

Efectividad y seguridad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico por cirugía mínimamente invasiva para la prevención del tromboembolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular

Effectiveness and safety of epicardial closure of left atrial appendage using clips by minimally invasive surgery for thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2018
MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL



MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL



ISCIII
Instituto de Salud Carlos III
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Efectividad y seguridad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico por cirugía mínimamente invasiva para la prevención del tromboembolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular

Effectiveness and safety of epicardial closure of left atrial appendage using clips by minimally invasive surgery for thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Efectividad y seguridad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico por cirugía mínimamente invasiva para la prevención del tromboembolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Iñaki Imaz Iglesia, Beatriz Marcos Sánchez. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III 2019.

1 archivo pdf;— (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Cirugía Cardiovascular.

Keywords: Health Technology Assessment, Cardiac Surgical Procedures.

Autores:

Iñaki Imaz-Iglesia (1)

Beatriz Marcos Sánchez (2)

(1) Agencia de Evaluación de Tecnologías. Instituto de Salud Carlos III.

(2) Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Burgos. Consejería de Sanidad de Castilla y León.

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) 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 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Para citar este informe:

IMAZ-IGLESIA I., MARCOS SÁNCHEZ B. Efectividad y seguridad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico por cirugía mínimamente invasiva para la prevención del tromboembolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Madrid. 2019. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

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

Declaración de conflicto de interés:

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

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS).

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII.

Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIU)

MSCBS

NIPO PDF: 731190766

EPUB: 731190771

MCIU

NIPO PDF: 695190085

EPUB: 695190090

Contacto: imaz@isciii.es

Maquetación: DiScript Preimpresión, S. L.

Efectividad y seguridad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico por cirugía mínimamente invasiva para la prevención del tromboembolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular

Effectiveness and safety of epicardial closure of left atrial appendage using clips by minimally invasive surgery for thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)



MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL



ISCIII
Instituto de Salud Carlos III
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	8
ÍNDICE DE TABLAS	8
RESUMEN	9
Introducción	9
Objetivo	9
Metodología	9
Resultados	9
Conclusiones	10
SUMMARY	12
Introduction	12
Objectives	12
Methods	12
Results	13
Conclusions	13
INTRODUCCIÓN	15
Problema de salud	15
Tratamiento actual	15
OBJETIVO	22
METODOLOGÍA	23
Criterios de inclusión	23
Criterios de exclusión	24
Fuentes de información y estrategia de búsqueda	24
Selección de estudios	25
Extracción de datos	25
Evaluación y síntesis de la información	25
RESULTADOS	27
Descripción y calidad de la evidencia disponible	27
Consideraciones de implementación	34
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	39
DECLARACIÓN DE INTERESES	40
REFERENCIAS	41
ANEXOS	46
ANEXO 1. Estrategia de búsqueda	46
ANEXO 2. Referencias de los estudios excluidos	47

ANEXO 3. Características de los estudios incluidos	49
ANEXO 4. Tablas de Evidencia GRADE	52
ANEXO 5. Evaluación de la calidad de las series de casos	54

Lista de abreviaturas

ACO	Anticoagulantes orales
ACV	Accidente cerebrovascular
AIT	Accidente isquémico transitorio
ETE	Ecografía transesofágica
FA	Fibrilación auricular
NACO	Nuevos anticoagulantes orales
OI	Orejuela izquierda
TC	Tomografía computarizada

Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)	27
--	----

Índice de tablas

Tabla 1. Modelos de AtriClip™	20
Tabla 2. Indicaciones de uso, contraindicaciones y advertencias relativas al uso de los distintos modelos de AtriClip™ según los documentos del marcado CE	21
Tabla 3. Resumen de las características generales de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados	29
Tabla 4. Resumen de la evidencia	31
Tabla 5. Coste unitario medio estimado de compra de los distintos dispositivos AtriClip PRO y PRO2™ en Italia entre los años 2013 y 2017 (en euros)	34
Tabla 6. Estudios excluidos	47
Tabla 7. Características de los estudios incluidos	49
Tabla 8. Efectividad y seguridad de Atriclip™ sin intervención concomitante	52
Tabla 9. Efectividad y seguridad de Atriclip con intervención concomitante	52
Tabla 10. Evaluación de la calidad de las series de casos según el listado de verificación del IHE	54

Resumen

Introducción

La oclusión de la orejuela auricular izquierda se viene realizando con distintas técnicas quirúrgicas en pacientes con fibrilación auricular con imposibilidad de ser tratados con anticoagulantes orales con el objeto de prevenir trombo-embolismos. Entre las alternativas está la cirugía abierta, la oclusión mediante técnicas percutáneas por acceso endocárdico y la oclusión mediante clip epicárdico. Recientemente se han comercializado en España nuevos dispositivos para la oclusión mediante clip epicárdico a través de abordaje mínimamente invasivo (toracoscopia o minitoracotomía), AtriClip PRO™ y AtriClip PRO2™.

Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico por cirugía mínimamente invasiva para la prevención del tromboembolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular frente a otras alternativas de profilaxis.

Metodología

Se realizó revisión sistemática de la literatura científica para responder a la pregunta de investigación que se formula en el objetivo. Se incluyeron estudios originales de cualquier diseño con tamaño muestral igual o mayor a 10 casos.

La selección, extracción y evaluación de la información se realizó por pares. La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. No fue posible realizar meta-análisis debido a la heterogeneidad de la información.

Se utilizó el sistema GRADE como sistema de análisis de la evidencia complementado con la herramienta diseñada por el Institute of Health Economics de Canadá para el análisis de la calidad de las series de casos.

Resultados

La búsqueda permitió identificar 6 estudios observacionales no comparativos (series de casos) que sumaban un total de 351 pacientes. Todos ellos fueron intervenidos mediante abordaje mínimamente invasivo, realizándose toracoscopia en el 89,5% de los casos, mini-toracotomía en el 7,4% y cirugía mínimamente invasiva sin especificar la técnica en el 3,1%.

La intervención de colocación del clip fue generalmente una intervención secundaria realizada a la vez que se realiza ablación para el tratamiento de la fibrilación auricular (intervención concomitante). Sólo en el 10,2% casos se realizó como intervención aislada.

Los estudios identificados evaluaron el modelo Atriclip PRO™, pero no se identificaron estudios con resultados de la implantación del modelo Atriclip PRO2™.

La implantación del dispositivo se realizó con éxito de forma generalizada. En un 99,1% de los casos de intervención concomitante, y en un 94,1% de los casos de intervención aislada.

El éxito de la intervención, medido como la ausencia de flujo o cuello residual, fue completo peri-operatoriamente, sin embargo, tras seguimientos de 3 a 6 meses se observó un residuo significativo en un 6,8% de los 251 pacientes en los que la intervención fue concomitante. En los casos de intervención aislada este dato sólo se evaluó sobre 10 pacientes y fue del 20%.

En cuanto a la prevención de eventos trombo-embólicos, en el seguimiento más largo reportado (mediana de seguimiento de 20 meses) sobre 222 pacientes se reportaron 2 casos, lo que supuso una tasa 0,5 eventos cerebrovasculares/100 pacientes-año.

En cuanto a mortalidad no se reportó ningún fallecimiento relacionado con la intervención o con la condición clínica de interés.

En cuanto a seguridad se reportan escasas complicaciones peri-operatorias relacionadas directamente con la intervención (sólo un caso de desplazamiento del dispositivo). En cuanto a eventos adversos tras seguimiento, se reportaron escasos casos de complicaciones tras el seguimiento de 222 pacientes a 30 días (3 de casos de derrame pleural, un caso de empiema, un caso de hemotórax, un caso de inestabilidad hemodinámica y un caso de infección respiratoria).

Conclusiones

- La evidencia científica acerca de la efectividad y seguridad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico mediante cirugía mínimamente invasiva es escasa y de baja calidad.
- La evidencia disponible identificada se compone exclusivamente de seis estudios no comparativos (series de casos) sobre un total de 351 pacientes a los que se les implanta el modelo Atriclip PRO™. Ninguno de los estudios evalúa resultados del modelo Atriclip PRO2™.
- La implantación del dispositivo fue exitosa en un 99,1% de los pacientes con intervención concomitante y en un 94,1% de los casos de intervención aislada cuando la evaluación fue peri-operatoria.
- Tras seguimientos de 3 a 6 meses se observaron tasas de fracaso técnico medidas como la presencia de flujo o cuello residual en un 6,8%

de las intervenciones concomitantes. Este indicador no es relevante en el caso de las intervenciones aisladas puesto que sólo se realizó seguimiento sobre 10 pacientes.

- Tras realizar un seguimiento de 20 meses (mediana) a 222 pacientes se produjeron 2 casos de eventos cardiovasculares, lo que supone una tasa de 0,5/100 pacientes-año.
- Se produjeron escasas complicaciones peri-operatorias relacionadas con la intervención. Se reportaron pocos eventos adversos tras seguimiento.
- No es posible determinar la efectividad y seguridad de estos dispositivos en comparación con otros procedimientos utilizados para la prevención del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular que no son candidatos a anti-coagulantes orales.
- Se necesitan estudios bien diseñados que permitan comparar con un seguimiento suficiente los resultados de la realización de esta intervención con respecto a sus alternativas.

Summary

Introduction

Left atrial appendage closure is carried out to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation who are not candidates for oral anticoagulants. There are several surgical options, as open surgery, percutaneous endocardial closure and epicardial closure using clips. Recently, new devices have been marketed in Spain for occlusion using epicardial clips through a minimally invasive approach (thoracoscopy or mini-Thoracotomy). Those devices are AtriClip PRO™ and AtriClip PRO2™.

Objectives

To assess the effectiveness and safety of the left atrial appendage closure using epicardia clips by minimally invasive surgery for the thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation who are not candidates for oral anticoagulants.

Methods

A systematic review of the scientific literature was performed to answer the research question that is formulated in the objective above. Original articles without limitation due to study design with sample size equal to or greater than 10 cases were included. Editorials, abstracts, congress communications and letters were excluded.

The evaluation of the quality of the randomised controlled trials has been carried out with the Cochrane Collaboration tool for the assessment of the risk of bias and the level of evidence was evaluated with the GRADE tool. The quality of cases series was evaluated with the tool designed by the Institute of Health Economics of Canada.

Two researchers simultaneously performed the selection, extraction and quality assessment of the information. The gathered information was summarized through a narrative synthesis with results tabulation but not performing meta-analysis because of the heterogeneity of the information. GRADE together with the case-series quality assessment tool of the IHE (Institute for Health Economics of Canada) were used for evidence analysis.

Results

Six non-comparative observational studies (case series) that met the inclusion criteria were selected, amounting to 351 patients. All of them were operated using minimally invasive approach, performing thoracoscopy in 89.5% of the cases, mini-thoracotomy in 7.4% and unspecified technique of minimally invasive surgery in 3.1%.

The left atrial appendage clipping was usually done as secondary intervention, making ablation during the same surgical intervention for atrial fibrillation treatment (concomitant intervention). Only in 10.2% of the cases clipping was done as isolated intervention.

The six included studies evaluated the model Atriclip PRO™, but none of the studies reported results of the implementation of the Atriclip PRO2™ model.

Regarding successful implantation of the device, this happened in 99.1% of the concomitant and 94.1% of the isolated interventions.

The long-term successful performance of the intervention can be measured as the absence of flow or residual neck absence. This measurement was successful intraoperatively, however, a significant residue in 6.8% of 251 concomitant interventions was observed after 3 to 6 months of follow-up. For isolated interventions this was only measured on 10 patients, and it was 20%.

Regarding thrombo-embolism prevention, the longer follow-up (median follow-up of 20 months) was done over 222 patients. In this study two cases were reported, which meant a rate of 0.5 events/100 patients-year.

No deaths related to the intervention were reported.

Regarding safety, few intra-operative complications directly related to the intervention (only one case of device displacement) were reported. As for adverse events after follow-up, few cases of complications after 30 days monitoring of 222 patients were reported (three cases of pleural effusion, a case of empyema, a case of hemithorax, a case of hemodynamic instability and a case of respiratory infection).

Conclusions

- There is very scarce and very poor quality scientific evidence about effectiveness and safety of the left atrial appendage closure through minimally invasive epicardial clipping.
- Available scientific evidence is composed exclusively of six non-comparative studies (case series), which followed 351 patients. None of the studies evaluated model Atriclip PRO2™ model results. All studies were based on the Atriclip PRO™ model.

