

# Efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino en edad pediátrica

Effectiveness and safety of the left ventricular assist device (LVAD) as destination therapy in paediatric patients

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN





# Efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino en edad pediátrica

Effectiveness and safety of the left ventricular assist device (LVAD) as destination therapy in paediatric patients

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

Efectividad y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino en edad pediátrica / Janet Puñal Riobóo, Leonor Varela Lema. — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020.

1 archivo pdf — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-21-009-9

Depósito legal: C 532-2021

1. Corazón Auxiliar. 2. Pediatría. 3. Evaluación de la Tecnología Biomédica. I. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t II. España. Ministerio de Sanidad.

Dirección: María José Faraldo Vallés

Autoría: Janet Puñal Riobóo y Leonor Varela Lema

Documentación: Beatriz Casal Acción y Teresa Mejuto Martí.

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t**, unidad dependiente de la **Agencia Gallega del Conocimiento en Salud (ACIS)**, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019).

Para citar este informe: Puñal Riobóo J, Varela Lema L. Efectividad y seguridad de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino en edad pediátrica. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2020.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS agradece al Dr. Luis García Guereta, Coordinador de trasplante del Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz y al Dr. Fernando Rueda Núñez, Coordinador de la Unidad de Cardiología Infantil del Servicio de Pediatría del CHU de A Coruña, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

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

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

Luis García Guereta, revisor externo, declara haber recibido financiación para asistencia a congresos y un familiar cercano mantuvo relación laboral con Abbott. No obstante, a pesar del conflicto de interés existente, el equipo coordinador del proyecto, ha considerado relevante su participación por su gran experiencia y conocimiento sobre el tema. Su colaboración no ha requerido acceso a material confidencial durante el desarrollo del informe de evaluación y solo ha tenido acceso a la información disponible en los últimos borradores del informe.

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

Fecha de edición: 2020

Edita: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS),

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t

Ministerio de Sanidad

NIPO: 133-21-009-9

Depósito legal: C 532-2021

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

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

# Efectividad y seguridad del dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) como terapia de destino en edad pediátrica

Effectiveness and safety of the left ventricular assist device (LVAD) as destination therapy in paediatric patients

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN





# Índice

<b>Resumen</b> .....	11
<b>Summary</b> .....	15
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	19
<b>Lista de tablas</b> .....	21
<b>Lista de figuras</b> .....	21
<b>Justificación</b> .....	23
<b>1 Introducción</b> .....	25
1.1 Descripción del problema de salud .....	25
1.1.1 Problema de salud diana .....	25
1.1.2 Manejo actual del problema de salud .....	28
1.1.3 Población diana .....	34
1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio .....	35
1.2.1 Características de la tecnología .....	35
1.2.2 Regulación: licencias y autorizaciones .....	38
1.2.4 Requerimientos de la técnica .....	40
1.2.5 Financiación de la tecnología .....	42
<b>2 Alcance y objetivo</b> .....	43
2.1 Alcance .....	43
2.2 Objetivos principales .....	43
2.3 Objetivos secundarios .....	43
<b>3 Método</b> .....	45
3.1 Metodología de elaboración del informe .....	45
3.1.1 Pregunta de investigación .....	45
3.1.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	46
3.1.3 Criterio de selección de estudios .....	46

3.1.4	Síntesis de la evidencia . . . . .	47
3.1.5	Valoración de la evidencia . . . . .	49
<b>4</b>	<b>Resultados . . . . .</b>	<b>51</b>
4.1	Descripción de la evidencia disponible . . . . .	51
4.1.1	Resultados de la búsqueda . . . . .	51
4.1.2	Descripción y calidad de los estudios seleccionados . . . . .	52
4.2	Seguridad de la tecnología . . . . .	54
4.2.1	Seguridad del paciente . . . . .	54
4.3	Efectividad clínica de la tecnología . . . . .	56
4.3.1	Supervivencia . . . . .	56
4.3.2	Morbilidad . . . . .	57
4.3.3	Variables funcionales . . . . .	58
4.3.4	Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) . . . . .	58
4.3.5	Satisfacción y aceptabilidad del paciente . . . . .	58
4.4	Estudios en marcha . . . . .	59
<b>5</b>	<b>Consideraciones de implementación . . . . .</b>	<b>61</b>
5.1	Aspectos económicos . . . . .	61
5.1.1	Estimación del impacto presupuestario . . . . .	61
5.1.2	Eficiencia de la tecnología . . . . .	61
5.2	Aspectos organizativos . . . . .	61
<b>6</b>	<b>Aspectos éticos, sociales y legales . . . . .</b>	<b>63</b>
6.1	Aspectos éticos, sociales o legales . . . . .	63
<b>7</b>	<b>Discusión . . . . .</b>	<b>65</b>
7.1	Discusión de la metodología . . . . .	65
7.2	Discusión de los resultados de seguridad y efectividad . . . . .	65
7.3	Discusión de los aspectos económicos, organizativos, éticos, sociales y legales . . . . .	68
<b>8</b>	<b>Conclusiones . . . . .</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>Bibliografía . . . . .</b>	<b>73</b>



<b>Anexos</b> .....	81
Anexo A. Estrategia de búsqueda. ....	81
Anexo B. Tablas de evidencia .....	87
Anexo C. Artículos excluidos. ....	95
Anexo D. Valoración de la calidad de la evidencia .....	97
Anexo E. Perfil de la evidencia GRADE .....	99
Anexo F. Perfil de evidencia GRADE-CERQual .....	101



# Resumen

**Introducción:** La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología poco frecuente en población pediátrica. Se debe fundamentalmente a causas cardíacas estructurales (cardiopatías congénitas, CC) o no estructurales (miocardiopatías o disfunción miocárdica asociada a cirugía) o causas no cardíacas. Se estima que la principal causa de la IC son las CC (52 %), seguido de las cardiomiopatías primarias y secundarias (18-19 %). Tanto las causas subyacentes a la IC como la sintomatología asociada a esta difieren según la edad. La incidencia de IC en niños y adolescentes (<18 años) se sitúa entre 0.87 a 7.4 por 100 000. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la tasa de mortalidad asociada a IC durante el 2017 se situó en 0.858 defunciones por 100 000 habitantes en población pediátrica (<19 años). La mayor tasa se observó en menores de 1 año (0.509 defunciones por 100 000) y no se registraron datos en el rango de edad entre los 5-9 años. El tratamiento médico de la IC en edad pediátrica se centra en la corrección de la causa subyacente en caso de que sea reversible como en la sepsis o el desequilibrio electrolítico; o en el control de la sintomatología y progresión de la enfermedad cuando la insuficiencia es debida a CC o miocardiopatías. Esto incluye el uso de diversas medidas generales, tratamiento farmacológico, intervenciones quirúrgicas correctoras en primer término, e implantación de dispositivos de asistencia ventricular de corta o larga duración, o trasplante cardíaco cuando las opciones terapéuticas anteriores resultan ineficaces. Además, existen casos en los que estaría indicado el uso de soporte de larga duración debido a que no se consigue mejoría con el soporte de corta duración o que el trasplante cardíaco estaría limitado por diversas situaciones clínicas graves irreversibles. En estos últimos se consideraría el empleo de soporte de larga duración como terapia de destino.

**Objetivos:** Los objetivos principales de este informe son evaluar la seguridad en términos de eventos adversos y efectividad en términos de supervivencia en población pediátrica de los DAV como terapia de destino en comparación con el tratamiento farmacológico u otros dispositivos de asistencia ventricular. Como objetivos secundarios se ha considerado relevante estimar el impacto económico asociado a la utilización del DAV como terapia de destino en edad pediátrica y valorar los aspectos organizacionales, sociales, éticos o legales derivadas del uso de los DAV como terapia de destino en este grupo de población.

**Métodos:** se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para localizar estudios que valoren la seguridad y/o efectividad de los DAV como terapia de

destino, su impacto económico y organizativo, la aceptabilidad y satisfacción del paciente y aspectos éticos, sociales y legales derivados de su utilización. Dichas estrategias fueron ejecutadas en abril de 2019 en las principales bases de datos de la literatura médica. Las principales características y resultados de los estudios incluidos fueron resumidos en tablas de evidencia. Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia mediante el sistema GRADE para lo cual fueron seleccionadas 8 variables de resultado, todas ellas clasificadas por los clínicos como importantes o críticas. Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios se utilizaron herramientas específicas según el tipo de estudio. La calidad de evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE en el caso de los estudios cuantitativos y se utilizó la versión GRADE-CERQual para los estudios cualitativos. Tanto la extracción de datos de los estudios, como la síntesis y valoración de la evidencia fue realizada por dos investigadores de forma independiente y ciega.

**Resultados:** La búsqueda bibliográfica de estudios primarios recuperó 1410 referencias. Se seleccionaron para la lectura a texto completo 28 estudios primarios. Además, mediante búsqueda manual se localizaron otros 6 estudios primarios. Atendiendo a los criterios de inclusión definidos en la metodología, se incluyeron 8 estudios primarios. Todos ellos evaluaron dispositivos de soporte izquierdo (DAVI). En 5 de ellos se valoró la seguridad y/o efectividad de los DAVI como terapia de destino en población pediátrica, otros 2 exploraron las perspectivas de familiares/cuidadores y/o profesionales sanitarios y 1 estudio recogió algunos de los principales aspectos éticos y sociales relacionados con el soporte ventricular en población pediátrica. La evidencia publicada sobre la seguridad y efectividad de los DAVI en terapia de destino en población pediátrica fue evaluada, según el sistema GRADE, con un nivel de calidad muy bajo y se refiere a un total de 17 pacientes con edades comprendidas entre los 14-23.4 años, en los cuales, la causa subyacente a la IC fueron las distrofinopatías. En cuanto a los eventos adversos, una serie de casos registró un elevado porcentaje de eventos adversos como el fallo cardíaco (57 % pacientes), infecciones (13 eventos en 7 pacientes), trombosis de la bomba (85.7 % pacientes), o disfunción del dispositivo (57 % pacientes) (evaluados durante un seguimiento medio de 292 [71-1437] días). Mientras que otra serie observó a largo plazo (>10 meses), un 14 % (1/7) de casos de infección y osteolisis y un 14 % de ictus (1/7), mientras que dos pacientes no presentaron ningún evento adverso a corto y largo plazo. En cuanto a los resultados de efectividad, la principal variable de interés fue la supervivencia. Las dos series de casos incluidas (n total = 14 pacientes) en la presente revisión reportaron una supervivencia durante un seguimiento aproximado de 4 años que osciló entre el 33-57 %. En cuanto a las perspectivas de cuidadores-familiares, el estudio cualitativo

localizado identificó 7 temas principales centrados fundamentalmente con el reto que supone permanecer físicamente conectado a un dispositivo, relacionado con las actividades de la vida diaria, la relación con otros niños, las perspectivas de futuro, etc. La visión de los profesionales médicos se centraba en 4 temas relacionados con aspectos clínicos como evaluación previa al implante, adecuada selección de candidatos, etc. Finalmente, en la revisión que recogía aspectos éticos-legales relacionados con la desactivación de los DAVI, los autores destacaban que no se dispone de documentos con recomendaciones tanto del proceso de desactivación como de indicación de los DAVI realizados desde el punto de vista ético, legal y social y, teniendo en cuenta, las perspectivas de todos los agentes implicados.

**Conclusiones:** la evidencia disponible sobre los DAVI como terapia de destino en pacientes con distrofinopatías no permite extraer conclusiones al respecto de su efectividad y seguridad en este grupo, y limita su aplicabilidad a otras posibles indicaciones de los DAVI como terapia de destino en población pediátrica. Las principales limitaciones de la literatura revisada se deben a que los eventos adversos no fueron recogidos de manera homogénea a través de los estudios analizados, y no evaluaron la mejoría clínica o de calidad de vida asociada al uso de DAVI como terapia de destino en un grupo de pacientes caracterizado por una importante tasa de eventos adversos y reingresos. Tampoco se localizaron estudios que valorasen el impacto organizativo y económico que podría suponer el uso de los DAVI como terapia de destino en población pediátrica.



# Abstract

**Introduction:** Heart failure (HF) is a rare condition in the paediatric population. It is mainly due to structural cardiac causes (congenital cardiopathies, CC) or non-structural (myocardiopathies or myocardial dysfunction associated with surgery) or non-cardiac causes. It is estimated that the main cause of HF is CC (52%), followed by primary and secondary cardiomyopathies (18-19%). Both the underlying causes of HF and the symptoms associated with it differ according to age. The incidence of HF in children and adolescents (<18 years) ranges from 0.87 to 7.4 per 100 000. According to data from the National Institute of Statistics (INE), the mortality rate associated with HF during 2017 was 0.858 deaths per 100 000 inhabitants in the paediatric population (<19 years). The highest rate was observed in children under 1 year of age (0.509 deaths per 100 000) and no data was recorded in the 5-9 year age range. Medical treatment of HF in children focuses on correction of the underlying cause if it is reversible, such as in sepsis or electrolyte imbalance; or on control of the symptoms and progression of the disease when the failure is due to CC or myocardiopathy. This includes the use of various general measures, pharmacological treatment, corrective surgical interventions in the first instance, and implantation of short or long term ventricular assist devices, or heart transplant when the previous therapeutic options are ineffective. In addition, there are cases in which the use of long-term support would be indicated due to the fact that improvement is not achieved with short-term support or that the heart transplant would be limited by various serious irreversible clinical situations. In these latter cases, the use of long-term support would be considered as a target therapy.

**Aims:** The main aims of this report are to assess the safety in terms of adverse events and effectiveness in terms of survival in paediatric population of VADs as target therapy compared to drug treatment or other ventricular assist devices. As secondary objectives it has been considered relevant to estimate the economic impact associated with the use of VADs as target therapy in paediatric age and to assess the organisational, social, ethical or legal aspects derived from the use of VADs as target therapy in this population group.

**Methods:** specific search strategies were designed to locate studies that assess the safety and/or effectiveness of VADs as a target therapy, their economic and organisational impact, patient acceptability and satisfaction, and ethical, social and legal aspects of their use. These strategies were implemented in

April 2019 in the main medical literature databases. The main characteristics and results of the included studies were summarized in evidence tables. A qualitative synthesis of the evidence was made through the GRADE system for which 8 outcome variables were selected, all of them classified by clinicians as important or critical. Specific tools were used to assess the risk of bias of the studies according to the type of study. The quality of evidence was evaluated using the GRADE system for quantitative studies and the GRADE-CERQual version was used for qualitative studies. Both the extraction of data from the studies and the synthesis and appraisal of the evidence were carried out by two researchers independently and blindly.

**Results:** The bibliographic search of primary studies returned 1410 references. Twenty-eight primary studies were selected for full-text reading. In addition, 6 other primary studies were located by manual search. According to the inclusion criteria defined in the methodology, 8 primary studies were included. All of them evaluated left support devices (LVADs). In 5 of them the safety and/or effectiveness of LVADs as target therapy in paediatric population was assessed, 2 others explored the perspectives of family members/carers and/or health professionals and 1 study collected some of the main ethical and social aspects related to ventricular support in the paediatric population. The published evidence on the safety and effectiveness of LVADs in paediatric target therapy was evaluated, according to the GRADE system, with a very low level of quality and refers to a total of 17 patients aged between 14-23.4 years, in whom the underlying cause of HF was dystrophy. Regarding adverse events, a number of cases recorded a high percentage of adverse events such as heart failure (57% patients), infections (13 events in 7 patients), pump thrombosis (85.7% patients), or device dysfunction (57% patients) (assessed during a mean follow-up of 292 [71-1437] days). Another series observed long-term (>10 months), 14% (1/7) of cases of infection and osteolysis and 14% of stroke (1/7), while two patients presented no short- and long-term adverse events. With regard to effectiveness results, the main variable of interest was survival. The two case series included (total n=14 patients) in the present review reported a survival rate during an approximate 4-year follow-up ranging from 33-57%. As regards the perspectives of carer-family members, the qualitative study identified 7 main issues focused mainly on the challenge of remaining physically connected to a device, related to activities of daily living, relationship with other children, future prospects, etc. The vision of the medical professionals focused on 4 themes related to clinical aspects such as pre-implant evaluation, adequate selection of candidates, etc. Finally, in the review which included ethical-legal aspects related to the deactivation of LVADs, the authors highlighted that there are no documents available with



recommendations both on the deactivation process and on the indication of LVADs carried out from an ethical, legal and social perspective, and taking into account the perspectives of all the agents involved.

**Conclusions:** The available evidence on LVADs as target therapy in patients with dystrophy does not allow conclusions to be drawn regarding their effectiveness and safety in this group, and limits their applicability to other possible indications of LVADs as a target therapy in the paediatric population. The main limitations of the literature reviewed are due to the fact that adverse events were not collected homogeneously across the studies analysed, and they did not assess the improvement in clinical terms or with regard to quality of life associated with the use of LVADs as target therapy in a group of patients characterised by a significant rate of adverse events and readmissions. Nor were any studies identified that assessed the organisational and economic impact that the use of LVADs as target therapy could have on the paediatric population.



# Lista de abreviaturas

**ACC:** American College of Cardiology

**AHA:** American Heart Association

**AIT:** accidente isquémico transitorio

**AV:** auriculoventricular

**CASP:** Critical Appraisal Skills Programme

**CAT:** corazón artificial total

**CC:** cardiopatía congénita

**CIA:** comunicación auriculoventricular

**CIV:** comunicación interauricular

**CPR:** creatin-fosfoquinasa

**CRD:** Centre for Review and Dissemination

**DAV:** dispositivo de asistencia ventricular

**DAVI:** dispositivo de asistencia ventricular izquierda

**DCI:** desfibriladores cardioversores implantables

**ECA:** ensayo clínico aleatorizado

**ECMO:** ExtraCorporeal Membrane oxygenation (oxigenación de membrana extracorpórea)

**ESPAMACS:** Registro Nacional Español de Asistencia Mecánica Circulatoria

**EUA:** Estados Unidos de América

**IC:** insuficiencia cardíaca

**IECA:** inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina

**IHE:** Institute of Health Economics

**MP:** marcapasos

**NYHA:** New York Heart Association

**PDE:** inhibidores de fosfodiesterasa

**PWP:** pulmonar wedge pressure (presión de enclavamiento pulmonar)

**RAAS:** sistema renina-angiotensina-aldosterona  
**RMC:** resonancia magnética cardíaca  
**SECPCC:** Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas  
**SICH:** síndrome del corazón izquierdo hipoplásico  
**SNS:** Sistema Nacional de Salud  
**TCMD:** tomografía computarizada de múltiples detectores  
**TGA:** trasposición de grandes arterias  
**TRC:** terapia de resincronización cardíaca  
**TSVI:** tracto de salida del ventrículo izquierdo  
**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos  
**VI:** ventrículo izquierdo

# Lista de tablas

Tabla 1	Clasificación De Ross modificada de la severidad de la IC en niños. . .	27
Tabla 2	Pruebas diagnósticas empleadas en la IC en edad pediátrica . . . . .	29
Tabla 3	Indicaciones del trasplante cardíaco en edad pediátrica . . . . .	32
Tabla 4	Recomendaciones de uso de los DAV en población pediátrica . . . . .	34
Tabla 5	Clasificación de los dispositivos de asistencia ventricular. . . . .	35
Tabla 6	Dispositivos de asistencia ventricular empleados en edad pediátrica . .	36
Tabla 7	Licencias de comercialización e indicaciones aprobadas de los DAVI .	39
Tabla 8	Pregunta PICOD . . . . .	45
Tabla 9	Criterio de selección de estudios. . . . .	47
Tabla 10	Variables de resultado . . . . .	48
Tabla 11	Puntuación otorgada por los evaluadores . . . . .	49

# Lista de figuras

Figura 1	Diagrama de selección de estudios . . . . .	52
----------	---	----



# Justificación

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología poco frecuente en población pediátrica. Se asocia fundamentalmente a cardiopatías congénitas (CC), miocardiopatías o disfunciones miocárdicas asociadas a cirugía, la mayoría de las cuales se resuelven mediante el empleo de cirugía cardíaca, intervencionismo percutáneo y/o tratamiento farmacológico. Los dispositivos de soporte cardíaco temporal como los sistemas de oxigenación extracorpórea (ECMO) o los dispositivos de asistencia ventricular (DAV), actualmente más empleados, se utilizan en espera de la realización de un trasplante cardíaco o como medida de recuperación cardíaca.

