial diastólica	BAJA ⊕⊕⊕⊕
Pulso	MUY BAJA ⊕⊕⊕⊕
Curva de aprendizaje	No evaluable*

* Datos disponibles, pero no comparables al no haberse realizado una síntesis cuantitativa

Estudios económicos

En Alemania se realizó un análisis inicial de la relación coste-utilidad de la TAB. En el análisis realizado por Borisenko *et al.*,⁴³ se indicó que el uso de la TAB supuso un coste adicional de 33.185 euros (intervalo de confianza al 95%: 24.561€–38.637€) y un beneficio incremental de 1,78 años de vida (intervalo de confianza al 95%: 0.45–2.71] y 1,19 años de vida ajustados por calidad (intervalo de confianza al 95%: 0.30–1.81]. Con un umbral de 35.000 euros por un año de vida ajustado por calidad (AVAC), la TAB tiene una probabilidad del 59% de ser eficaz y con un umbral de 52.000 euros por AVAC, tiene una eficacia del 84%. Los autores concluyeron que en el entorno europeo y con un umbral de 35.000 euros/AVAC en pacientes con IC avanzada que no son elegibles para TRC, la TAB puede ser rentable en términos de coste-utilidad.

En un estudio sobre población con IC de Estados Unidos⁴⁴, el coste inicial previsto de TAB junto al tratamiento basado en las pautas de las guías era 29.526 dólares más por paciente que el tratamiento basado en las guías exclusivamente. Un coste diferencial casi atribuible a los costes del dispositivo de TAB y su implantación. A los 3 años, los costes acumulados previstos por paciente para TAB + tratamiento basado en las pautas de las guías fueron de 80.565 dólares, mientras que los costes del tratamiento basado en guías solo fueron de 90.086 dólares, lo que representa un ahorro de 9.521 dólares utilizando TAB + tratamiento basado en las pautas de las guías. En el caso de la terapia guiada por las guías solo, la utilización de la medicación y el coste de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) fueron los factores que más contribuyeron a los costes a los 3 años, con un 63% y un 20% de los costes previstos, respectivamente. Los autores concluyeron, de acuerdo al modelo de impacto económico, que la TAB es una opción de tratamiento prometedora para los pacientes con IC y una FEVI reducida que permanecen clasificados en la clase III o II de la NYHA (con una historia reciente de clase III) y que han estado en terapias farmacológicas óptimas.

Ensayos clínicos aleatorizados en marcha

Se identificaron dos ensayos clínicos aleatorizados denominados HOPE4HF⁴⁹ y BeAT-HF⁵². Como se ha indicado previamente en el apartado de estudios primarios, ambos permanecen activos, pero sin reclutar a pacientes. En la Tabla 5 se informa sobre los detalles completos de los ensayos.

En relación al estudio HOPE4HF⁴⁹, se evaluarán los eventos adversos relacionados con el sistema y el procedimiento a los 6 meses de seguimiento y cambios en distintos parámetros de la insuficiencia cardíaca a los 12 meses desde la implantación.

Por su parte, el ensayo BeAT-HF⁵² incluye una fase ampliada en la que el criterio de valoración de la morbilidad por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular se basa en una tasa de eventos prevista de 0,4 eventos/paciente/año en el brazo de la terapia médica dirigida por las pautas establecidas en las guías clínicas⁵⁹. Esta fase está en desarrollo mediante el ensayo NCT02627196. Se espera contar con resultados de mortalidad cardiovascular y morbilidad por insuficiencia cardíaca a los 5 años de seguimiento, junto a datos de los eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares, valores de NT-proBNP, calidad de vida y prueba de la marcha de 6 minutos hasta 6 meses después del implante.

Tabla 5. Ensayos clínicos aleatorizados en marcha en clinicaltrial.gov

Identificador del estudio	Diseño	Población	Intervención	Comparador	Resultados primarios	Resultados secundarios	Estado actual	Fecha estimada de finalización
NCT01720160 ⁴⁹	Ensayo clínico aleatorizado de grupos en paralelo	Pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI \leq 35% y mayores de 21 años	Sistema Barostim neo [®]	Tratamiento médico habitual con fármacos	Cambios en la métrica de insuficiencia cardíaca con respecto al valor inicial Eventos adversos	Ninguno contemplado	Se desconoce si aún se están reclutando pacientes	Se estima que en marzo de 2021
NCT02627196 ⁵²	Ensayo clínico aleatorizado de grupos en paralelo	Pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA III) con FEVI \leq 35%, NT-proBNP <1600 pg / ml y mayores de 21 años	Sistema Barostim neo [®]	Tratamiento médico con fármacos	Mortalidad cardiovascular y morbilidad por insuficiencia cardíaca NT-proBNP Caminata de los seis minutos (6MHW) Calidad de vida Eventos adversos neurológicos y cardiovasculares	Ninguno contemplado	Activo, no reclutando	Se estima que en diciembre de 2021

Discusión

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares suelen sufrir una desregulación de la función autónoma^{61,62}. Son numerosos los tratamientos farmacológicos que se instauran para abordar la disfunción autónoma y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, incluso con una atención médica óptima, el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida sigue siendo malo. Además, se está alcanzando un “techo” en el tratamiento farmacológico debido a que será más difícil de aplicar debido a los costes, la complejidad de los cuidados, el mayor riesgo de interacciones farmacológicas y los efectos secundarios⁶³. Una respuesta natural podría ser recurrir al tratamiento con dispositivos. Así, se han desarrollado desfibriladores implantables y dispositivos de resincronización para tratar a pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida⁴². Se puede apreciar que, con los nuevos avances tecnológicos en cardiología, ha aumentado el interés por la terapia basada en dispositivos como opción de tratamiento para la IC⁵⁹. La terapia basada en dispositivos tiene múltiples ventajas, como la de mitigar los problemas de cumplimiento farmacológico y la polifarmacia en determinadas poblaciones de pacientes. Esto es especialmente importante en los pacientes más jóvenes con riesgo de incumplimiento y en los ancianos con múltiples comorbilidades que conllevan polifarmacia. La TAB tiene el potencial de tratar la hipertensión resistente y presenta efectos beneficiosos adicionales sobre el sistema renal y vascular⁶⁴. La TAB también puede utilizarse como opción de tratamiento en pacientes con IC de moderada a grave. Dado que muchos pacientes tienen tanto hipertensión como IC, la TAB puede convertirse en una intervención eficaz para ambas enfermedades. Tanto el sistema Rheos como su sucesor, el sistema Barostim neo, tienen la ventaja de ser dispositivos pequeños, mínimamente invasivos y de larga duración que son seguros para la implantación crónica²³. Sin embargo, los estudios sobre dispositivos para la IC son un reto. Los ensayos con dispositivos son únicos por sus características intrínsecas pues suelen ser más pequeños que los ensayos con fármacos. Estos ensayos con dispositivos también son más difíciles de cegar, aleatorizar y controlar. Para ofrecer con mayor rapidez tratamientos eficaces con dispositivos a los pacientes con IC-FER, es necesario un enfoque totalmente nuevo de la ejecución de los ensayos.

Al igual que la terapia de resincronización cardíaca pasó por una fase inicial de debate sobre las estrategias de estimulación y las indicaciones óptimas, es probable que la TAB tenga que perfeccionar sus algoritmos de

funcionamiento. Además, penaliza en su implantación el hecho de realizarse mediante una incisión abierta, con los subsecuentes riesgos, y tener que realizarse bajo anestesia general. Por lo que se precisará de un quirófano y equipo de anestesia y cirugía vascular, mientras que nuevos dispositivos como los moduladores de la contractilidad cardíaca, que se han probado en pacientes con IC y NYHA III-IV, FEVI ≥ 25 y $\leq 45\%$ con un QRS < 130 milisegundos⁶⁵⁻⁶⁷, no son tan operador dependiente, ya que se implantan en la sala de electrofisiología por un solo cardiólogo y con anestesia local. A esto hay que sumar que la duración de la batería tiene una vida media de 3-5 años, en la actualidad, y precisa recambio. De esta forma, un posible paciente con un marcapasos podría precisar de 2 a 3 cambios de TAB durante los 6-10 años aproximados de vida del marcapasos, más las potenciales complicaciones asociadas a la extracción e implantación.

Aún no está claro si existen efectos a largo plazo de la TAB, como hipotensión, incompetencia cronotrópica y otras consecuencias inesperadas como una posible “tolerancia a la TAB”. Esta tolerancia podría provocar que la TAB fuese menos efectiva a largo plazo por desensibilización de los barorreceptores a la estimulación crónica.

El uso de la TAB para el tratamiento de la IC tiene un largo camino por recorrer antes de que pueda establecerse como una opción sólida. De hecho, la *European Society of Cardiology* (ESC)² considera que el cuerpo de evidencia sobre la TAB es insuficiente^{45,50} para respaldar su implantación. Además, existen otras opciones terapéuticas eléctricas implantables y la mejora de la implantación de la TAB es moderada en la capacidad de esfuerzo y calidad de vida. Como ha mostrado esta revisión, los resultados mostrados se erigen como prometedores cuando se utiliza la TAB en pacientes con IC sintomática. Sin embargo, con unos resultados favorables en *endpoints* duros del ensayo BeAT-HF⁵² podrían cambiar las indicaciones en las principales guías de práctica clínica, dando solución a pacientes no resincronizables y sintomáticos a pesar de estar óptimamente tratados. Podríamos considerar que la TAB podría erigirse en una alternativa para pacientes sin indicación de TRC; pacientes con intolerancia a medicación betabloqueante; pacientes con enfermedad renal crónica con filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min puesto que la mayoría de estos sujetos tienen contraindicados inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II y antagonistas del receptor mineralocorticoideo; pacientes con hiperpotasemia que limita la titulación de medicación neurohumoral y pacientes en tratamiento con inotrópicos de forma intermitente, de cara al destete de la terapia.