- Device implantation peri-operatively evaluated was successful in 99.1% of the concomitant clip interventions and in 94.1% of the clip isolated interventions.
- After 3 to 6 months follow-up, 6,8% of the concomitant interventions failed because a significant residual neck or flow was observed. This indicator is not possible to be evaluated for the isolated interventions because there were only 10 patients with follow up.
- There were two cardiovascular events, representing a rate of 0.5/100 patient-year, in 222 patients after a follow-up of 20 months (median).
- There were few peri-operative complications related with the intervention. Few adverse events with follow-up were reported.
- It is not possible to determine the effectiveness and safety of these devices in comparison with other procedures used for thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation who are not candidates for oral anticoagulants.
- Well-designed studies that compare with sufficient follow-up the results of the implementation of this intervention with respect to its alternatives are needed.

Introducción

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Problema de salud

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia más prevalente y una de las principales causas de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y muerte súbita a nivel mundial. Datos del 2010 muestran que en el mundo hay más de 33 millones de personas con FA, además en la Unión Europea se diagnostican de 120.000 a 215.000 nuevos casos al año (1–4). La FA es la arritmia sostenida más común en la práctica clínica. En Europa y EEUU, el riesgo de desarrollar FA a lo largo de la vida es 1 de cada 4 adultos (5,6). Según el estudio OFRECE la prevalencia de FA en población española es de 4,4% en mayores de 40 años, incrementándose ésta progresivamente en los mayores de 60 años (7).

La FA es un factor de riesgo independiente para la aparición de ictus; estando asociado con 4-5 veces más de riesgo que en población sin FA (8). La FA multiplica por 2 el riesgo de mortalidad por cualquier causa en mujeres y por 1,5 en hombres. Pacientes con FA paroxística o intermitente tienen una tasa de ictus anual (3,2%) similar a la de los pacientes con FA crónica o sostenida (3,3%) (9).

Tratamiento actual

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), el tratamiento habitual de la FA se lleva a cabo mediante anticoagulantes orales (ACO), normalmente con antagonistas de vitamina K, lo que a su vez conlleva riesgos añadidos de complicaciones asociadas al tratamiento y de hemorragias, por lo que requiere de controles periódicos(10). Con los nuevos ACOs (NACOs) como dabigatrán, rivaroxabán o apixabán, se podrían reducir estos controles, pero no disminuiría el riesgo de hemorragias de manera significativa(11).

Según un metaanálisis dosis ajustadas de warfarina reducen el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico un 60% y los productos anti-plaquetarios un 20% en pacientes con FA (12). Sin embargo, se han observado efectos indeseados del uso de warfarina en cuanto a riesgo de hemorragia, en grandes estudios observacionales de seguimiento. En un estudio observacional de 125.195 pacientes mayores de 65 años (con una mediana de

edad de 77 años) la tasa media de hemorragia fue aproximadamente 4/100 personas-año (13). La estrecha ventana terapéutica, interacciones con otros fármacos y la dieta y la necesidad de un monitoreo estrecho con frecuentes análisis de sangre han hecho que la dosificación de warfarina sea un reto para los pacientes y clínicos y que el uso sea menor que el indicado, especialmente en ancianos (14).

Este problema podría haberse solventado con la introducción de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) inhibidores directos de la trombina, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán, de hecho otro metaanálisis basado en estudios importantes que compararon la warfarina con los nuevos anticoagulantes orales NACO incluyó a 42.411 pacientes tratados con un NACO y 29.272 pacientes tratados con warfarina. Los NACO en altas dosis redujeron significativamente las tasas de ACV o de embolia sistémica en un 19% comparado con warfarina, con reducción del ACV hemorrágico, reducción de todas las causas de mortalidad y de hemorragia intracraneal pero con incremento del sangrado gastrointestinal (15). A pesar de esta comparación favorable con warfarina, los NACO probablemente confieran un pequeño incremento del riesgo de hemorragia intracraneal cuando comparamos con pacientes que no reciben ACO. Esto fue ilustrado en una revisión sistemática y meta-análisis en 2018 que comparaba el riesgo de hemorragia intracraneal con NACO vs aspirina (5 ensayos aleatorizados y cerca de 40.000 pacientes) encontrándose una tendencia hacia el aumento de la probabilidad de hemorragia intracraneal con NACO que alcanza significación estadística a altas dosis (16).

Ante el bajo cumplimiento terapéutico y la persistencia del riesgo hemorrágico, la necesidad de disponer de estrategias alternativas a la anticoagulación es una prioridad en el tratamiento de la FA. Uno de los abordajes es la oclusión de la orejuela auricular izquierda (OI), ante las evidencias que indican la implicación de la OI en la formación de émbolos cardíacos.

Cierre de la orejuela auricular izquierda para la prevención del trombo-embolismo

Se ha observado implicación de la orejuela izquierda (OI) en la formación de émbolos cardíacos. En una amplia revisión sistemática se observó la presencia de trombos en la aurícula izquierda en un 13% de los pacientes con fibrilación auricular reumática y en un 17% de los pacientes con FA no valvular. El 91% de los pacientes con FA no valvular a los que se había detectado trombos en la aurícula izquierda, estos se encontraban o se habían originado en la OI. En el caso de los pacientes con FA reumática este porcentaje fue del 57% (17).

La OI es remanente de la aurícula izquierda embrionaria, la cual es una estructura ciega tubular con diferentes lóbulos y áreas con flujo bajo que

predispone al estasis sanguíneo, especialmente durante la FA cuando la velocidad del flujo decrece, lo cual puede ser visualizado por ecografía transesofágica, exploración con contraste espontáneo o en doppler de onda pulsada durante los paroxismos de FA.

Virchow propuso que el desarrollo de la trombosis podría atribuirse a lesiones endoteliales, estasis sanguíneo y estados de hiper-coagulabilidad (18). Estas 3 condiciones se dan en la FA (19), hay evidencia de daño endotelial, como de intensa fibrosis e inflamación en la aurícula izquierda en pacientes con FA (20), la cual se manifiesta por la elevación de los niveles en sangre de marcadores que reflejan actividad coagulante (21,22). Estos cambios, son especialmente prominentes en la OI.

Una variedad de abordajes tanto quirúrgicos como con dispositivos han sido propuestos para la oclusión de la orejuela izquierda con el objetivo de reducir el tromboembolismo en pacientes con FA.

Técnicas percutáneas

Consiste en la introducción de dispositivos vía endovenosa por métodos basados en catéteres que se despliegan a nivel de la orejuela izquierda con la intención de ocluir el paso de sangre procedente de la aurícula.

Actualmente, los dos dispositivos que más se utilizan en el mundo son el sistema Watchman™ y el Amplatzer™ Cardiac Plug (ACP). Ambas prótesis son altamente flexibles y disponen de un sistema de guías estabilizadoras que se anclan a la pared de la OI y evitan así su embolización. No obstante, la principal diferencia entre los dos dispositivos radica en su forma. Mientras el sistema Watchman™ se implanta a 10 mm del ostium de la OI y por tanto no lo cubre, el ACP contiene un lóbulo que se implanta a 10-15 mm del ostium y un disco que cubre por completo el ostium de la OI. Una segunda generación del ACP llamada Amplatzer™ Amulet™ se ha introducido recientemente en el mercado. El dispositivo Amulet™ mantiene la forma de lóbulo y disco del ACP, pero incorpora modificaciones que facilitan preparar e implantar el dispositivo y a la vez minimizan el riesgo de embolización y trombosis.

El meta-análisis de los datos finales de los últimos 5 años de los ensayos clínicos aleatorizados PROTECT AF y PREVAIL que compara la warfarina con el cierre de la orejuela izquierda con Watchman™, muestran que Watchman™ fue no inferior con respecto al tratamiento con warfarina para la prevención del ACV, mientras que el sangrado no debido al procedimiento y la mortalidad fue menor en el brazo del dispositivo(23).

Otras técnicas quirúrgicas

Han sido propuestos una variedad de abordajes quirúrgicos para la oclusión de la orejuela izquierda.

Hace casi 2 décadas se evaluó sistemáticamente por primera vez la integridad de la ligadura endocárdica de la orejuela izquierda en pacientes sometidos a cirugía de la válvula mitral y exclusión de la orejuela izquierda realizándose una ETE identificándose una exclusión incompleta en el 36% de los pacientes, la mitad de los cuales tuvieron contraste ecográfico o trombo en la orejuela izquierda remanente y el 22% de los cuales había sufrido un evento tromboembólico tras la cirugía (24). Estos resultados destacaron la necesidad de la vigilancia de la exclusión de la orejuela izquierda.

En el estudio LAAOS, 77 pacientes sometidos a bypass de arteria coronaria con injerto con alto riesgo de ACV se asignaron aleatoriamente a ligadura de la orejuela izquierda con sutura o grapadora (n=52) versus control (n=25) (25). Durante este estudio piloto, el 20% de los pacientes asignados al azar a la oclusión tuvieron fugas y requirieron reparación con sutura intra-operatoriamente. Ocho semanas después de la intervención, la ETE reveló que la exclusión con sutura había tenido éxito en sólo el 45% de los pacientes y la exclusión con grapas un 72%. El fracaso se definió como flujo residual o cuello residual > 1cm.

A pesar del éxito limitado, los siguientes factores llevaron a los autores a concluir que la oclusión de la orejuela izquierda merecía una evaluación adicional en estudios más amplios: La oclusión no prolongó significativamente el tiempo de bypass cardiopulmonar o aumentar las complicaciones postoperatorias, una curva de aprendizaje de 4 casos después de la cual las tasas de éxito se duplicaron de 43% a 87% y sólo el 2,6% de los pacientes experimentaron una hemorragia cerebral perioperatoria y no se produjeron ACV en una media de seguimiento de un año.

Dado los hallazgos del estudio LAAOS y otros, la clínica Cleveland revisó retrospectivamente las ETE de pacientes a los que se había sometido a cirugía de cierre de la orejuela previamente en su centro para determinar qué técnica era la más efectiva para lograr el cierre completo (26). Entre 137 pacientes, sólo el 40% de los cierres se consideraron exitosos. Sin embargo, la escisión quirúrgica (73% de éxito) superó significativamente a ambas exclusiones, con sutura (23%) y con grapadora (0%).

Basado en estos hallazgos retrospectivos, los autores diseñaron un ensayo controlado aleatorizado para comparar 3 técnicas quirúrgicas de oclusión en 28 pacientes: Ligadura con sutura interna, escisión con grapadora y escisión quirúrgica (27). La tasa de fracaso general en este ensayo, definida como muñón residual > 1 cm o flujo persistente entre la aurícula izquierda y la orejuela en ETE fue del 57%, sin diferencias significativas entre los grupos.

Clips epicárdicos

Debido a las carencias de las técnicas quirúrgicas tradicionales se han desarrollado dispositivos quirúrgicos para la oclusión de la orejuela izquierda

mediante clips. Actualmente se dispone de varias versiones del dispositivo AtriClip™ (Atricure, Dayton, OH), Estos dispositivos están diseñados para oclusión, a pesar de las pruebas presentadas anteriormente a favor de escisión entre las técnicas tradicionales. La efectividad de estos dispositivos depende principalmente de su capacidad para mantener una oclusión con alta presión en comparación con la ligadura de sutura y grapado.

AtriClip™ contiene precargado el clip Gillinov-Cosgrove compuesto por 2 resortes de nitinol unidos por 2 varillas paralelas de titanio cubiertas con tela de poliéster. El clip está conectado a un aplicador desde el cual es liberado una vez que se ha conseguido el cierre de la orejuela izquierda. El dispositivo es colocado en la base de la orejuela auricular izquierda ocluyendo permanentemente ésta de la circulación de sangre de la aurícula izquierda. Esto previene la formación de trombos.

Según la autorización del marcado CE la implantación del dispositivo ha de llevarse a cabo mediante visualización directa y dentro de otros procedimientos quirúrgicos cardiacos. La visualización directa en este contexto requiere que el cirujano sea capaz de visualizar el corazón directamente, con o sin asistencia de cámara, endoscopia, etc u otra técnica de visualización apropiada.