Sin embargo, en un número reducido de pacientes se podría considerar el uso de los DAV como terapia de destino, ya que, la posibilidad de trasplante cardíaco puede estar limitada por factores clínicos (por ejemplo, enfermedad cardíaca asociada con otra patología severa o irreversible como las distrofinopatías, tumores malignos recurrentes o recientes, hipertensión pulmonar, intolerancia a tratamiento con inmunosupresores, entre otros). La existencia de distrofinopatías parece ser una de las principales indicaciones en los estudios publicados debido en algunos casos, al mal resultado postrasplante que pueden presentar los pacientes con dichas enfermedades.

En un informe previo realizado por avalia-t se ha constatado la utilidad de los DAVI como terapia de destino en pacientes adultos no candidatos a trasplante cardíaco, pero se recogía la necesidad de realizar un estudio de monitorización debido a la existencia de lagunas del conocimiento en cuanto a eventos adversos, mortalidad intrahospitalaria, tasa de reimplantación, entre otras. Previo al inicio de dicho estudio y con vistas a decidir sobre la inclusión de pacientes pediátricos, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) ha solicitado una evaluación de la efectividad y seguridad de estos dispositivos en esta población. Su objetivo es evaluar la utilidad clínica de los DAV como terapia de destino en población pediátrica, así como analizar los aspectos organizativos, éticos, sociales y legales que pueden condicionar su utilización en el SNS.





# 1 Introducción

## 1.1 Descripción del problema de salud

### 1.1.1 Problema de salud diana

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

La insuficiencia cardíaca (IC), se puede definir como un síndrome fisiopatológico y clínico progresivo, causado por anomalías cardiovasculares y no cardiovasculares que dan lugar a signos y síntomas característicos que incluyen edema, distrés respiratorio, retraso ponderal e intolerancia al ejercicio, y que se acompañan de trastornos circulatorios, neurohormonales y moleculares (1).

A pesar de la instauración de tratamiento médico óptimo y/o terapia de resincronización cardíaca, la sintomatología asociada a la insuficiencia continúa progresando y da lugar a la IC avanzada refractaria. En niños, la IC cardíaca refractaria se caracteriza por una dependencia crónica a fármacos inotrópicos, ventilación mecánica o soporte circulatorio, arritmias sin respuesta a tratamiento farmacológico/implante de dispositivos, sintomatología de IC grave (clase II-IV de la escala Ross modificada en niños menores de 6 años o clase NYHA III-IV en niños mayores de 6 años) a pesar de tratamiento médico/quirúrgico óptimo, tasa de crecimiento reducido o inaceptable calidad de vida.

En la edad pediátrica, la IC se debe fundamentalmente a causas cardíacas. Dentro de estas se diferencian las cardiopatías congénitas (CC), que son anomalías estructurales presentes desde el nacimiento y que pueden ser simples o complejas. Dentro de las CC, se han identificado como principales causas de la IC, por orden de mayor a menor frecuencia, la comunicación interventricular (CIV), la comunicación interauricular (CIA), la estenosis pulmonar, el *ductus* arterioso, la coartación de la aorta, los defectos del septo auriculoventricular (AV), la tetralogía de Fallot, la estenosis aórtica congénita, la transposición de grandes arterias (TGA) y el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (SICH)(2).

También existen otras causas cardíacas donde el corazón es estructuralmente normal como las miocardiopatías primarias (dilatada, hipertrófica y

restrictiva) o secundarias (arritmogénicas, isquémicas, afectación miocárdica funcional, hipocalcemia, tóxicas, infiltrativas, infecciosas, etc.) o la disfunción miocárdica tras cirugía reparadora o paliativa (2, 3).

La IC también puede deberse a causas no cardíacas como la insuficiencia renal, la hipertensión arterial, la sepsis o la anemia que generan diversas alteraciones de la fisiología cardiovascular (aumento precarga, poscarga, demanda cardíaca o alteración en el transporte de oxígeno) (3).

Comúnmente, las causas subyacentes a las IC en población pediátrica difieren según la edad. Así, en recién nacidos y lactantes se debe fundamentalmente a grandes cortocircuitos o lesiones obstructivas graves, en niños está asociada a lesiones obstructivas izquierdas y disfunción miocárdica y en adolescentes es secundaria a arritmias crónicas, cardiopatías adquiridas y secuelas de las cardiopatías operadas (3).

¿Cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad o problema de salud?

El 82 % de los casos de IC en la edad pediátrica se produce debido a CC tanto nativa como reparada o intervenida (4). En el caso de las CC, al tratarse de una patología congénita, algunos de los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de estas patologías son el control inadecuado de diabetes mellitus materna, tanto antes de la concepción como durante el embarazo, la rubeola o la exposición a agentes teratogénicos, entre otros. Además, la existencia de anomalías cromosómicas conocidas o no pueden desencadenar la aparición de malformaciones cardíacas en neonatos (2).

¿Cuál es la historia natural de la enfermedad?

Inicialmente la causa subyacente a la IC genera una disfunción del miocardiocito y en consecuencia se produce una disminución del gasto cardíaco. Esto a su vez desencadena mecanismos compensatorios, mejor definidos en el adulto, como la activación del sistema nervioso simpático y la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). De manera temporal estos mecanismos consiguen estabilizar la circulación. Sin embargo, a largo plazo el deterioro de la contractilidad cardíaca continúa, debido a la hipertrofia y apoptosis de los miocardiocitos, con la consiguiente progresión de la IC (5, 6).

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

En lactantes y niños pequeños, la presentación típica de la IC se caracteriza por dificultad en la ingesta de alimento (desde periodos de ingesta elevados

hasta intolerancia). También se pueden presentar síntomas como cianosis, taquipnea, taquicardia sinusal y diaforesis (7).

La sintomatología que caracteriza la IC en niños mayores y adolescentes consiste fundamentalmente en presencia de fatiga, dificultad respiratoria, taquipnea e intolerancia al ejercicio. Aparecen con menos frecuencia otros síntomas como dolor abdominal, oliguria o edema en extremidades inferiores. El fallo de los mecanismos compensatorios (activación del sistema nervioso simpático y la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona) promueve la progresión de la IC, de modo que la presentación de la sintomatología es más severa o incluso se produce en reposo (7).

Para valorar la severidad de la IC en niños se emplea habitualmente la Clasificación de Ross modificada (tabla 1)(8). Esta clasificación estaría indicada para la evaluación de niños menores de 6 años, mientras que la New York Heart Association (NYHA) podría emplearse en mayores de 6 años (9).

**Tabla 1. Clasificación De Ross modificada de la severidad de la IC en niños**

<b>Clase I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asintomático</li> </ul>
<b>Clase II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taquipnea leve o sudoración con la comida en lactantes</li> <li>• Disnea con el ejercicio en niños mayores</li> </ul>
<b>Clase III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcada taquipnea o sudoración con la comida en lactantes</li> <li>• Tiempo de tomas prolongado con escasa ganancia ponderal</li> <li>• Marcada disnea con el ejercicio en niños mayores</li> </ul>
<b>Clase IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas en reposo: taquipnea, sudoración, retracciones</li> </ul>
<small>Fuente: Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. <i>Pediatr Cardiol.</i> 1992; 13 (2): 72-5.</small>	

### ¿Cuáles son las consecuencias /cargas de la enfermedad para la sociedad?

Según una revisión sistemática publicada recientemente, la incidencia de IC en niños y adolescentes (<18 años) se sitúa entre 0.87 a 7.4 por 100 000. La principal causa de la IC fueron las CC (52 %), seguido de las cardiomiopatías primarias y secundarias) (18-19 %). En uno de los estudios incluidos en la revisión realizado en Taiwan encontraron una mayor incidencia en niñas en comparación con niños (8.8 vs. 6 por 100 000) y en el grupo de edad entre 0-4 años (21.7 por 100 000)(10).

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la tasa de mortalidad asociada a IC durante el 2017 se situó en 0.858 defunciones

por 100 000 habitantes en población pediátrica (<19 años). La mayor tasa se observó en menores de 1 año (0.509 defunciones por 100 000) y no se registraron datos en el rango de edad entre los 5-9 años (11).

En los últimos años se ha detectado un incremento de la supervivencia en pacientes con IC debido a la mejora de las técnicas quirúrgicas empleadas (2). Así, Tennent et al (12) observaron que la supervivencia a 20 años en pacientes con CC o coartación aórtica se situaba en el 89 %, del 98 % en el caso de CIV y del 74 % en el caso de la TGA.

### 1.1.2 Manejo actual del problema de salud

Actualmente, ¿cuál es el manejo diagnóstico y terapéutico del problema de salud?

#### Manejo diagnóstico

El diagnóstico de IC en edad pediátrica se compone de varias pruebas encaminadas a realizar un correcto diagnóstico y guiar un adecuado tratamiento. Se inicia con pruebas clínicas no invasivas, como electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiografía, pruebas de laboratorio o resonancia magnética cardíaca. Además, estaría indicado la utilización de técnicas invasivas como la cateterización cardíaca o la biopsia endomiocárdica en casos muy concretos (tabla 2)(2, 7). En niños mayores o adolescentes, que cooperen, también podría realizarse una determinación del consumo de oxígeno a través de ergoespirometría para la categorizar la clase funcional.

En general, el manejo diagnóstico de la IC en edad pediátrica debe seguir el concepto ALARA (*as low as reasonably achievable*), priorizando la utilización de técnicas que proporcionen el máximo beneficio y sometan al paciente a la menor dosis de radiación posible (2).

**Tabla 2. Pruebas diagnósticas empleadas en la IC en edad pediátrica**

Tipo de prueba	Indicación
Electrocardiograma	La taquicardia sinusal es común en IC aguda. En la IC crónica, la existencia de resultados electrocardiográficos anormales incrementan la probabilidad de presencia de IC descompensada.
Radiografía de tórax	Se emplea en todos los niños con sospecha de IC para evaluar el tamaño del corazón y estimar la presencia de signos de la IC como el edema pulmonar, líneas de Kerley y derrames pleurales.
Ecocardiografía	Proporciona información sobre la morfología y estructura cardíaca, diámetro/volumen de cámaras, grosor pared, función diastólica/sistólica ventricular y presión pulmonar. El estudio ecocardiográfico básico incluye el modo M, bidimensional y Doppler. La técnica ecocardiográfica básica sería la ecocardiografía transtorácica. Si esta no puede realizarse o no aporta información relevante se puede emplear la transesofágica. Además, las anteriores pueden combinarse con técnicas más avanzadas como el Doppler tisular o <i>strain</i> o <i>strain rate</i> permiten la detección de la disfunción miocárdica precoz. Finalmente, también se dispone de la ecocardiografía tridimensional, de especial utilidad en el estudio de algunas CC.
Pruebas de laboratorio	Incluye diversas determinaciones como el hemograma, electrolitos séricos, test de función renal, test de función hepática, péptidos natriuréticos, creatina fosfoquinasa (CPK)-MB/troponina I y T, lactato, test de función tiroidea y gasometría arterial. El objetivo de estas pruebas es ayudar a la caracterización de la etiología de la IC.
Resonancia magnética cardíaca (RMC)	Especialmente indicada para la valoración de cardiopatías congénitas complejas o la caracterización tisular, diagnóstico, estadificación del riesgo y manejo de determinadas formas de miocardiopatías. Esta técnica debería emplearse como complemento a la información obtenida mediante ecocardiografía.
Tomografía computarizada de múltiples detectores (TCMD)	Esta técnica estaría reservada para valoración de anomalías cardíacas o coronarias, en caso de contraindicación a RM, anomalías con vasos tortuosos y de pequeño calibre, situación clínica grave, etc.
Cateterización cardíaca	Se emplean para la determinación de los gradientes de presión en pacientes con patología valvulares complejas, evaluación de parámetros hemodinámicos en pacientes con cirugía de Fontan o previos a trasplante.
Biopsia endomiocárdica	Su uso se encuentra limitado a la confirmación diagnóstica de la miocarditis y seleccionar el tratamiento más adecuado.

Fuente: elaboración propia a partir de Masarone et al (2017)(7) y Abelleira et al (2015)(2)

## Manejo terapéutico

Fundamentalmente el tratamiento médico de la IC se centra en la corrección de la causa subyacente en caso de que sea reversible; o en el control de la sintomatología y progresión de la enfermedad en caso contrario (CC o miocardiopatías). Esto incluye el uso de diversas medidas generales, tratamiento farmacológico, intervenciones quirúrgicas o percutáneas correctoras e implantación de dispositivos de asistencia ventricular (DAV) o trasplante cardíaco.

El manejo de la IC asociada a CC o miocardiopatías se inicia con la instauración de una serie de medidas generales (7):

- proporcionar un adecuado estado nutricional, a través de suplementos dietéticos, asegurando una ingesta de 150 kcal/kg/día en lactantes y 25-30 kcal/kg/día en niños y adolescentes;
- adecuado mantenimiento del balance hídrico;
- en casos con insuficiencia cardíaca avanzada se emplearía un soporte ventilatorio con oxígeno. En pacientes con CC acianótica o cardiomiopatías debe iniciarse cuando la saturación de oxígeno <90 %, mientras que no está indicado en casos con CC cianóticas.

Asociado a las medidas generales mencionadas anteriormente, se emplean diversos tratamientos farmacológicos con el objetivo de reducir la presión de enclavamiento pulmonar (PWP, *pulmonar wedge pressure*), incrementar el gasto cardíaco, mejorar la perfusión de órganos, retrasar la progresión de la enfermedad y control de los síntomas (7):

- diuréticos, como furosemida, clorotiazida, metolazona y antagonista de la aldosterona (espironolactona);
- inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o IECA, captopril o enalapril;
- betabloqueantes, metoprolol o carvediol;
- inotrópicos, como la digoxina;
- simpaticomiméticos, dopamina y dobutamina;
- inhibidores de la fosfodiesterasa III o PDE3, amrinona, enoximona, olpriona y milrinona muy empleado en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) pediátricas;
- sensibilizadores del calcio, levosimendan;

- vasodilatadores intravenosos como nitroglicerina o nitroprusiato u orales como hidralazina o nifedipina. Estos solo están indicados en IC aguda hipertensiva refractaria a tratamiento farmacológico con betabloqueadores e IECAs y pacientes con regurgitación valvular severa intolerantes a IECAs.

En aquellos pacientes en los cuales las diversas terapias médicas no evitan la progresión de la IC estaría indicado el empleo de dispositivos de terapia de resincronización cardíaca (TRC), desfibriladores cardioversores implantables (DCI) o marcapasos (MP) (7). Según la guía elaborada por la American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA) Task Force, la terapia con marcapasos estaría indicada en pacientes en edad pediátrica con IC debida a CC que presentan bradicardia sintomática, pérdida de sincronismo auriculoventricular (AV) o taquiarritmia de reentrada intraauricular. Los DCI estarían indicados en pacientes que sobreviven a un paro cardíaco tras la evaluación de la causa subyacente y exclusión de que esta sea reversible o con CC asociada a taquicardia ventricular sintomática sometidos a evaluación hemodinámica y electrofisiológica (Clase I, nivel de evidencia B y C respectivamente)(13). En cualquier caso, el uso de los dispositivos mencionados anteriormente en la edad pediátrica es escaso, y quedaría limitado a pacientes con alto riesgo de muerte súbita secundaria a arritmias ventriculares.

Finalmente, a pesar de la instauración de una terapia farmacológica adecuada y/o el empleo de corrección quirúrgica, la disfunción ventricular puede progresar hasta que dichas medidas resultan ineficaces. En estos casos estaría indicado el empleo de dispositivos de corta duración (sistemas de oxigenación de membrana extracorpórea —ECMO— o DAV) en la modalidad de puente a trasplante o a recuperación. Sin embargo, existen casos en los que estaría indicado el uso de DAV de larga duración debido a que se estima por las características del pacientes una larga permanencia en lista de espera para trasplante cardíaco, no se consigue mejoría con el soporte de corta duración (9) o que el trasplante cardiaco estaría limitado por diversas situaciones clínicas graves irreversibles (14). En estos últimos casos se consideraría el empleo de soporte ventricular como terapia de destino.

De manera general el trasplante cardíaco estaría indicado en edad pediátrica en aquellos pacientes en los cuales no existe otra opción terapéutica, ya que se trata de una técnica no exenta de complicaciones y riesgos (14) (tabla 3).

**Tabla 3. Indicaciones del trasplante cardíaco en edad pediátrica**

<b>Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPC)</b>
<p>El trasplante cardíaco sería una <i>opción terapéutica aceptable</i> en los siguientes casos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• SCIH sin opción quirúrgica</li><li>• Anomalia de Ebstein sintomática severa con arterias pulmonares severas</li><li>• Rabdomiomas o fibromas obstructivos múltiples</li><li>• Atresia pulmonar con septo interventricular íntegro, sinusoides grandes y arterias pulmonares normales</li><li>• Equivalentes del SCIH, como complejo de Shone (estenosis o atresia mitral, obstrucción del TSVI, coartación de la aorta), o canal AV desbalanceado con VI hipoplásico</li><li>• Ventrículo único con obstrucción aórtica (foramen bulboventricular restrictivo)</li><li>• Truncus arterioso complejo</li><li>• Miocardiopatía congénita o adquirida en estadio terminal (miocardiopatía hipertrófica/restrictiva, miocardiopatía en CC tras cirugías paliativas)</li><li>• Arritmias severas que no responden a otros tratamientos (médico, electrofisiológico, quirúrgico)</li><li>• CC intervenidas o no con severa disfunción ventricular sin respuesta al tratamiento médico</li></ul> <p>Se considera <i>limitado el trasplante cardíaco</i> en las siguientes situaciones clínicas:</p> <p><b>Criterios cardiovasculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Existencia de otra alternativa terapéutica médica y/o quirúrgica de similar eficacia</li><li>• Diagnóstico cardíaco incompleto</li><li>• Hipoplasia de arterias/venas pulmonares</li><li>• Enfermedad vascular pulmonar irreversible, sin respuesta a vasodilatadores pulmonares o inotrópicos</li></ul> <p><b>Criterios generales (evaluación individual)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alteraciones cromosómicas, genéticas y/o malformaciones extracardíacas mayores que limiten la supervivencia o los beneficios potenciales del trasplante</li><li>• Evaluación neurológica anormal, sugerente de mal pronóstico a largo plazo</li><li>• Acidosis permanente (pH &lt;7.1)</li><li>• Sepsis activa o infección por VIH</li><li>• Función renal gravemente alterada y potencialmente no reversible (valorar trasplante multiorgánico: riñón y corazón)</li><li>• Peso &lt;2.500 kg y/o edad gestacional &lt;36 meses</li></ul>
<p>Fuente: tomado de Manual de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas de la SECPC (14). Abreviaturas: SCIH, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico; AV, auriculoventricular; VI, ventrículo izquierdo; TSVI, tracto de salida del ventrículo izquierdo.</p>

Además, en un documento de consenso elaborado por diversas sociedades, la American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, la Cardiovascular Nursing, la Cardiovascular Surgery and Anesthesia y Quality of Care y el Outcomes Research Interdisciplinary Working Group añade la existencia de tumores malignos recurrentes o recientes, enfermedades severas en un órgano específico o multisistémicas o disfunción hepática no asociada a la IC y potencialmente irreversibles como



otras situaciones clínicas en las cuales el trasplante cardiaco se encuentra limitado (15).