Una posible limitación de esta revisión es el posible sesgo de publicación, ya que es posible que los ensayos negativos de TAB no se informen en la

literatura, aunque se ha intentado minimizar este riesgo con una búsqueda sistemática.

Cabe destacar que, a pesar de que las medidas de eficacia no son obviamente criterios de valoración clínicos “duros”, la *Food and Drug Administration* de EE.UU. (FDA) concedió la aprobación del dispositivo. Los pasos que se dieron en el camino hacia la aprobación son la parte más interesante de esta historia, y proporcionan información para los investigadores en futuros ensayos de IC.

La FDA mediante su *Breakthrough Devices Program* ofrece una vía para acelerar el acceso al mercado de los tratamientos destinados a tratar una enfermedad potencialmente mortal o irreversiblemente debilitante. Para que sea posible la aprobación del dispositivo, se tienen en cuenta criterios de valoración intermedios sin que se precise necesariamente una reducción de la morbilidad o la mortalidad, pero con la expectativa de que tales reducciones clínicas se persigan en los estudios en curso²⁴. En el caso concreto de los ensayos de dispositivos para la IC, en lugar de conceder la aprobación en función de la mortalidad o la hospitalización por IC, ésta podría basarse inicialmente en el cumplimiento de varios criterios de valoración intermedios que respalden un beneficio clínico significativo⁶⁸.

Este escenario se ha visto plasmado en el ensayo BeAT-HF⁵⁰. Una consideración importante que plantea este ensayo es el uso de un punto de corte con límite superior para los criterios de inclusión del NT-proBNP. Esta práctica es poco frecuente, incluso en los ensayos de fármacos⁶⁹, pero puede ser una medida estratégica basada en el uso de biomarcadores y otras herramientas para personalizar la atención a pacientes con IC.

Los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca y progresión de la enfermedad presentan una mayor actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática. La terapia de activación de barorreceptores es capaz de inducir una reducción mediada centralmente del flujo simpático y aumentar la actividad parasimpática. La vía barorrefleja se ha utilizado para diversos tratamientos desde hace ya tiempo^{70,71}. Los resultados de la revisión sistemática y metaanálisis de las variables principales sugieren que, en comparación con la intervención de control para la insuficiencia cardíaca, la terapia de activación de barorreceptores tiene una influencia significativamente favorable en la puntuación de la clase NYHA, la calidad de vida, la prueba de la marcha de 6 minutos y los valores del NT-proBNP. Igualmente se observa una reducción en el número y duración de las hospitalizaciones, aunque en este caso, no se pudo realizar un metaanálisis para agrupar datos al disponer solo de 1 estudio⁴⁵. No obstante, en una variable dura como la mortalidad hay que esperar a ensayos en marcha para que se aporten datos al respecto. Además, se ha observado que la

destreza quirúrgica para la implantación de la TAB mejora rápidamente con el aumento del número de procedimientos, lo que puede observarse en la disminución del tiempo total del procedimiento y del tiempo de mapeo intraprocedimental.

En cuanto a los subanálisis de los estudios primarios^{45,50}, un ECA mostró, en primer lugar, que la mejora de los resultados fue más pronunciada en los pacientes sin TRC que en los pacientes con TRC⁴⁶. En segundo lugar, el beneficio terapéutico a los 12 meses de la implantación de la TAB fue consistente con los resultados informados a los 6 meses⁴⁷. En tercer lugar, la terapia de activación de barorreceptores mostró una eficacia y seguridad similares en pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin enfermedad arterial coronaria, lo que indica que la TAB mejora la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y el biomarcador NTproBNP en pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica⁴⁸. Y, además, en cuarto lugar, en un subanálisis comparando los resultados según el sexo, las mujeres a pesar de presentar una peor calidad de vida inicial mostraron mejoras similares a las de los hombres en calidad de vida, clase funcional de la NYHA; y, tuvieron una mejora significativa en el NT-proBNP, mientras que los hombres no⁵¹.

Los efectos secundarios de la TAB están relacionados principalmente con el procedimiento y son similares a los de otros dispositivos cardíacos electrónicos implantables, aunque debe tenerse en cuenta que el cable no es intravascular. En cuanto a los datos de seguridad, la tasa global de eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares es del 2,8% después de la terapia de activación de barorreceptores⁴⁵. La tasa de complicaciones de la terapia de activación de barorreceptores es algo mayor en pacientes hipertensos^{72,73}. Además, no se han observado interferencias de la TAB con los desfibriladores automáticos implantables⁷⁴⁻⁷⁶, ni con la TRC⁴⁶. No obstante, es importante señalar que algunas de las complicaciones incluyeron bradicardia, hipotensión, arritmia auricular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, lo que sugiere que una pequeña proporción de pacientes puede no tolerar este tratamiento. También puede ocurrir hormigueo, mareos, hipotensión o bradicardia transitoria. La programación cuidadosa y progresiva del dispositivo puede ser suficiente para mitigar estos problemas⁴⁵.

En cuanto al aspecto económico, al igual que otros dispositivos de terapia para la IC, como la TRC, todos los beneficios de la TAB en el tratamiento de la HFrEF tendrán implicaciones financieras y una utilidad que debe explorarse más a fondo.

El enfoque adoptado en el ensayo BeAT-HF es innovador. Dados los retos inherentes a los ensayos de dispositivos y, en este caso concreto con pacientes con IC, como los costes y tamaño de la muestra suelen ser menores en comparación con los ensayos de fármacos, en el futuro este tipo de diseño

e implementación de ensayos de dispositivos debería contemplarse como una posible opción, con la colaboración de las agencias reguladoras.

En la búsqueda de nuevas terapias, una enfermedad con una elevada carga de morbilidad y mortalidad como la IC merece una colaboración anticipada con las agencias reguladoras para crear, adaptar y completar los estudios de manera oportuna. El trabajo de Zile *et al.*,⁵⁰ proporciona una prueba de concepto de que esto es posible, y debería ser un modelo para futuros desarrollos.

Este metaanálisis tiene varias limitaciones, a pesar de ser conscientes de que los subanálisis^{46-48,51} de las publicaciones primarias^{45,50} no se han considerado para la realización de los metaanálisis ya que supondría una superposición de la población. En primer lugar, solo se incluyen 2 ECAs^{45,50}, por lo que es preciso realizar más ECA con un tamaño muestral grande y un seguimiento más prolongado para confirmar estos resultados positivos. En parte, estos escollos se podrán salvar con el ensayo en curso NCT02627196⁵² que pretende reclutar un número de sujetos muy amplio y con un seguimiento superior al de los estudios que hay hasta el momento. Finalmente, en segundo lugar, algunos datos no publicados pueden dar lugar a cierto sesgo en los resultados agrupados. Este sesgo se ha tratado de evitar al extender la búsqueda en varias bases de datos y seleccionar investigaciones publicadas tanto en inglés como en español. Con el fin de evitar un posible sesgo en la aplicación de los criterios de selección, estos se definieron a priori.

Conclusiones

La terapia de activación barorrefleja es una modalidad de tratamiento potencial para pacientes con insuficiencia cardíaca que siguen siendo sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo guiado por las guías clínicas. Los pacientes deben presentar una clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA) o clase funcional II (con antecedentes recientes de clase funcional III), con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$ y un N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) < 1600 pg/ml, sin indicación para terapia de resincronización cardíaca.

Según la evidencia analizada en cuanto a eficacia de la terapia de activación de barorreceptores frente al tratamiento médico habitual, los resultados muestran mejoras estadísticamente significativas en la clase funcional NYHA, la calidad de vida, la prueba de marcha de 6 minutos y valores del NT-proBNP con la terapia de activación de barorreceptores.

En cuanto a seguridad, la tasa de ausencia de complicaciones relacionadas con el sistema y el procedimiento fue superior al 85%. Además, la tasa global de eventos adversos importantes neurológicos y cardiovasculares ronda el 3% tras la terapia de activación barorrefleja.

Se precisan más estudios que examinen el impacto de la terapia de activación de barorreceptores sobre la mortalidad cardiovascular y la morbilidad por insuficiencia cardíaca; puesto que actualmente se carece de estos datos. Igualmente, se necesitan más estudios a gran escala para corroborar los resultados clínicos prometedores de la terapia de activación de barorreceptores, ya que actualmente solo se dispone de 2 ensayos clínicos aleatorizados y subsiguientes análisis de subgrupos que incluyen un número limitado de pacientes.