El dispositivo proporciona:

- Aislamiento mecánico: en estudios clínicos y preclínicos, el dispositivo AtriClip™ sella de forma segura el orificio de la orejuela izquierda, endotelizando la superficie en 90 días.
- Las barras transversales paralelas de titanio aplican una presión adecuada sin aplastar ni dañar el tejido.
- El diseño permite una colocación precisa en la base de la orejuela auricular izquierda.
- Atraumático: la aplicación sin perforaciones reduce en gran medida el riesgo de desgarro y sangrado.

El revestimiento del tejido con tela de poliéster (usado extensivamente en implantes cardiacos), promueve el crecimiento del tejido y sin riesgo de erosión de las estructuras adyacentes (28,29).

Ajuste personalizado a la anatomía específica: Los dispositivos AtriClip™ están disponibles en 4 tamaños, incluyendo 35mm, 40mm, 45mm y 50mm.

Éste dispositivo se empezó a implantar por esternotomía media. Los primeros resultados de su implantación los reporta el ensayo EXCLUDE. En este estudio se sometió a oclusión con el dispositivo AtriClip™ a 70 pacientes con riesgo de FA y accidente cerebrovascular después de cirugía cardíaca (30). Los pacientes fueron evaluados con ETE intraoperatoriamente y con tomografía computarizada (TC) a los 3 meses. El éxito fue definido como oclusión sin cuello residual > 1 cm y sin fugas ni migración. El éxito del

dispositivo se logró en > 95% de los casos, y no hubo problemas relacionados con el dispositivo. Después de 3 meses más del 98% de los pacientes sometidos a ETE o TC habían conseguido la exclusión completa. No se produjeron eventos adversos o mortalidades perioperatorias.

Los primeros resultados a largo plazo para el dispositivo AtriClip™ fueron los obtenidos en un estudio sobre 40 pacientes con FA sometidos a cirugía cardiaca electiva con ablación auricular y colocación de AtriClip™ concomitantemente (31). Aunque el 10% de los pacientes sufrieron una mortalidad temprana no relacionada con el dispositivo, los 36 pacientes restantes se evaluaron en serie con tomografía computarizada (TC) a los 3, 12, 24 y 36 meses. Con una duración media de seguimiento de 3,5 años, se encontró estabilidad del 100% de los clips sin ningún desplazamiento, y sin trombos intracardiacos, no se detectó flujo residual ni muñón residual. No hubo accidentes cerebrovasculares, accidente isquémico transitorio (AIT) u otros eventos neurológicos (aparte de un único, no relacionado AIT 2 años después de la operación en un paciente con placa carotídea).

Los resultados obtenidos facilitaron el desarrollo de nuevos modelos de clip epicárdico con abordajes mínimamente invasivos (toracoscopia o mini-toracotomía). En la tabla 1 se describen todos los modelos de clip epicárdico con autorización de comercialización en España y marcado europeo CE. En las especificaciones del marcado CE del AtriClip PRO™ no se menciona el abordaje por toracoscopia sin embargo se ha reportado su implantación mediante estos procedimientos además de por cirugía abierta. El AtriClip PRO2™ se lanzó desde el principio para toracotomía.

La evaluación de la efectividad y seguridad de estos dos dispositivos es el objeto de este informe.

Recientemente se ha autorizado la comercialización en Estados Unidos de un nuevo dispositivo, AtriClip Pro V™, que sin embargo no ha obtenido marcado europeo.

Tabla 1. Modelos de AtriClip™

	Fecha marcado CE	Abordaje quirúrgico	Características
AtriClip Standard™	Oct-2009	Esternotomía	Articulación de la cabeza +/- 15º lateral. Eje rígido de 6 cm
AtriClip Long™	Oct-2009	Esternotomía	Eje maleable de 25 cm. El efector que contiene +/- 90º de articulación lateral
AtriClip FLEX™	Sep-2014	Esternotomía	+/- 45º omnidireccional. Eje flexible de 6 cm
AtriClip PRO™	Dec-2012	Toracotomía, minitoractomía, toracoscopia	+/- 30º omnidireccional Articulación de la cabeza con bloqueo. Característica de despliegue rápido. Eje rígido de 25 cm
AtriClip PRO2™	Jun-2016	Toracoscopia	Efector final sin aro. Efector final de pequeño tamaño (12 mm). Palancas de articulación activas

Tabla 2. Indicaciones de uso, contraindicaciones y advertencias relativas al uso de los distintos modelos de AtriClip™ según los documentos del marcado CE

AtriClip™ Standard, Long LAA, FLEX ACH2	AtriClip PRO™	AtriClip PRO2™
Indicaciones		
Oclusión abierta de la orejuela auricular izquierda	Oclusión de la orejuela auricular izquierda bajo visualización directa, de forma concomitante con otras intervenciones quirúrgicas cardíacas abiertas. La visualización directa, en este contexto, requiere que el cirujano pueda ver el corazón directamente, sin asistencia de cámara, endoscopio, etc, u otras tecnologías de visualización. Se incluyen procedimientos realizados mediante esternotomía (parcial o completa) así como toracotomía (sencilla o múltiple).	Oclusión de la orejuela auricular izquierda
Contraindicaciones		
<ul style="list-style-type: none"> • No puede usarse como para la realización de ligadura de trompas de Falopio • No puede usarse si el paciente es alérgico al nitinol (aleación de níquel y titanio). 		
Advertencias		
<ul style="list-style-type: none"> • No intente volver a colocar o retirar el clip una vez aplicado. Eso podría provocar daños o desgarros en el tejido. • Utilice este dispositivo únicamente como se indica. • No use el dispositivo en tejido que, según la opinión del cirujano, no tolere materiales de sutura o técnicas de cierre convencionales (como la aplicación de grapas quirúrgicas). • Evalúe minuciosamente la posición del clip, el grosor y la anchura del tejido antes de aplicar el clip. Para determinar el tamaño adecuado del clip, consulte la Guía de selección de clips Cosgrove-Gillinov de estas instrucciones de uso. Si no se elige un clip del tamaño correcto o se aplica de forma incorrecta, pueden producirse lesiones tisulares, dehiscencia, desgarro y desplazamiento tisular y/o ausencia de homeostasis. • No use el producto en una orejuela de menos de 29 mm de ancho y con una pared de menos de 1,0 mm de grosor. • No use el producto en una orejuela de más de 50 mm con el tejido sin comprimir. • No usar este dispositivo si el paciente tiene sensibilidad al Nitinol (aleación de titanio-níquel). 		

Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico por cirugía mínimamente invasiva para la prevención del tromboembolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular frente a otras alternativas de profilaxis.

Metodología

Se realizó una Revisión Sistemática (RS) de la literatura científica con búsqueda en distintas bases de datos, para contestar la siguiente pregunta basada en el formato PICO (Pacientes, Intervención, Comparadores, Resultados):

“Seguridad y efectividad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico mediante cirugía mínimamente invasiva para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular frente al tratamiento habitual”.

Criterios de inclusión

Para la selección de estudios se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

Tipo de participantes

Cualquiera de estos dos tipos:

- Pacientes de ambos sexos, con fibrilación auricular, alto riesgo de embolismo sistémico ($CHA_2DS_2-VASc > 0 = 2$) y contraindicación o baja recomendación de uso de terapia anticoagulante a largo plazo.
- Otros pacientes con fibrilación auricular sometidos a cirugía mínimamente invasiva para el cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico.

Tipo de intervención

Cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico colocado por toracoscopia o minitoracotomía con dispositivos AtriClip PRO™ y AtriClip PRO2™.

Tipo de comparadores

- Cierre u oclusión de la orejuela auricular izquierda mediante otros clip epicárdicos.
- Cierre u oclusión de la orejuela auricular izquierda mediante intervención percutánea.
- Cirugía abierta.
- Anticoagulantes orales (ACO).

Tipo de medidas de resultados

Efectividad terapéutica

- Adecuada colocación del clip.
- Ausencia de flujo residual.
- Cuello residual < 10 mm.
- Eventos cerebrovasculares.
- Mortalidad relacionada con la intervención o condición clínica de interés.

Seguridad

- Complicaciones relacionadas con la intervención o con el dispositivo.
- Trombos intraorejuela.
- Reintervenciones por hemorragia.
- Otras complicaciones perioperatorias (seguimiento 30 días).
- Otras complicaciones a largo plazo.

Diseño de los estudios

Se incluyeron estudios originales de cualquier diseño, con tamaño muestral igual o mayor a 10 casos.

Criterios de exclusión

Los trabajos que cumplen alguno de los siguientes criterios fueron excluidos:

Publicaciones anteriores a 2009, año de aprobación del dispositivo evaluado por “Conformité Européenne” (CE).

- Estudios que no cumplen los criterios de inclusión establecidos en PICO o no ofrecen datos evaluables relacionados con las medidas de resultado seleccionadas.
- Estudios que evalúan varios modelos de dispositivo y que no diferencian los resultados por modelo.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores sobre los mismos pacientes.
- Editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director y artículos de opinión.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La identificación de estudios se ha realizado mediante búsqueda de la literatura científica realizada desde el 10/04/2019 hasta el 07/05/2019, en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (PubMed)

- Embase
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library)
- Cochrane Central Database of Controlled Trials-Central
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), Health Technology Assessment (HTA) Database y NHS-EED (National Health System Economic Evaluation Database) Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

Asimismo, se han llevado a cabo búsquedas en el registro de estudios clínicos (clinicaltrials@gov).

Se ha contactado con la compañía Atricure Inc. en marzo y abril de 2019 para la obtención de información sobre seguridad, efectividad, así como otra información regulatoria y de implementación en España. Los contactos fueron infructuosos, por lo que se realizó búsqueda bibliográfica al respecto.

Se ha contactado con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la obtención de información regulatoria obteniéndose dicha información.

Para la identificación de estudios se han diseñado diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MESH y texto libre, junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento (véase anexo 1).

Las referencias bibliográficas se gestionaron a través del gestor bibliográfico Zotero.

Selección de estudios

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura (BMS, III), que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso.

Extracción de datos

La extracción de datos se llevó a cabo por un solo investigador (BMS). Un segundo investigador verificó la corrección e integridad de los datos (III). Las discrepancias se resolvieron por consenso. Las características de los estudios incluidos se exponen en el anexo 4.

Evaluación y síntesis de la información

La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos, agrupados por mode-

lo de dispositivo evaluado. No fue posible realizar meta-análisis debido a la heterogeneidad de la información.

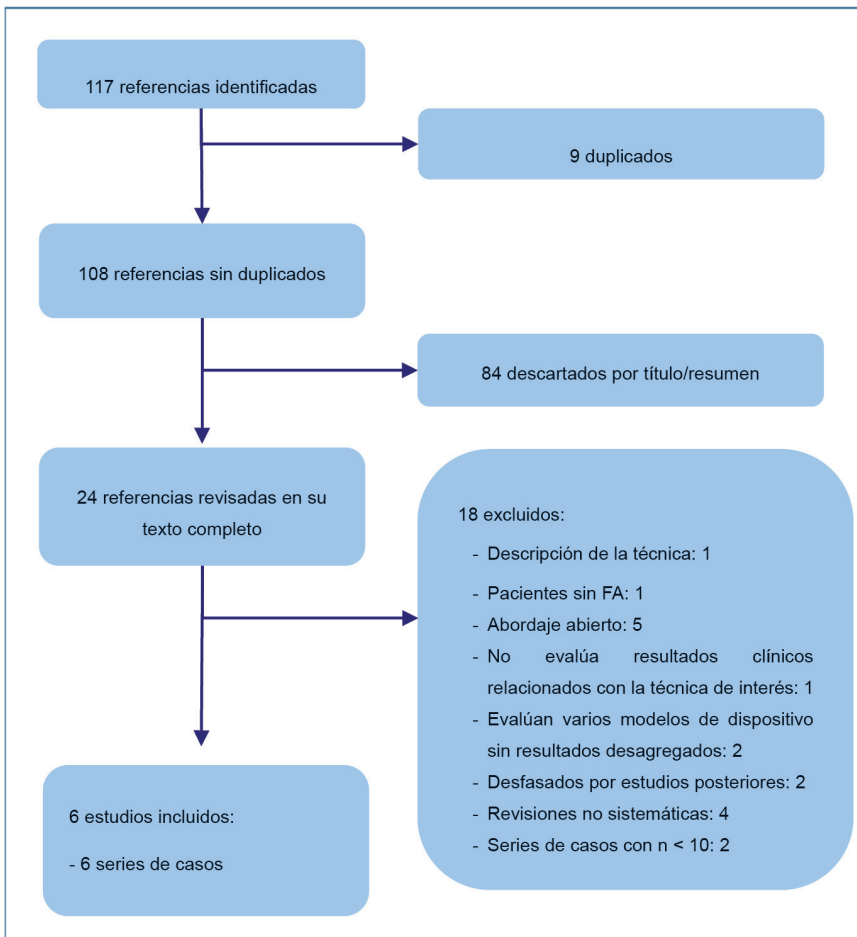
Se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (32) como sistema de análisis de la evidencia complementado con la herramienta diseñada por el Institute of Health Economics (IHE) de Canadá para el análisis de la calidad de las series de casos (33).