Durante años la principal opción de soporte ventricular en niños eran los sistemas ECMO; sin embargo, el uso de los DAV en población pediátrica presenta importantes ventajas ya que permiten una reducción de la necesidad de fármacos anticoagulantes y hemoderivados, disminuye el riesgo de complicaciones tromboembólicas sistémicas y respuesta inflamatoria, incrementa la duración del soporte ventricular, mejora la movilidad, la participación en programas de rehabilitación y la posibilidad de alta hospitalaria. Aunque debe tenerse en cuenta la elevada tasa eventos adversos asociada al uso de los DAV como infección, hemorragia, disfunción del dispositivo y daño neurológico (9), siendo estos últimos los más importantes, aunque la mayoría de los casos se recuperan con secuelas menores.

En el tratamiento de la IC en la edad pediátrica, previa implantación de los DAV debe evaluarse si existe algún tipo de contraindicación para su uso. Para un adecuado funcionamiento de los DAV se precisa una óptima función ventricular derecha que condiciona una adecuada expansión del ventrículo izquierdo y gasto cardíaco. Sin embargo, la IC en edad pediátrica se caracteriza por la existencia de fallo biventricular y/o resistencia vascular pulmonar elevada que pueden limitar la eficacia de estos dispositivos en la recuperación de la función ventricular (16).

Así, se consideran contraindicaciones absolutas el daño de órgano terminal irreversible (fallo renal, fallo hepático, ictus o discapacidad neurológica significativa) o la infección sistémica activa (16). La cardiomiopatía hipertrófica se ha identificado como una contraindicación relativa (17). Además, la presencia de otros defectos congénitos o alteraciones cardíacas deben tenerse en cuenta a la hora de emplear los DAV en pacientes en edad pediátrica. Por ejemplo, la existencia de regurgitación aórtica significativa que puede requerir el cierre quirúrgico de la válvula aórtica en el momento de la implantación del dispositivo de soporte, las CC univentriculares con fallo de la cirugía de Fontan en las cuales el funcionamiento de los DAV puede verse comprometido o en el caso de cortocircuitos o derivaciones intracardíacas que deben ser cerradas en el momento de implantación del DAV (16, 18, 19).

La SECPC ha elaborado una serie de recomendaciones clínicas sobre el uso de los DAV en población pediátrica (tabla 4)(14).

**Tabla 4. Recomendaciones de uso de los DAV en población pediátrica**

<b>Indicaciones del DAV</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Imposibilidad de desconectar el dispositivo de CEC debido a una disfunción ventricular grave por daño miocárdico</li><li>• Bajo gasto cardíaco grave durante el posoperatorio, en ausencia de lesiones residuales, que precisa soporte inotrópico elevado</li><li>• Arritmias graves con compromiso hemodinámico y sin respuesta a tratamientos convencionales</li><li>• HTP grave, sin respuesta a terapia convencional</li><li>• Disfunción pulmonar posCEC</li><li>• Como puente a trasplante, en espera de un donante</li></ul>
<b>Situaciones clínicas que contraindican DAV</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Daño neurológico grave</li><li>• Fracaso multiorgánico grave</li><li>• Lesiones cardíacas residuales corregibles</li><li>• Hemorragia incoercible</li><li>• Daño cardíaco y pulmonar irrecuperable</li><li>• No autorización familiar</li></ul>
<small>Fuente: Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC). Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente. Volumen II. Internet. Madrid: Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC); 2015. [consultado. Disponible en: <a href="http://video.grupocto.es/videosespecialidades/TratadoCpediatrica/CARDIOLOGIA_PEDIATRICA_Vol_II.pdf">http://video.grupocto.es/videosespecialidades/TratadoCpediatrica/CARDIOLOGIA_PEDIATRICA_Vol_II.pdf</a>. Abreviaturas: CEC, circulación extracorpórea; HTP, hipertensión pulmonar.</small>

En las dos primeras indicaciones de DAV, la imposibilidad de desconexión de la CEC y el bajo gasto cardíaco postoperatorio también puede indicarse el uso de ECMO como puente a la recuperación.

### 1.1.3 Población diana

¿Cuál es la población diana?

Población pediátrica <18 años con IC en clase III-IV (Clasificación de Ross modificada o NYHA) debida a CC o cardiomiopatía, refractaria al tratamiento médico y quirúrgico y que se presentan una situación clínica que desaconseja la realización de trasplante cardíaco.

¿Cuántos pacientes constituyen la población diana?

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

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

### 1.2.1 Características de la tecnología

¿En qué consiste la tecnología y sus comparadores?

Los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) actúan como una bomba, generando un flujo circulatorio (específico según el dispositivo considerado), que permite sustituir parcial o totalmente la función del corazón en situaciones de fallo cardíaco grave (agudo o crónico), que no responde a otros tratamientos. La bomba se encuentra conectada al ventrículo izquierdo mediante una cánula de entrada y otra de salida de flujo que la conecta a la aorta ascendente. Finalmente, un cable conecta la bomba a la consola externa con un microprocesador que controla el funcionamiento de la bomba y recoge información procedente de esta. La energía necesaria para el funcionamiento del sistema es suministrada bien a través de dos baterías, o con una batería y corriente eléctrica. El almacenamiento de datos del sistema y el ajuste de parámetros de la consola externa se realiza a través un ordenador de pantalla táctil provisto de un software específico. Los DAV han experimentado un rápido desarrollo desde su aparición y han mejorado su seguridad, aumentado su durabilidad y reducido su tamaño. Existen diversos tipos de dispositivos, que pueden clasificarse en función de sus características (tabla 5).

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

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

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

En función de la duración del soporte ventricular se diferencian en DAV temporales y definitivos; los primeros también denominados de corta o media duración se emplean durante horas o días. En este grupo destacan el DAV paracorpóreo TandemHeart (Cardiac Assist, Inc.) o el implantable Impella 2.5 (Abiomed, Inc.). Los DAV definitivos o de larga duración se emplean como puente al trasplante, a la recuperación y en contadas ocasiones como terapia de destino. En este grupo, se diferencian según el tipo de flujo, en dispositivos pulsátiles y de flujo continuo (20).

En edad pediátrica, los DAV pulsátiles son empleados en soporte izquierdo, derecho y biventricular. Entre estos dispositivos destacan, el DAV paracorpóreo Berlin Heart EXCOR (Berlin Heart, Inc.), referenciado en la literatura con mayor frecuencia, y el dispositivo paracorpóreo e implantable Thoratec VAD (Thoratec Corporation).

Debido a la tasa de eventos trombóticos asociados al uso de dispositivos pulsátiles, se emplean los DAV de flujo continuo, aunque existe el riesgo de “mismatch” prótesis-paciente (falta de adecuación de la prótesis al paciente por cuestiones físicas). Los más empleados son los dispositivos implantables, HeartMate II (Abbott Laboratories, Thoratec Corporation) indicado en pacientes con una superficie corporal superior a 1.2-1.4 m<sup>2</sup> (considerado una excelente opción en adolescentes) y el HearWare HVAD (Medtronic, Inc.) empleado en niños desde 0.7 m<sup>2</sup> o incluso de menos de 15 kg. Thoratec Corporation también ha desarrollado bombas centrífugas, Centrimag<sup>®</sup> indicado en pacientes de >10 kg y el Pedimag<sup>®</sup> empleado en niños de <10 kg (9, 16, 20-22). En la tabla 6 se resumen las principales características de los DAV empleados en edad pediátrica. Según el tipo de dispositivo considerado, la ubicación del DAV puede ser paracorpórea y/o implantable.

**Tabla 6. Dispositivos de asistencia ventricular empleados en edad pediátrica**

Nombre dispositivo	Duración	Tipo de flujo	Ubicación	Tipo de soporte
TandemHeart	Temporal (clase I/II)	Continuo (bomba centrífuga)	Paracorpóreo	Izquierdo
Impella 2.5	Temporal (clase I/II)	Continuo	Implantable	Izquierdo
Levitronix Centrimag <sup>®</sup>	Temporal (clase I/II)	Continuo (bomba centrífuga)	Paracorpóreo	Derecho, izquierdo y biventricular

Nombre dispositivo	Duración	Tipo de flujo	Ubicación	Tipo de soporte
Pedimag	Temporal (clase I/II)	Continuo (bomba centrífuga)	Paracorpóreo	Derecho, izquierdo y biventricular
DeBakey VAD Child	Clase III o definitivo	Continuo	Implantable	Izquierdo
Berlin Heart EXCOR	Clase III o definitivo	Pulsátil	Paracorpóreo	Derecho, izquierdo y biventricular
Thoratec VAD	Clase III o definitivo	Pulsátil	Paracorpóreo o implantable	Derecho, izquierdo y biventricular
HeartMate II	Clase III o definitivo	Continuo (bomba axial)	Implantable	Izquierdo
HeartWare HVAD	Clase III o definitivo	Continuo (bomba centrífuga)	Implantable	Izquierdo
Jarvik 2000®	Clase III o definitivo	Continuo (bomba axial)	Implantable	Izquierdo

Fuente: elaboración propia

### ¿Cuál es la fase de desarrollo de la tecnología?

En los años 80 se desarrolló la primera generación de DAV para adultos que se encuentran ampliamente implementados en la práctica clínica diaria. Sin embargo, la introducción de estos dispositivos en pacientes en edad pediátrica ha sido más paulatina debido a limitaciones técnicas en la adaptación de los dispositivos existentes, la complejidad anatómica de las CC y limitaciones regulatorias en la evaluación del dispositivo en una población pequeña y heterogénea. Como se describe en el apartado anterior existen diversos DAV que se emplean en población pediátrica. Sin embargo, la literatura se refiere con mayor frecuencia a los dispositivos de soporte temporal como puente a la recuperación o trasplante y en raras ocasiones a la indicación de terapia de destino (16).

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

Se han consultado las páginas web de las casas comerciales de los dispositivos empleados como terapia de destino en edad pediátrica en la literatura revisada, los DAVI HeartMate II, HeartWare y Jarvik 2000, pero la información recogida se refiere a los beneficios y riesgos declarados por el fabricante independientemente de la indicación y la población en la que se empleen.

Según Abbott, el dispositivo HeartMate II® mejora la calidad de vida de los pacientes con IC ya que vuelven a desarrollar un estilo de vida más activo. Según la casa comercial, los riesgos asociados al uso de HeartMate II® son similares a otras intervenciones de cirugía abierta y además añaden una serie de posibles eventos adversos posimplantación que consisten por orden de importancia en éxitus, hemorragias durante o tras la intervención, arritmia cardíaca, infección local, fallo respiratorio, fallo del dispositivo, trombosis del dispositivo, sepsis, insuficiencia cardíaca derecha, infección del driveline o el pocket, fallo renal, ictus, accidente cerebrovascular transitorio o definitivo, disfunción neurológica, entre otros (23).

En el caso del HeartWare™ HVAD™ System, Medtronic señala que estos dispositivos mejoran la supervivencia de los pacientes con IC (85 % a 1 año post-DAVI), y además contribuyen a que el paciente pueda desarrollar una vida plena, sin interferir en sus actividades diarias y en muchos casos vuelvan a incorporarse al trabajo. En cuanto los riesgos derivados de la implantación y uso del dispositivo, el fabricante señala riesgos similares a los descritos para el HeartMate II® (24).

En cuanto al DAVI Jarvik 2000, el fabricante Jarvik Heart Inc. indica que se trata de un dispositivo de reducido tamaño que se coloca en el interior del VI por lo que reduciría la posibilidad de infección y además no requiere un espacio para la bomba. No se ha localizado información detallada de los beneficios y riesgos del Jarvik 2000 elaborada por el fabricante (25).

## 1.2.2 Regulación: licencias y autorizaciones

¿Cuál es el estado de las licencias de comercialización de la tecnología y sus indicaciones aprobadas?

Actualmente existen 3 DAVI con indicación de terapia de destino que se ha referenciado en la literatura médica para su utilización en edad pediátrica, HeartWare™ HVAD™ System, Heartmate II y Jarvik 2000. Sin embargo, revisando las autorizaciones de comercialización de dichos dispositivos no especifican si están indicados en población pediátrica (tabla 7).

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

Nombre del dispositivo	Marcado CE	Autorización FDA	Otras autorizaciones
	Año/Indicación	Año/Indicación	Año/Indicación
Jarvik 2000	2005: puente a trasplante y terapia de destino	2000: puente a trasplante 2012: terapia de destino (uso restringido a investigación clínica, Investigational Device Exemption-IDE G100124) <sup>1</sup>	<i>Japón</i> 2013 (no se recoge la indicación)
HeartWare™ HVAD™ System	2009: puente a trasplante 2012: terapia de destino	2012: puente a trasplante o recuperación 2017: terapia de destino	NC
HeartMate II®	2005 (no se especifica indicación)	2008: puente a trasplante 2010: terapia de destino	<i>Canadá</i> 2014: puente a trasplante y terapia de destino

NC: no consta

### 1.2.3 Utilización

#### ¿Cuál es nivel de utilización de la tecnología?

Actualmente los DAV son empleados en numerosos programas de asistencia mecánica tanto a nivel nacional como internacional. Sin embargo, en población pediátrica la indicación de terapia de destino se estima que es poco común, con respecto a otras opciones de soporte ventricular de larga duración como puente a la recuperación o a trasplante.

En España, según el informe del Registro ESPAMACS (Registro Nacional Español de Asistencia Mecánica Circulatoria, octubre 2014-mayo 2016) realizado en 18 centros, se implantaron 3 DAV de larga duración (Berlin Heart EXCOR) como puente a trasplante en población pediátrica (6 %) durante este período (2 de ellos <2 años) (26). En el último registro ESPAMACS publicado, correspondiente al periodo comprendido entre el 1 enero del 2017 y el 31 de diciembre de 2018 no se registraron los DAV empleados en población pediátrica. Según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), durante el 2019 se incluyeron en urgencia 0 para trasplante cardíaco por presentar asistencia ventricular (incluyendo ECMO) a 19 pacientes <16 años (27).

De forma similar, en el registro adscrito al programa nacional de trasplante cardíaco en población pediátrica en Holanda (Dutch National

Paediatric Heart Transplantation Programme, 2006-2014) se hizo referencia al uso del dispositivo Berlin Heart EXCOR como puente a la recuperación o trasplante en 43 pacientes de 11.7 (3.0-14.7) años (28).

En el registro realizado en Estados Unidos de América (EUA), Pedimacs (Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support, 2012-2017) se incluyeron a pacientes con 8.7  $\pm$ 6.4 años de edad (<19 años). En el 2 % de los pacientes (7/423), el DAV fue empleado como terapia de destino. Dos de ellos recibieron un DAV paracorpóreo pulsátil y los 5 restantes un dispositivo implantable de flujo continuo (no indicaron la marca comercial empleada en cada caso) (29).

#### 1.2.4 Requerimientos de la técnica

¿Quién administra y en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utiliza la nueva tecnología?

Aunque no se dispone de criterios establecidos acerca de la dotación material y organización de la que debe disponer un centro para realizar implante de DAV en población pediátrica, se pueden tomar como referencia los criterios acordados por el Consejo Interterritorial que deben cumplir los centros de referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud (SNS) para la asistencia integral del neonato y el niño con CC por formar parte los DAV de las opciones terapéuticas de los pacientes pediátricos con IC. Los criterios para estos centros son los siguientes (30):

- Actividad asistencial, 150 procedimientos/año (intervenciones quirúrgicas e intervencionismo percutáneo) realizados en pacientes  $\leq$ 18 años y 30 procedimientos/año en neonatos ( $\leq$ 30 días) con CC en los últimos 3 años. El centro debe acreditar una actividad en pruebas complementarias de 300 ecocardiografías fetales/año y 75 ecografías intraoperatorias en pacientes  $\leq$ 14 años en los últimos 3 años. Además, se considera necesario la disponibilidad de un Programa de cirugía experimental autorizado por la Dirección del Centro, centrado en la asistencia circulatoria.
- Formación/actividad investigadora, existencia de posgrado en cardiología y cirugía cardiovascular acreditado, dotación de un Instituto de Investigación acreditado por Instituto Carlos III, participación en publicaciones en el campo de las CC, realización de sesiones clínicas multidisciplinares para fomentar la toma de decisiones conjunta, coordinación y planificación de tratamientos,



desarrollo de programas de formación continuada dirigidos a profesionales del centro, de otros hospitales e incluso atención primaria y pacientes y familiares.

- Recursos humanos, el centro debe disponer de un coordinador asistencial entre las distintas Unidades que intervienen en el cuidado del paciente con CC, equipo quirúrgico y cardiología intervencionista localizado (24 horas y 365 días del año) y con capacidad de intervenir en menos de 2 horas y un protocolo de actuación conjunta de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y los Servicios de Urgencia. Además, la Unidad de CC debe disponer de 3 cirujanos cardíacos con 5 años de experiencia en CC (uno de ellos que haya realizado 200 cirugías), 5 cardiólogos o pediatras con experiencia y dedicación a pacientes con CC en los últimos 3 años con al menos uno de ellos con dedicación a la cardiología intervencionista (130 procedimientos en los últimos 2 años), 2 perfusionistas con experiencia en ECMO y asistencia circulatoria, personal de enfermería, quirófano y hemodinámica con experiencia en el manejo de pacientes en edad pediátrica con CC y 1 administrativo.

¿Qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso de la tecnología?

Según los criterios mencionados anteriormente, los centros CSUR deben de disponer de la siguiente dotación tecnológica para el adecuado manejo del niño y del neonato con CC (30):

- Sala de hemodinámica, con posibilidad de realizar procedimientos híbridos,
- Ecógrafo transtorácico, transepicárdico y transesofágico intraoperatorio disponible para todas las edades,
- Aparatos de ecografía con estaciones de reconstrucción tridimensional,
- Telemetría en planta de hospitalización,
- Programa de asistencia circulatoria (ECMO y sistemas de asistencia uni y biventricular),

- Equipo cardiológico completo: ergometría, consumo de oxígeno, pulsioximetría, Holter de arritmias y de presión arterial, desfibriladores
- Equipamiento de cirugía cardíaca (disponible habitualmente): circulación extracorpórea, equipo de hipotermia, control de gases, iones y pH y monitorización completa.