Referencias

1. Malangu B, Lanier GM, Frishman WH. Nonpharmacologic Treatment for Heart Failure: A Review of Implantable Carotid Baroreceptor Stimulators As a Therapeutic Option. *Cardiol Rev.* 2021;29(1):48-53. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000307>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
3. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17058. <https://doi.org/10.1038/nrdp.201758>
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1119-2510. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.11.005>
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-61. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
6. Taylor CJ, Moore J, O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. *Br J Gen Pract.* 2019;69(682):265-6. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X702665>
7. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1750-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr254>
8. Kontogeorgos S, Thunstrom E, Johansson MC, Fu M. Heart failure with preserved ejection fraction has a better long-term prognosis than heart failure with reduced ejection fraction in old patients in a 5-year follow-up retrospective study. *Int J Cardiol.* 2017;232:86-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.048>

9. Normand C, Kaye DM, Povsic TJ, Dickstein K. Beyond pharmacological treatment: an insight into therapies that target specific aspects of heart failure pathophysiology. *Lancet*. 2019;393(10175):1045-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32216-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32216-5)
10. Ng MM, Sica DA, Frishman WH. Rheos: an implantable carotid sinus stimulation device for the nonpharmacologic treatment of resistant hypertension. *Cardiol Rev*. 2011;19(2):52-7. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3181f87921>
11. Schmidli J, von Allmen RS, Mohaupt M. Electrical carotid baroreceptor stimulation. *Wiener Med Wochenschrift*. 2014;164(23-24):508-14. <https://doi.org/10.1007/s10354-014-0329-2>
12. Chunbin W, Fu S, Jing H. Efficacy and safety of baroreflex activation therapy for treatment of resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(6):501-08. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1273943>
13. Zeitler EP, Abraham WT. Novel Devices in Heart Failure: BAT, Atrial Shunts, and Phrenic Nerve Stimulation. *JACC Heart Fail*. 2020;8(4):251-64. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.11.006>
14. Bilgutay AM, Lillehei CW. Treatment of hypertension with an implantable electronic device. *JAMA*. 1965;191:649-53. <https://doi.org/10.1001/jama.1965.03080080039010>
15. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol*. 1992;69(5):523-31. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90998-e](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90998-e)
16. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92(11):3206-11. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.11.3206>
17. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte [Internet]. Madrid: INE; [s.d.] [acceso 1 abr 2021]. URL: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947#!tabs-tabla>
18. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1615-23. <https://doi.org/10.1002/ejhf.824>
19. Escobar C, Varela L, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):964. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05828-9>

20. Camps-Vilaró A, Delgado-Jiménez JF, Farré N, Tizón-Marcos H, Álvarez-García J, Cinca J, et al. Estimated Population Prevalence of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Spain, According to DAPA-HF Study Criteria. *J Clin Med*. 2020;9(7):2089. <https://doi.org/10.3390/jcm9072089>
21. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca en España: estudio PATHWAYS-HF. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(1):31-8. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.09.033>
22. 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;58(7):765-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.008>
23. Wilks SJ, Hara SA, Ross EK, Nicolai EN, Pignato PA, Cates AW, et al. Non-clinical and pre-clinical testing to demonstrate safety of the barostim neo electrode for activation of carotid baroreceptors in chronic human implants. *Front Neurosci*. 2017;11:438. <https://doi.org/10.3389/fnins.201700438>
24. Food and Drug Administration. Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [Internet]. Silver Spring: FDA; 2015 [acceso 10 ene 2022]. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2015/04/13/2015-08364/expedited-access-forpremarket-approval-and-de-novo-medical-devicesintended-for-unmet-medical-need>.
25. CVRx, Inc. CVRx® announces expedited access pathway designation by FDA for Barostim Therapy® for the treatment of heart failure in order to accelerate access for US patients [Internet]. Minneapolis: CVRx, Inc.; 2015 [acceso 07 Jun 2021]. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/cvr-x-announces-expedited-access-pathway-designation-by-fda-for-barostim-therapy-for-the-treatment-of-heart-failure-in-order-to-accelerate-access-for-us-patients-300181605.html>
26. Food and Drug Administration. Premarket Approval (PMA) [Internet]. Silver Spring: FDA; 2019 [acceso 07 Jun 2021]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P180050>
27. CVRx, Inc. CVRx® receives CE Mark approval of the Barostim neo System for the treatment of heart failure [Internet]. Minneapolis: CVRx, Inc.; 2014. [acceso 07 Jun 2021]. URL: <https://www.cvr-x.com/>

cvrx-receives-ce-mark-approval-of-the-barostim-neo-system-for-the-treatment-of-heart-failure/

28. WCG FDAnews. CVRx Barostim System Approved for Use with MRIs [Internet]. Washington: WCG FDAnews; 2022 [acceso 23 may 2022]. URL: <https://www.fdanews.com/articles/207843-cvrx-barostim-system-approved-for-use-with-mris>
29. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS [Internet]. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Conocemento en Saude. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, Avalia-t; 2016 [acceso 2 feb 2022]. URL:<https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF-2496-ga.pdf>
30. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
31. Higgins JPT, Savovi J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. URL: <http://www.training.cochrane.org/handbook>
32. Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. London: The Cochrane Collaboration; 2020 [acceso 2 ene 2022]. URL: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-non-cochrane-reviews>
33. Fleiss J. The statistical basis of meta-analysis. *Stat. Methods Med. Res.* 1993;2(2):121-45. <https://doi.org/10.1177/096228029300200202>
34. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. <https://doi.org/10.1136/bmj.3277414.557>
35. Berlin JA, Laird NM, Sacks HS, Chalmers TC. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Stat Med.* 1989;8(2):141-51. <https://doi.org/10.1002/sim.4780080202>

36. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019 [acceso 3 mar 2022]. URL:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119536604>
37. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.5:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>
38. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>
39. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación [GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation]. *Cir Esp*. 2014;92(2):82-8. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002>
40. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1311-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>
41. Schmidt R, Rodrigues CG, Schmidt KH, Irigoyen MCC. Safety and efficacy of baroreflex activation therapy for heart failure with reduced ejection fraction: a rapid systematic review. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):3-14. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12543>
42. Cai G, Guo K, Zhang D, Qin S. The efficacy of baroreflex activation therapy for heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(45):e22951. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022951>
43. Borisenko O, Muller-Ehmsen J, Lindenfeld J, Rafflenbeul E, Hamm C. An early analysis of cost-utility of baroreflex activation therapy in advanced chronic heart failure in Germany. *BMC cardiovascular disorders*. 2018;18(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0898-x>
44. Bisognano J, Schneider JE, Davies S, Ohsfeldt RL, Galle E, Stojanovic I, et al. Cost-impact analysis of baroreflex activation therapy in chronic heart failure patients in the United States. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):155. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01958-y>
45. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure

- With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2015;3(6):487-96. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.02.006>
46. Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(10):1066-74. <https://doi.org/10.1002/ejhf.299>
 47. Weaver FA, Abraham WT, Little WC, Butter C, Ducharme A, Halbach M, et al. Surgical Experience and Long-term Results of Baroreflex Activation Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;28(2):320-8. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2016.04.017>
 48. Halbach M, Abraham WT, Butter C, Ducharme A, Klug D, Little WC, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in patients with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2018;266:187-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.075>
 49. CVRx, Inc. BAROSTIM® Hope for Heart Failure Study. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000-. [acceso 2 abr 2021]. URL:<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01720160>
 50. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, et al. Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.015>
 51. Lindenfeld J, Gupta R, Grazette L, Ruddy JM, Tsao L, Galle E, et al. Response by Sex in Patient-Centered Outcomes With Baroreflex Activation Therapy in Systolic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2021;9(6):430-8. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.01.012>
 52. CVRx, Inc. Baroreflex Activation Therapy for Heart Failure (BeAT-HF). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000-. [acceso 2 abr 2021]. URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02627196>
 53. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):977-83. <https://doi.org/10.1002/ejhf.138>

54. Gronda E, Seravalle G, Trevano FQ, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, et al. Long-term chronic baroreflex activation: persistent efficacy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Hypertens*. 2015;33(8):1704-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000603>
55. Gronda E, Brambilla G, Seravalle G, Maloberti A, Cairo M, Costantino G, et al. Effects of chronic carotid baroreceptor activation on arterial stiffness in severe heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(10):838-46. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0992-y>
56. Gronda E, Costantino G, Alberti A, Baronio B, Staine T, Grassi G, et al. Four years of baroreflex activation therapy in advanced heart failure: 3rd long-term follow-up report of a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(Suppl. S1):5-601. <https://doi.org/10.1002/ejhf.833>
57. Wachter R, Abraham WT, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Wilks S, et al. Positive effects of baroreflex activation therapy in heart failure with reduced ejection fraction are independent of baseline blood pressure. *Eur Heart J*. 2017;38(Suppl 1):301. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P1475>
58. Mueller-Ehmsen J, Butter C, Halbach M, Klug D, Senni M, Lovett E, et al. European experience with baroreflex activation therapy (BAT) in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(Suppl. S1):5-441. <https://doi.org/10.1002/ejhf.277>
59. Zile MR, Abraham WT, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Graves T, et al. First granted example of novel FDA trial design under Expedited Access Pathway for premarket approval: BeAT-HF. *Am Heart J*. 2018;204:139-50. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.07.011>
60. Molina Linde JM, Baños Álvarez E. Letter to the Editor: The efficacy of baroreflex activation therapy for heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. *Medicine Correspondence Blog* Wednesday, August 4, 2021 [acceso 3 abr 2022]. URL: <https://journals.lww.com/md-journal/blog/medicinecorrespondenceblog/pages/post.aspx?PostID=153>
61. Jarrin DC, Ivers H, Lamy M, Chen IY, Harvey AG, Morin CM. Cardiovascular autonomic dysfunction in insomnia patients with objective short sleep duration. *J Sleep Res*. 2018;27(3):e12663. <https://doi.org/10.1111/jsr.12663>
62. Wulsin L, Herman J, Thayer JF. Stress, autonomic imbalance, and the prediction of metabolic risk: a model and a proposal for research. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;86:12-20. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.010>

