

Dispositivos implantables para el cierre de la orejuela auricular izquierda.

Estudio de monitorización

Implantable Devices for Left Atrial
Appendage Closure. Monitoring study

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

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Dispositivos implantables para el cierre de la orejuela auricular izquierda. Estudio de monitorización

Implantable Devices for Left Atrial
Appendage Closure. Monitoring study

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

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



GOBIERNO
DE ESPAÑA



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD NACIONAL DE SALUD



AETS
715
Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud
Carlos III

Dispositivos implantables para el cierre de la orejuela auricular izquierda. Estudio de monitorización. Jesús González Enriquez. Iñaki Imaz Iglesia. Matilde Palma Ruiz. Enrique Alcalde Cabero. Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. 2024.

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

Palabras clave: Fibrilación auricular no valvular, Cierre de la orejuela auricular izquierda, Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Estudios observacionales, Evidencias del mundo real.

Keywords: Non-valvular atrial fibrillation, Left atrial appendage closure, Observational Studies, Real-world evidence.

Autores

Jesús González Enriquez.
Iñaki Imaz Iglesia.
Enrique Alcalde Cabero.
Matilde Palma Ruiz.

Coordinación y gestión del proyecto

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Instituto de Salud «Carlos III»).

Convenio de colaboración/financiación

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Para citar este informe

González-Enríquez J., Imaz-Iglesia I., Palma M., Alcalde-Cabero E. Dispositivos implantables para el cierre de la orejuela auricular izquierda Estudio de monitorización. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Ministerio de Sanidad. Madrid. 2024. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento. Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información editorial

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III
Fecha de edición: 2024
Contacto: aets-info@isciii.es

Instituto de Salud Carlos III

NIPO pdf: 156240086
NIPO epub: 156240070

Ministerio de Sanidad

NIPO pdf: 133240045
NIPO epub: 13324003X

Índice

ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	8
SIGLAS Y ACRÓNIMOS	9
RESUMEN	11
SUMMARY	14
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Condición clínica	17
1.2. Dispositivos implantables para el cierre de la orejuela auricular izquierda	18
1.3. Evidencia disponible sobre seguridad y eficacia/efectividad del cierre de la orejuela izquierda en pacientes con FANV.....	19
1.3.1. Estudios sobre el dispositivo WATCHMAN.....	19
1.3.2. Estudios sobre el dispositivo AMPLATZER	23
1.3.3. Estudios sobre varios dispositivos	24
1.3.4. Estudios sobre cierre de la orejuela auricular izquierda vs. ACO	25
1.3.5. Estudios en desarrollo	26
1.3.6. Guías de práctica clínica y documentos de consenso	27
2. OBJETIVO	30
3. METODOLOGÍA	31
3.1. Diseño	31
3.2. Centros participantes.....	31
3.3. Criterios de selección de pacientes.....	33
3.4. Variables y recogida de datos.....	34
3.5. Duración y tamaño del estudio	35
3.6. Análisis.....	35
4. RESULTADOS	37
4.1. Actividad registrada	37

4.2. Características de los pacientes incluidos en el estudio	41
4.3. Resultados según la fase del estudio	45
4.3.1. Fase de intervención.....	45
4.3.2. Primer seguimiento (45 días).....	47
4.3.3. Segundo seguimiento (6 meses).....	49
4.3.4. Tercer seguimiento (12 meses)	51
4.3.5. Cuarto y último seguimiento (24 meses).....	53
4.4. Resultados globales de seguridad	55
4.4.1. Éxito inmediato de la implantación.....	55
4.4.2. Complicaciones perioperatorias	56
4.4.3. Trombos en el dispositivo	57
4.4.4. Fugas	58
4.5. Análisis de la mortalidad.....	59
4.5.1. Mortalidad general	59
4.5.2. Mortalidad cardiovascular.....	60
4.6. Evolución del tratamiento anti-trombótico durante el estudio.....	60
4.7. Resultados principales de efectividad. Eventos cardiovasculares	65
5. DISCUSIÓN	72
6. CONCLUSIONES.....	77
7. REFERENCIAS	79
8. ANEXOS.....	85
ANEXO 1. Protocolo del estudio de monitorización del uso de «dispositivos implantables endovasculares para el cierre de la oreja izquierda»	85
Introducción.....	88
Objetivo del estudio de monitorización	107
Metodología.....	110
Anexos	128
ANEXO 2. Fallecimientos registrados en el EM.....	143