Además, el Hospital con Unidad de CC debe disponer de otros Servicios o Unidades con experiencia en la atención del paciente en edad pediátrica con CC como Unidad de Electrofisiología, Cuidados Intensivos, Neonatología, Anestesia, Ginecología y Obstetricia, etc.

### 1.2.5 Financiación de la tecnología

¿Cuál es el nivel de cobertura de la tecnología?

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

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

## 2 Alcance y objetivo

### 2.1 Alcance

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

### 2.2 Objetivos principales

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

### 2.3 Objetivos secundarios

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



# 3 Método

## 3.1 Metodología de elaboración del informe

### 3.1.1 Pregunta de investigación

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

**Tabla 8. Pregunta PICOD**

Descripción	Alcance
Población	Población pediátrica <18 años con IC en fase terminal (clase III-IV) debida a cardiopatía congénita, cardiomiopatías, entre otras, refractaria al tratamiento médico y quirúrgico y no candidatos a trasplante cardíaco.
Intervención	Dispositivos de asistencia ventricular (HeartWare, HeartMate II, Jarvik Infant, EXCOR Pediatric entre otras marcas comerciales) utilizados como terapia de destino
Comparación	Tratamiento farmacológico u otros dispositivos como marcapasos, desfibriladores o terapia de resincronización cardíaca.
Resultados	<p><b>Seguridad:</b> todos los eventos adversos asociados a la utilización de DAV recogidos en la evidencia como, fallo del dispositivo, infección del cable percutáneo, complicaciones neurológicas (ictus o AIT), fallo cardíaco derecho, fallo respiratorio, entre otras.</p> <p><b>Efectividad:</b> variables que valoran la efectividad de los DAV como terapia de destino recogidas en la evidencia; por ejemplo: mortalidad hospitalaria y/o a medio/largo plazo, supervivencia, satisfacción de los pacientes/cuidadores, entre otras.</p> <p><b>Impacto económico:</b> se incluirán variables como el coste unitario de la tecnología y otras variables de evaluación económica recogidas en la evidencia.</p> <p><b>Impacto organizativo, social, ético y legal:</b> se incluirán variables relacionadas con el impacto derivado del empleo de los DAV como terapia de destino.</p>
Diseño de estudios	<p>Revisiones sistemáticas y metanálisis.</p> <p>Estudios comparativos: ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), estudios de cohortes, casos y controles y series comparadas con emparejamiento por puntaje de propensión-<i>propensity score matching</i> u otras técnicas estadísticas de emparejamiento de casos.</p> <p>Estudios sin grupo comparador: registros multicéntricos, series de casos y casos clínicos.</p> <p>Estudios de costes y coste-efectividad/utilidad/beneficio, etc.</p> <p>Estudios cualitativos sobre perspectivas de paciente y/o cuidadores e impacto organizativo, social, ético o legal derivado del empleo de los DAV como terapia de destino.</p>

### 3.1.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se ejecutó en abril del 2019 en las siguientes bases de datos:

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

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

### 3.1.3 Criterio de selección de estudios

Se procedió a la lectura de los resúmenes recuperados en la búsqueda bibliográfica, por parte de dos investigadores de manera independiente. La selección de los artículos, para su lectura a texto completo, fue realizada en

base a los criterios de inclusión y exclusión que se exponen en la tabla 9. En caso de no disponer de un resumen, se leyó a texto completo.

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

	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<b>Diseño del estudio y tipo de publicación</b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios prospectivos observacionales.	Revisiones narrativas, editoriales, cartas al director y comunicaciones a congresos
<b>Tipo de intervención</b>	DAV (flujo pulsátil o continuo) con indicación de terapia de destino.	Colocación de DAV con otras indicaciones o resultados agregados de DAV con diferentes indicaciones.
<b>Tipo de comparación</b>	Terapia farmacológica u otros dispositivos de soporte ventricular izquierdo (flujo pulsátil o continuo).	Otro comparador.
<b>Tamaño muestral</b>	Sin limitación.	Sin limitación.
<b>Población a estudiar</b>	Pacientes en edad pediátrica (<18 años) con insuficiencia cardíaca avanzada.	Estudios en animales e <i>in vivo</i> .
<b>Medidas de resultado</b>	Efectividad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallo o disfunción del dispositivo</li> <li>• Mortalidad hospitalaria</li> <li>• Supervivencia: curvas de Kaplan-Meier</li> <li>• Estado funcional: <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></li> <li>• Calidad de vida: <i>EuroQOL-5D Visual Analog Scale (EQ-5D VAS)</i></li> </ul> Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad hospitalaria</li> <li>• Trombosis del dispositivo</li> <li>• Otros efectos adversos (ictus, infección <i>drive-line</i>, sepsis, fallo renal, fallo cardíaco derecho, sangrado, etc.)</li> </ul>	Parámetros hemodinámicos y de funcionalidad cardíaca. Datos agrupados de distintos DAV o con diferentes indicaciones.
<b>Idioma</b>	Castellano e inglés	Otros idiomas

### 3.1.4 Síntesis de la evidencia

Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia ya que los estudios primarios emplearon DAV de diferentes generaciones por lo que no se consideró metodológicamente factible el análisis agregado de las variables evaluadas. La síntesis de la evidencia disponible fue realizada por variables de resultado mediante el sistema GRADE. En primer lugar, fueron seleccionadas 8 variables de resultado consideradas de interés para contestar las preguntas de investigación planteadas (tabla 10).

**Tabla 10. Variables de resultado**

Variable de resultado		Descripción*
<b>Seguridad (eventos adversos o complicaciones)</b>	Eventos adversos asociados al dispositivo	Incluye infección del cable percutáneo, trombosis o fallo de la bomba
	Eventos neurológicos	Disfunción neurológica global o focal, permanente o transitoria de nueva aparición. Incluye el ictus hemorrágico, isquémico y AIT.
	Eventos hemorrágicos asociados al dispositivo/ intervención	Episodio de sospecha de hemorragia interna o externa que resulta en más de un evento como: muerte, reintervención, hospitalización o transfusión de células sanguíneas.
	Insuficiencia cardíaca derecha	Función cardíaca derecha postoperatoria muy disminuida que genera un compromiso hemodinámico/clínico que requiere tratamiento médico (soporte con inotrópicos durante más de 7-14 días u óxido nítrico durante más de 48 horas) o quirúrgico (implante de DAV derecho o izquierdo)
	Reingreso hospitalario	Número o tasa de reingresos hospitalarios que requieren de reintervención o tratamiento hospitalario
	Mortalidad hospitalaria	Número o porcentaje de fallecimientos producidos durante la estancia hospitalaria
<b>Efectividad</b>	Supervivencia global	Evaluada mediante curva de Kaplan-Meier
	Satisfacción y aceptabilidad del paciente/cuidador	Experiencias del paciente y/o cuidador sobre un determinado tratamiento médico o quirúrgico

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

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



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

Variable de resultado		Evaluador		Media	Clasificación
		1	2		
Seguridad	Eventos adversos asociados al dispositivo	9	8	8.5	Critica
	Eventos neurológicos	7	8	7.5	Critica
	Eventos hemorrágicos	7	8	7.5	Critica
	Insuficiencia cardíaca derecha	9	7	8	Critica
	Reingreso hospitalario	6	5	5.5	Importante
	Mortalidad hospitalaria	9	7	8	Critica
Efectividad	Supervivencia global	9	8	8.5	Critica
	Satisfacción y aceptabilidad del paciente y/o cuidador	7	8	7.5	Critica

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

### 3.1.5 Valoración de la evidencia

La valoración de la calidad de evidencia se evaluó mediante el sistema GRADE en el caso de los estudios cuantitativos y se utilizó la versión GRADE-CERQual para los estudios cualitativos que analizaron la satisfacción y aceptabilidad del paciente y/o cuidador. Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios se utilizó la escala para series de casos desarrollada por el Institute of Health Economics (IHE)(31-33). Para la evaluación de la calidad de los estudios cualitativos se empleó la herramienta CASP (Critical Appraisal Skills Programme)(34). La valoración de la calidad de la evidencia fue realizada por dos revisores de forma independiente y ciega. En caso de discrepancias entre los revisores, éstas se resolvieron mediante consenso.



# 4 Resultados

## 4.1 Descripción de la evidencia disponible

### 4.1.1 Resultados de la búsqueda

En abril de 2019 se ejecutaron las estrategias de búsqueda bibliográfica diseñadas específicamente para cada una de las bases de datos mencionadas en la metodología.

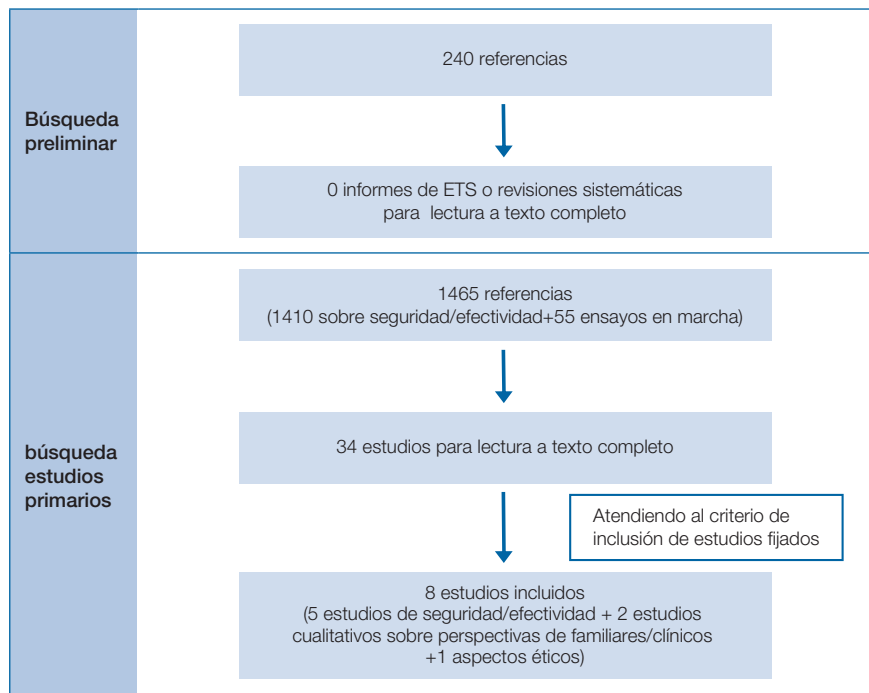
La búsqueda previa de revisiones e informes de evaluación localizó 240 referencias, pero ninguno de los trabajos localizados cubrió los objetivos fijados previamente en la metodología. Así que se procedió a la ejecución de la búsqueda bibliográfica de estudios primarios, de la cual se obtuvieron 1410 referencias. Mediante la revisión de título y resumen, se seleccionaron para la lectura a texto completo 28 estudios primarios, atendiendo a los criterios de selección fijados previamente. Además, mediante búsqueda manual se localizaron otros 6 estudios primarios. En las bases de datos de ensayos clínicos se recuperaron 75 referencias, 20 de ellas duplicadas.

Atendiendo a los criterios de inclusión definidos en la metodología, se incluyeron 8 estudios primarios que solo evaluaron los dispositivos de soporte izquierdo (DAVI). En 5 de ellos se valoró la seguridad y/o efectividad de los DAVI como terapia de destino en población pediátrica, otros 2 exploraron las perspectivas de familiares/cuidadores y/o profesionales sanitarios y 1 estudio recogió algunos de los principales aspectos éticos y sociales relacionados con el soporte ventricular en población pediátrica (anexo B). Finalmente, no fueron seleccionados 26 estudios puesto que no cumplían los criterios de inclusión fijados en la presente revisión, en los se incluyen todos los estudios recuperados por búsqueda manual. Ninguno de los estudios en marcha se refería a población pediátrica tratada con DAV como terapia de destino.

Las principales razones de exclusión de los estudios recuperados se refieren a la indicación del DAV, tanto porque se trataban de estudios donde el soporte ventricular fue empleado como puente a trasplante o la recuperación, o porque se reportaron resultados agregados de las diferentes indicaciones de los DAV (anexo C).

En la figura 1 se muestra el flujo de selección de estudios primarios sobre los DAVI en población pediátrica como terapia de destino.

**Figura 1. Diagrama de selección de estudios**



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

Para valorar la seguridad y efectividad de los DAVI como terapia de destino en población pediátrica se incluyeron 2 estudios de series de casos clínicos con 7 pacientes cada una (35, 36) y tres casos clínicos (37-39). La mayoría de los pacientes incluidos fueron de sexo masculino de edades comprendidas entre los 14 y los 18 años, excepto el estudio realizado por Perri et al (36) que reclutaron 1 paciente mayor de 18 años. Generalmente la cardiopatía subyacente a la insuficiencia ventricular fue la miocardiopatía asociada a distrofia muscular de Duchenne, Becker o de cintura por déficit de  $\beta$ -sarcoglicano. En las dos series de casos, el periodo de seguimiento de los pacientes se situó en torno al año, aunque con un rango amplio (292 [71-1437] días y 456 [66-1344] días)(35, 36). En el caso clínico analizado por Purkey et al. (38) el seguimiento fue superior a 5 años. En el total de pacientes analizados (n = 17), se implantaron DAVI, es decir, 6 HeartMate II, 3 HeartWare, 7

Jarvik 2000 LVAD y no describe el dispositivo colocado un caso (solo se indica que se trata de un DAVI centrífugo de flujo continuo).

El nivel de evidencia de las series de casos fue evaluado mediante la escala de calidad para series de casos elaborada por el IHE. Según este criterio las dos series incluidas presentaron un riesgo de sesgo muy elevado debido principalmente a que los pacientes proceden de un único centro, el análisis de los resultados fue retrospectivo, los evaluadores no fueron ciegos a la intervención o no se realizaron estimaciones de la variabilidad de los resultados, entre otros.

Los estudios cualitativos recogieron las perspectivas de familiares y/o cuidadores (n = 9 en cada uno de ellos) mediante entrevistas personales que fueron grabadas y transcritas *verbatim* para su posterior interpretación e identificación temática (40, 41). La calidad metodológica de estos estudios, evaluada mediante la herramienta CASP, se consideró elevada ya que tanto la recogida, análisis e interpretación de la información siguió los estándares establecidos para estudios cualitativos.

El impacto ético-legal del uso de los DAVI como terapia de destino, sin especificar el tipo de soporte, en población pediátrica fue valorado en una revisión narrativa (42).

Tanto la calidad de la evidencia de los estudios de un solo caso, como de la revisión narrativa, localizados no fue evaluada debido a que no existen escalas específicamente diseñadas para la evaluación metodológica de este tipo de estudios.

Las principales características y resultados de los estudios sobre seguridad, efectividad e impacto económico incluidos en la presente revisión se resumen en tablas de evidencia (anexo B). Además, la valoración de la calidad de la evidencia incluida en la revisión se recoge en el Anexo D. Según el sistema GRADE, la calidad de la evidencia para los diferentes desenlaces de interés fue muy baja, ya que se trata de series de casos que no poseen grupo control realizado en número reducido de pacientes (Anexo E). En cuanto a los estudios cualitativos incluidos en la presente revisión, el nivel de confianza en los hallazgos evaluados mediante el sistema GRADE-CERQual fue moderada (Anexo F).

## 4.2. Seguridad de la tecnología

### 4.2.1. Seguridad del paciente

¿Son seguros los DAVI pediátricos como terapia de destino en relación al comparador?

Todos los estudios emplearon DAVI pero evaluaron la seguridad de estos dispositivos como terapia de destino en población pediátrica frente a sus comparadores. La evidencia publicada recoge los resultados clínicos de 17 pacientes con edades comprendidas entre los 14-23.4 años (35-39). Todos los estudios incluyeron pacientes con cardiomiopatía asociada a distrofia muscular de Duchenne o de Becker, excepto Hollander et al (35) que no indicaron la causa de la cardiopatía.

Los estudios incluidos son de carácter descriptivo y no proporcionan un análisis detallado de todos los eventos adversos o complicaciones. Dos casos clínicos y una de las series recogieron el número o tasa de rehospitalización asociada a dichos eventos, así como la duración de estas (35, 38).

Purkey et al (38) reportaron 7 reingresos en un paciente con distrofia muscular de Becker (dispositivo implantado: HeartMate II) con un total de 71 días de hospitalización durante un periodo de seguimiento >5 años. En este caso, los eventos adversos estaban asociados al DAVI (infección o paro de la bomba, disfunción del sistema de control, daño del aislamiento del cable percutáneo o alarma por flujo reducido del DAVI) o se debían a causas no cardíacas (gastroenteritis aguda, fractura de rótula o niveles elevados de lactato deshidrogenasa).

La serie de casos realizada por Hollander et al (35) registraron una mediana de 2 (1,10) rehospitalizaciones por paciente en un periodo máximo de seguimiento de 3.9 años. Aunque la causa de reingreso está agregada por tipo de indicación (incluye pacientes en puente a trasplante), estos fueron debidos fundamentalmente a infecciones, trombosis de la bomba, empeoramiento del fallo cardíaco o disfunción del DAVI.

Mientras que el caso clínico analizado por Stoller et al (39) registró 4 reingresos, 3 de ellos debidos a un nivel de la ratio internacional normalizado (INR) supratrapéutico, en un paciente de 18 años que se empleó como soporte un DAVI centrifugo de flujo continuo (no se reportó la marca comercial).

Dos casos clínicos y una serie de casos identificaron los eventos adversos que se producen previos al alta hospitalaria, así como, a corto (10-20 días) y largo plazo (>10 meses). En cuanto a los eventos perioperatorios, Perri et al (36) refirieron un caso de lesión en el bazo durante la inserción de un drenaje de tórax y un caso de hemorragia retrofaríngea y edema de lengua (a los 13 días posintervención)(este último paciente también sufrió cálculos biliares unos días después), mientras que Stoller et al (39) registraron un fallo cardíaco derecho en el único paciente incluido.

En el estudio realizado por Davies et al (37), el único paciente evaluado sufrió a los 10 días un episodio de sangrado y taponamiento cardíaco y, a los 20 días, un sangrado de pulmón derecho y fallo de la ventilación mecánica con necesidad de realización de traqueotomía. Sin embargo, en este estudio no registraron ningún episodio de infecciones del cable percutáneo o eventos trombóticos.

A largo plazo, se observaron los siguientes eventos: un paciente con ingesta reducida, un paciente con osteolisis e infección y otro padeció un ictus. Dos pacientes no registraron ningún evento adverso durante el seguimiento del estudio (mediana = 456 [66-1344] días). Además, no se registró ningún caso de mortalidad hospitalaria (36).

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

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

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

La evidencia revisada en población pediátrica no valora la influencia de las distintas generaciones de dispositivos, habilidad/experiencia de los usuarios o nivel de utilización en la frecuencia y gravedad de los eventos adversos asociados al uso de los DAVI como terapia de destino en esta población.