63. Marti CN, Fonarow GC, Anker SD, Yancy C, Vaduganathan M, Greene SJ, et al. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction - opportunities and challenges. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):286-96. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1351>
64. Schäfer AK, Kuczera T, Wurm-Kuczera R, Müller D, Born E, Lipphardt M, et al. Eligibility for Baroreflex Activation Therapy and medication adherence in patients with apparently resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(7):1363-71. <https://doi.org/10.1111/jch.14302>
65. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail.* 2018;6(10):874-83. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010>
66. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiac contractility modulation device implantation for heart failure [Internet]. London: NICE; 2019 [acceso 4 feb 2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg655>
67. de Juan Bagudá J, Fontenla A, García-Cosío Carmena MD, Salguero Bodes R, Delgado Jiménez JF, Arribas Ynsaurriaga F. First experience in Spain of cardiac contractility modulation. A new alternative for patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73(10):855-7. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.003>
68. Capizzi T, Zhang J. Testing the hypothesis that matters for multiple primary endpoints. *Drug Inf J.* 1996;30(4):949-56. <https://doi.org/10.1177/009286159603000410>
69. Ibrahim NE, Burnett JC Jr, Butler J, Camacho A, Felker GM, Fiuzat M, et al. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials: A JACC: Heart Failure Position Paper. *JACC Heart Fail.* 2020;8(5):347-58. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.12.010>
70. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation.* 1989;80(1):65-77. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.1.65>
71. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289(7):871-8. <https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871>
72. Hawlik K, Winkler R. Baroreceptor-activation therapy for treatment-resistant hypertension. Systematic Review. Decision Support Document

No. 113 [Internet]. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment; 2018 [acceso 4 abr 2022]. URL:https://eprints.aihta.at/1173/1/DSD_113.pdf

73. Pike E, Fagerlund BC, Giske L, Desser A, Harboe I. Baroreflex activation therapy for drug-resistant hypertension. A single technology assessment from Norwegian Institute of Public Health (Folkehelseinstituttet) [Internet]. Oslo: Institute of Public Health; 2017 [acceso 2 feb 2022]. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482090/pdf/Bookshelf_NBK482090.pdf
74. Durukan AB, Gurbuz HA. Carotid baroreceptor activation therapy for resistant hypertension and heart failure: a report of two cases. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2018;15(3):200-3. <https://doi.org/10.5114/kitp.2018.78447>
75. Pérez-Vallecillos P, García-Róspide V, López-Espada C, Linares-Palomino JP, Maldonado-Fernández N. Estimulación de barorreceptores carotídeos para tratamiento de Hipertensión Refractaria e Insuficiencia Cardíaca. *Actual Med.* 2019;104:(808).Supl.16-36.
76. Jaén-Aguila F, Roa-Chamorro R, Ramos-Maqueda J, López-Espada C, Rodríguez-Macías MI, Mediavilla-García JD. La terapia de activación de barorreceptores, un paso más en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente y la insuficiencia cardíaca [Baroreflex activation therapy: One more step in the treatment of resistant arterial hypertension and chronic heart failure]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019;36(3):162-4. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2019.03.001>

Anexos

Anexo 1 Estrategias de búsquedas

Interface: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to June 07, 2021>

Fecha de búsqueda: 7 de junio de 2021.

- 1 Heart Diseases/ or exp Heart Failure/
- 2 (((heart or cardia* or myocard*) adj3 (fail* or insufficien* or dysfunc* or decomp*)) or HF).ti,ab.
- 3 cardiomyopathy, dilated/ or shock, cardiogenic/ or cardiac output, low/ or stroke volume/ or exp ventricular dysfunction/
- 4 ((congestive or acute or decompensat* or chronic) adj3 “heart failure”).ti,ab.
- 5 ((dilated or congestive) adj3 cardiomyopath*).ti,ab.
- 6 (“cardiogenic shock” or “cardiac output” or ((stroke or ventricular) adj3 volume?)).ti,ab.
- 7 ((ventricular or ventricle) adj3 (failure or insufficien* or dysfunction*)).ti,ab.
- 8 (reduced adj3 (‘ejection fractions’ or ‘left ventricular ejection fraction’ or LVEF or LVEFs)).ti,ab.
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 Pressoreceptors/ or Baroreflex/
- 11 Electric Stimulation Therapy/
- 12 10 and 11 (
- 13 ((baro?reflex* or baro?recept* or presso?recept* or caroti*) adj3 (activat* or stimulat* or therap* or electr*)).ti,ab.
- 14 (BAT or Barostim or Rheos or cvrx).tw.
- 15 12 or 13 or 14
- 16 9 and 15
- 17 (“letter or case report*” or “historical article*” or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
- 18 16 not 17

19 exp animals/ not humans.sh.

20 18 not 19

Interface: PubMed.gov (Ahead of Print/First on line)

Fecha de búsqueda: 10 de junio de 2021.

- #1 Search: (“Heart Diseases”[Mesh]) OR “Heart Failure”[Mesh]
- #2 Search: (((heart[Title/Abstract] OR cardia*[Title/Abstract] OR myocard*)[Title/Abstract] AND (fail*[Title/Abstract] OR insufficien*[Title/Abstract] OR dysfunc*[Title/Abstract] OR decomp*)))[Title/Abstract] OR HF)[Title/Abstract]
- #3 Search: (((“Cardiomyopathy, Dilated”[Mesh]) OR “Shock, Cardiogenic”[Mesh]) OR “Cardiac Output, Low”[Mesh]) OR “Stroke Volume”[Mesh]) OR “Ventricular Dysfunction”[Mesh]
- #4 Search: ((congestive[Title/Abstract] OR acute[Title/Abstract] OR decompensat*[Title/Abstract] OR chronic)[Title/Abstract] AND “heart failure”)[Title/Abstract]
- #5 Search: ((dilated[Title/Abstract] OR congestive)[Title/Abstract] AND cardiomyopath*)[Title/Abstract]
- #6 Search: (“cardiogenic shock”[Title/Abstract] OR “cardiac output”[Title/Abstract] OR ((stroke[Title/Abstract] OR ventricular)[Title/Abstract] AND volume*)))[Title/Abstract]
- #7 Search: (ventricular[Title/Abstract] OR ventricle)[Title/Abstract] AND (failure[Title/Abstract] OR insufficien*[Title/Abstract] OR dysfunction*)[Title/Abstract]
- #8 Search: (reduced[Title/Abstract] AND (‘ejection fractions’[Title/Abstract] OR ‘left ventricular ejection fraction’[Title/Abstract] OR LVEF[Title/Abstract] OR LVEFs))[Title/Abstract]
- #9 Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 Search: (“Pressoreceptors”[Mesh]) OR “Baroreflex”[Mesh]
- #11 Search: “Electric Stimulation Therapy”[Mesh]
- #12 Search: #10 AND #11
- #13 Search: ((barorreflex*[Title/Abstract] OR barorrecept*[Title/Abstract] OR pressorrecept*[Title/Abstract] OR caroti*)[Title/Abstract] AND (activat*[Title/Abstract] OR stimulat*[Title/Abstract] OR therap*[Title/Abstract] OR electr*)))[Title/Abstract]
- #14 Search: (BAT[Title/Abstract] OR Barostim[Title/Abstract] OR Rheos[Title/Abstract] OR cvrx)[Title/Abstract]

- #15 Search: #12 OR #13 OR #14
- #16 Search: #9 AND #15
- #17 Search: pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]
- #18 Search: #16 AND #17

Interface: Embase.com

Fecha de búsqueda: 7 de junio de 2021.

- #1 'heart disease'/de OR 'heart failure'/exp
- #2 (((heart OR cardia* OR myocard*) NEAR/3 (fail* OR insufficien* OR dysfunc* OR decomp*)):ti,ab) OR hf:ti,ab
- #3 'congestive cardiomyopathy'/de OR 'cardiogenic shock'/de OR 'heart ventricle function'/de OR 'forward heart failure'/de OR 'heart stroke volume'/de
- #4 ((congestive OR acute OR decompensat* OR chronic) NEAR/3 'heart failure'):ti,ab
- #5 ((dilated OR congestive) NEAR/3 cardiomyopath*):ti,ab
- #6 'cardiogenic shock':ti,ab OR 'cardiac output':ti,ab OR (((stroke OR ventricular) NEAR/3 volume?):ti,ab)
- #7 ((ventricular OR ventricle) NEAR/3 (failure OR insufficien* OR dysfunction*)):ti,ab
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 'pressoreceptor'/exp OR 'pressoreceptor reflex'/exp
- #10 'electrotherapy'/exp
- #11 #9 AND #10
- #12 ((baro*reflex* OR baro*recept* OR presso*recept*) NEAR/3 (activat* OR stimul* OR therap* OR electr*)):ti,ab
- #13 bat:ti,ab OR barostim:ti,ab OR rheos:ti,ab OR cvrx:ti,ab
- #14 #11 OR #12 OR #13
- #15 #8 AND #14
- #16 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter'
- #17 #15 NOT #16
- #18 #17 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim

Interface: Cochranlibrary.com
Fecha de búsqueda: 7 de junio de 2021.