Índice de tablas

Tabla 1. Ensayos controlados aleatorizados en desarrollo.....	28
Tabla 2. Recomendaciones del cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda.....	30
Tabla 3. Centros participantes en el Estudio de Monitorización	33
Tabla 4. Número de casos intervenidos y con información disponible de alguno de los seguimientos programados.....	40
Tabla 5. Número de intervenciones y dispositivos implantados durante el periodo de reclutamiento en SIEM.....	41
Tabla 6. Características basales de los pacientes intervenidos	43
Tabla 7. Puntuaciones de los pacientes intervenidos en las escalas de riesgo de sangrado y de ACV (n=670)	44
Tabla 8. Características basales de los pacientes según seguimiento registrado	46
Tabla 9. Distribución de los pacientes por tipo de dispositivo implantado (n=670)	47
Tabla 10. Distribución de los tratamientos al alta de los pacientes intervenidos (n=669).....	47
Tabla 11. Distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 45 días (n=578)	48
Tabla 12. Distribución de los pacientes intervenidos según el tratamiento antitrombótico recibido a los 45 días	49
Tabla 13. Distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 6 meses	51
Tabla 14. Distribución de los pacientes intervenidos según el tratamiento antitrombótico recibido a los 6 meses.....	52
Tabla 15. Distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 12 meses	53
Tabla 16. Distribución de los pacientes intervenidos según el tratamiento antitrombótico recibido a los 12 meses.....	54
Tabla 17. Distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 24 meses	55
Tabla 18. Distribución de los pacientes intervenidos según el tratamiento antitrombótico recibido a los 24 meses.....	56
Tabla 19. Resultados de la intervención y causas de fallo (n=670)	57

Tabla 20. Complicaciones perioperatorias registradas (n=670)	58
Tabla 21. Trombos en el dispositivo y fugas detectadas durante los seguimientos.....	59
Tabla 22. Evolución de los tratamientos recibidos por los pacientes que han realizado los tres primeros seguimientos programados	62
Tabla 23. Evolución de los tratamientos recibidos por los pacientes que han realizado los cuatro seguimientos programados	63
Tabla 24. Evolución de los tratamientos recibidos por los pacientes que han realizado todos los seguimientos programados (n=294)	64
Tabla 25. Distribución de grupo tratamiento según fase de EM	65
Tabla 26. Complicaciones registradas, según seguimiento completado, y número de complicaciones por paciente.....	67
Tabla 27. Eventos cardiovasculares registrados según fase del estudio	69
Tabla 28. Tasa de incidencia por 100/personas-año de las complicaciones registradas a lo largo del EM	71

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de la información registrada de los pacientes a lo largo del EM.....	39
Figura 2. Distribución de los pacientes intervenidos según puntuaciones HAS-BLED y CHA2DS2-VASc	45
Figura 3. Evolución de presencia de trombos en el dispositivo y fugas detectadas durante los seguimientos.....	60
Figura 4. Evolución de tratamientos durante el estudio	66
Figura 5. Frecuencia de eventos cardiovasculares según fase del estudio	70
Figura 6. Eventos esperados según la puntuación obtenida en las escalas vs. eventos observados	72

Siglas y acrónimos

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACO	Anticoagulación oral
ACOD	Anticoagulación oral de acción directa
ACP	<i>Amplatzer™ Cardiac Plug</i>
ACV	Accidente cerebrovascular
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIT	Accidente isquémico transitorio
BARC	Criterios <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
CCAA	Comunidades Autónomas
CE	Certificado de Conformidad Europea
CHADS2	Score de riesgo cardiovascular
CHA2DS2-VASc	Score de riesgo cardiovascular
CPAF	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EM	Estudio de monitorización
FA	Fibrilación auricular
FANV	Fibrilación auricular no valvular
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
GDR	Grupo Diagnóstico Relacionado
HAS-BLED	Score de riesgo hemorrágico
HR	Hazard Ratio
HRS	<i>Heart Rhythm Society</i>
IC	Intervalo de confianza
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
INR	Relación Normalizada Internacional
LAA	<i>Left Atrial Appendage</i> (Orejuela Aurícula Izquierda)
LAAC	<i>Left Atrial Appendage Closure</i> (Cierre de la Orejuela de la Aurícula Izquierda)
NACO	Nuevos anticoagulantes orales