Resultados

Descripción y calidad de la evidencia disponible

La búsqueda sistemática de literatura permitió localizar 117 publicaciones relacionadas con el cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico por cirugía mínimamente invasiva (*Figura 1*).

Figura 1. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo).



En la figura se muestra el resultado del proceso de selección de estudios. La primera revisión de los títulos y resúmenes permitió descartar 9 referencias por duplicidad o por estar fuera del objetivo de esta evaluación. La revisión del texto completo de los 24 estudios seleccionados dio lugar a la exclusión de otros 18 trabajos (34–44), por ser estudios que estaban fuera del objetivo de esta evaluación, ser revisiones no sistemáticas, estudios con tamaño muestral menor a 10, estudios desfasados por estudios posteriores o por evaluar varios modelos del dispositivo sin resultados desagregados por modelo. La lista de estudios excluidos a partir de la revisión a texto completo se presenta en el anexo 2.

En total se seleccionaron para análisis 6 series de casos (estudios observacionales no comparativos) dado que cumplían con los criterios de inclusión establecidos en la metodología. En uno de los estudios, “Stroke Feasibility Study” (45), la única información disponible procede de los resultados preliminares reportados en la base de datos de ensayos clinicaltrials@gov.

Las características principales y resultados de estos estudios se resumen en el Anexo 3. Se trata de un total de 5 series de casos prospectivas (45–49) y una retrospectiva (50). En la siguiente tabla (tabla 2) se resumen las características generales de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados.

Las series suman un total de 351 pacientes diferentes a los que se realiza en todos los casos intervenciones mínimamente invasivas para la colocación del clip epicárdico, realizándose toracoscopia en el 89,5% de los casos, mini-toracotomía en el 7,4% y cirugía mínimamente invasiva sin especificar la técnica en el 3,1%. En todos los casos se usó el sistema de cierre de la orejuela izquierda AtriClip con abordaje mínimamente invasivo. Esos modelos, de acuerdo a la información obtenida corresponden a los modelos Atriclip PRO™ y Atriclip PRO2™. El estudio de Smith (50) no especifica el modelo indicando exclusivamente el término Atriclip™. Ocurre lo mismo en la información recogida en la base de datos ClinicalTrials.gov sobre el ensayo “Stroke Feasibility Study”. En los otros cuatro estudios se especifica claramente el modelo, siendo el modelo Atriclip PRO™. Por la fecha de los estudios ninguno de ellos puede haberse realizado con el modelo Atriclip PRO2™. Por lo tanto, se asume, y no hay ninguna información que contradiga esta asunción, que todos los resultados de los estudios evaluados en este informe se refieren al modelo Atriclip PRO™.

La intervención de colocación del clip fue generalmente una intervención secundaria realizada a la vez que se realiza ablación para el tratamiento de la fibrilación auricular. Sólo en el 10,2% casos (estudios de Smith (50) y “Stroke Feasibility Study” (45)) el cierre de la orejuela izquierda se realizó como intervención única por intolerancia o contraindicación a los anticoagulantes orales en pacientes con alto riesgo tromboembólico ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$). En el resto de los casos éstos no fueron criterios de inclusión necesarios para realizar la intervención y se practicó la técnica preventiva concomitantemente a otra intervención cardíaca (71,5% MAZE, 11,4% ab-

lación híbrida, 4,3% ablación epicárdica y 2,6% ablación epicárdica junto a reparación de la válvula mitral), siendo en éstos el rango de CHA₂DS₂-VASc medio entre 1,7 y 2,2.

Tabla 3. Resumen de las características generales de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados

Número de estudios	6
Número de pacientes (rango)	351 (11-222)
Edad media (rango)	(62,1-73,6 años)
Sexo	Hombres 239 (68,1%)
	Mujeres 112 (31,9%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc medio (rango)	(1,7 - 4,7 puntos)
Antecedente de eventos cerebrovasculares	42/286 (14,7%)
Abordaje quirúrgico	Mini-toracotomía: 26 (7,4%)
	Toracoscopia: 314 (89,5%)
	Mínimamente invasivo: 11 (3,1%)
Intervenciones concomitantes	Intervención única: 36 (10,2%)
	MAZE: 251 (71,5%)
	Ablación híbrida: 40 (11,4%)
	Ablación epicárdica: 15 (4,3%)
	Ablación epicárdica + IQ mitral: 9 (2,6%)

Dos de los estudios fueron multicéntricos, uno realizado en 4 centros de EEUU y otro entre EEUU y Holanda. El resto fueron realizados en un único centro, 2 en República Checa y 2 en EEUU.

Salvo un 0,8% de los casos que tenían flutter auricular, el resto de los pacientes presentaban fibrilación auricular, siendo en un 84% de los casos persistente. La distribución por sexos fue un 68% hombres y por edades la edad media se mueve entre 62,1 y 73,6 años.

Sólo 3 estudios recogieron antecedentes de eventos cerebrovasculares. Siendo recogido por tanto sólo en una muestra de 286 individuos, de los cuales un 14,7% presentaron eventos cerebrovasculares previos a la intervención.

Los antecedentes de ablación percutánea fueron informados sólo en el estudio de van Laar. En este estudio sobre un total de 222 pacientes el 28,8% fueron sometidos previamente a ablación percutánea.

El tiempo de intervención sólo fue recogido en el estudio de Osmancik en el que los pacientes fueron intervenidos por toracoscopia. En este estudio la media de duración incluida la ablación fue de 159,8 min.

El tiempo de estancia hospitalaria fue recogido mediante mediana en el estudio de van Laar siendo de 4 días y en el resto mediante estancia media con un rango entre 4,8 y 7,7 días de media.

En todos los estudios se realizó ecografía transesofágica (ETE) para confirmación del cierre de la orejuela al finalizar la intervención quirúrgica, adicionalmente excepto en los estudios de Smith y Ad: van Laar TAC o ETE a los 6 meses; Osmancik ETE a los 2-5 días, 2-3 meses y TAC a los 2-5 meses (excepto 13 pacientes que se negaron a someterse a exploración por TAC); Mokracek ETE y TAC a los 3 meses y ETE al año (excepto un paciente que no firmó el consentimiento para el seguimiento por ETE); y en “Stroke Feasibility Study” ETE o TAC a los 3 meses.

El seguimiento clínico fue una mediana de 20 meses en el estudio de van Laar, en torno a 12 meses de media en los estudios de Osmancik, Ad y Mokracek, 6 meses en “Stroke Feasibility Study” y en el estudio de Smith no se tomó una unidad de medida similar en todos los pacientes.

La calidad de la evidencia queda condicionada por el hecho de todos los estudios identificados son series de casos, lo cual queda reflejado en la evaluación GRADE (anexo 4). Además se ha realizado una evaluación de la calidad de las series de casos utilizando un instrumento específico para ese propósito como es el listado de verificación del Institute for Health Economics de Canadá (anexo 5). Según este listado la puntuación puede ser desde un mínimo de cero puntos hasta un máximo de 20 puntos cuando las series de casos cumplen todos los requisitos de calidad elevada. En este caso la puntuación indica una calidad media en tres estudios (11 a 14 puntos), y baja en los otros tres (5 a 9 puntos).

El objetivo del estudio es vago en los estudios de Smith y Mokracek, ya que son estudios de descripción de experiencias. Claramente retrospectivo es el estudio de Smith. En general, los estudios analizados detallan adecuadamente el procedimiento y los resultados relevantes se midieron con los métodos adecuados. El seguimiento no fue el suficiente para que sucedieran eventos tromboembólicos en ninguno de los estudios.

En la tabla 3 se resumen los principales hallazgos de los estudios seleccionados. No pudo realizarse meta-análisis dada las diferencias en cuanto a tipo de pacientes, intervención y heterogeneidad entre los estudios.

Efectividad

No se identificaron estudios comparativos que permitan estimar la efectividad comparada de las intervenciones mínimamente invasivas de implantación del clip epicárdico con otras tecnologías para la misma indicación. Seis series de casos evaluaron la efectividad del clip epicárdico mediante cirugía mínimamente invasiva (modelo Atriclip PRO™). Ningún estudio evaluó el modelo Atriclip PRO2™. En dos de las series de casos el clip se colocó aisladamente (sin intervención concomitante) y en 4 durante otra intervención quirúrgica cardiaca. Los resultados se analizan con el sistema GRADE y se resumen en el anexo 4. La calidad de la evidencia fue muy baja.

Tabla 4. Resumen de la evidencia

	AtriClip intervención única	AtriClip con intervención concomitante
Éxito colocación dispositivo		
- Intra-procedimiento	94,1% (32/34)	99,1% (313/316)
Ausencia de flujo residual		
- Intra-procedimiento		100% (62/62)
- Seguimiento 6 m		100% (251/251)
Cuello residual <1cm		
- Intra-procedimiento	100% (24/24)	
- Seguimiento 3-6 m		93,2% (234/251)
- Cuello residual <1cm y ausencia de flujo residual (seguimiento 3 m)	80% (8/10)	
Eventos tromboembólicos		
- Seguimiento 6 m	0% (0/10)	
- Seguimiento 20 m		0,9% (2/222) 0,5/100 pacientes-año
Mortalidad relacionada con la intervención o condición clínica		
	0% (0/34)	0% (0/316)
Eventos adversos		
- Eventos adversos intra-procedimiento		0,34% (1/292)
- Eventos adversos relacionados con la intervención/dispositivo (seguimiento 6 m)	0% (0/10)	
- Trombos intraorejuela		2,5% (1/40)
- Reintervenciones por hemorragia grave		0,63% (2/316)
- Complicaciones perioperatorias (30 días post-intervención)		1,3% (3/222) Derrame pleural 0,45% (1/222) Hemotórax 0,45% (1/222) Empiema 0,45% (1/222) Re-intubación por inestabilidad hemodinámica 0,9% (2/222) Implante marcapasos 0,45% (1/222) Infección vías aéreas 1,6% (1/64) Insuficiencia respiratoria 3,1% (2/64) Reingreso
- Otras complicaciones graves (seguimiento 6 m)	30% (3/10) Cardiacas 20% (2/10) Infecciones 10% (1/10) Fallo respiratorio	
- Otras complicaciones graves (media seguimiento 11 m)		3,3% (1/30) Derrame pericárdico

Atriclip PRO™ como intervención única

Los estudios de Smith (50) y “Stroke Feasibility Study” (45) evaluaron la colocación del AtriClip™ en pacientes con FA e intolerancia a anticoagulación sin participar en otra intervención de forma concomitante. El estudio de Smith (50) es una serie de casos retrospectiva de 24 pacientes, con evaluación intraprocedimiento con ETE y seguimientos clínicos variables. Sólo realizó un seguimiento a todos los pacientes una semana tras el alta hospitalaria. El “Stroke Feasibility Study” (45) es una serie de casos multicéntrica que obtiene datos sólo de 10 pacientes. En esta serie se realiza evaluación intra-procedimiento con ETE y seguimiento con ETE o TAC a los 3 meses y seguimiento clínico hasta los 6 meses.

En todos salvo en dos pacientes (“Stroke Feasibility Study”) se colocó con éxito el clip; 94,1% de éxito. El éxito en cuanto a presencia tras la intervención de un cuello residual pequeño (< 1 cm) fue reportado sólo en el estudio de Smith (50) y fue del 100% intra-procedimiento. En el otro estudio tras seguimiento a los 3 meses sobre 10 pacientes se observa que el 80% de los pacientes no tenían flujo residual ni cuello residual > 1cm en la ETE o TAC.

No se observaron eventos trombo-embólicos en ninguno de los 10 pacientes que fueron seguidos seis meses. No hubo ningún fallecimiento relacionado con la intervención.