- #1 [mh ^"Heart Diseases"] or [mh ^"Heart Failure"]
- #2 ((heart or cardia* or myocard*) NEAR/3 (fail* or insufficien* or dysfunc* or decomp*) or HF):ti,ab
- #3 [mh "cardiomyopathy, dilated"] or [mh "shock, cardiogenic"] or [mh "ventricular dysfunction"] or [mh "stroke volume"] or [mh "cardiac output, low"]
- #4 ((congestive or acute or decompensat* or chronic) NEAR/3 "heart failure"):ti,ab
- #5 ((dilated or congestive) NEAR/3 cardiomyopath*):ti,ab
- #6 ("cardiogenic shock" or "cardiac output" or ((stroke or ventricular) NEAR/3 volume?)):ti,ab
- #7 ((ventricular or ventricle) NEAR/3 (failure or insufficien* or dysfunction*)):ti,ab
- #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- #9 [mh Pressoreceptors] or [mh Baroreflex]
- #10 [mh "Electric Stimulation Therapy"]
- #11 #9 AND #10
- #12 ((baro*reflex* OR baro*recept* OR presso*recept*) NEAR/3 (activat* OR stimul* OR therap* OR electr*)):ti,ab
- #13 (BAT or Barostim or Rheos or CVRx):ti,ab
- #14 #11 or #12 or #13
- #15 #8 AND #14

Interface: Webofscience.com
Fecha de búsqueda: 8 de junio de 2021.

- # 1 TI=("Heart failure") OR AB=("Heart failure") Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021
- # 2 TI=((heart or cardia* or myocard*) AND (fail* or insufficien* or dysfunc* or decomp*)) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021
- # 3 TI=((congestive or acute or decompensat* or chronic) AND "heart failure") OR AB=((congestive or acute or decompensat* or chronic) AND "heart failure") Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021

- # 4 TI=((congestive or acute or decompensat* or chronic) NEAR/3 “heart failure”) OR AB=((congestive or acute or decompensat* or chronic) NEAR/3 “heart failure”) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021
- # 5 TI=((ventricular or ventricle) NEAR/3 (failure or insufficien* or dysfunction*)) OR AB=((ventricular or ventricle) NEAR/3 (failure or insufficien* or dysfunction*)) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021
- # 6 #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021
- # 7 TS= ((Pressoreceptors or Baroreflex) AND (“Electric Stimulation Therapy”)) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021
- # 8 TI=((baro\$reflex* or baro\$recept* or presso\$recept* or caroti*) NEAR/3 (activat* or stimulat* or therap* or electr*)) OR AB=((baro\$reflex* or baro\$recept* or presso\$recept* or caroti*) NEAR/3 (activat* or stimulat* or therap* or electr*)) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021
- # 9 TI=(BAT or Barostim or Rheos or cvrx) OR AB=(BAT or Barostim or Rheos or cvrx) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021
- # 10 #9 OR #8 OR #7 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo =1900-2021
- # 11 #10 AND #6 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021
- # 12 #10 AND #6 Refinado por: [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (MEETING ABSTRACT OR NOTE OR EDITORIAL MATERIAL OR PROCEEDINGS PAPER OR LETTER)
- Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2021

International HTA Database de Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment
Interface: Inahta.org
Fecha de búsqueda: 8 de junio de 2021.

- 1 "Heart Diseases"[mhe] OR "Heart Failure"[mh]
- 2 (((heart or cardia* or myocard*) AND (fail* or insufficien* or dysfunc* or decomp*)) or HF))[Title] OR (((heart or cardia* or myocard*) AND (fail* or insufficien* or dysfunc* or decomp*)) or HF))[abs]

- 3 "Cardiomyopathy, Dilated"[mh] OR "Shock, Cardiogenic"[mh] OR "Cardiac Output, Low"[mh] OR "Stroke Volume"[mh] OR "Ventricular Dysfunction"[mh]
- 4 (((congestive or acute or decompensat* or chronic) AND "heart failure"))[title] OR (((congestive or acute or decompensat* or chronic) AND "heart failure"))[abs]
- 5 ((dilated or congestive) AND cardiomyopath*)[title] OR ((dilated or congestive) AND cardiomyopath*)[abs]
- 6 ("cardiogenic shock" or "cardiac output" or ((stroke or ventricular) AND volume*)) [Title] OR ("cardiogenic shock" or "cardiac output" or ((stroke or ventricular) AND volume*)) [abs]
- 7 (ventricular or ventricle)[Title] AND (failure or insufficien* or dysfunction*) [Title] OR (ventricular or ventricle)[abs] AND (failure or insufficien* or dysfunction*) [abs]
- 8 (reduced) [Title] AND ('ejection fractions' or 'left ventricular ejection fraction' or LVEF or LVEFs) [Title] OR (reduced) [abs] AND ('ejection fractions' or 'left ventricular ejection fraction' or LVEF or LVEFs) [abs]
- 9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- 10 "Pressoreceptors"[mh] OR "Baroreflex"[mh]
- 11 "Electric Stimulation Therapy"[mh]
- 12 #10 AND #11
- 13 ((baro*reflex* or baro*recept* or presso*recept* or caroti*) [Title] AND (activat* or stimulat* or therap* or electr*) [Title]) OR ((baro*reflex* or baro*recept* or presso*recept* or caroti*) [abs] AND (activat* or stimulat* or therap* or electr*) [abs])
- 14 (BAT or Barostim or Rheos or cvrx) [Title] OR (BAT or Barostim or Rheos or cvrx) [abs]
- 15 #12 OR #13 OR #14
- 16 #12 AND #15

Trip Medical Database, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Evidence Search de NICE, Health Quality Ontario (HQO), WHO International Clinical trials Registry Platform (ICTRP) y clinicaltrials.gov.

“heart failure” OR “heart disease” AND (baroreceptor or barostim or baroreflex or bat or barostim or rheos or cvrx)

Anexo 2. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda

Tabla 6. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda

Excluidos por población

1. Wilks SJ, Hara SA, Ross EK, Nicolai EN, Pignato PA, Cates AW, *et al.* Non-clinical and pre-clinical testing to demonstrate safety of the barostim neo electrode for activation of carotid baroreceptors in chronic human implants. *Front Neurosci.* 2017;11:438. doi: 10.3389/fnins.2017.00438.
2. Young KC, Teeters JC, Benesch CG, Bisognano JD, Illig KA. Cost-effectiveness of treating resistant hypertension with an implantable carotid body stimulator. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn).* 2009;11(10):555-63. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00163.x.
3. CVRx, Inc. Rheos® Diastolic Heart Failure Trial. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000-. [acceso 2 abr 2021]. URL:https://clinicaltrials.gov/show/NCT00718939. 2008.
4. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA. Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: results of the 6-Year Open Follow-Up. *Hypertension.* 2017;69(5):836-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09086.

Excluidos por intervención

1. Creager MA. Baroreceptor reflex function in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1992;69(18):10G-6G. doi: 10.1016/0002-9149(92)91250-8.
2. Mangin L, Medigue C, Merle J-C, Macquin-Mavier I, Duvaldestin P, Monti A, *et al.* Cardiac autonomic control during balloon carotid angioplasty and stenting. *Can J Physiol Pharmacol.* 2003;81(10):944-51. doi: 10.1139/y03-092.
3. Normand C, Kaye DM, Povsic TJ, Dickstein K. Beyond pharmacological treatment: an insight into therapies that target specific aspects of heart failure pathophysiology. *Lancet (London, England).* 2019;393(10175):1045-55. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32216-5.
4. Osterziel KJ, Dietz R, Manthey J, Schmid W, Kubler W. Haemodynamic changes caused by alteration of autonomic activity in patients with heart failure. *Br Heart J.* 1990;63(4):221-4. doi: 10.1136/hrt.63.4.221.
5. Creager MA, Creager SJ. Arterial baroreflex regulation of blood pressure in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(2):401-5. doi: 10.1016/0735-1097(94)90427-8.

Excluidos por diseño

1. Madershahian N, Scherner M, Muller-Ehmsen J, Halbach M, Hickethier T, Velden R, *et al.* Baroreflex activation therapy in patients with pre-existing implantable cardioverter-defibrillator: compatible, complementary therapies. *Europace.* 2014;16(6):861-5. doi: 10.1093/europace/eut403.
2. Galand V, Martins RP, Leclercq C. Twiddler's syndrome with a baroreflex stimulator device. *Europace.* 2016;18(9):1433. doi: 10.1093/europace/euw111.
3. Gronda E, Brambilla G, Lovett EG, Costantino G, Georgakopoulos D, Vanoli E. Striking improvement in a case of reduced ejection fraction heart failure with baroreflex activation therapy. *J Cardiol Cases.* 2014;10(1):4-6. doi: 10.1016/j.jccase.2014.02.007.
4. Halbach M, Fritz T, Madershahian N, Pfister R, Reuter H. Improvement of Left Ventricular Ejection Fraction by Baroreflex Activation Therapy in a Young Man with Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2017;58(6):998-1000. doi: 10.1536/ihj.16-400.