En cuanto al tipo de generación de DAVI empleado podrían existir diferencias en los resultados clínicos obtenidos en adultos en comparación con población pediátrica. Así, se recoge en numerosas publicaciones en adultos que los DAVI de flujo continuo (2ª y 3ª generación) presentan una

menor tasa de eventos que los dispositivos de flujo continuo (1ª generación) (43). Sin embargo, existe constancia del uso de los DAVI de flujo pulsátil principalmente con indicación de puente a trasplante, sobre todo, en lactantes y niños pequeños (<5 años) por la falta de dispositivos de flujo continuo que se adapten a estos pacientes presentando tasas de eventos adversos similares a dispositivos de flujo continuo (9, 29).

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

Los estudios incluidos en la presente revisión no analizaron la tasa de eventos adversos en distintos subgrupos de pacientes pediátricos tratados con DAVI como terapia de destino debido a sus comorbilidades o características basales, es decir edad, sexo, tipo de cardiopatía, entre otros aspectos.

## 4.3 Efectividad clínica de la tecnología

### 4.3.1 Supervivencia

¿Cuál es el efecto beneficioso esperado de los DAVI como terapia de destino en población pediátrica en la supervivencia?

Los estudios publicados registraron la supervivencia de pacientes pediátricos en terapia de destino. De las dos series de casos que proporcionaron este dato, una registró una supervivencia del 33 % (2 pacientes) (35) y la otra del 57 % (4 pacientes) (36) durante un periodo de seguimiento en torno a los 4 años. Perri et al (36) observaron que los tres casos de fallecimiento producidos se debieron a hemorragia craneal en un caso, y a sangrado traqueal e infección hepática que derivó en sepsis en los restantes.

El caso clínico realizado por Purkey et al (38) reportó un amplio periodo de seguimiento en terapia de destino de un paciente pediátrico, que fue de 7 años, desde marzo de 2011, fecha de implantación del DAVI, hasta febrero 2018, fecha de publicación del estudio (edad paciente al final del seguimiento: 23 años). Otros dos casos clínicos permanecían en soporte durante la realización (en torno a 38 meses)(39) o el momento de publicación del estudio (sin especificar el tiempo de seguimiento o el año de reclutamiento del paciente) (37).



¿Está la supervivencia relacionada con la frecuencia de reimplantación de los DAVI?

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

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

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

#### 4.3.2 Morbilidad

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

Los estudios revisados no han analizado la relación entre el uso de los DAVI como terapia de destino y la sintomatología y eventos relacionados con la IC en población pediátrica.

¿Cómo afecta la tecnología a la progresión o recurrencia de la enfermedad o condición clínica?

El principal objetivo de las distintas opciones terapéuticas disponibles actualmente para el manejo de la IC, incluidos los DAVI, es paliar la sintomatología asociada a esta condición y por tanto mejorar la calidad de vida del paciente con IC.

Los estudios revisados no han analizado la relación entre el uso de los DAVI como terapia de destino y la progresión de la IC en población pediátrica.

¿Está la morbilidad relacionada con la reimplantación del DAVI?

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

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

La evidencia revisada en el presente documento no valoró la influencia de la curva de aprendizaje en la implantación de los DAVI como terapia de destino en población pediátrica o el nivel de organización donde se realice en la morbilidad asociada a la dicha intervención.

#### 4.3.3 Variables funcionales

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

Los estudios revisados no han analizado la relación entre el uso de los DAVI como terapia de destino y variables funcionales y relacionadas con la calidad de vida en población pediátrica con IC.

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

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

La literatura publicada en población pediátrica no ha analizado la relación entre el uso de los DAVI como terapia de destino y la calidad de vida en este grupo de pacientes.

#### 4.3.5 Satisfacción y aceptabilidad del paciente

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

En la búsqueda sistemática realizada no se identificaron estudios que recogiesen información sobre las perspectivas de los pacientes. Sin embargo, se

han localizado dos estudios cualitativos que exploran las perspectivas de cuidadores, tanto familiares como profesionales sanitarios (40, 41).

Por un lado, Petruik et al (40) recogieron mediante entrevistas telefónicas estructuradas las perspectivas sobre el uso de DAVI como terapia de destino en población pediátrica, de edades comprendidas entre los 7-18 años, en 9 familiares y 13 profesionales sanitarios. Se identificaron 7 temas principales relacionados con el reto que supone permanecer físicamente conectado a un dispositivo, los cambios experimentados en la vida diaria y el miedo a que surjan situaciones de emergencia, tener una vida medicalizada y poder contar con una asistencia médica continuada, establecer restricciones al niño en cuanto al juego o actividades deportivas para evitar daños en el dispositivo, los costes que genera el vivir con un DAVI, la integración social de los niños con DAVI y las perspectivas de futuro.

En el otro estudio cualitativo localizado, se recogieron las perspectivas sobre la toma de decisiones en la terapia de destino de 9 profesionales sanitarios (41) mediante entrevistas semiestructuras realizadas personalmente y por vía telefónica. Las respuestas de los sanitarios fueron clasificadas en 4 temas principales:

- una selección adecuada de los candidatos a terapia de destino basada en criterios clínicos,
- el proceso de evaluación previa a la implantación del soporte ventricular debe ser riguroso, incluir valoración psicológica del paciente/familiares y proporcionar información sobre los efectos derivados del DAVI,
- dudas sobre las contraindicaciones tanto de DAVI como de trasplante
- dudas sobre proporcionar DAVI como terapia de destino en niños que pueden tener dificultades en comprender el concepto de muerte o el carácter permanente del soporte o reto emocional que supone la desconexión del dispositivo.

## 4.4 Estudios en marcha

Tras realizar y revisar búsquedas específicas en diferentes bases de datos de estudios en marcha no se han localizado ningún registro de estudios que evalúen la seguridad y/o efectividad de los DAV en población pediátrica con indicación de terapia de destino.



# 5 Consideraciones de implementación

## 5.1 Aspectos económicos

### 5.1.1 Estimación del impacto presupuestario

¿Cuáles son los costes estimados de los DAVI pediátricos y de los recursos necesarios para su implementación?

No se han localizado estudios que recojan los costes de los DAVI pediátricos o los recursos necesarios para la implementación de un programa de soporte ventricular en dicha población.

### 5.1.2 Eficiencia de la tecnología

¿Se estima que los DAVI pediátricos suponen un impacto económico respecto a su/s comparador/es?

No se han localizado estudios de coste-efectividad de los DAVI con indicación de terapia de destino en población pediátrica.

## 5.2 Aspectos organizativos

¿La introducción y uso de los DAVI pediátricos en lugar de su comparador requiere cambios relevantes en la organización y prestación de servicios?

A partir de la búsqueda bibliográfica realizada no se han localizado estudios que evalúen los cambios organizacionales de la práctica clínica diaria que pueden suponer el uso de DAVI como terapia de destino en población pediátrica. Cabe esperar que los cambios necesarios no difieran demasiado de los que se deberían realizar en la puesta en marcha de un programa de soporte a largo plazo en población adulta.



# 6 Aspectos éticos, sociales y legales

## 6.1 Aspectos éticos, sociales o legales

¿La introducción de los DAVI pediátricos en lugar de su comparador supone algún conflicto ético, social o legal relevante?

En la revisión sistemática se localizó un estudio que analizó los aspectos éticos-legales derivados de la desactivación de los DAVI con indicación de terapia de destino en población pediátrica a través de una revisión narrativa de la literatura, y recogió la perspectiva de los clínicos sobre la desactivación del soporte ventricular en este tipo de población. Algunos autores no consideran la desactivación del dispositivo como una forma de eutanasia ya que el fallecimiento del paciente sobreviene como consecuencia de la progresión natural de la enfermedad. Mientras que otros tienen la opinión contraria, considerando que este procedimiento solo debe ofrecerse a pacientes en una situación cercana a la muerte. Los autores de la revisión concluyen en la necesidad de elaborar documentos en los que se recojan los aspectos éticos, sociales y legales de la desactivación de DAVI en población pediátrica desde el punto de vista de todos los agentes implicados, es decir, clínicos, familiares/cuidadores, en los que se incluyan, además, planes de actuación para guiar todo el proceso (42).

Tal y como recogía el documento citado anteriormente, no existen guías con recomendaciones de desactivación del DAVI en población pediátrica desde un punto de vista ético, legal y social, pero tampoco estos aspectos han sido tenidos en cuenta en los consensos o guías que recogen las indicaciones de uso de la terapia de destino en este grupo de pacientes. Además, especial atención merecen los pacientes que suponen la principal indicación de terapia de destino de los DAVI, en los cuales se produce una asociación entre enfermedad cardíaca terminal y otras alteraciones que limitan el trasplante cardíaco como las enfermedades neuromusculares. En estos casos, la indicación tanto del trasplante cardíaco como del dispositivo de asistencia plantea un importante debate ético, no solo en cuanto al tipo de terapia a emplear, sino también sobre la conveniencia de tratar o no tratar.

En el caso de adultos, la International Society for Heart and Lung Transplantation recomienda como totalmente necesaria la consulta de paliativos previa a la implantación del DAVI, sobre todo en terapia de destino (44).





# 7 Discusión

## 7.1 Discusión de la metodología

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

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

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

## 7.2 Discusión de los resultados de seguridad y efectividad

Al igual que en pacientes adultos, la IC avanzada en población pediátrica evoluciona clínicamente, permaneciendo los pacientes sintomáticos a pesar de la instauración de un tratamiento farmacológico. En estos casos el trasplante cardíaco es la opción terapéutica preferible o los dispositivos de soporte ventricular en caso de no disponer de donante de órgano compatible. Sin embargo, existen situaciones clínicas en las cuales la posibilidad de realizar un trasplante cardíaco en población pediátrica es limitada por lo cual el uso de DAV como terapia de destino es una de las principales opciones terapéuticas en este grupo de pacientes.

La evidencia publicada sobre la seguridad y efectividad de los DAVI en terapia de destino en población pediátrica fue evaluada, según el sistema GRADE, con un nivel de calidad muy bajo y se refiere a un total de 17 pacientes. De modo que a partir de esta no se pueden extraer conclusiones sobre su utilidad clínica. Además, la mayoría de los estudios son realizados en los EUA, lo que podría limitar la validez externa o aplicabilidad de los resultados mostrados en los estudios en otros sistemas sanitarios.

En cuanto a los eventos adversos, Hollander et (35) observaron un elevado porcentaje de eventos adversos como el fallo cardíaco (57 % pacientes), infecciones (13 eventos en 7 pacientes), trombosis de la bomba (85.7 % pacientes), o disfunción del dispositivo (57 % pacientes) (evaluados durante un seguimiento medio de 292 [71-1437] días). Perri et al (36) registraron a largo plazo (>10 meses), un 14 % (1/7) de casos de infección y osteolisis y un 14 % de ictus (1/7), mientras que dos pacientes no presentaron ningún evento adverso a corto y largo plazo. Resultados similares fueron descritos en el registro multicéntrico PEDIMACS que observaron una tasa de eventos adversos del 57 % que incluye disfunción del dispositivo, infección, sangrado severo y disfunción neurológica a los 12 meses postDAVI (64 % puente a trasplante, 31.5 % puente a la candidatura, 4 % terapia de destino y 0.5 % puente a la recuperación).

En cuanto a los resultados de efectividad, la principal variable de interés fue la supervivencia. Las dos series de casos incluidas (n total = 14 pacientes) en la presente revisión reportaron una supervivencia durante un seguimiento aproximado de 4 años que osciló entre el 33-57 % (35, 36).

Sin embargo, al tratarse de estudios de reducido tamaño muestral tanto los resultados de seguridad como efectividad mostrados por los estudios incluidos en la presente revisión deben analizarse con cautela.

Una de las limitaciones de la literatura revisada podría ser que la población evaluada consistió exclusivamente en pacientes con miocardiopatías asociadas a distrofias musculares, fundamentalmente de Becker o Duchenne con edades comprendidas entre los 14 y los 18 años (solo el estudio realizado por Perri et al (36) incluyó un paciente de 23.4 años), y en su mayoría, de sexo masculino. En un registro de pacientes con distrofia muscular de Becker o de Duchenne, la edad media se situó en torno a los 14 años (14.6  $\pm$ 2.0 y 14.4  $\pm$ 2.3 respectivamente) y todos los sujetos incluidos fueron de sexo masculino (45). Por lo que parece que la distribución por edad y sexo de las distrofinopatías en población pediátrica sería similar a la incluida en los estudios evaluados. Pero existe el riesgo de que los resultados

no sean extrapolables a otras indicaciones lo que podría condicionar la validez externa de los estudios publicados.

No obstante, en una revisión narrativa identificada señalaba que los principales candidatos a terapia de destino podrían ser aquellos pacientes en los cuales la etiología subyacente a la cardiopatía es la distrofia muscular avanzada, ya que, la opción de trasplante cardíaco es muy limitada, debido a la posibilidad de fallo cardíaco y de miopatía esquelética progresiva que conduce a una reducida capacidad funcional (46). Ello vendría apoyado por el hecho de que recientes estudios han demostrado una supervivencia media de 21.7 meses en 7 adolescentes y adultos jóvenes con distrofinopatías tratados con DAVI de flujo continuo (36, 47). Aunque en un análisis retrospectivo de una base de datos, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 1 (89 % vs 91 %,  $p = 0.5$ ) y 5 (83 % vs 78 %,  $p = 0.5$ ) años entre pacientes adultos con distrofia muscular de Becker y con cardiomiopatía no isquémica que recibieron trasplante cardíaco. De hecho, los autores de este estudio concluyeron que no solo se debe tener en cuenta la existencia de distrofia muscular para descartar el trasplante cardíaco en estos pacientes, sino que también se debe considerar el grado de miopatía esquelética, la función respiratoria y la esperanza de vida prevista (48).

Otra de las limitaciones de la literatura publicada es que ningún estudio evaluó la calidad de vida de la población pediátrica en soporte ventricular con DAVI como terapia de destino, variable de interés considerada primordial a la hora de valorar la utilidad clínica de estos dispositivos en el tratamiento de la IC terminal en estos pacientes. Miller et al (49) evaluaron la calidad de vida mediante un cuestionario genérico (The Pediatric Quality of Life Inventory 4.0) administrado a pacientes con cardiomiopatía dilatada, miocarditis, o CC (edad media:  $10.0 \pm 4.2$  años) tratados con soporte ventricular como puente a trasplante (duración media soporte = 1.6 (0.5-19.7) meses), trasplante cardíaco, controles sanos y pacientes con enfermedad cardíaca severa no tratable o en cuidados paliativos. De modo que, la calidad de vida total del grupo en soporte, reportada tanto por pacientes como padres, fue significativamente menor que los otros tres grupos. En cuanto al componente psicosocial del cuestionario, solo se encontró una calidad de vida significativamente menor de los pacientes con soporte ventricular en comparación con los controles sanos.

Finalmente, en los estudios cualitativos revisados, las perspectivas y aceptabilidad de los pacientes se ha recogido a través de los progenitores/cuidadores de los niños o los profesionales sanitarios que los tratan. Sin

embargo, también sería de interés conocer las inquietudes y el punto de vista de los niños que reciben el dispositivo.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible sobre la seguridad y efectividad de los DAVI como terapia de destino en población pediátrica, serían necesarios estudios adicionales para verificar su impacto en la clínica y la calidad de vida. Además, se requiere analizar de forma más detallada los eventos adversos tanto a corto como a medio y largo plazo asociado al uso de los DAVI en este grupo de pacientes. También sería recomendable realizar estudios cualitativos que recogiesen las perspectivas y aceptabilidad, al menos de aquellos que su madurez psicológica se lo permita, como niños y adolescentes a través de diferentes métodos de recogida de datos cualitativos como entrevistas personales o grupos focales adaptados a este tipo de población.

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

A través de la literatura recuperada en la presente revisión, solo se ha localizado una revisión narrativa sobre los aspectos éticos relacionados con el uso de la terapia de destino en la población pediátrica. Hollander et al (42) destacan algunos estudios en los cuales se recogen cuestiones ético-legales relacionadas con el inicio del tratamiento o la desactivación del dispositivo, considerado este último en algunos casos una forma de eutanasia, la información que deben recibir pacientes y/o familiares, dado que en ocasiones el estado cognitivo o su edad no permite una comunicación médico-paciente adecuada, etc. Los autores de este trabajo concluyen que son necesarias guías o consensos que recojan aspectos sociales, éticos o legales relacionados con la desactivación del dispositivo y planes de actuación de cómo llevar a cabo todo el proceso.

En cuanto al impacto económico y organizativo, cabe esperar que el uso de los dispositivos DAVI como terapia de destino en población pediátrica genere un importante impacto en los sistemas sanitarios, no solo debido al elevado coste del dispositivo, sino también, al gasto asociado al elevado número de reingresos que suelen presentar estos pacientes. Aunque no se han localizado estudios de evaluación económica sobre los DAVI como terapia de destino en población pediátrica, los siguientes estudios pueden tomarse como aproximación de los costes asociados al uso de dicha tecnología.

En un estudio realizado en EUA sobre utilización de recursos que supone el soporte ventricular como puente a trasplante en población pediátrica (edad media = 9 [2-15] años), encontraron que el incremento de costes no estaba asociado al tipo de dispositivo o las complicaciones posoperatorias, sino que estaban relacionadas con la edad del paciente, volumen de implante DAV del centro, si el paciente recibía intubación o soporte con ECMO, el número de patologías crónicas o la duración de la estancia hospitalaria. Además, observaron que los costes hospitalarios medios asociados a una estancia hospitalaria de 81 días (54-128) se situaban en torno a 750 000 \$ [539 000- 1 100 000] (dólares 2016 ≈513 025,98 [365 958,53-752 438,10] euros 2019)(50).

Otro estudio de evaluación económica realizado en EUA valoró el coste efectividad de los DAV como terapia de destino en pacientes con distrofia muscular de Duchenne en comparación con el tratamiento médico. El coste asociado al uso de los DAV fue superior al empleado en el tratamiento médico (435 602 \$ y 125 696 \$ ≈297 966,85 y 85 980,42 euros respectivamente)(51).



# 8 Conclusiones

- Los estudios revisados incluyeron exclusivamente pacientes con cardiopatías asociadas a distrofias musculares en los que solo se emplearon dispositivos de soporte izquierdo (DAVI), lo que limita la aplicabilidad de sus resultados a otras posibles indicaciones u otros dispositivos de soporte como terapia de destino en población pediátrica.
- Además, no existe evidencia suficiente sobre los DAVI como terapia de destino en población pediátrica para extraer conclusiones al respecto de su efectividad y seguridad. La calidad de la evidencia fue muy baja ya que se trata de 2 series de casos de reducido tamaño muestral ( $n = 7$ ) y 3 casos clínicos con un total de 17 pacientes tratados de edades comprendidas entre los 14 y los 23 años
- No existe información al respecto de la mejoría clínica o de calidad de vida asociada al uso de DAVI como terapia de destino en población pediátrica con IC terminal caracterizada por una importante tasa de eventos adversos y reingresos.
- La perspectiva y aceptabilidad del paciente de los DAVI como terapia de destino no fueron recogidas directamente. Los dos estudios cualitativos localizados recogieron las perspectivas de familiares o profesionales sanitarios. Los principales temas recogidos fueron el reto que supone permanecer conectado a un dispositivo, los cambios en la rutina diaria o manejar situaciones de emergencia, la negociación de restricciones con niños y adolescentes para evitar daños del dispositivo desde el punto de vista de los familiares y cuestiones más relacionadas con aspectos clínicos según los especialistas médicos (proceso de evaluación previa y adecuación de la indicación de terapia de destino, entre otros).
- No se localizaron estudios que valorasen el impacto económico, organizativo, ético, social o legal asociado al uso de los DAVI como terapia de destino en población pediátrica. Tan solo una revisión narrativa expuso diversos aspectos éticos-legales relacionados con la desconexión del dispositivo como la disparidad de opiniones en cuanto a considerar la discontinuación del soporte como una forma de eutanasia, la existencia de planes de actuación del proceso de desconexión o de una consulta de paliativos previa al implante, etc.