Atriclip PRO™ con intervención concomitante

Cuatro estudios informan de la colocación de Atriclip™ a la vez que se realiza otra intervención quirúrgica. El estudio de Van Laar (46) es una serie de casos prospectiva multicéntrica que reporta resultados de la colocación de Atriclip™ en 222 pacientes. Estos pacientes eran sometidos a su vez a un procedimiento de ablación MAZE. El estudio de Osmancik et al (47) es una serie de casos prospectiva en la que se informa de los resultados sobre 40 pacientes a los que también se les realiza ablación híbrida. El estudio de Ad et al (48) es una serie de casos prospectiva sobre 24 pacientes a los que se les realiza ablación epicárdica y en 9 casos también reparación de la válvula mitral. Finalmente el estudio de Mokracek et al (49) sobre 30 pacientes que también recibieron MAZE. En total se intervinieron y evaluaron 316 pacientes.

El clip se logró colocar con éxito en todos los pacientes salvo en tres (éxito en un 99,1% de los pacientes intervenidos).

El éxito en cuanto a la ausencia de flujo residual intra-procedimiento y a los 6 meses fue del 100%. Sin embargo el éxito en cuanto a la existencia de un cuello residual menor de 1 cm tras seguimiento (3-6 meses post-intervención) fue algo menor 93,2% sobre 251 pacientes en dos estudios.

Se produjeron eventos cerebrovasculares en 2 pacientes, lo que supuso el 0,9% de los pacientes (estudio de van Laar con una mediana de seguimiento de 20 meses), siendo la tasa 0,5/100 pacientes-año. No se produjo ningún caso de fallecimiento relacionado con la intervención o con la condición clínica.

Seguridad

No se identificaron estudios comparativos. Seis series de casos evaluaron la seguridad del clip epicárdico mediante cirugía mínimamente invasiva (modelo Atriclip PRO™). Ningún estudio evaluó el modelo Atriclip PRO2™. En dos series de casos el clip se colocó aisladamente (sin intervención concomitante) y en 4 durante otra intervención quirúrgica cardíaca. Los resultados se analizan con el sistema GRADE y se resumen en el anexo 4. La calidad de la evidencia fue muy baja.

Atriclip™ como intervención única

El estudio “Stroke Feasibility Study” (45) informa de resultados de seguridad sobre 10 pacientes. Se reportó un caso de fallo respiratorio grave, dos infecciones graves y tres trastornos cardíacos graves. En cuanto a eventos adversos no graves 3 de casos de anemia, 3 de trastornos cardíacos, 5 de infecciones, 4 de trastornos respiratorios y 2 de trastornos vasculares. A los 6 meses post-intervención no se observaron eventos adversos graves relacionados con la intervención o con el dispositivo.

El estudio de Smith informó de dos casos de derrame pleural recurrente.

AtriClip™ con intervención concomitante

Los estudios que informan de resultados del AtriClip™ con intervención concomitante son la serie de casos de Van Laar, la serie de Mokracek, la serie de Osmancik y la serie de Ad et al.

En el estudio de Osmancik se reportó un caso de eventos adversos relacionados con la intervención o dispositivo, concretamente desplazamiento del clip (2,5%). En este mismo estudio se reintervinieron por hemorragia quirúrgica al 3,1% de los pacientes. Con un seguimiento de 30 días se observó un 1,6% de casos de insuficiencia respiratoria y un 3,1% de reingresos.

El estudio de van Laar informó de las complicaciones surgidas en los 30 primeros días post-intervención presentando derrame pleural en tres pacientes (1,3%), implante de marcapasos en dos pacientes (0,9%) y hemotórax, empiema, reintubación por inestabilidad hemodinámica e infección respiratoria en un paciente (0,45%).

El estudio de Mokracek con un seguimiento de 11 meses reportó un caso de derrame pericárdico (3,3%).

El estudio de Ad et al no reportó eventos adversos graves.

Consideraciones de implementación

Se ha identificado un informe que proporciona información económica útil. Corresponde a un informe de evaluación de tecnologías reciente de la Agencia de Evaluación italiana AGENAS(51). No se ha identificado información económica acerca del uso y coste de estos dispositivos en España.

El informe italiano realiza una estimación de los precios medios de compra de estos dispositivos por parte del Sistema Nacional de Salud italiano, que se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Coste unitario medio estimado de compra de los distintos dispositivos AtriClip PRO y PRO2™ en Italia entre los años 2013 y 2017 (en euros)					
Producto	2013	2014	2015	2016	2017*
AtriClip™ PRO	1.580,80	1.580,80	1.779,23	1.581,93	1.617,39
AtriClip™ PRO2					4.139,20

* Cálculos basados en datos de la primera mitad del año 2017.

Según la información recabada en el informe italiano durante los años 2013 a 2017 se realizaron una media de 15 intervenciones al año con colocación de clip epicárdico para la indicación de interés. En el caso de España, no se ha identificado información exacta acerca de la implantación de estos dispositivos, más allá de que se han publicado adjudicaciones de compra de estos dispositivos en distintos hospitales del Sistema Nacional de Salud español.

La implantación de estas tecnologías puede tener impacto organizativo si se compara con otros procedimientos más invasivos que requieren cirugía abierta (esternotomía o toracotomía). Los dispositivos objeto de este estudio permiten la oclusión de la OI en su base bajo guía ecocardiográfica trans-esofágica y obtener un cierre completo. El abordaje toracoscópico se realiza a través de 4 orificios. Se usa uno de 12 mm para el Atriclip. Otro orificio en el 4º o 5º espacio intercostal en la línea axilar media del pecho izquierdo con insuflación de CO2 por donde se inserta una cámara. Dos orificios adicionales para dos instrumentos en el 3er y 5to espacio intercostal. Este abordaje minimiza los riesgos de desgarro, sangrado en comparación con los procedimientos invasivos, y requiere menor estancia hospitalaria y utilización de recursos. Sin embargo, no se han identificado evidencias que permitan comparar dispositivos con datos primarios.

Discusión

El propósito de este informe es valorar la evidencia científica disponible sobre la efectividad y seguridad de los nuevos dispositivos de cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico colocados por cirugía mínimamente invasiva para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular e imposibilidad de recibir anticoagulantes orales.

La aparición de nuevos dispositivos que minimizan la intervención quirúrgica genera nuevas expectativas especialmente en la disminución de los eventos adversos. Sin embargo, la información identificada no ha permitido comparar la implantación de clips epicárdicos mediante abordaje mínimamente invasivo frente a ninguna otra alternativa. Los comparadores estándar para la tecnología de interés eran tanto otros clips epicárdicos con abordajes invasivos, así como el cierre de la orejuela mediante dispositivos de acceso percutáneo u oclusión de la orejuela izquierda en intervenciones de cirugía abierta.

La revisión sistemática realizada no ha permitido realizar una evaluación comparada de la efectividad y seguridad de los dispositivos de interés AtriClip PRO™ y AtriClip PRO2™.

Tras realizar una revisión sistemática exhaustiva y dirigirse reiteradamente a la empresa fabricante se han identificado seis series de casos (estudios observacionales no comparativos) que cumplieran los criterios de selección. Se ha recuperado información sobre 351 pacientes.

En todos los estudios se utilizó un abordaje mínimamente invasivo. Mayoritariamente toracoscopia, aunque un 7,4% (26 pacientes) de los pacientes fueron intervenidos mediante mini-toracotomía, intervención mínimamente invasiva que no utiliza apoyo óptico.

La información debe corresponder siempre al uso del modelo Atriclip PRO™, puesto que a la finalización de todos los estudios no se había comercializado el modelo Atriclip PRO2™. El nuevo dispositivo AtriClip PRO-V™, que también permite un abordaje mínimamente invasivo no está comercializado en España ni tiene marcado europeo CE.

La información recuperada sólo permite describir datos de efectividad y seguridad de esta intervención, cuyo objetivo es la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular que no pueden ser tratados con anticoagulantes orales.

Los resultados más importantes que se pretendían evaluar eran por un lado el éxito inmediato de la intervención en cuanto a la implantación adecuada del dispositivo, la ausencia de flujo o cuello residual post-intervención, así como la ocurrencia tras seguimiento de eventos cerebrovasculares o mortalidad relacionada con la intervención.

Por otra parte, se han separado los resultados según si la intervención se realizó de forma aislada o si esta se realizó a la vez que otras intervenciones quirúrgicas, generalmente de ablación epicárdica. Interesaban más los resultados como intervención única, sin embargo como se obtuvieron escasamente datos de 36 pacientes intervenidos aisladamente también se reportan los resultados de aquellos con intervención concomitante.

Si medimos el éxito inmediato de la intervención por la ausencia de cuello flujo o cuello residual en la orejuela peri-operatoriamente, este fue casi del 100%. El porcentaje fue algo menor en los casos de intervención única pero los datos se basan sólo en 2 fallos sobre 34 pacientes. Sin embargo, tras seguimientos de 3 a 6 meses se observó un residuo significativo en un 6,8% de los 251 pacientes en los que la intervención fue concomitante. En los casos de intervención única este dato sólo se evaluó sobre 10 pacientes con lo que el dato es muy poco relevante.

Si se comparan estos resultados con los de la implantación del Atri-Clip por cirugía abierta, Ailawadi et al (30) estudiaron la eficacia de la implantación del AtriClip a corto plazo en el estudio EXCLUDE y observaron que el cierre de la orejuela izquierda fue exitoso en el 95,7% de los pacientes con un seguimiento de 3 meses. Salzberg et al (52) informa de que en los 30 pacientes que fueron seguidos 3 meses con TAC todos los clips estaban colocados adecuadamente, sin desplazamientos y sin flujo residual y el cuello residual tenía una media de 1,9 cm. Emmert et al (31) hizo un seguimiento durante 3 años a 36 pacientes intervenidos por cirugía abierta y el 100% mantuvieron el clip estable, sin flujo residual y con un cuello residual <1cm.

Comparando con los dispositivos percutáneos el porcentaje de cierre varía entre 91 y 98,5%, de todos modos la definición de éxito incluye fugas peridispositivo de 3-5 mm de diámetro para el Watchman y Amplatzter y 2mm para Lariat.

Otros métodos quirúrgicos de cierre de la orejuela, Katz et al reportaron (24) una exclusión incompleta de la orejuela izquierda en el 36% de los pacientes, Kanderian et al (26) informaron que las oclusiones fueron a menudo más exitosas después de la excisión (73%) que de la exclusión (23%).

Los resultados anteriores no pueden valorarse comparativamente de forma rigurosa por insuficiente homogeneidad entre los estudios y mediciones. En los estudios que se implantó el clip por cirugía abierta y se les valoró a los 3 meses con técnica de imagen y cuya medida de resultado de efectividad estaba compuesta por los resultados de exclusión de la ETE intraprocedimiento y la técnica de imagen a los 3 meses, siendo el resultado de exclusión la combinación de la exclusión completa (es decir la ausencia de flujo residual) y un cuello residual <1cm, éste fue de un 95,1%, datos similares a los encontrados en nuestras series.

En cualquier caso, no se observan para los dispositivos evaluados resultados claros que indiquen una baja tasa de éxito de la técnica de realización de la intervención tanto peri-operatoriamente como en los seguimientos.

Más importante son los resultados de efectividad clínica. El objetivo final del procedimiento es prevenir eventos trombo-embólicos. Evaluando el número de eventos trombo-embólicos con el seguimiento más largo se observa que sólo el 0,9% de los pacientes del estudio de van Laar (media de CHA2DS2-VASc de 2) tuvieron algún evento cerebrovascular, siendo la tasa 0,5 eventos cerebrovasculares/100 pacientes-año.

Si se observan los resultados que se han reportado en grandes registros de tratamientos de ACO con riesgo basal similar (CHA2DS2-VASc media de 2), se observan tasas de eventos cerebrovasculares incluso algo mayores. Por ejemplo, tasas de eventos que van de 2/100 pacientes-año para los pacientes que no reciben ACO frente a 1,2/100 pacientes-año para aquellos con adherencia del 43% y 0,7/100 pacientes-año en los pacientes con adherencia completa (53–56).