Tabla 6. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda

Excluidos por diseño

5. Jaen-Aguila F, Roa-Chamorro R, Ramos-Maqueda J, Lopez-Espada C, Rodriguez-Macias MI, Mediavilla-Garcia JD. La terapia de activación de barorreceptores, un paso más en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente y la insuficiencia cardiaca [Baroreflex activation therapy: One more step in the treatment of resistant arterial hypertension and chronic heart failure]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019;36(3):162-4. doi: 10.1016/j.hipert.2019.03.001.

6. Robles-Mezcua A, Villaescusa-Catalan JM, Melero-Tejedor JM, Garcia-Pinilla JM. A new approach to the treatment of advanced heart failure: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(2):ytaa541. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa541.

7. Weipert KF, Andrick J, Chasan R, Gemein C, Most A, Hamm CW, *et al.* Baroreceptor stimulation in a patient with preexisting subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(1):90-2. doi: 10.1111/pace.13115.

8. Brandt MC, Madershahian N, Velden R, Hoppe UC. Baroreflex activation as a novel therapeutic strategy for diastolic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(3):249-51. doi: 10.1007/s00392-010-0249-0.

9. Zile MR, Abraham WT, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Graves T, *et al.* First granted example of novel FDA trial design under Expedited Access Pathway for premarket approval: BeAT-HF. *Am Heart J.* 2018;204:139-50. doi: 10.1016/j.ahj.2018.07.011.

10. Alnima T, De Leeuw PW, Kroon AA. Baroreflex activation therapy for the treatment of drug-resistant hypertension: New developments. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:587194. doi: 10.1155/2012/587194.

11. Byku M, Mann DL. NEUROMODULATION OF THE FAILING HEART: LOST IN TRANSLATION?. *JACC Basic Transl Sci.* 2016;1(3):95-106. doi: 10.1016/j.jacbts.2016.03.004.

12. Chatterjee NA, Singh JP. Novel Interventional Therapies to Modulate the Autonomic Tone in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(10):786-802. doi: 10.1016/j.jchf.2015.05.008.

13. Devgun J, Jobanputra YB, Arustamyan M, Chait R, Ghumman W. Devices and interventions for the prevention of adverse outcomes of tachycardia on heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018;23(4):507-16. doi: 10.1007/s10741-018-9680-5.

14. Doulmas M, Faselis C, Kokkinos P, Anyfanti P, Tsioufis C, Papademetriou V. Carotid baroreceptor stimulation: a promising approach for the management of resistant hypertension and heart failure. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):30-7. doi: 10.2174/15701611113119990138.

15. Doulmas M, Faselis C, Tsioufis C, Papademetriou V. Carotid baroreceptor activation for the treatment of resistant hypertension and heart failure. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(3):238-46. doi: 10.1007/s11906-012-0258-7.

16. Duncker D, Veltmann C. Device therapy in heart failure with reduced ejection fraction-cardiac resynchronization therapy and more. *Herz.* 2018;43(5):415-22. doi: 10.1007/s00059-018-4710-6.

17. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 2014;114(11):1815-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302589.

18. Goldsmith SR, Sobotka PA, Bart BA. The sympathorenal axis in hypertension and heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(5):369-73. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.022.

19. Grassi G, Brambilla G, Pizzalla DP, Seravalle G. Baroreflex Activation Therapy in Congestive Heart Failure: Novel Findings and Future Insights. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):60. doi: 10.1007/s11906-016-0667-0.

20. Grassi G, Quarti-Treviso F, Esler MD. Sympathetic activation in congestive heart failure: an updated overview. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):173-82. doi: 10.1007/s10741-019-09901-2.

Tabla 6. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda**Excluidos por diseño**

21. Grassi G, Seravalle G, Esler M. Sympathomodulation in congestive heart failure: From drugs to devices. *Int J Cardiol.* 2020;321:118-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.07.027.
22. Grassi G, Seravalle G, Mancía G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(12):1367-75. doi: 10.1111/eji.12553.
23. Grinstein J, Burkhoff D. Innovative devices for advanced heart failure: exploring the current state and future direction of device therapies. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(3):267-76. doi: 10.1097/HCO.000000000000169.
24. Gronda E, Francis D, Zannad F, Hamm C, Brugada J, Vanoli E. Baroreflex activation therapy: a new approach to the management of advanced heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(9):641-49. doi: 10.2459/JCM.0000000000000544.
25. Gronda E, Lovett EG, Tarascio M, Georgakopoulos D, Grassi G, Vanoli E. The baroreceptor as a therapeutic target for heart failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(3):301-9. doi: 10.1007/s12265-014-9546-8.
26. Gronda E, Lovett EG, Vanoli E. Baroreflex activation therapy: A new avenue for heart failure treatment. *Clin Trials Regul Sci Cardiol.* 2016;13:34-6. doi: 10.1016/j.ctsc.2015.11.001.
27. Gronda E, Vanoli E. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure. *Interv Cardiol.* 2015;7(6):559-69. doi: 10.2217/ica.1544
28. Gronda E, Vanoli E. Autonomic Modulation With Baroreflex Activation Therapy in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13(6):273-80. doi: 10.1007/s11897-016-0307-7.
29. Gronda E, Vanoli E, Sacchi S, Grassi G, Ambrosio G, Napoli C. Risk of heart failure progression in patients with reduced ejection fraction: mechanisms and therapeutic options. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):295-303. doi: 10.1007/s10741-019-09823-z.
30. Halbach M, Fritz T, Madershahian N, Pfister R, Reuter H. Baroreflex Activation Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Available Data and Future Perspective. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13(2):71-6. doi: 10.1007/s11897-016-0286-8.
31. Halbach M, Hicketier T, Madershahian N, Muller-Ehmsen J. Baroreflex activation therapy: a new treatment option for heart failure with reduced ejection fraction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(12):1465-9. doi: 10.1586/14779072.2014.979790.
32. Hasser EM, Moffitt JA. Regulation of sympathetic nervous system function after cardiovascular deconditioning. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;940:454-68. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03698.x.
33. Hosokawa K, Sunagawa K. Closed-Loop Neuromodulation Technology for Baroreflex Blood Pressure Control. *Proc IEEE.* 2016;104(2):432-43. doi: 10.1109/JPROC.2015.2496290
34. Iliescu R, Tudorancea I, Lohmeier TE. Baroreflex activation: from mechanisms to therapy for cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(8):453. doi: 10.1007/s11906-014-0453-9.
35. Kishi T. Deep and future insights into neuromodulation therapies for heart failure. *J Cardiol.* 2016;68(5):368-72. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.05.010.
36. Kristensen AMD, Pareek M, Olsen MH, Bhatt DL. Baroreflex activation therapy for resistant hypertension and heart failure. *US Cardiol Rev.* 2019;13(2):83-7. doi: 10.15420/usc.2019.13.2
37. Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, *et al.* New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace.* 2014;16(1):109-28. doi: 10.1093/europace/eut311.

Tabla 6. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda**Excluidos por diseño**

38. Malangu B, Lanier GM, Frishman WH. Nonpharmacologic Treatment for Heart Failure: A Review of Implantable Carotid Baroreceptor Stimulators As a Therapeutic Option. *Cardiol Rev.* 2021;29(1):48-53. doi: 10.1097/CRD.0000000000000307.
39. Mann JA, Abraham WT. Cardiac Contractility Modulation and Baroreflex Activation Therapy in Heart Failure Patients. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(1):38-46. doi: 10.1007/s11897-019-0422-3.
40. N Williford N, Statz G, L Mann D, Olshansky B. Device Autonomic Regulation Therapy in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(1):2409. doi: 10.4022/jafib.2409.
41. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33(9):1058-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehs041.
42. Porzionato A, Macchi V, Stecco C, De Caro R. The Carotid Sinus Nerve-Structure, Function, and Clinical Implications. *Anat Rec (Hoboken).* 2019;302(4):575-87. doi: 10.1002/ar.23829.
43. Schmidli J, von Allmen RS, Mohaupt MG. Electrical carotid baroreceptor stimulation. *Wien Med Wochenschr.* 2014;164(23-24):508-14. doi: 10.1007/s10354-014-0329-2.
44. Seravalle G, Grassi G. Carotid Baroreceptor Stimulation in Resistant Hypertension and Heart Failure. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015;22(3):233-9. doi: 10.1007/s40292-015-0083-6.
45. Seravalle G, Mancina G, Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014;21(2):89-105. doi: 10.1007/s40292-014-0056-1.
46. Sharif ZI, Galand V, Hucker WJ, Singh JP. Evolving Cardiac Electrical Therapies for Advanced Heart Failure Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(4):e009668. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009668.
47. Shen MJ, Zipes DP. Interventional and device-based autonomic modulation in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2015;11(2):337-48. doi: 10.1016/j.hfc.2014.12.010.
48. Singh JP, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35(2):77-85. doi: 10.1093/eurheartj/eh436.
49. Stavrakis S, Kulkarni K, Singh JP, Katritsis DG, Aroundas AA. Autonomic Modulation of Cardiac Arrhythmias: Methods to Assess Treatment and Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(5):467-83. doi: 10.1016/j.jacep.2020.02.014.
50. Tsioufis C, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Doulas M, Papademetriou V, Stefanadis C. Renal and cardiac effects of renal sympathetic denervation and carotid baroreceptor stimulation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):55-62. doi: 10.2174/15701611113119990144.
51. Tsioufis C, Iliakis P, Kasiakogias A, Konstantinidis D, Lovic D, Petras D, *et al.* Non-pharmacological Modulation of the Autonomic Nervous System for Heart Failure Treatment: *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;16(1):30-43. doi: 10.2174/1570161115666170428124756.
52. Tsioufis C, Iliakis P, Kasiakogias A, Konstantinidis D, Lovic D, Petras D, *et al.* Non-pharmacological Modulation of the Autonomic Nervous System for Heart Failure Treatment: Where do We Stand? *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;16(1):30-43. doi: 10.2174/1570161115666170428124756.
53. Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(8):451-63. doi: 10.1038/nrcardio.2015.96.
54. Yin D, Slavin KV. Carotid Sinus/Nerve Stimulation for Treatment of Resistant Hypertension and Heart Failure. *Prog Neurol Surg.* 2015;29:83-93. doi: 10.1159/000434659.