- Una de las principales limitaciones de la literatura revisada se debe a que los eventos adversos tanto a corto como a medio-largo plazo asociados al uso del DAVI como terapia de destino no fueron recogidos de manera homogénea a través de los estudios analizados.



## 9 Bibliografía

1. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail.* 2009;2(1):63-70. PubMed PMID: 19808316.
2. Abelleira Pardeiro C, Aguilar Jiménez JM, Alados Arboledas FJ, Albert Brotons DC, Alcalde Martín C, Aparicio García P, et al. *Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente. Volumen I [Internet].* Madrid: Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas; 2015. Disponible en: [http://video.grupocto.es/videosespecialidades/TratadoCpediatria/CARDIOLOGIA\\_PEDIATRICA\\_Vol\\_I.pdf](http://video.grupocto.es/videosespecialidades/TratadoCpediatria/CARDIOLOGIA_PEDIATRICA_Vol_I.pdf).
3. Galdeano Miranda JM, Romero Ibarra C, Artaza Barrios O. Capítulo 14. Insuficiencia cardíaca en pediatría. 2010. En: *Libro de Protocolos 2010 [Internet].* Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC) 2010. Disponible en: [https://guzlop-editoras.com/web\\_des/med01/pediatria/cardio/pld4079.pdf](https://guzlop-editoras.com/web_des/med01/pediatria/cardio/pld4079.pdf).
4. Webster G, Zhang J, Rosenthal D. Comparison of the epidemiology and co-morbidities of heart failure in the paediatric and adult populations: a retrospective, cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:23. PubMed PMID: 16725044.
5. Johnson FL. Pathophysiology and etiology of heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):9-19, vii. PubMed PMID: 24286575.
6. Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2004;1(2):45-50. PubMed PMID: 16036024.
7. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. *Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management.* *Pediatr Neonatol.* 2017;58(4):303-12. PubMed PMID: 28279666.
8. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol.* 1992;13(2):72-5. PubMed PMID: 1614922.

9. Das BB. Current State of Pediatric Heart Failure. *Children* (Basel). 2018;5(7). PubMed PMID: 29958420.
10. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(3):415-36. PubMed PMID: 29260263.
11. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tasa de mortalidad por causa (lista detallada) [Internet]. Instituto Nacional de Estadística (INE); 2017 [consultado 16 mayo 2019]. Disponible en: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=5449&capsel=5450>.
12. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*. 2010;375(9715):649-56. PubMed PMID: 20092884.
13. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacing and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;117(21):e350-408. PubMed PMID: 18483207.
14. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCG). *Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente. Volumen II*. Internet. Madrid: Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCG); 2015. [consultado 17 jul 2020]. Disponible en: [http://video.grupocto.es/videospecialidades/TratadoCpediatria/CARDIOLOGIA\\_PEDIATRICA\\_Vol\\_II.pdf](http://video.grupocto.es/videospecialidades/TratadoCpediatria/CARDIOLOGIA_PEDIATRICA_Vol_II.pdf).
15. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, Hsu DT, Chrisant MR, Kirklin JK, et al. Indications for heart transplantation in paediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research

- Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;115(5):658-76. PubMed PMID: 17261651.
16. O'Connor MJ, Rossano JW. Ventricular assist devices in children. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(1):113-21. PubMed PMID: 24270395.
  17. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):266-75. PubMed PMID: 21303989.
  18. Gandy KL, Mitchell ME, Pelech AN, Niebler RA, Hoffman G, Berger S. Aortic exclusion: a method of handling aortic insufficiency in the paediatric population needing mechanical circulatory support. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(8):1231-3. PubMed PMID: 21809133.
  19. VanderPluym CJ, Rebeyka IM, Ross DB, Buchholz H. The use of ventricular assist devices in paediatric patients with univentricular hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):588-90. PubMed PMID: 20692001.
  20. Ündar A, Wang S, Özyüksel A, Rossano JW. Pediatric Devices and Support. En: Gregory S, Stevens M, Fraser. JF, editors. *Mechanical Circulatory and Respiratory Support*. Amsterdam: Academic Press; 2018. p. 271-97.
  21. Mascio CE. The use of ventricular assist device support in children: the state of the art. *Artif Organs*. 2015;39(1):14-20. PubMed PMID: 25626575.
  22. Miera O, Kirk R, Buchholz H, Schmitt KR, VanderPluym C, Rebeyka IM, et al. A multicenter study of the HeartWare ventricular assist device in small children. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(5):679-81. PubMed PMID: 26922273.
  23. Abbott. HeartMate II left ventricular assist system. Indications, safety & warnings [Internet]. Minnesota: Abbott; 2019 [consultado 29 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.sjm.com/en/professionals/featured-products/heart-failure-management/mechanical-circulatory-support/left-ventricular-assist-device/heartmate-ii-left-ventricular-assist-system/isw#tabs>.
  24. HeartWare Inc. HeartWare™ HVAD™ System. Instructions for use [Internet]. Florida: HeartWare Inc; 2019 [consultado 29 mayo 2019].

Disponible en: [http://heartware.com/sites/default/files/uploads/docs/ifu00375\\_rev04\\_hvad\\_ifu\\_en-english\\_electronic.pdf](http://heartware.com/sites/default/files/uploads/docs/ifu00375_rev04_hvad_ifu_en-english_electronic.pdf).

25. Jarvik Heart Inc. The Jarvik 2000 [Internet]. Jarvik Heart Inc; [consultado 20 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.jarvikheart.com/products/the-jarvik-2000/>.
26. Castedo E, Martínez Cabeza P, Pérez de la Sota E, Sbraga F, Polo ML, Arribas JM, et al. Primer informe oficial de ESPAMACS: 369 dispositivos de asistencia mecánica circulatoria (octubre 2014-mayo 2016). *Cir Cardiov*. 2016;23(S):15-21.
27. Organización Nacional de Trasplante (ONT). Actividad de Donación y Trasplante Cardíaco España 2019 [Internet]. Organización Nacional de Trasplante, ONT; 2019 [consultado 27 mayo 2020]. Disponible en: [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad\\_de\\_Donaci\\_%C3\\_%B3n\\_y\\_Trasplante\\_Cardiaco\\_2019.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad_de_Donaci_%C3_%B3n_y_Trasplante_Cardiaco_2019.pdf).
28. van der Meulen MH, Dalinghaus M, Maat AP, van de Woestijne PC, van Osch M, de Hoog M, et al. Mechanical circulatory support in the Dutch National Paediatric Heart Transplantation Programme. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(6):910-6; discussion 6. PubMed PMID: 25691066.
29. Morales DLS, Rossano JW, VanderPluym C, Lorts A, Cantor R, St Louis JD, et al. Third Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) Report: Preimplant Characteristics and Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(4):993-1004. PubMed PMID: 30817920.
30. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Asistencia integral del neonato con cardiopatía congénita y del niño con cardiopatía congénita compleja (aristóteles) [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [consultado 3 jun 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/Fesp/Fesp32.pdf>.
31. Guo B, Moga C, Harstall C, Schopflocher D. A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:199-207 e2. PubMed PMID: 26307459.
32. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton: Institute of Health Economics; 2012. [consultado 10

sept 2019]. Disponible en: <https://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-info>.

33. Institute of Health Economics (IHE). Case Series Studies Quality Appraisal Checklist [Internet]. Institute of Health Economics (IHE); 2019 [consultado septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about>.
34. Oxford Centre for Triple Value Healthcare. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) checklists [Internet]. 2019 [consultado 10 sept 2019]. Disponible en: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.
35. Hollander SA, Chen S, Murray JM, Lin A, McBrearty E, Almond CS, et al. Rehospitalization Patterns in Pediatric Outpatients with Continuous-Flow VADs. *ASAIO Journal*. 2017;63(4):476-81. PubMed PMID: 28009712.
36. Perri G, Filippelli S, Adorisio R, Iacobelli R, Iodice F, Testa G, et al. Left ventricular assist device as destination therapy in cardiac end-stage dystrophinopathies: Midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(3):669-74. PubMed PMID: 27692952.
37. Davies RR, Priest M, Pizarro C. First use of an intra-pericardial continuous flow ventricular assist device in a child with muscular dystrophy. *Cardiol Young*. 2015;25(1):184-6. PubMed PMID: 24512941.
38. Purkey NJ, Lin A, Murray JM, Gowen M, Shuttleworth P, Maeda K, et al. Long-Term Pediatric Ventricular Assist Device Therapy: A Case Report of 2100+ Days of Support. *ASAIO J*. 2018;64(1):e1-e2. PubMed PMID: 28195883.
39. Stoller D, Araj F, Amin A, Fitzsimmons C, Morlend R, Thibodeau JT, et al. Implantation of a left ventricular assist device to provide long-term support for end-stage Duchenne muscular dystrophy-associated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):379-83. PubMed PMID: 28772036.
40. Petruik C, Mack C, Conway J, Buchholz H, van Manen M. Talking with caregivers of children living in the community with ventricular assist devices. *Pediatr Transplant*. 2017;21(7). PubMed PMID: 28856823.
41. Char DS, Lee SSJ, Ikoku AA, Rosenthal D, Magnus D. Can Destination Therapy be implemented in children with heart failure? A study of

provider perceptions. *Pediatric Transplantation*. 2016;20(6):819-24. PubMed PMID: 611845052.

42. Hollander SA, Axelrod DM, Bernstein D, Cohen HJ, Sourkes B, Reddy S, et al. Compassionate deactivation of ventricular assist devices in paediatric patients. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(5):564-7. PubMed PMID: 27197773.
43. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(2):141-56. PubMed PMID: 23352390.
44. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(2):157-87. PubMed PMID: 23352391.
45. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2008;155(6):998-1005. PubMed PMID: 18513510.
46. Hollander SA. Left ventricular assist device support as destination therapy in paediatric patients with end-stage heart failure. *Prog Pediatr Cardiol*. 2017;47:44-8.
47. Ryan TD, Jefferies JL, Sawnani H, Wong BL, Gardner A, Del Corral M, et al. Implantation of the HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices in patients with duchenne muscular dystrophy: lessons learned from the first applications. *ASAIO J*. 2014;60(2):246-8. PubMed PMID: 24577373.
48. Wu RS, Gupta S, Brown RN, Yancy CW, Wald JW, Kaiser P, et al. Clinical outcomes after cardiac transplantation in muscular dystrophy patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(4):432-8. PubMed PMID: 19864165.
49. Miller JR, Boston US, Epstein DJ, Henn MC, Lawrance CP, Kallenbach J, et al. Pediatric Quality of Life while Supported with a Ventricular Assist Device. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(4):E189-96. PubMed PMID: 25864509.

50. Rossano JW, Cantor RS, Dai D, Shamszad P, Huang YS, Hall M, et al. Resource Utilization in Pediatric Patients Supported With Ventricular Assist Devices in the United States: A Multicenter Study From the Pediatric Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support and the Pediatric Health Information System. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11). PubMed PMID: 29858364.
51. Margetta DA, Kang J, Wearden PD, Smith KJ, Feingold B. Cost-Effectiveness of Ventricular Assist Device Destination Therapy for Advanced Heart Failure in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(6):1242-8. PubMed PMID: 29774392.





# Anexos

## Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en marzo 2019 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

### Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

#### Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases

	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	MeSH DESCRIPTOR Heart Defects, Congenital EXPLODE ALL TREES	234
2	((Heart and (Abnormalit* or Malformation* or disease* or defect*))) AND (congenital)	178
3	#1 OR #2	324
4	(excor OR heartmate OR "continuous flow" OR "continuous flow") OR (LVAD OR LVAS OR VAS OR HVAD OR VAD OR heartware OR novacor OR ventrassist OR jarvik)	445
5	#3 AND #4	0
6	(Cardiomyopathy OR cardiomyopathies OR Myocardiopathies OR Myocardiopathy OR Arrhythmia OR Arrhythmias OR Arrhythmias OR Dysrhythmia OR Dysrhythmia) OR ("Myocardial Diseases" OR "myocardial disease" OR "heart failure") AND (child OR children OR infant OR newborn OR adolescent* OR young*)	233
7	#4 AND #6	4
8	#5 OR #7	4

#### Cochrane Library (Wiley)

	Términos de búsqueda	Nº de ítems
#1	MeSH descriptor: [Heart-Assist Devices] explode all trees	153
#2	MeSH descriptor: [Assisted Circulation] explode all trees	350
#3	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees and with qualifier(s): [therapy - TH]	265
#4	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU]	130

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>N° de ítems</b>
#5	("continuous flow" OR "continuous flow" OR (assist* AND circulat*) OR ((left AND ventricul* AND assist*) AND (device* OR system* OR pump*)) OR excor OR heartmate OR heartware OR novacor OR ventrassist OR jarvik OR LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18671
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	19223
#7	((newborn* OR infant* OR child* OR adolescent* OR paediatric* OR young*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	277870
#8	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	14905
#9	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1125
#10	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	98684
#11	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15137
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	277870
#13	#6 AND #12 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	103
#14	(carditis or myocardit* or Cardiomyopathy or cardiomyopathies or "Myocardial Diseases" or "myocardial disease" or Mycardiopathies or Mycardiopathy or "heart failure" or Arrhythmia or Arrythmia or Arrhythmias or Arrythmias or Dysrhythmia or Dysrhythmias):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31295
#15	((end stage* or endstage* or advance* or acute*) NEAR/4 heart NEAR/4 failur*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2599
#16	(ventricul* NEAR/3 dysfunct*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3526
#17	(cardiogenic* NEAR/3 shock*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	918
#18	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	8112
#19	MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees	1804
#20	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction] explode all trees	2167
#21	MeSH descriptor: [Shock, Cardiogenic] explode all trees	215
#22	MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees	91
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	33877
#24	#13 AND #23	5
#25	MeSH descriptor: [Heart Defects, Congenital] explode all trees	1997
#26	((Heart and (Abnormalit* or Malformation* or disease* or defect*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42305
#27	#25 OR #26	43216
#28	#6 AND #23 AND #27	360
#29	#24 OR #28 in Cochrane Reviews	10

## Bases de datos generales

### Medline (Ovid)

	Términos de búsqueda	Nº de ítems
1	exp heart failure/	112104
2	((end stage* or endstage* or advance* or acute*) adj4 heart adj4 failur*). ab,ti.	16900
3	cardiomyopathy/	26338
4	"cardiomyopath*".ab,ti.	64476
5	exp Ventricular Dysfunction/	34817
6	(ventricul* adj3 dysfunct*).ti,ab.	23271
7	Shock, Cardiogenic/	7789
8	(cardiogenic* adj3 shock*).ti,ab.	10104
9	Myocarditis/	13916
10	(carditis or myocardit* or Cardiomyopathy or cardiomyopathies or "Myocardial Diseases" or "myocardial disease" or Myocardiopathies or Myocardiopathy or "heart failure" or Arrhythmia or Arrythmia or Arrhythmias or Arrythmias or Dysrhythmia or Dysrhythmias).ti,ab.	280395
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	362452
12	Ventricular Dysfunction, Left/su, th [Surgery, Therapy] (Incluyendo términos relacionados)	10035
13	(heartmate or novacor or ventrassist or jarvik or coraide or heartware or excor).ti,ab.	2273
14	((left ventricul* assist* adj3 (device* or system* or pump*)) or (LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD)).ti,ab.	55590
15	12 or 13 or 14	65901
16	11 and 15	14027
17	Heart Defects, Congenital/	50694
18	(Heart and (Abnormalit* or Malformation* or disease* or defect*)).ab,ti.	287372
19	17 or 18	314528
20	15 and 19	3690
21	(child or children or infant or neonate* or newborn or adolscnt* or young*). tw.	1868147
22	16 and 21	1010
23	20 or 22	4364
24	limit 23 to (meta analysis or practice guideline or "systematic review" or systematic reviews as topic or technical report)	47
25	meta-analysis/	98487

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Nº de ítems</b>
26	meta-analysis as topic/	16810
27	(meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.	144750
28	((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)),ti,ab.	188137
29	(reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.	39460
30	(search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.	47208
31	(search* adj4 literature).ab.	55936
32	(medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.	192248
33	cochrane.jw.	14165
34	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	401625
35	23 and 34	117
36	24 or 35	122

### **EMBASE (Ovid)**

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>Nº de ítems</b>
1	exp heart failure/	445490
2	((end stage* or endstage* or advance* or acute*) adj4 heart adj4 failur*).ab,ti.	30820
3	cardiomyopathy/	51521
4	"cardiomyopath*".ab,ti.	99873
5	exp Ventricular Dysfunction/	16808
6	(ventricul* adj3 dysfunct*).ti,ab.	37281
7	Shock, Cardiogenic/	10581
8	(cardiogenic* adj3 shock*).ti,ab.	17287
9	Myocarditis/	21067
10	(carditis or myocardit* or Cardiomyopathy or cardiomyopathies or "Myocardial Diseases" or "myocardial disease" or Myocardopathies or Myocardopathy or "heart failure" or Arrhythmia or Arrythmia or Arrhythmias or Arrythmias or Dysrhythmia or Dysrhythmias).ti,ab.	424614
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	670897

	<b>Términos de búsqueda</b>	<b>N° de ítems</b>
12	Ventricular Dysfunction, Left/su, th [Surgery, Therapy] (Incluyendo términos relacionados)	10388
13	(heartmate or novacor or ventrassist or jarvik or coraide or heartware or excor).ti,ab.	4747
14	((left ventricul* assist* adj3 (device* or system* or pump*)) or (LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD)).ti,ab.	93506
15	12 or 13 or 14	104262
16	11 and 15	23459
17	Heart Defects, Congenital/	15555
18	(Heart and (Abnormalit* or Malformation* or disease* or defect*)).ab,ti.	419886
19	17 or 18	428662
20	15 and 19	6025
21	(child or children or infant or neonate* or newborn or adolscnt* or young*).tw.	2302669
22	16 and 21	1871
23	20 or 22	7234
24	meta-analysis/	157568
25	meta-analysis as topic/	26097
26	(meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab.	188054
27	((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.	228293
28	(reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.	47674
29	(search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.	55830
30	(search* adj4 literature).ab.	70713
31	(medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.	234756
32	cochrane.jw.	20130
33	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	526676
34	23 and 33	195
35	limit 23 to (meta analysis or "systematic review")	126
36	34 or 35	203