Comparando con la implantación del clip por cirugía abierta en el estudio de Salzberg no hubo ningún evento en un seguimiento de 3 meses, en el de Ailawadi (CHADS > 2: 38% y antecedentes de ACV 8,5%) aconteció un AIT y un ACV que no se atribuyeron a trombos procedentes de la orejuela en un seguimiento de 12 meses, siendo el resultado de un 3,1% (3,1 pacientes-año) y en el de Emmert (no tenemos datos basales de los pacientes) sucedió un AIT tampoco relacionado con trombos procedentes de la orejuela en el seguimiento a 2 años sufriendo eventos cerebrovasculares el 2,9% de los pacientes (1,5 pacientes-año).

Comparando con los dispositivos percutáneos en el estudio EWOLUTION la tasa de ACV fue de 1,3/100 pacientes-año, con una reducción del 83% de la tasa, puesto que la tasa de antecedente de ACV era de 7,2/100 pacientes-año. La tasa es mayor que la observada en el estudio de van Laar, pero también es cierto que en éste último no disponemos de datos de tasa de antecedente de ACV y además en el estudio EWOLUTION se estratificó la tasa por riesgo de tromboembolismo según CHA2DS2-VASc score, no observándose ningún evento tromboembólico en aquellos pacientes con un CHA2DS2-VASc <3 y los pacientes del estudio de van Laar tenían una media de CHA2DS2-VASc de 2.

Por tanto, en relación a la prevención de eventos cerebrovasculares con nuestra tecnología, aunque no podemos hacer una comparación rigurosa, las tasas de que se reportan en el único estudio que informa de este dato con seguimiento largo (estudio de van Laar(46)) no llaman la atención negativamente.

En nuestra revisión, con las limitaciones de un bajo periodo de seguimiento en la mayoría de los estudios o un seguimiento no cuantificable en

otros, no se informa de ningún fallecimiento relacionado con la intervención. Sin embargo en el estudio EWOLUTION (comparación de WATCHMAN con ACO) el porcentaje de eventos de Kaplan-Meier fue de 16,4% en un seguimiento de 2 años (7,4% causas no cardiovasculares, 4,5% causas cardiovasculares, 1% hemorragia grave y 2,9% causa desconocida) y en la implantación del clip por cirugía abierta según el estudio de Emmert hubo un 10% de mortalidad temprana (hemorragia pulmonar iatrogénica, fallo hepático agudo, hemorragia por fuga en la línea de sutura de la aortotomía y taponamiento cardiaco por anticoagulación sobredosificada) y un 11,1% durante el seguimiento de 3 años posterior (fallo cardiaco y renal, neumonía, endocarditis de la válvula mitral y cáncer metastásico) todas ellas no relacionadas con el dispositivo.

Por tanto, de nuevo no podemos hacer una comparación rigurosa, pero los datos de mortalidad identificados para el clip epicárdico con abordaje mínimamente invasivo no llaman la atención negativamente.

Los datos de eventos adversos son muy variables y pueden destacarse quizás los del estudio de Van Laar, única serie sobre un número elevado de pacientes en la que se pueden observar tasas con un seguimiento de 30 días. En este estudio se informa de un caso de empiema, un derrame pleural, un hemotórax, tres intubaciones y dos infecciones sobre 222 pacientes a los que se coloca el clip epicárdico simultáneamente a otra intervención de ablación.

Sin embargo, se observaron frecuencias más elevadas en estudios relativos a las intervenciones de comparación. Por ejemplo el estudio EXCLUDE(30) sobre la implantación del clip epicárdico por cirugía abierta con seguimiento a 30 días sobre 70 pacientes reportó tasas de eventos adversos mucho mayores, del 48,6%.

Estos datos serían relevantes si nuestro estudio permitiera la realización de comparaciones, pero no se pueden emitir conclusiones acerca de la importancia de las tasas de eventos adversos observadas.

Con la evidencia disponible no es posible conocer las ventajas comparativas de esta tecnología frente a sus comparadores naturales. La técnica necesaria para su implantación es menos invasiva y por lo tanto podría producir resultados mejores pero no hay evidencias que permitan establecer esas supuestas mejoras.

Los datos identificados no llaman la atención acerca de resultados negativos pero no es posible conocer el valor relativo en términos de efectividad y seguridad.

Conclusiones

- La evidencia científica acerca de la efectividad y seguridad del cierre de la orejuela izquierda con clip epicárdico mediante cirugía mínimamente invasiva es escasa y de baja calidad.
- La evidencia disponible identificada se compone exclusivamente de seis estudios no comparativos (series de casos) sobre un total de 351 pacientes a los que se les implanta el modelo Atriclip PRO™. Ninguno de los estudios evalúa resultados del modelo modelo Atriclip PRO2™.
- La implantación del dispositivo fue exitosa en un 99,1% de los pacientes con intervención concomitante y en un 94,1% de los casos de intervención aislada cuando la evaluación fue peri-operatoria.
- Las tasas de flujo residual tras seguimientos de 3 a 6 meses fueron del 6,8% en intervenciones concomitantes y del 20% en intervenciones aisladas.
- Tras realizar un seguimiento de 20 meses (mediana) a 222 pacientes se produjeron 2 casos de eventos cardiovasculares, lo que supone una tasa de 0,5/100 pacientes-año.
- Se produjeron escasas complicaciones peri-operatorias relacionadas con la intervención. Se reportaron pocos eventos adversos tras seguimiento.
- No es posible determinar la efectividad y seguridad de estos dispositivos en comparación con intervenciones apropiadas para la misma condición clínica.
- Se necesitan estudios bien diseñados que permitan comparar con un seguimiento suficiente los resultados de la realización de esta intervención con respecto a sus alternativas.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Referencias

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb;129(8):837–47.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013 Oct;112(8):1142–7.
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746–51.
4. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–20.
5. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949–53.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug;110(9):1042–6.
7. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Española Cardiol*. 2014 Apr;67(4):259–69.
8. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983–8.
9. Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):183–7.
10. Ruiz-Ortiz M, Romo-Penas E, Franco-Zapata M, Mesa-Rubio D, Anguita-Sanchez M, Delgado-Ortega M, et al. [Oral anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: are scientific recommendations effective and safe in daily clinical practice?]. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2006/08/30. 2006;59(7):688–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938211>
11. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, Due KM, Callreus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2013/04/09. 2013;61(22):2264–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562920>
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation.

- Ann Intern Med [Internet]. 2007;146(12):857. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
13. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *C Can Med Assoc J* [Internet]. 2013;185(2):E121. Available from: <https://pub-med.publicaciones.saludcastillayleon.es:443/pmc/articles/PMC3563912/>
 14. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med* [Internet]. 2010;123(7):638–645.e4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934310002548>
 15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* (London, England). 2014 Mar;383(9921):955–62.
 16. Huang W-Y, Singer DE, Wu Y-L, Chiang C-E, Weng H-H, Lee M, et al. Association of Intracranial Hemorrhage Risk With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use vs Aspirin Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2018;75(12):1511–8. Available from: <https://jama.publicaciones.saludcastillayleon.es:443/journals/jamaneurology/fullarticle/2696416>
 17. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755–9.
 18. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. Grote; 1862. 1052 p.
 19. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet*. 2009 Jan;373(9658):155–66.
 20. Boldt A. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004 Apr;90(4):400–5.
 21. Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *CAN MED ASSOC J*. :9.
 22. Prothrombotic Activity Is Increased in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Risk Factors for Embolism. *Chest*. 2004 Sep;126(3):687–92.
 23. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec;70(24):2964–75.
 24. ES K, Tsiamtsiouris T, RM A, Schwartzbard A, PA T, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):468–71.
 25. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a ran-

- domized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*. 2005 Aug;150(2):288–93.
26. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transeosophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(11):924–9.
 27. Lee R, Vassallo P, Kruse J, Malaisrie SC, Rigolin V, Andrei A-C, et al. A randomized, prospective pilot comparison of 3 atrial appendage elimination techniques: Internal ligation, stapled excision, and surgical excision. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(4):1075–80.
 28. Salzberg SP, Gillinov AM, Anyanwu A, Castillo J, Filsoufi F, Adams DH. Surgical left atrial appendage occlusion: evaluation of a novel device with magnetic resonance imaging. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2008;34(4):766–70. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1016/j.ejcts.2008.05.058>
 29. Fumoto H, Gillinov AM, Ootaki Y, Akiyama M, Saeed D, Horai T, et al. A novel device for left atrial appendage exclusion: the third-generation atrial exclusion device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(4):1019–27.
 30. Ailawadi G, Gerdisch MW, Harvey RL, Hooker RL, Damiano RJ, Salamon T, et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(5):1002–1009, 1009.e1.
 31. Emmert MY, Puipe G, Baumüller S, Alkadhi H, Landmesser U, Plass A, et al. Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2014 Jan;45(1):126–31.
 32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coeillo P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008;336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>
 33. Guo B, Moga C, Harstall C, Schopflocher D. A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016;69:199–207.e2. Available from: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(15\)00378-9/abstract](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(15)00378-9/abstract)
 34. Arroyo Bielsa A, Leiva Hernando L, Fletes Lacayo JC. Estado actual de las técnicas endoablativas en el tratamiento de la insuficiencia venosa superficial. *Angiología*. 2017 Mar;69(2):103–10.
 35. Bootun R, Lane TRA, Davies AH. A comparison of thermal and non-thermal ablation. *Rev Vasc Med* [Internet]. 2016;4–5:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvm.2016.02.001>

36. Bootun R, Epstein D, Onida S, Ortega-Ortega M, Davies AH. IP273 Cost-Effectiveness of Current and Emerging Treatments of Varicose Veins. *J Vasc Surg* [Internet]. 2017;65(6):128S. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074152141730678X>
37. Bootun R, Lane TRA, Davies AH. The advent of non-thermal, non-tumescent techniques for treatment of varicose veins. *Phlebology* [Internet]. 2016;31(1):5–14. Available from: <https://doi.org/10.1177/0268355515593186>
38. Chung S, Park J-S, Kim S-H. Saphenous vein occlusion with cyanoacrylate: a systematic review. *J Korean Med Assoc* [Internet]. 2017;60(6):499. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIX.php?id=10.5124/jkma.2017.60.6.499>
39. Chwała M, Szczeklik W, Szczeklik M, Aleksiejew-Kleszczyński T, Jagielska-Chwała M. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(1):5–14.
40. Gibson K, Ferris B. Cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of post-procedure compression: Initial outcomes of a post-market evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). *Vascular* [Internet]. 2017;25(2):149–56. Available from: <https://doi.org/10.1177/1708538116651014>
41. Park I. Initial Outcomes of Cyanoacrylate Closure, VenaSeal System, for the Treatment of the Incompetent Great and Small Saphenous Veins. *Vasc Endovascular Surg* [Internet]. 2017;51(8):545–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28969499>
42. Toonder IM, Lam YL, Lawson J, Wittens CHA. Cyanoacrylate adhesive perforator embolization (CAPE) of incompetent perforating veins of the leg, a feasibility study. *Phlebology* [Internet]. 2014;29(S1):49–54. Available from: <https://doi.org/10.1177/0268355514529696>
43. Whiteley MS. Glue, steam and Clarivein – Best practice techniques and evidence. *Phlebology* [Internet]. 2015;30(2):24–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/0268355515591447>
44. Yasim A, Eroglu E, Bozoglan O, Mese B, Acipayam M, Kara H. A new non-tumescent endovenous ablation method for varicose vein treatment: Early results of N-butyl cyanoacrylate (VariClose®). *Phlebology* [Internet]. 2017;32(3):194–9. Available from: <https://doi.org/10.1177/0268355516638577>
45. Stroke Feasibility Study - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01997905>
46. van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, Lewalter T, Dunnington G, Stark S, et al. Thoracoscopic Left Atrial Appendage Clipping: A Multicenter Cohort Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(7):893–901.
47. Osmancik P, Budera P, Zdarska J, Herman D, Petr R, Fojt R, et al. Residual echocardiographic and computed tomography findings after thora-

- coscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(6):919–25.
48. Ad N, Massimiano PS, Shuman DJ, Pritchard G, Holmes SD. New Approach to Exclude the Left Atrial Appendage During Minimally Invasive Cryothermic Surgical Ablation. *Innovations (Phila)*. 2015;10(5):323–7.
 49. Mokracek A, Kurfirst V, Bulava A, Hanis J, Tesarik R, Pesl L. Thoracoscopic Occlusion of the Left Atrial Appendage. *Innovations (Phila)*. 2015;10(3):179–82.
 50. Smith NE, Joseph J, Morgan J, Masroor S. Initial Experience with Minimally Invasive Surgical Exclusion of the Left Atrial Appendage with an Epicardial Clip. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg* [Internet]. 2017 Jan 30;12(1):28–32. Available from: <https://doi.org/10.1097/imi.0000000000000339>
 51. Amicosante AMV, Paone S, Migliore A, Gillespie F, Caimmi P CM. Epicardial clip for the left atrial appendage closure – Rapid HTA report. [Internet]. Rome; 2018. Available from: https://www.agenas.gov.it/images/agenas/hta/report_hta/2018/RAPID_HTA_Epicardial_clip_for_the_left_atrial_appendage_closure.pdf
 52. Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, Desbiolles L, Alkadhi H, Grünenfelder J, et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(5):1269–74.
 53. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016;5(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.003074>
 54. Allan V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas J-P, et al. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart* [Internet]. 2017;103(3):210–8. Available from: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2016-309910>
 55. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Overvad TF, Lip GYH. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: A nationwide cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(1):27410. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep27410>
 56. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HGM, van Staa TP. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015;66(17):1851–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715049748>

Anexos

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

PUBMED		
Nº	Pregunta	Resultados
#6	Search (((left AND ((atrial appendage[MeSH Terms]) OR (atrial appendage OR auricular appendage OR heart atrium appendage OR heart auricular appendage))) AND ((clos* OR occlu* OR exclu* OR isola* OR ligat*))) AND ((clip* OR atriclip) Filters: Publication date from 2009/10/01	51
#5	Search (((left AND ((atrial appendage[MeSH Terms]) OR (atrial appendage OR auricular appendage OR heart atrium appendage OR heart auricular appendage))) AND ((clos* OR occlu* OR exclu* OR isola* OR ligat*))) AND ((clip* OR atriclip)	53
#4	Search (clip* OR atriclip)	28560
#3	Search (clos* OR occlu* OR exclu* OR isola* OR ligat*)	3464543
#2	Search (left AND ((atrial appendage[MeSH Terms]) OR (atrial appendage OR auricular appendage OR heart atrium appendage OR heart auricular appendage))	5212
#1	Search (atrial appendage[MeSH Terms]) OR (atrial appendage OR auricular appendage OR heart atrium appendage OR heart auricular appendage)	6425

EMBASE		
Nº	Pregunta	Resultados
#2	((('heart atrium appendage'/exp OR 'heart atrium appendage') AND (clos* OR occlu* OR exclu* OR isola* OR ligat*)) AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'feasibility study'/de OR 'human'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'multicenter study'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'nonhuman'/de OR 'observational study'/de OR 'pilot study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND ('clip'/de OR 'implantable clip'/de OR 'left atrial appendage closure device'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND 'atriclip'/dn	31
#1	('heart atrium appendage'/exp OR 'heart atrium appendage') AND (clos* OR occlu* OR exclu* OR isola* OR ligat*)	3843

CRD database		
Nº	Pregunta	Resultados
#1	"MeSH DESCRIPTOR Atrial Appendage EXPLODE ALL TREES"	21

Clinicaltrials.gov		
Nº	Pregunta	Resultados
#1	"Find a study field other terms: Atriclip"	8

Cochrane		
Nº	Pregunta	Resultados
#1	Campo de búsqueda por título, resumen, palabra clave: "atriclip"	6

ANEXO 2. Referencias de los estudios excluidos

	Estudio	Motivo de exclusión
1	Ramlawi B., Bedeir K., Edgerton J.R. Totally Thoracoscopic Closure of the Left Atrial Appendage. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2019;107(1): e71-3.	Descripción de la técnica
2	Alqaqa A, Martin S, Hamdan A, Shamoon F, Asgarian KT. Concomitant Left Atrial Appendage Clipping During Minimally Invasive Mitral Valve Surgery: Technically Feasible and Safe. <i>J Atr Fibrillation.</i> julio de 2016;9(1):1407.	Pacientes sin FA
3	Suwalski G, Emery R, Grysztko L, Kaczejko K, Żegadło A, Frankowska E, et al. Early operative comparison of two epicardial left atrial appendage occluding systems applied during off-pump coronary revascularisation in patients with persistent atrial fibrillation. <i>Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2016;13(1):10-4.	Abordaje abierto
4	Suwalski G., Emery R., Grysztko L., Kaczejko K., Mroz J., Skrobowski A. Intraoperative Assessment of Left Atrial Diverticulum and Remnant Stump after Left Atrial Appendage Epicardial Occlusion. <i>Echocardiography.</i> 2016;33(9):1368-73.	Abordaje abierto
5	Tsai Y-C, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> mayo de 2015;47(5):847-54.	Abordaje abierto
6	Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, Desbiolles L, Alkadhi H, Grunenfelder J, et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> mayo de 2010;139(5):1269-74.	Abordaje abierto
7	Starck C.T., Steffel J., Emmert M.Y., Plass A., Mahapatra S., Falk V., et al. Epicardial left atrial appendage clip occlusion also provides the electrical isolation of the left atrial appendage. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg.</i> 2012;15(3):416-8.	Abordaje abierto
8	Budera P, Osmancik P, Talavera D, Fojt R, Kraupnerova A, Zdarska J, et al. [Thoracoscopic, epicardial ablation of atrial fibrillation using the COBRA Fusion system as the first part of hybrid ablation]. <i>Rozhl V Chir Mesicnik Ceskoslovenske Chir Spolecnosti.</i> Summer de 2017;96(5):203-8.	No evalúa resultados clínicos relacionados con la técnica de interés
9	Ellis C.R., Aznaurov S.G., Patel N.J., Williams J.R., Sandler K.L., Hoff S.J., et al. Angiographic Efficacy of the Atriclip Left Atrial Appendage Exclusion Device Placed by Minimally Invasive Thoracoscopic Approach. <i>JACC Clin Electrophysiol.</i> 2017;3(12):1356-65.	Evalúa varios modelos del dispositivo sin resultados desagregados
10	Kurfirst V, Mokráček A, Čanádýová J, Bulava A, Pešl L. Effectivity of left atrial appendage occlusion with AtriClip in 155 consecutive patients - Single center study. <i>Cor Vasa.</i> 1 de agosto de 2017;59(4): e376-80.	Evalúa varios modelos del dispositivo sin resultados desagregados

11	Kurfirst V, Mokraeek A, Aanadyova J, Frana R, Zeman P. Epicardial clip occlusion of the left atrial appendage during cardiac surgery provides optimal surgical results and long-term stability. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg.</i> 2017;25(1):37-40.	Desfasado por estudios posteriores
12	Mokráček A, Kurfirst V, Bulava A, Haniš J. [Closure of the left atrial appendage by means of the AtriClip System]. <i>Vnitř Lek.</i> Winter de 2017;63(1):31-5.	Desfasado por estudios posteriores
13	McBride D.A., Markman T.M., Liang J.J., Santangeli P. Left atrial appendage closure devices for stroke prevention in patients with non-valvular AF. <i>US Cardiol Rev.</i> 2018;12(2):87-90.	Revisiones no sistemáticas
14	Caliskan E., Emmert M.Y. Surgical occlusion of the left atrial appendage: It is time to adopt newer techniques! <i>Eur Heart J.</i> 2018;39(45):3993-5.	Revisiones no sistemáticas
15	Salzberg S. Surgical epicardial left atrial appendage closure:A true alternative. <i>J Atr Fibrillation.</i> diciembre de 2017;10(4):1655.	Revisiones no sistemáticas
16	Emmert M.Y. Managing the left atrial appendage. <i>Eur Heart J.</i> 2017;38(20):1537-40.	Revisiones no sistemáticas
17	Akca F, Verberkmoes NJ, Verstraeten SE, van Laar C, van Putte BP, van Straten AHM. Is there an alternative treatment for patients intolerant to antiplatelet therapy if percutaneous left atrial appendage closure is considered? <i>Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found.</i> septiembre de 2017;25(9):510-5.	Series de casos con n < 10
18	Suwalski P, Witkowska A, Drobinski D, Rozbicka J, Sypula S, Liszka I, et al. Stand-alone totally thoracoscopic left atrial appendage exclusion using a novel clipping system in patients with high risk of stroke - initial experience and literature review. <i>Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol Pol J Cardio-Thorac Surg.</i> diciembre de 2015;12(4):298-303.	Series de casos con n < 10

ANEXO 3. Características de los estudios incluidos

Tabla 7. Características de los estudios incluidos						
	van Laar et al 2018(46)	Osmancik et al 2018(47)	Smith et al 2017(50)	Ad et al 2015(48)	Mokracek et al 2015(49)	Stroke feasibility study(45)
Sponsor	Atricure	Ministerio de Sanidad de la República Checa	No se menciona	No se menciona	No se menciona	Atricure
País	Holanda y EEUU	República Checa	EEUU	EEUU	República Checa	EEUU
Tipo de estudio	Serie de casos consecutivos prospectiva multicéntrica	Serie de casos prospectiva	Serie de casos retrospectiva	Serie de casos consecutivos prospectiva unicéntrica	Serie de casos prospectiva unicéntrica	Serie de casos prospectiva multicéntrica
Fecha	Febrero 2012 - Marzo 2016	Mayo 2015 - Abril 2017	Mayo 2012 - Diciembre 2015	Noviembre 2012 - Mayo 2014	Julio 2012 - Julio 2013	Marzo 2014- Julio 2015
Dispositivo	AtriClip™	AtriClip™ PRO	AtriClip PRO™	AtriClip PRO™	AtriClip PRO™	AtriClip™
Abordaje	Toracoscopia	Toracoscopia izquierda	22 Toracoscopia 2 Minitoracotomía	Minitoracotomía derecha	Toracoscopia izquierda	Cirugía mínimamente invasiva
Intervenciones concomitantes	MAZE	Ablación híbrida	Ninguna	15 Ablación epicárdica 9 Ablación epicárdica + reparación de la válvula mitral	29 MAZE	Ninguna
Criterios de inclusión	FA sintomática refractaria a fármacos sometidos a toracoscopia para el cierre de la orejuela izquierda.	FA no paroxística sintomática.	Prohibición de terapia ablativa por alto riesgo quirúrgico. Alto riesgo de ictus (CHA2DS2-VASc). Contraindicación de anticoagulación (HAS-BLED). ACV embólico durante tratamiento con ACO.	Ablación de la FA a través de minitoracotomía derecha	FA persistente de larga duración.	Edad: 18-80 años FA no valvular confirmada con ECG CHA2DS2-VASc >0= 2 Contraindicación ACO largo plazo Aptos en preanestesia Mujeres no embarazadas ni potencialmente
Criterios de exclusión	No discutido	FA secundaria a causa reversible. Conocimiento de adhesiones pericárdicas severas. Cardiopatía estructural valvular o coronaria significativa.	Antecedentes de IQ cardiaca o pericárdica	No discutido	No discutido	Ver en referencia bibliográfica
Nº de participantes	222	40	24	24	30	13
Edad media (años)	66 ± 9	62,6 ± 8,6	73,6 años	64,5 ± 8,6	62,1 (49-72)	72 ± 8,85
Sexo	152 hombres (68,5%)	23 hombres (57,5%)	16 Hombres (67%)	21 Hombres (87,5%)	20 Hombres (66%)	7 Hombres (63,6%)
Tipo de FA	Paroxística: 38 (17,3%) Persistente: 63 (28,6%) Persistente de larga duración: 116 (52,7%) Flutter auricular: 3 (1,4%)	Persistente: 14 (35%). Persistente de larga duración: 26 (65%)	Persistente 12 (50%) Paroxística 12 (50%)	Paroxística 1 (4%) Persistente 7 (29%) Persistente de larga duración 12 (50%)	28 Persistente (93,3%) 2 Paroxística (6,7%)	Paroxística, persistente y persistente de larga evolución (no se especifica el nº de cada tipo)
Media CHA2DS2-VASc	2,3 ± 1	2,2 ± 1,47	4,7	No recogido	1,7 Rango (0-4)	4,6 ± 0,84
Media HAS-BLED	No evaluado	No evaluado	3,8	No recogido	No recogida	3,6 ± 0,7
Antecedentes de eventos cerebrovasc o cardioembólicos	ACV isquémico: 22 (9,9%)	ACV isquémico o AIT: 8 (20%)	ACV isquémico o AIT: 12 (50%)	No recogido	No recogido	No recogido