Tabla 6. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda**Excluidos por diseño**

54. Yin D, Slavin KV. Carotid Sinus/Nerve Stimulation for Treatment of Resistant Hypertension and Heart Failure. *Prog Neurol Surg.* 2015;29:83-93. doi: 10.1159/000434659.
55. Zeitler EP, Abraham WT. Novel Devices in Heart Failure: BAT, Atrial Shunts, and Phrenic Nerve Stimulation. *JACC Heart Fail.* 2020;8(4):251-64. doi: 10.1016/j.jchf.2019.11.006.
56. Durukan AB, Gurbuz HA. Carotid baroreceptor activation therapy for resistant hypertension and heart failure: a report of two cases. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2018;15(3):200-03. doi: 10.5114/kitp.2018.78447.
57. Dell'Oro R, Gronda E, Seravalle G, Costantino G, Alberti L, Baronio B, *et al.* Restoration of normal sympathetic neural function in heart failure following baroreflex activation therapy: final 43-month study report. *J Hypertens.* 2017;35(12):2532-36. doi: 10.1097/HJH.0000000000001498.
58. Gronda E, Brambilla G, Seravalle G, Maloberti A, Cairo M, Costantino G, *et al.* Effects of chronic carotid baroreceptor activation on arterial stiffness in severe heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(10):838-46. doi: 10.1007/s00392-016-0992-y.
59. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, *et al.* Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):977-83. doi: 10.1002/ejhf.138.
60. Gronda E, Seravalle G, Trevano FQ, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, *et al.* Long-term chronic baroreflex activation: persistent efficacy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Hypertens.* 2015;33(8):1704-8. doi: 10.1097/HJH.0000000000000603.
61. Evaluation of Baroreflex Activation Therapy in Patients With Advanced Heart Failure. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000-. [acceso 2 abr 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03230643>
62. CVRx, Inc. Barostim Therapy™ in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFREF): A Data Collection Registry with the CE-Marked Barostim neo™ System. In: *German Clinical Trials Register* [Internet]. Cologne: Federal Institute for Drugs and Medical Devices. 2015. [acceso 2 abr 2021]. URL: https://www.drks.de/drks_web/setLocale_EN.do
63. CVRx, Inc. Barostim Therapy Improves Cardiac Remodeling in Heart Failure. In: *German Clinical Trials Register* [Internet]. Cologne: Federal Institute for Drugs and Medical Devices. 2017. [acceso 2 abr 2021]. URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00013297
64. CVRx, Inc. Barostim Therapy™ in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2016-. [acceso 2 abr 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02880618>
65. CVRx, Inc. Barostim therapy™ in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Registry. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2020-. [acceso 2 abr 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04502316?term=NCT04502316&draw=2&rank=1>
66. CVRx, Inc. BATwire Implant Kit. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2020-. [acceso 2 abr 2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600791>.
67. CVRx, Inc. Baroreflex Activation Therapy in Heart Failure. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2011-. [acceso 2 abr 2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484288>.
68. CVRx, Inc. Barostim Neo System in the Treatment of Heart Failure. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2011-. [acceso 2 abr 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471860>

Tabla 6. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda

Excluidos por comunicación a congreso

1. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, *et al.* Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jul 7;76(1):1-13. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.015
2. Abraham WT, Lindenfeld J, Lovett EG, Weaver F, Zannad FA, Zile MR. FDA expedited access pathway enables staged approval opportunity for baroreflex activation therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the BeAT-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(S1):8-521. doi: 10.1002/ehjhf.539
3. Abraham WT, Lindenfeld J, Weaver F, Zannad F, Zile M, Galle E, *et al.* Symptomatic endpoint responder rates to Barostim Therapy. *Eur Heart J.* 2020;41(Suppl 2):1119. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.1119
4. Halbach M, Abraham WT, Butter C, Ducharme A, Klug D, Little WC, *et al.* Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in patients with and without coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2016;37(Suppl 1):599-893. doi: /10.1093/eurheartj/ehw433.
5. Mueller-Ehmsen J, Butter C, Halbach M, Wachter R, Senni M, Klug D, *et al.* Baroreflex Activation Therapy (BAT) safely coexists with cardiac rhythm management devices in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Europace.* 2015;17(Suppl 3):iii4-iii6. doi: 10.1093/europace/euv149.
6. Wachter R, Abraham WT, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Wilks S, *et al.* Positive effects of baroreflex activation therapy in heart failure with reduced ejection fraction are independent of baseline blood pressure. *Eur Heart J.* 2017;38(Suppl 1):ehx502.P1475. doi: 10.1093/eurheartj/ehx502.P1475
7. Zannad F, Abraham WT, Lindenfeld J, Weaver F, Galle E, Rogers T, *et al.* Quality of life response to Barostim Therapy. *Eur Heart J.* 2020;41(Suppl 2):ehaa946.1120. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.1120
8. Zile M. Heart Rhythm 2019. *Heart rhythm.* 2019;16(6):A1-A10.
9. Gronda E, Costantino G, Alberti A, Baronio B, Staine T, Grassi G, *et al.* Four years of baroreflex activation therapy in advanced heart failure: 3RD long-term follow-up report of a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(S1):5-601. doi: 10.1002/ehjhf.833
10. Mueller-Ehmsen J, Butter C, Halbach M, Klug D, Senni M, Lovett E, *et al.* European experience with baroreflex activation therapy (BAT) in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;19(S1):5-441. doi: 10.1002/ehjhf.277

Excluidos por idioma

1. Sturmberger T. Baroreflex activation therapy in chronic heart failure. *J Kardiol.* 2021;28(3-4):84-6.
2. Halbach M, Fritz T, Madershahia N, Pfister R, Reuter H. Baroreflex activation therapy. A novel interventional approach to treat heart failure with reduced ejection fraction. *Herz.* 2015;40(7):959-65.
doi: 10.1007/s00059-015-4361-9.
3. Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Baroreceptor activation therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Kardiologe.* 2020;14(6):551-60.
4. Johnson V, Hamm CW, Schmitt J. Device-device interaction. [Device-Device-Interaktion]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2019;30(2):183-90. doi: 10.1007/s00399-019-0617-z.
5. Kuschyk J, Rudic B, Borggrete M, Akin I. Aktueller Stellenwert der Device-Therapie [Current impact of cardiac implantable electronic devices]. *Herz.* 2017;42(2):151-61. doi: 10.1007/s00059-017-4548-3.
6. Wallbach M, Koziolok MJ, Wachter R. Barorezeptoraktivierungstherapie: Indikation und Evidenz bei therapieresistenter Hypertonie und Herzinsuffizienz [Baroreflex activation therapy: Indication and evidence in resistant hypertension and heart failure]. *Internist (Berl).* 2018;59(10):1011-20. doi: 10.1007/s00108-018-0488-0.

Tabla 6. Estudios excluidos a texto completo procedentes de la búsqueda

Excluidos por idioma

7. Gao Y, Han L. Autonomic nervous intervention in treatment of heart failure: Recent progress. *Acade J of Second Military Med Univer.* 2020;41(1):69-74.

8. Dlesk A, Danková M, Lesný P, Luknár M, Gonçalvesová E. Baroreceptor activation therapy – new approach in therapy of patients with advanced chronic heart failure and with reduced left ventricular ejection fraction. *Cardiology Letters.* 2020;29(1):26-33.

9. Gordin D, Vikatmaa P, Vikatmaa L, Groop P-H, Alback A, Tikkanen I. Baroreflex activation therapy in the treatment of resistant hypertension. *Duodecim.* 2016;132(20):1874-81.

10. Drozd T, Debicka-Dabrowska D, Styczkiewicz K, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K. Nowe metody nefarmakologicznego leczenia niewydolności serca [New non-pharmacological treatment methods in heart failure]. *Przegl Lek.* 2014;71(8):441-6.

11. Osterziel KJ, Dietz R, Schmid W, Kübler W. Reflektorische Regulation der Herzfrequenz bei herzinsuffizienten Patienten [Reflex regulation of heart rate in patients with heart failure]. *Z Kardiol.* 1988;77(9):576-81.