## ISI Web of Knowledge (WoK)

	Términos de búsqueda	Nº de ítems
#1	TOPIC: ("heart failure") OR TITLE: ("heart failure") OR TOPIC: ((end stage* or endstage* or advance* or acute*) NEAR4 heart NEAR4 failur*) OR TITLE: ((end stage* or endstage* or advance* or acute*) NEAR4 heart NEAR4 failur*) OR TOPIC: (cardiomyopath*) OR TITLE: (cardiomyopath*) OR TOPIC: (ventricul* NEAR3 dysfunct*) OR TITLE: (ventricul* NEAR3 dysfunct*) OR TOPIC: (cardiogenic* NEAR3 shock*) OR TITLE: (cardiogenic* NEAR3 shock*) OR TOPIC: (carditis or myocardit* or Cardiomyopathy or cardiomyopathies or "Myocardial Diseases" or "myocardial disease" or Myocardiopathies or Myocardiopathy or "heart failure" or Arrhythmia or Arrythmia or Arrhythmias or Arrythmias or Dysrhythmia or Dysrhythmias) OR TITLE: (carditis or myocardit* or Cardiomyopathy or cardiomyopathies or "Myocardial Diseases" or "myocardial disease" or Myocardiopathies or Myocardiopathy or "heart failure" or Arrhythmia or Arrythmia or Arrhythmias or Arrythmias or Dysrhythmia or Dysrhythmias)	386 236
#2	TOPIC: (heartmate or novacor or ventrassist or jarvik or coraide or heartware or excor) OR TITLE: (heartmate or novacor or ventrassist or jarvik or coraide or heartware or excor) OR TOPIC: (((left ventricul* assist* NEAR3 (device* or system* or pump*)) or (LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD))) OR TITLE: (((left ventricul* assist* NEAR3 (device* or system* or pump*)) or (LVAD or LVAS or VAS or HVAD or VAD)))	63 281
#3	TOPIC: (child or children or infant or neonate* or newborn or adolscent* or young*) OR TITLE: (child or children or infant or neonate* or newborn or adolscent* or young*)	2 591 256
#4	#3 AND #2 AND #1	435
#5	TOPIC: (Heart and (Abnormalit* or Malformation* or disease* or defect*)) OR TITLE: (Heart and (Abnormalit* or Malformation* or disease* or defect*))	444 361
#6	#5 AND #2	1608
#7	#6 OR #4 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: ( EDITORIAL MATERIAL OR BOOK CHAPTER OR NOTE OR LETTER OR REVIEW )	1882
#8	TS = (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) OR TS = (consensus development) OR TS = ((observational OR cohort* OR cases OR multicenter) AND stud*)	3 390 443
#9	#7 AND #8	376

# Anexo B. Tablas de evidencia

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

Autor/año/país	Características del estudio	Características población	Características intervención	Resultados de seguridad	Resultados de efectividad
Purkey et al (2018)(38) EUA	<p>Tipo de estudio: caso clínico</p> <p>Objetivo: valorar la seguridad y efectividad del DAVI como terapia de destino a largo plazo</p> <p>N = 1</p> <p>Periodo de seguimiento: &gt;5 años</p>	<p>Edad (media <math>\pm</math>DE o mediana [rangol]): 16 años</p> <p>Sexo: masculino</p> <p>Tipo de cardiopatía: distrofia muscular de Becker asociada con miocardiopatía dilatada</p> <p>Comorbilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>malnutrición (niveles de prealbúmina 11mg/dl)</li> </ul> <p>Función hemodinámica previa DAVI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diámetro diastólico final del VI (evaluado mediante ecocardiograma): 6 cm</li> <li>FEVI ( %): 30 %</li> <li>Resistencia vascular pulmonar (RVP)(unidades Wood o mmHg/L/min): 17</li> <li>Presión diastólica final del VI (mmHg): 35</li> </ul> <p>Intervenciones previas DAVI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento farmacológico con milrinona, dopamina y ventilación de presión positiva</li> </ul>	<p>Dispositivo DAVI: Thoratec HeartMate II</p> <p>Indicación: terapia de destino (inicialmente el DAVI fue indicado como puente a trasplante, pero el paciente prefirió seguir con soporte ventricular)</p> <p>Estancia hospitalaria posDAVI: 38 días</p>	<p><b>Rehospitalización (n): 7</b></p> <p>71 días de hospitalización en total debidas a eventos adversos, fallos del dispositivos o cateterización cardiaca programada</p> <p><b>Eventos adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gastroenteritis aguda, fractura de rótula debido a una caída, niveles elevados de lactato deshidrogenasa</li> <li>asociados al dispositivo: infección de la bomba cardíaca, disfunción del sistema de control, daño del aislamiento del <i>drive/line</i>, paro de la bomba debido a un corto circuito en cable percutáneo y alarma de flujo reducido del dispositivo.</li> </ul>	<p>No se describen detalladamente</p> <p>El paciente recibió el dispositivo en marzo de 2011 como puente a trasplante, pero finalmente se mantiene en terapia de destino en el momento de publicación del estudio, febrero 2018</p>

Autor/ año/país	Características del estudio	Características población	Características intervención	Resultados de seguridad	Resultados de efectividad
Hollander et al (2017) (35) EUA	<p>Tipo de estudio: serie de casos retrospectiva</p> <p>Objetivo: investigar la incidencia, indicaciones, y resultados de hospitalización en pacientes con DAVI de flujo continuo</p> <p>N = 7</p> <p>Periodo de seguimiento (media <math>\pm</math>DE o mediana [rango]): 292 (71, 1,437) días</p>	<p>Edad (media <math>\pm</math>DE o mediana [rango]): 16 (15,17) años</p> <p>Sexo (masculino): 86 %</p> <p>Tipo de cardiopatía: cardiomiopatía</p> <p>Comorbilidades: no se describe</p> <p>Función hemodinámica previa DAVI: no se describe</p> <p>Intervenciones previas DAVI: no se describe</p>	<p>Dispositivo DAVI: HeartMate II en 5 pacientes y HeartWare en 2 pacientes</p> <p>Indicación: puente a la decisión (n = 2) y terapia de destino (n = 5)</p> <p>Estancia hospitalaria posDAVI (total): 577 días (192 en UCI)</p>	<p><b>Rehospitalización</b> (n o tasa): 31 o 2.7 por año</p> <p>Estancia hospitalaria (mediana, rango): 4 (2, 15) días</p> <p>Se registró una mediana de 2 (1, 10) hospitalizaciones por paciente</p> <p>Las causas de hospitalización se describen de forma agregada en las diferentes indicaciones.</p> <p>El 12 % (n = 6) de las admisiones fueron programadas (preparación de trasplante, cateterismo cardíaco, plasmáferesis, colocación del acceso vascular o infusión de inmunoglobulinas)</p> <p>Las hospitalizaciones no programadas con diagnóstico confirmado (88.5 %, n = 46) fueron debidas a infecciones (n = 13), trombotosis de la bomba (n = 6), avance fallo cardíaco (n = 4) o disfunción del dispositivo (n = 4)</p>	<p><b>Supervivencia</b></p> <p>seguimiento total (<math>\leq</math>3.9 años): 33 % (n = 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se produjo una pérdida por cambio de centro hospitalario</li> <li>Del grupo en puente a la decisión, 1 paciente permaneció en terapia de destino y otro falleció</li> <li>En el grupo de terapia de destino, dos pacientes fallecieron y uno permaneció en soporte</li> <li>No se retiró ninguno de los dispositivos</li> </ul>



Autor/ año/país	Características del estudio	Características población	Características intervención	Resultados de seguridad	Resultados de efectividad
Perri et al (2017)(36) Italia	<p>Tipo de estudio: serie de casos prospectiva</p> <p>Objetivo: reportar los resultados a medio plazo del manejo de pacientes con IC terminal debido a distrofinopatías mediante un DAVI como terapia de destino</p> <p>N = 7</p> <p>Periodo de seguimiento (mediana [rango]: 456 [66-1344] días)</p>	<p>Edad (mediana [rango]): 16.5 (14.2-23.4) años (1 paciente fue &gt;18 años)</p> <p>Sexo: no se describe</p> <p>Tipo de cardiopatía:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 pacientes con distrofia muscular de Duchenne</li> <li>1 paciente con distrofia muscular de cintura por déficit de <math>\beta</math>-sarcoglicano</li> </ul> <p>Comorbilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Todos los pacientes necesitan silla de ruedas excepto uno que es capaz de caminar durante un periodo corto de tiempo</li> </ul> <p>Función hemodinámica previa DAVI: no se describe</p> <p>Intervenciones previas DAVI: no se describe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Soporte inotrópico IV en 6 pacientes</li> <li>ECMO en 1 paciente</li> </ul>	<p>Dispositivo DAVI: Jarvik 2000 LVAD</p> <p>Indicación: puente a trasplante</p> <p>Estancia hospitalaria posDAVI (mediana [rango]): 77 (35-180) días</p>	<p><b>Eventos adversos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perioperatorios: lesión del bazo (1 paciente), hemorragia retrofaríngea severa/edema de lengua y cálculos biliares (1 paciente)</li> <li>A largo plazo (&gt;10 meses): ingesta reducida (1 pacientes a 10 meses posDAVI), osteolisis e infección (1 paciente a 1 año) e ictus (1 paciente a 1 año)</li> <li>2 pacientes no experimentaron ningún evento adverso a corto o largo plazo</li> </ul> <p>Mortalidad hospitalaria ( %): ningún caso</p>	<p><b>Supervivencia</b></p> <p>seguimiento total (<math>\leq</math>3.7 años): 57 % (n = 4)</p> <p><b>Causas de fallecimiento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hemorragia cerebral, 1 paciente a los 15 meses posDAVI</li> <li>sangrado traqueal, 1 pacientes a los 29 meses</li> <li>infección hepática/sepsis, 1 pacientes a los 45 meses</li> </ul>

Autor/ año/país	Características del estudio	Características población	Características intervención	Resultados de seguridad	Resultados de efectividad
Stoller et al (2017)(39) EUA	<p>Tipo de estudio: caso clínico</p> <p>Objetivo: valorar la efectividad de los DAVI de flujo continuo en el soporte de una cardiomiopatía asociada a distrofia muscular</p> <p>N = 1</p> <p>Periodo de seguimiento: no se describe</p>	<p>Edad: 18 años</p> <p>Sexo: masculino</p> <p>Tipo de cardiopatía: miocardiopatía asociada a distrofia muscular de Duchenne</p> <p>Comorbilidades: AIT previo, enfermedad pulmonar restrictiva moderada y escoliosis leve</p> <p>Función hemodinámica previa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVD: 26 % y FEVI: 21 %</li> <li>• Presión atrial derecha media: 15 mmHg</li> <li>• Presión ventricular derecha: 52/11 mmHg</li> <li>• Presión arteria pulmonar: 54/35 mmHg</li> <li>• Presión capilar pulmonar: 31 mmHg</li> </ul> <p>Intervenciones previas: no se describen</p>	<p>Dispositivo DAVI: no se describe (DAVI centrífugo de flujo continuo)</p> <p>Indicación: terapia de destino</p> <p>Estancia hospitalaria posDAVI: 14 días</p>	<p><b>Eventos adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peroperatorios: fallo cardíaco derecho</li> </ul> <p>Rehospitalización (n): 4 (3 casos debido a un ratío internacional normalizado (INR) supratrapéutico y otro caso debido a mareo secundario a hipovolemia)</p>	<p>No se describen detalladamente</p> <p>El paciente recibió el DAVI en diciembre 2013. A los 38 meses el paciente continúa clínicamente estable y realizando su vida diaria</p>
Davies et al (2015)(37) EUA	<p>Tipo de estudio: caso clínico</p> <p>Objetivo: valorar el uso de los DAVI de flujo continuo intrapericárdico</p> <p>N = 1</p> <p>Periodo de seguimiento: no se describe</p>	<p>Edad: 14 años</p> <p>Sexo: masculino</p> <p>Tipo de cardiopatía: cardiomiopatía asociada a distrofia muscular de Becker</p> <p>Comorbilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dependencia de silla de ruedas</li> </ul> <p>Función hemodinámica previa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice cardíaco: 2 L/min/m<sup>2</sup></li> <li>• Fracción de acortamiento (FA): 12 %</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regurgitación mitral moderada</li> </ul> <p>Intervenciones previas: no se describen</p>	<p>Dispositivo DAVI: HeartWare HVAD</p> <p>Indicación: no se describe (los autores refieren que el paciente recibe el DAVI por considerarlo mejor opción que trasplante cardíaco en distrofia muscular)</p>	<p><b>Eventos adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado y taponamiento cardíaco (día 10 posDAVI)</li> <li>• Sangrado pulmón derecho (día 20 posDAVI)</li> <li>• Fallo en ventilación mecánica que necesita de traqueotomía (día 20 posDAVI)</li> <li>• No se produjeron infecciones del cable percutánea o eventos tromboticos</li> </ul>	<p>No se describen detalladamente.</p> <p>El paciente permanece en asistencia ventricular en el momento de publicación del estudio.</p>

Abreviaturas: EUA, Estados Unidos de América; DE, desviación estándar; CC, cardiopatía congénita; DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VI, ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardíaca; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation (oxigenación de membrana extracorpórea); AIT, ataque isquémico transitorio.

## Estudios primarios sobre perspectivas de usuarios de los DAVI como terapia de destino

Autor/año/país	Características del estudio	Metodología	Resultados
<p>Petruik et al (2017) Canadá</p>	<p>Tipo de estudio: cualitativo Objetivo: explorar las perspectivas de cuidadores de pacientes con DAVI (familiares y profesionales sanitarios) N = 9 cuidadores/familiares (5 madres, 3 padres y 1 tía) y 13 profesionales sanitarios (médicos, personal de enfermería, personal de escuelas o profesores, profesionales sanitarios especialistas en cuidados pediátricos, dietistas o fisioterapeutas) La edad de los pacientes (n = 69) con DAVI se situó entre los 7-18 años. Algunos casos recibieron HeartWare y otros HeartMate II como puente a trasplante, a la recuperación o como terapia de destino</p>	<p>Recogida de información: entrevistas personales estructuradas con preguntas abiertas realizadas por teléfono. Las entrevistas fueron grabadas y transcritas verbatim y los datos identificativos fueron eliminados Las entrevistas duraron entre 30-60 minutos Análisis e interpretación de datos: análisis de contenido de datos cualitativos mediante el programa NVivo (QRS International). Las transcripciones fueron leídas y codificadas por dos autores de manera independiente. Se alcanzó la saturación de temas. Tras la discusión de la codificación se obtuvo el manuscrito final. Se añadieron citas anonimizadas para soportar la validez de los temas y ayudar a su contextualización</p>	<p>De las entrevistas realizadas se identificaron 7 temas principales: <b>Permanecer físicamente conectado a un dispositivo</b> Tanto familiares como profesionales comentan que llevar un dispositivo implantado es un importante reto para los niños. El uso de los DAVI supone una serie de rutinas, algunas de ellas poco cómodas. Sin embargo, con el paso del tiempo el dispositivo acaba siendo algo habitual en la vida del niño. En cuanto a los síntomas y sensaciones con DAVI, los familiares relatan la existencia de ruidos y vibraciones del dispositivo y dolor asociado al cable percutáneo. También se reportan con menos frecuencia síntomas como náuseas o malestar, pero el dispositivo se asoció a un incremento de energía y fuerza. Los accesorios para transportar el DAVI no están adaptados a niños, así que llevan mochilas adaptada o hechas en casa. Pero el dispositivo siempre está expuesto a golpes. <b>Cambios experimentados</b> Familiares y profesionales describen tener un DAVI como un importante cambio en la vida diaria. En el caso de niños con un gasto cardíaco deteriorado a largo plazo, el DAVI mejora la vitalidad y el vigor del paciente. Sin embargo, en niños que sufren un evento agudo es más complicado que acepten la necesidad del DAVI. Los primeros días tras el implante son difíciles ya que se necesita tiempo para acostumbrarse a las rutinas. La mayor preocupación para profesionales y familiares es la posibilidad de que surjan situaciones de emergencia como infecciones del cable percutáneo, daños cerebrales derivados de coágulos o sangrados, fallos del dispositivo o incluso la muerte. Para familiares y niños una de las principales causas de estrés es la posibilidad de reingreso. <b>Tener una vida medicalizada</b> Los familiares valoran la existencia de un contacto directo con los profesionales médicos no solo a través de las revisiones establecidas sino también mediante frecuentes llamadas telefónicas u otro tipo de soporte. Los familiares que viven lejos del centro sanitario con programa de asistencia ventricular experimentan la falta de experiencia médica. De modo que, tanto familiares como profesionales reconocen como algo importante la derivación del paciente a centro con programas de asistencia ventricular.</p>

Autor/ año/país	Características del estudio	Metodología	Resultados
			<p><b>Negociación de restricciones</b></p> <p>Profesionales y pacientes consideran la protección del DAVI como algo muy importante. Se menciona frecuentemente como parte vulnerable del dispositivo el cable percutáneo que puede dañarse, producir complicaciones, provocar daño físico y una fuente de infección que necesita constante vigilancia. Tanto profesionales como pacientes comentan que vivir con el DAVI supone limitaciones, como bañarse o nadar. También se percibe como una restricción el seguimiento del tratamiento anticoagulante. Tanto profesionales como familiares reconocen que dejar el hospital e irse a casa entraña riesgos. Se recomienda educar al niño para que sea consciente de que el DAVI puede dañarse cuando juega. Algunos familiares se sienten inseguros mientras el niño juega con otros; mientras que otros familiares asumen los riesgos y prefieren darle más libertad. También restricciones dietéticas y de actividad física se negocian.</p> <p><b>Coste del tratamiento</b></p> <p>Profesionales y familiares comentan los costes que genera vivir con un DAVI. Los niños ven interrumpida su vida por la enfermedad. Los padres, hermanos u otros proporcionan tiempo, energía y recursos para el cuidado de los niños con DAVI e incentivar la realización de actividad con otros niños. Algunos familiares expresan que los niños son conscientes del estrés que generan estos costes en la familia. Otros costes no cubiertos por el sistema sanitario como pérdidas de días de trabajo o gastos derivados de cambios en vestimenta son discutidos por profesionales y familia.</p> <p><b>Relación con familia, otros pacientes con DAVI y comunidad</b></p> <p>En algunos casos se refiere que el contacto directo con familiares u otros puede afectar al funcionamiento o la dinámica familiar. Aunque esta experiencia no es negativa puede interferir en el desarrollo del niño. Tanto profesionales como familiares reconocen el valor de los niños con DAVI tomen contacto con otro niño con estos dispositivos. La restricción de actividad y la constante supervisión de padre o adultos competentes, puede provocar en el niño la sensación de ser diferente y aislarlo de otros niños. Cuestiones relacionadas con la imagen corporal, identidad, independencia y confianza afecta a la integración social y la intimidad del niño sobre todo en la adolescencia. Los cuidadores discuten estrategias para ayudar a los niños con DAVI a sobrellevar esta situación.</p> <p><b>Presente y futuro</b></p> <p>Muchas familias y profesionales son conocedores que el estrés y preocupación que sufren los padres afecta a los niños. Ambos viven con la esperanza de un trasplante cardíaco. Las familias hablan de la importancia de hacer todo lo posible por sus hijos y llevar una vida lo más normal posible. El modo en el niño se enfrenta a la posibilidad de complicaciones o la muerte depende de su temperamento y las circunstancias de su vida.</p>