Antecedentes de ablación percutánea	63 (28,8%)	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido	No recogido
Comorbilidad	Insuficiencia mitral - Signos: 74 (33,5%) - Media: 61 (27,6%) - Moderada: 20 (9%) - Moderada-severa: 1 (0,5%). Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%: 52 (23,5%)	Insuficiencia cardiaca FEVI < 40%: 10 (25%) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo: 52,3 ± 12,3%	Insuficiencia cardiaca FEVI < 40%: 6 (25%) Valvulopatía: 5 (21%) Enfermedad vascular: 2 (8%)	Insuficiencia cardiaca congestiva: 2 (8%) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo: 59,9 ± 5,5%	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo 64 ± 8 %	Insuficiencia cardiaca: 6 NYHA I 3 NYHA II
Seguimiento por imagen	TAC o ETE 6 meses post-IQ (rango intercuartílico 3-8 meses)	ETE postIQ, 2-5 días y 2-3 meses post-IQ 27 TAC 2-5 meses post-IQ (67,5%)	No hubo	No hubo	TAC y ETE: 3 meses; ETE: 1 año	ETE o TAC 6 meses post-IQ
Seguimiento clínico	Mediana: 20 meses	Medio: 11,9 ± 6,7 meses	Todos 1 semana tras alta - 4 durante 2 años. - 6 durante 1 año. 14 durante 1-2 consultas postIQ	Medio: 12,3 meses	Medio: 11,09 (8-17) meses	6 meses
Pérdidas durante el seguimiento	Ninguna	13 no se realizó TAC (32,5%)	No se menciona	No se menciona	1 paciente no se realiza ETE	3
Éxito en la colocación del clip - Cierre completo de la orejuela izquierda - Ausencia de flujo residual	222/222 (100%)	39/40 (97,5%)	24/24 (100%)	23/24 (95,8%)	29/30 (96,7%)	8/10 (80%)
Cuello residual < 10 mm	211/222 (95%)	22/40 (55%)	24/24 (100%)	71% < 1 mm, 13% < 5 mm	29/30 (96,7%)	
Eventos cerebrovasculares	2/222 (0,9%) 0,5 pacientes/año	0/40 (0%)	0/40 (0%)	0/24 (0%)	0/30 (0%)	0/10 (0%)
Mortalidad	3/222 (1,3%) No cardiovasculares	0/40 (0%)	1/40 (4,2%) Aspiración (no relacionado con la intervención)	0/24 (0%)	0/30 (0%)	No evaluado
Trombos intra orejuela	No mencionado	1/40 (2,5%) Caso de fallo de cierre	No mencionado	No mencionado	No mencionado	No mencionado
Complicaciones relacionadas con el clip	0/222 (0%)	1/40 (2,5%) desplazamiento 8 mm	No mencionado	No mencionado	0/30 (0%)	0/10 (0%)
Revisión por sangrado	0/222 (0%)	2/40 (5%) Incisión de pared	No mencionado	0/24 (0%)	0/30 (0%)	0/10 (0%)
Complicaciones perioperatorias	Derrame pleural 3/222 (1,3%) Hemotórax 1/222 (0,45%) Empiema 1/222 (0,45%) Reintubación por inestabilidad HD 1/222 (0,45%) Implante Marcapasos 2/222 (0,9%) Infección vías aéreas 1/222 (0,45%) Infección tracto urinario 2/222 (0,9%) Delirium 1/222 (0,45%)	Insuficiencia respiratoria con VM en uno de las reintervenciones por hemorragia 1/40 (2,5%)	-	Reingresos 2/24 (8,3%)	No mencionado	0/10 Infarto de miocardio Resto no mencionado

Otras complicaciones	No mencionado	No mencionado	Derrame pleural recurrente 2/24 (8,3%) Generales 3/24 (12,5%)	Ablación endocárdica 1/24 (4,2%) Cardioversión 2/24 (8,3%)	Derrame pericárdico 1/30 (3,3%)	Graves Trastornos cardíacos: 3/10 (30%) Infecciones: 2/10 (20%) Fallo respiratorio: 1/10 (10%) Generales Anemia 3/10 (30%) Trastorno cardíaco 3/10 (30%) Infecciones 5/10 (50%) Trastornos respiratorios 4/10 (40%) Trastornos vasculares 2/10 (20%)
-----------------------------	---------------	---------------	---	---	------------------------------------	--

ANEXO 4. Tablas de Evidencia GRADE

Evaluación de la evidencia								Nº de pacientes	Efecto	Evidencia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atriclip	Absoluto		
Adecuada colocación del clip (intra-procedimiento)										
2	Serie de casos	Muy importante	No importante	No importante	Muy importante	Ninguno	34	32/34 (94,1%)	⊕○○○ MUY BAJA	
Cuello residual < 1 cm (ETE durante la cirugía)										
1	Serie de casos	Muy importante	No importante	No importante	Muy importante	Ninguno	24	24/24 (100%)	⊕○○○ MUY BAJA	
Ausencia de flujo residual y cuello residual < 1 cm (ETE o TAC 3 meses post-intervención)										
1	Serie de casos	Muy importante	No importante	No importante	Muy importante	Ninguno	10	8/10 (80%)	⊕○○○ MUY BAJA	
Eventos tromboembólicos (seguimiento 6 meses post-intervención)										
1	Serie de casos	Muy importante	No importante	No importante	Muy importante	Ninguno	10	0/10 (0%)	⊕○○○ MUY BAJA	
Eventos adversos graves relacionados con la intervención o con el dispositivo (6 meses post-intervención)										
1	Serie de casos	Muy importante	No importante	No importante	Muy importante	Ninguno	10	0/10 (0%)	⊕○○○ MUY BAJA	
Eventos adversos graves totales (6 meses postintervención)										
1	Serie de casos	Muy importante	No importante	No importante	Muy importante	Ninguno	10	Trastornos cardíacos: 3/10 (30%) Infecciones: 2/10 (20%) Fallo respiratorio: 1/10 (10%)	⊕○○○ MUY BAJA	
Eventos adversos generales (6 meses post-intervención)										
1	Serie de casos	Muy importante	No importante	Muy importante	Muy importante	Ninguno	10	Anemia 3/10 (30%) Trastorno cardíaco 3/10 (30%) Infecciones 5/10 (50%) Trastornos respiratorios 4/10 (40%) Trastornos vasculares 2/10 (20%)	⊕○○○ MUY BAJA	

Evaluación de la evidencia								Nº de pacientes	Efecto	Evidencia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atriclip	Absoluto		
Adecuada colocación del clip (intra-procedimiento)										
4	Serie de casos	Muy importante	No importante	Directa	Muy importante	Ninguna	316	313/316 (99,1%)	⊕○○○ MUY BAJA	
Ausencia de flujo residual (ETE y TAC 3-6 meses y ETE 1 año postintervención)										
2	Serie de casos	Muy importante	No importante	Directa	Muy importante	Ninguna	251	251/251 (100%)	⊕○○○ MUY BAJA	

Cuello residual < 1 cm (ETE, TAC 3-6 meses post-intervención)									
2	Serie de casos	Muy importante	No importante	Directa	Muy importante	Ninguna	251	234/251 (93,2%)	⊕○○○ MUY BAJA
Eventos cerebrovasculares (mediana de seguimiento 20 meses)									
1	Serie de casos	Muy importante	No importante	Directa	Muy importante	Ninguna	222	2/222 (0,9%)	⊕○○○ MUY BAJA
Tasa de eventos cerebrovasculares (mediana de seguimiento 20 meses)									
1	Serie de casos	Muy importante	No importante	Directa	Muy importante	Ninguna	222	0,5/100 pacientes-año	⊕○○○ MUY BAJA
Mortalidad relacionada con la intervención o condición clínica (seguimiento 12-14 meses)									
2	Serie de casos	Muy importante	No importante	Directa	Muy importante	Ninguna	286	0/286 (0%)	⊕○○○ MUY BAJA
Eventos adversos relacionados con la intervención o con el dispositivo (intra-procedimiento)									
3	Serie de casos	Muy importante	No importante	Directa	Muy importante	Ninguna	292	1/292 (desplazamiento del dispositivo) (0,34%)	⊕○○○ MUY BAJA
Trombos intraorejuela (seguimiento 2-3 meses post-intervención con ETE)									
1	Serie de casos	Muy importante	No	Directa	Muy importante	Ninguna	40	1/40 (2,5%)	⊕○○○ MUY BAJA
Reintervención por hemorragia grave									
4	Serie de casos	Muy importante	No	Directa	Muy importante	Ninguna	316	2/316 (0,63%)	⊕○○○ MUY BAJA
Otras complicaciones perioperatorias (seguimiento 30 días post-intervención)									
2	Serie de casos	Muy importante	No	Directa	Muy importante	Ninguna	286	Derrame pleural 3/222 (1,3%) Hemotórax 1/222 (0,45%) Empiema 1/222 (0,45%) Reintubación por inestabilidad HD 1/222 (0,45%) Implante Marcapasos 2/222 (0,9%) Infección vías aéreas 1/222 (0,45%) Insuficiencia respiratoria 1,6% (1/64) Reingreso 3,1% (2/64)	⊕○○○ MUY BAJA
Otras complicaciones graves (media de seguimiento 11-12 meses)									
2	Serie de casos	Muy importante	No	Directa	Muy importante	Ninguna	54	Derrame pericárdico 1/54 (1,9%) Ablación endocárdica 1/54 (1,9%) Cardioversión 2/54 (3,7%)	⊕○○○ MUY BAJA

ANEXO 5. Evaluación de la calidad de las series de casos

Tabla 10. Evaluación de la calidad de las series de casos según el listado de verificación del IHE						
	van Laar et al 2018	Osmancik et al 2018	Smith et al 2017	Ad et al 2015	Mokracek et al 2015	Stroke feasibility study
Objetivo del estudio						
¿Se indicó claramente la hipótesis / objetivo del estudio?	Sí	Sí	Parcialmente	Sí	Parcialmente	Sí
Diseño del estudio						
¿Se realizó el estudio prospectivamente?	Sí	Sí	No	Sí	No claro	Sí
¿Los casos fueron recolectados en más de un centro?	Sí	No claro	No claro	No	No	Sí
¿Los pacientes se reclutaron consecutivamente?	Sí	No claro	Sí	Sí	No claro	No claro
Población del estudio						
¿Se describieron las características de los pacientes incluidos en el estudio?	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	Sí	Sí
¿Fueron claramente establecidos los criterios de elegibilidad (es decir, los criterios de inclusión y exclusión) para ingresar al estudio?	Parcialmente	Sí	Sí	Parcialmente	Parcialmente	Sí
¿Los pacientes ingresaron al estudio en un punto similar de la enfermedad?	No	No	Sí	No	No	Sí
Intervención y Co-Intervención						
¿Se describió claramente la intervención de interés?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
¿Se describieron claramente intervenciones adicionales (cointervenciones)?	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
Medidas de resultado						
¿Se establecieron medidas de resultado relevantes a priori?	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
¿Los evaluadores de resultados estaban cegados a la intervención que recibieron los pacientes?	No	No	No	No	No	No
¿Se midieron los resultados relevantes utilizando métodos objetivos / subjetivos apropiados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Las medidas de resultado relevantes se tomaron antes y después de la intervención?	No	No claro	No	No	Sí	No
Análisis estadístico						
¿Fueron apropiadas las pruebas estadísticas utilizadas para evaluar los resultados relevantes?	Sí	Sí	No	No claro	No claro	No

Resultados y conclusiones						
¿El seguimiento fue suficiente para que ocurrieran eventos y resultados importantes?	Si	No	No	No	No	No
¿Se reportaron pérdidas durante el seguimiento?	Si	Si	No	No	No	Si
¿Proporcionó el estudio estimaciones de variabilidad aleatoria en el análisis de datos de resultados relevantes?	No	No	No	No	No	No
¿Se informaron los eventos adversos?	Parcialmente	Parcialmente	Si	Parcialmente	Parcialmente	Si
¿Las conclusiones del estudio fueron respaldadas por los resultados?	Si	Si	Si	No claro	No claro	No
Conflictos de intereses y fuentes de apoyo						
¿Se informaron los intereses en competencia y las fuentes de apoyo para el estudio?	Si	Si	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
Suma respuestas positivas	14	12	9	5	5	11



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



Plan Estratégico de Asesoramiento de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias de España



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud
Carlos III