Anexo 3. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas

Tabla. Valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con la herramienta AMSTAR 2

Ítem	Schmidt et al., 2020	Cai, et al., 2020
1. ¿La pregunta de investigación y criterios de selección de estudios incluye los componentes de la pregunta PICO?	SÍ	SÍ
2. ¿En la revisión se recoge el diseño de la revisión realizado a priori y las desviaciones del protocolo inicial?*	SÍ	NO
3. ¿Los autores de la revisión explican la selección de estudios en cuanto a su diseño?	SÍ	SÍ
4. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?*	SÍ	SÍ
5. ¿La selección de estudios se realizó por pares?	NO	NO
6. ¿La extracción de datos de los estudios se realizó por pares?	NO	SÍ
7. ¿Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justifica su exclusión?*	NO	NO
8. ¿Los estudios incluidos se describen en detalle?	SÍ	SÍ
9. ¿Se usaron técnicas apropiadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?*	SÍ	SÍ
10. ¿Los autores recogieron la fuente de financiación de los estudios incluidos?	NO	NO
11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores emplearon un método estadístico adecuado?*	NO APLICABLE	NO
12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	NO APLICABLE	SÍ
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?*	NO	NO
14. ¿Los autores valoran la heterogeneidad de los resultados de la revisión y proporcionan una explicación al respecto?	NO	SÍ
15. En caso de realizar una síntesis cuantitativa, ¿los autores valoran la existencia de posible sesgo de publicación (estudios de pequeño tamaño muestral) y discuten su posible impacto en los resultados de la revisión?*	NO APLICABLE	NO
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiación recibida para llevar a cabo la revisión?	NO	SÍ
Evaluación global	Baja	Críticamente baja

*Dominios críticos de la herramienta AMSTAR 2

Anexo 4. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados

Referencias	ECA	Dominio 1. Proceso de aleatorización	Dominio 2. Desviación de la intervención prevista (asignación y adherencia a la intervención)	Dominio 3. Ausencia de datos de medidas de resultado	Dominio 4. Medición de medidas de resultado	Dominio 5. Selección de resultados informados	Riesgo de sesgo global
Abraham <i>et al.</i> , 2015; Zile <i>et al.</i> , 2015; Weaver <i>et al.</i> , 2016; Halbach <i>et al.</i> , 2018	HOPE4HF	Incierto	Incierto	Alto	Alto	Incierto	<p>Riesgo incierto de sesgo en los dominios 1, 2 y 5, principalmente debido a que la única información sobre los métodos de aleatorización es una declaración de que el estudio es aleatorizado y no hay información sobre los métodos de asignación. Había variables relevantes con diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los grupos. Es altamente probable que los pacientes conocieran el grupo al que se aleatorizaban ya que en el grupo control no hay una intervención simulada. Además, si bien el estudio está registrado en Clinicaltrials, el protocolo no está disponible, por lo que se desconoce si se contó con un plan de análisis previo.</p> <p>Riesgo alto de sesgo en los dominios 3 y 4 debido al porcentaje considerable de pérdidas en los 2 brazos de los estudios. Las variables informadas por el paciente se pueden ver afectadas por el conocimiento de la intervención. Además, los evaluadores no están cegados.</p> <p>RIESGO GLOBAL: ALTO</p>

<p>Zile <i>et al.</i>, 2020; Lindenfeld <i>et al.</i>, 2021</p>	<p>BeAT-HF</p>	<p>Bajo</p>	<p>Incierto</p>	<p>Bajo</p>	<p>Bajo</p>	<p>Bajo</p>	<p>Riesgo bajo en el dominio 1, 3, 4 y 5, ya que los pacientes fueron asignados de forma aleatoria utilizando el método por bloques permutados, con una asignación 1:1. En la cohorte D, la población de uso previsto, la distancia inicial de la prueba de marcha de los 6 minutos fue mayor en el grupo con TAB que en el grupo control ($p = 0,015$) y los antecedentes de fibrilación auricular eran más en el grupo control en comparación con el grupo con TAB ($p = 0,029$); aunque, a priori no parezca que pueda sesgar los resultados.</p> <p>Además el porcentaje de pérdidas fue bajo. En la cohorte D, el grupo de TAB (130 participantes), 5 pacientes se retiraron antes de la implantación del dispositivo porque murieron ($n = 1$), retiraron el consentimiento ($n = 1$) o no se completó la inscripción en el estudio ($n = 3$). Después de la implantación, 1 sujeto falleció, 2 se retiraron del ensayo y 2 se perdieron el seguimiento a los 6 meses, por lo que fueron 120 pacientes en el grupo de TAB para el análisis de la eficacia a los 6 meses. En el grupo de control (134 participantes), 3 pacientes murieron, 2 recibieron un dispositivo de asistencia ventricular izquierda y 4 no acudieron al seguimiento a los 6 meses, lo que dejó en 125 pacientes en el grupo de control para el análisis del criterio de valoración de la eficacia a los 6 meses.</p> <p>Se emplean escalas validadas para medir las variables autoinformadas. Los pacientes, aunque no están cegados con respecto al grupo de tratamiento; permanecen cegados con respecto a sus propios datos individuales.</p> <p>También, existe un protocolo con la información del plan de análisis y las variables estudiadas se ajustan a las variables "core" y las escalas empleadas son las estándares.</p> <p>Riesgo incierto de sesgo en el dominio 2, puesto que se documenta que los participantes y clínicos conocían la asignación al grupo de intervención. Además se realiza un análisis por intención de tratar modificado para los "completadores" (tenían un valor basal para los 3 criterios de valoración de la eficacia –PM6M, calidad de vida y valores del NT-proBNP–; asistieron a la visita de seguimiento de los 6 meses; y se les midió al menos 1 de los criterios de valoración de la eficacia.</p> <p>RIESGO GLOBAL: INCIERTO</p>
<p>Los estudios se han agrupado según en ensayo al que correspondían HOPE4HF y BeAT-HF. Al disponer de la misma metodología en cada ensayo, aunque fueran subanálisis de los estudios primarios de Abraham <i>et al.</i>, (2015) y Zile <i>et al.</i>, (2020), el método era igual y las características similares todos los dominios de evaluación.</p>							

Anexo 5. Calidad de la evidencia: GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Barorreceptores	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mejora clasificación funcional NYHA												
2	ensayos aleatorios serio ^a no es serio ^b no es serio ^c serio ^d ninguno 113/184 (61.4%)							52/179 (29.1%)	RR 2.13 (1.65 a 2.76)	328 más por 1000 (de 189 más a 511 más)	⊕⊕⊕⊖ Baja	CRÍTICA
Calidad de vida												
2	ensayos aleatorios serio ^a	serio ^a	serio ^e	no es serio ^c	muy serio ^f	ninguno	184	179	-	MD 16.97 menor (21.87 menor a 12.07 menor)	⊕⊕⊕⊖ Muy baja	CRÍTICA
Prueba de la marcha de seis minutos (6MWH)												
2	ensayos aleatorios serio ^a	serio ^a	no es serio ^b	no es serio ^c	serio ^d	ninguno	174	163	-	MD 56.54 más alto. (55.67 más alto. a 57.41 más alto)	⊕⊕⊕⊖ Baja	CRÍTICA

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Barorreceptores	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
NT-proBNP												
2	ensayos aleatorios	no es serio ^h	no es serio ^b	no es serio ^c	serio ^j	ninguno	169	170	-	MD 120.02 menor (193.58 menor a 46.45 menor)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	IMPORTANTE
Presión arterial sistólica												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^j	no es serio ^c	muy serio ^k	ninguno	184	179	-	MD 2.17 más alto. (3.65 menor a 7.99 más alto)	⊕⊕⊕⊖ Muy baja	IMPORTANTE
Presión arterial diastólica												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio ^c	serio ^j	ninguno	184	179	-	MD 0.48 menor (2.07 menor a 1.1 más alto)	⊕⊕⊕⊖ Baja	IMPORTANTE
Pulso												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^j	no es serio ^c	muy serio ^m	ninguno	184	179	-	MD 2.28 más alto. (1.52 menor a 6.08 más alto)	⊕⊕⊕⊖ Muy baja	IMPORTANTE

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

Explicaciones

- a. No cegamiento de pacientes, clínicos o evaluadores
- b. En los 2 estudios, los estimadores son similares al global o sus intervalos de confianza se solapan.
- c. Las comparaciones son directas y el resultado medido también.
- d. El intervalo de confianza del estimador es estrecho (1,65—2,76), aunque el tamaño de muestra del estudio de Abraham *et al.*, (2015) es bajo, por lo que predispone a una mayor heterogeneidad.
- e. En los 2 estudios los estimadores son similares al global, aunque la I^2 es del 99%.
- f. El intervalo de confianza del estimador es estrecho (-14,55—-14,15), aunque el tamaño de muestra del estudio de Abraham *et al.*, (2015) es bajo, por lo que predispone a una mayor heterogeneidad. Además, la I^2 es del 99% en el modelo de efectos aleatorios.
- g. El intervalo de confianza del estimador es estrecho (55,67—57,41), aunque el tamaño de muestra del estudio de Abraham *et al.*, (2015) es bajo, por lo que predispone a una mayor heterogeneidad.
- h. Sin cegamiento, aunque al deberse de una prueba de laboratorio puede que el sesgo se vea reducido.
- i. Aunque el I^2 es del 0%, los intervalos de confianza de los estudios y del estimador global son amplios.
- j. Existe variabilidad en la estimación del efecto en los estudios individuales y el I^2 es alto.
- k. El I^2 es del 78% y se considera que los intervalos de confianza son amplios y en el estudio de Zile *et al.* (2020) no estadísticamente significativo.
- l. Aunque el I^2 es del 0% los intervalos de confianza son amplios y no significativos en todos los casos.
- m. El I^2 es del 75% y los intervalos de confianza son amplios y en el estudio de Zile *et al.* (2020) no estadísticamente significativo.