Autor/ año/ país	Características del estudio	Metodología	Resultados
Char et al (2016)(41) EUA	<p>Tipo de estudio: cualitativo</p> <p>Objetivo: recoger la perspectiva de personal sanitario perteneciente a un equipo de insuficiencia cardíaca pediátrica</p> <p>N = 9 (5 cardiólogos, 2 cirujanos y 2 miembros de personal de enfermería)</p> <p>La edad de los pacientes pediátricos se situó entre los 4 y los 23 años. La terapia de destino se ofreció como opción al trasplante cardíaco (verdadera terapia de destino) o como puente de larga duración hasta la resolución de problemas que contraindican el trasplante (solo se considera terapia de destino si finalmente el trasplante no se produce)</p>	<p>Recogida de la información: entrevistas semiestructuradas realizadas personalmente o por vía telefónica de preguntas abiertas y exploratorias</p> <p>Las entrevistas fueron grabadas y transcritas</p> <p>Análisis e interpretación de datos: un primer investigador realizó la transcripción, codificación y extracción de los temas empleando la teoría fundamentada. Todas las transcripciones fueron codificadas mediante la aplicación web Dedoose versión 4.5. Un segundo investigador analizó las transcripciones, determinó la validez de los códigos lo que permitió la estimación de la fiabilidad interobservador. Finalmente todos los autores realizaron una identificación y extracción de temas a partir de las transcripciones codificadas.</p>	<p>Se identificaron <b>4 temas principales</b> respecto del proceso de toma de decisiones en la terapia de destino:</p> <p><b>1 perspectiva de los candidatos de terapia de destino</b> Se menciona que el mejor candidato es aquel que prefiere el DAVI frente al trasplante. Según los clínicos el dispositivo de soporte requiere menos cuidados. El candidato potencial a terapia de destino es aquel que presenta alguna contraindicación física o médica a trasplante como comorbilidades extracardíacas (por ejemplo, obesidad) o distrofia muscular. Sin embargo, algunos profesionales sanitarios señalan que teniendo en cuenta que la duración media de un DAVI es de 7 años, en ese periodo pueden cambiar las condiciones del paciente con distrofia muscular debido a mejoras en el tratamiento y cambiar a puente a trasplante. Además, se señalan otras contraindicaciones a trasplante como la miocardiopatía infiltrativa, enfermedades psicológicas de difícil manejo o cardiotoxicidad debido al uso de fármacos.</p> <p>Algunos profesionales comentan la importante carga para familiares o cuidadores que supone tanto la implantación del DAVI como el trasplante cardíaco. Además, se muestran expectantes en cuanto a que la implantación del DAVI suponga para el paciente un impacto en sus actividades diarias, proporcionándoles una mayor movilidad.</p> <p><b>2 procedimiento de evaluación de la terapia de destino</b> Parte de los entrevistados, expresaron que el proceso de evaluación para DAVI o trasplante es similar. Sin embargo, otros comentaron que dado los avances tecnológicos están cambiando ambos procesos. Dos de los profesionales sanitarios, añaden que el proceso de evaluación preDAVI debe ser más riguroso, tanto en la valoración psicológica del paciente como el apoyo y ambiente familiar. Finalmente, otro entrevistado señaló la gran cantidad de información que debe proporcionarse al paciente y su familia durante el proceso de evaluación, así como los efectos en el aspecto físico derivados de la implantación del DAVI.</p> <p><b>3 contraindicaciones para indicar terapia de destino a un paciente determinado</b> Los problemas psicosociales parecen ser una importante limitación, tanto para DAVI como para trasplante; pero los profesionales manifiestan dudas acerca de cuál de ellos contraindica trasplante, pero no DAVI. Algunos señalan preocupación respecto a la capacidad de pacientes y/o familiares llevar a cabo el manejo de un dispositivo de soporte ventricular. Otros no consideran adecuado colocar un DAVI en un niño que no comprende porque lleva el dispositivo y proponen mejorar el proceso educativo en pacientes con retraso en el desarrollo. Por tanto, un retraso en el desarrollo y una pobre estructura de soporte constituye la contraindicación más importante, al igual que para trasplante.</p> <p><b>4 dudas como clínico acerca de proporcionar terapia de destino a sus pacientes</b> Una de las preocupaciones de los profesionales es que a ciertas edades los niños comprenden el concepto de muerte o el carácter permanente de la terapia de destino. Además, describen el reto emocional que supone el momento de desconexión del dispositivo en el cual debe valorarse el balance riesgo/beneficio que supone para el paciente seguir con el soporte. Algunos entrevistados comentan los aspectos positivos de los DAVI dado sus mejoras tecnológicas, mientras otros señalan que no se sienten capaces de distinguir entre terapia de destino o puente a trasplante de largo plazo. De hecho, se comentan que el DAVI como puente a trasplante a largo plazo sería una buena opción terapéutica en lactantes y niños pequeños; grupo de población con pocos órganos disponibles y donde el trasplante presenta una supervivencia reducida a largo plazo.</p>

Abreviaturas: EUA, Estados Unidos de América; DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

### Estudios primarios sobre aspectos sociales, éticos y legales de los DAVI como terapia de destino

Autor/ año/país	Características del estudio	Metodología	Resultados
Hollander et al (2016) (42) EUA	<p>Tipo de estudio: revisión narrativa</p> <p>Objetivo: recoger la información sobre los aspectos éticos y legales relacionados con la desactivación de los DAVI en población pediátrica. También se recoge algunos datos de la perspectiva de los clínicos.</p>	<p>Revisión narrativa de la literatura</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cuanto a la perspectiva de los clínicos, existe una importante variabilidad en la utilización de la desactivación de DAVI. El 17 % de los clínicos rechazaron la desactivación al menos una vez. Mientras que otros profesionales consideran la desactivación una forma de eutanasia, que solo es apropiado para pacientes en una situación clínica cercana a la muerte o que no es apropiado en pacientes que están en tratamiento paliativo al final de la vida.</li> <li>• Algunos documentos sobre aspectos éticos de la desactivación del DAVI recogen que se trata de un proceso ético y legal, no se considera eutanasia, ya que no se genera la aparición de una nueva enfermedad y el paciente fallece como consecuencia de la progresión natural de la enfermedad subyacente. También estos documentos señalan que no existen diferencias éticas de elegir la desactivación del DAVI o no iniciar el tratamiento. Por otra parte, la retirada del soporte ventricular no es considerado un requisito para el inicio de tratamiento paliativo al final de la vida.</li> <li>• Aunque existen diferentes documentos que proponen la realización de planes de actuación y listados de comprobación para guiar el procedimiento de desactivación del DAVI. La International Society for Heart and Lung Transplantation recomienda la consulta de paliativos es totalmente necesaria previa a la implantación de DAVI sobre todo para pacientes en terapia de destino. Sin embargo, no existen guías con recomendaciones sobre la desactivación de DAVI en población pediátrica.</li> <li>• El proceso de retirada de soporte vital en población pediátrica está influenciado por dos aspectos. En el proceso de toma de decisiones están involucrados los familiares de los pacientes, generalmente los padres y en ocasiones pueden existir problemas de comunicación con el paciente asociados al estado cognitivo y de desarrollo de la edad.</li> </ul> <p>Los autores de la revisión concluyen que son necesarias guías o consensos elaboradas por sociedades científicas en los que se recojan los aspectos sociales, éticos y legales del proceso de desactivación de DAVI en población pediátrica desde la perspectiva de los diferentes agentes implicado, pacientes, cuidadores y profesionales, así como, planes de actuación y listados de comprobación para guiar el proceso, desde el consejo previo a la implantación al momento de desactivación del dispositivo.</p>

Abreviaturas: EUA, Estados Unidos de América; DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierdo.

## Anexo C. Artículos excluidos

Referencia bibliográfica	Causa de exclusión
Warraich HJ, Allen LA, Blue LJ, Chaussee EL, Thompson JS, Mcllvannan CK, et al. Comorbidities and the decision to undergo or forego destination therapy left ventricular assist device implantation: An analysis from the Trial of a Shared Decision Support Intervention for Patients and their Caregivers Offered Destination Therapy for End-Stage Heart Failure (DECIDE-LVAD) study. <i>American Heart Journal</i> . 2019;213:91-6.	Incluye pacientes mayores de 18 años.
Fernández-Doblas J, Pérez-Andreu J, Balcells J, Albert DC, Gran F, Abella RF. Asistencia ventricular de larga duración tipo Berlin Heart EXCOR: experiencia en pacientes pediátricos. <i>Cirugía Cardiovascular</i> . 2019;26:11-6.	La indicación del DAV fue puente a trasplante.
Redondo A, Davies B, Jones R, O'Callaghan M, Kostolny M. Durable mechanical circulatory support in paediatric heart failure: The experience at Great Ormond Street Hospital. <i>Cirugía Cardiovascular</i> . 2019;26:30-4.	La indicación del DAV fue puente a trasplante.
Aroca A, Rey J, Sanchez R, Polo L, Gonzalez A, Arreo V, et al. Mechanical circulatory support with Berlin-Heart Excor in unusual anatomic conditions. <i>Cirugía Cardiovascular</i> . 2019;26(Supplement 1):42-6.	La indicación del DAV fue puente a trasplante.
Rossano JW, Cantor RS, Dai DW, Shamszad P, Huang YS, Hall M, et al. Resource Utilization in Pediatric Patients Supported With Ventricular Assist Devices in the United States: A Multicenter Study From the Pediatric Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support and the Pediatric Health Information System. <i>Journal of the American Heart Association</i> . 2018;7(11).	Se trata de un estudio de evaluación económica del DAV pediátrico como puente a trasplante
Magnetta DA, Kang JH, Wearden PD, Smith KJ, Feingold B. Cost-Effectiveness of Ventricular Assist Device Destination Therapy for Advanced Heart Failure in Duchenne Muscular Dystrophy. <i>Pediatric Cardiology</i> . 2018;39(6):1242-8.	Incluyen pacientes adultos con distrofia muscular de Duchenne.
Pawlak S, Przybylski R, Skalski J, Sliwka J, Kansy A, Grzybowski A, et al. First Polish analysis of the treatment of advanced heart failure in children with the use of BerlinHeart EXCOR (R) mechanical circulatory support. <i>Kardiologia Polska</i> . 2018;76(1):83-90.	La indicación del DAV fue puente a trasplante y la recuperación.
Pac M, Kocabeyoglu SS, Kervan U, Sert DE, Koca S, Ece I, et al. Third Generation Ventricular Assist Device: Mid-Term Outcomes of the HeartWare HVAD in Pediatric Patients. <i>Artificial Organs</i> . 2018;42(2):141-7.	La indicación del DAV fue como puente a trasplante.
van Manen MA. The Ventricular Assist Device in the Life of the Child: A Phenomenological Pediatric Study. <i>Qual Health Res</i> . 2017;27(6):792-804.	Pacientes incluidos en el estudio de Petruik et al 2017
Fleck TP, Dangel G, Bachle F, Benk C, Grohmann J, Kroll J, et al. Long-Term Follow-Up on Health-Related Quality of Life After Mechanical Circulatory Support in Children. <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> . 2017;18(2):176-82. PubMed PMID: 27849657.	La indicación del DAV fue puente a trasplante y la recuperación.
Chen S, Lin A, Liu E, Gowan M, May LJ, Doan LN, Almond CS, Maeda K, Reinhardt O, Hollander SA, Rosenthal DN. Outpatient Outcomes of Pediatric Patients with Left Ventricular Assist Devices. <i>ASAIO J</i> . 2016;62(2):163-8.	Pacientes incluidos en otro estudio (Hollander et al).

<b>Referencia bibliográfica</b>	<b>Causa de exclusión</b>
Gossai N, Brown NM, Ameduri R, Zantek ND, Louis JS, Steiner ME. Pediatric Acquired von Willebrand Disease With Berlin Heart Excor Ventricular Assist Device Support. <i>World J Pediatr Congenit Heart Surg.</i> 2016;7(5):614-8.	Estudio retrospectivo cuyo objetivo es identificar los pacientes con DAV y enfermedad de von Willebrand.
May LJ, Montez-Rath ME, Yeh J, Axelrod DM, Chen S, Maeda K, et al. Impact of ventricular assist device placement on longitudinal renal function in children with end-stage heart failure. <i>Journal of Heart and Lung Transplantation.</i> 2016;35(4):449-56.	Incluye 4 pacientes pediátricos en terapia de destino, pero los resultados fueron agregados con otras indicaciones (puente a trasplante, a la decisión y a la recuperación).
Stein ML, Dao DT, Doan LN, Reinhartz O, Maeda K, Hollander SA, et al. Ventricular assist devices in a contemporary paediatric cohort: morbidity, functional recovery, and survival. <i>Journal of Heart and Lung Transplantation.</i> 2016;35(1):92-8.	Presentan resultados agregados de diferentes indicaciones (puente de trasplante, a la decisión y terapia de destino).
Rosenthal DN, Almond CS, Jaquiss RD, Peyton CE, Auerbach SR, Morales DR, et al. Adverse events in children implanted with ventricular assist devices in the United States: Data from the Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (PediMACS). <i>Journal of Heart and Lung Transplantation.</i> 2016;35(5):569-77.	Presentan resultados agregados de diferentes indicaciones (terapia de destino, puente a trasplante, a la recuperación y a candidato).
Iodice F, Testa G, Averardi M, Brancaccio G, Amodeo A, Cogo P. Implantation of a left ventricular assist device as a destination therapy in Duchenne muscular dystrophy patients with end stage cardiac failure: management and lessons learned. <i>Neuromuscular Disorders.</i> 2015;25(1):19-23. PubMed PMID: 25444433.	Pacientes incluidos en el estudio de Perri et al 2017.
Ryan TD, Jefferies JL, Sawnani H, Wong BL, Gardner A, Del Corral M, Lorts A, Morales DL. Implantation of the HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices in patients with duchenne muscular dystrophy: lessons learned from the first applications. <i>ASAIO J.</i> 2014; 60(2):246-8.	Se incluyen pacientes adultos con distrofia muscular.
Mayer RR, Hwang SW, Reddy GD, Morales DL, Whitehead WE, Curry DJ, et al. Neurosurgical complications of left ventricular assist devices in children. <i>Journal of Neurosurgery Pediatrics.</i> 2012; 10 (5): 370-5.	La indicación del DAV fue puente a trasplante.
Fraser CD Jr, Carberry KE, Owens WR, Arrington KA, Morales DL, Heinle JS, McKenzie ED. Preliminary experience with the MicroMed DeBakey paediatric ventricular assist device. <i>Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.</i> 2006:109-14	La indicación del DAV fue puente a trasplante o a la recuperación.



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

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

Item	Hollander et al (2017)	Perri et al (2017)
1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	Si	Si
2. ¿Se describen las características de los participantes?	Parcialmente	Si
3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	No	No
4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	Parcialmente	Si
5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	Si	Si
6. ¿El estudio fue realizado prospectivamente?	No	No
7. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	Si	Si
8. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	Si	Si
9. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	Si	No
10. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	Si	No
11. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	Si	Si
12. ¿Los evaluadores eran ciegos a la intervención que recibieron los pacientes?	No	No
13. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	No	No
14. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	Parcialmente	Parcialmente
15. ¿La duración del seguimiento fue suficiente para que los resultados y eventos adversos se produzcan?	Si	Si
16. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	Si	Si
17. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	No	No
18. ¿Se describen los efectos adversos?	Si	Si
19. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	Parcialmente	Si
20. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	Parcialmente	Parcialmente
<b>PUNTUACIÓN TOTAL*</b>	<b>10/20</b>	<b>11/20</b>
<b>RIESGO DE SESGO</b>	<b>Muy alto</b>	<b>Muy alto</b>

## Estudios cualitativos: herramienta CASP

Pregunta	Petruik et al (2017)	Char et al (2016)
<b>Preguntas de cribado</b>		
1. ¿Se definieron claramente los objetivos del estudio?	Si	Si
2. ¿La metodología cualitativa es apropiada?	Si	Si
<b>Preguntas detalladas</b>		
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Si	Si
4. ¿El reclutamiento de pacientes es apropiado para los objetivos de la investigación?	Si	Si
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados están dirigidas al tema de investigación?	Si	Si
6. ¿Se ha tenido en cuenta la relación entre el investigador y los participantes?	Si	No
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	Si	Si
8. ¿El análisis de los datos fue suficientemente riguroso?	Si	Si
9. ¿La exposición de los resultados es clara?	Si	Si
10. ¿Cuán valiosa es la investigación?	Si	Si

# Anexo E. Perfil de la evidencia GRADE

Evaluación de la calidad						Calidad	Importancia
N.º y diseño de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
<b>Eventos asociados al dispositivo</b>							
1 caso clínico 1 serie de casos (n = 7)	Muy serio <sup>1</sup>	Importante <sup>2</sup>	Directa	Importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
<b>Eventos neurológicos</b>							
1 serie de casos (n = 7)	Muy serio <sup>1</sup>	Importante <sup>2</sup>	Directa	Importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
<b>Eventos hemorrágicos</b>							
1 caso clínico	Muy serio <sup>1</sup>	Importante <sup>2</sup>	Directa	Importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
<b>Insuficiencia cardiaca derecha</b>							
1 caso clínico	Muy serio <sup>1</sup>	Importante <sup>2</sup>	Directa	Importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
<b>Reingreso hospitalario</b>							
2 casos clínicos 1 serie de casos (n = 7)	Muy serio <sup>1</sup>	Importante <sup>2</sup>	Directa	Importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	Importante
<b>Mortalidad hospitalaria</b>							
1 serie de casos (n = 7)	Muy serio <sup>1</sup>	Importante <sup>2</sup>	Directa	Importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica
<b>Supervivencia global</b>							
3 casos clínicos 2 series de casos (n = 14)	Muy serio <sup>1</sup>	Importante <sup>2</sup>	Directa	Importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕○○○ MUY BAJA	Crítica

<sup>1</sup>Se considera que hay riesgo de sesgo porque se trata de series de casos o casos clínicos sin grupo comparador; <sup>2</sup>Se considera que existe inconsistencia ya que dispone de limitada evidencia para el desenlace evaluado; <sup>3</sup>Se considera que existe imprecisión para el desenlace evaluado debido al reducido tamaño muestral disponible.



## Anexo F. Perfil de evidencia GRADE-CERQual

Evaluación de confianza					Evaluación CERQual global	Importancia
N.º y diseño de estudios	Limitaciones metodológicas	Relevancia	Coherencia	Adecuación		
Satisfacción y aceptabilidad del paciente y/o cuidador						
2 estudios cualitativos	Dudas menores (un estudio no presentó limitaciones metodológicas y otro presentó limitaciones menores <sup>1</sup> )	Dudas moderadas (los participantes de ambos estudios fueron familiares y/o profesionales sanitarios y proceden de dos países)	Dudas menores (los resultados de ambos estudios son coherentes pero con diferente perspectiva)	Dudas menores (reducido número de participantes en ambos estudios)	<b>Confianza moderada</b>	Crítica

<sup>1</sup>En el estudio realizado por Char et al (2016) no tuvieron en cuenta la relación entre el investigador y los participantes; <sup>2</sup> Probablemente los hallazgos encontrados son representativos de la variable de interés evaluada.