OAI	Orejuela auricular izquierda
RR	Riego relativo
SGCSyFC	Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Fondos de Compensación
SIEM	Sistema de Información de Estudios de Monitorización
SNS	Sistema Nacional de Salud
TAS	Tensión arterial sistólica
TI	Tasa de incidencia
TRD	Trombo relacionado con el dispositivo

Resumen

Introducción

El EM «Dispositivos implantables para el cierre de la orejuela auricular izquierda» es un estudio observacional prospectivo multicéntrico sin grupo control, de base hospitalaria y ámbito nacional. El objetivo del EM es valorar la efectividad y seguridad en condiciones habituales de uso de intervenciones para el cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda con dispositivos implantables.

Metodología

Los pacientes incluidos en el estudio tienen fibrilación auricular no valvular con CHA₂DS₂-VASc igual o mayor de 2 y contraindicación o intolerancia a la terapia de anticoagulación.

Para participar en el EM fueron designados 27 centros hospitalarios de 14 Comunidades Autónomas, de los que 23 centros han registrado intervenciones en SIEM.

Se evalúan variables de seguridad (éxito de la implantación, eventos relacionados con el dispositivo o la intervención, y complicaciones perioperatorias) y de efectividad (mortalidad, comparación de eventos cardiovasculares observados y esperados según perfil de riesgo y otros eventos específicos) de los dispositivos en seguimientos a los 45 días, y a los 6, 12 y 24 meses de la intervención, de acuerdo con el protocolo consensuado para el desarrollo del EM.

Resultados

Los pacientes intervenidos entre el inicio del estudio (19-07-2017) y el final del periodo de inclusión de casos (18-07-2019) fueron 670 pacientes. Un 86,4% de los casos realizó el registro de primer seguimiento, un 77,0% del segundo seguimiento, un 65,1% del tercer seguimiento y un 50,3% del cuarto seguimiento. Un

total de 294 pacientes disponen de información registrada de los cuatro seguimientos programados sin ninguna pérdida durante el EM y sin haber fallecido.

Los pacientes incluidos en el EM tienen una edad media de 76,15 años, el 64% son hombres, con puntuación media HAS-BLED de 3,85 y CHA2DS2-VASc de 4,47.

El dispositivo implantado fue Watchman, 249 (37,16%), Amplatzer Amulet Ocluser, 392 (58,51%), LAmbre, 24 (3,58%) Ultaseal, 4 (0,60%).

Fase de intervención. La implantación percutánea endovascular del dispositivo se realizó por punción septal (97,3%) y ha requerido ingreso hospitalario con una media de 3,4 días.

La implantación del dispositivo fue exitosa en el 98,96% de los casos; en el primer intento en el 84,5% de los casos, y tras varios intentos en el 14,48% de los casos. La intervención resultó fallida en el 1,04% de los casos.

El 93% de los casos no registraron complicaciones perioperatorias durante la fase de intervención. Se registraron cinco fallecimientos, cinco casos de taponamiento cardíaco, tres ACV isquémicos, siete casos de hemorragia, un embolismo cardíaco, cuatro derrames pericárdicos, dos edemas pulmonares y dos embolizaciones del dispositivo, una de las cuales causó fallo de la implantación y se asoció a fallecimiento.

Trombos y fugas del dispositivo. Durante el seguimiento se registraron 26 trombos en el dispositivo, representando el 2,1% en el primer seguimiento, el 3,7% en el segundo, el 5,6% en el tercero. No se observaron trombos en el dispositivo durante el cuarto seguimiento. En el primer seguimiento se registraron 49 fugas medibles en el dispositivo (11,8%) y fueron disminuyendo a lo largo de los seguimientos hasta un 4,35% en el último seguimiento.

Evolución del tratamiento. El tratamiento antitrombótico recibido por los pacientes incluidos en el EM se ha modificado desde la intervención a lo largo del seguimiento. Al inicio del estudio los pacientes recibían ACOD (25,97%), heparina (19,55%), acenocumarol (12,84%), Warfarina (1,49%), ácido acetilsalicílico (23,43%), clopidogrel (7,46%), sin tratamiento (20,75%). A los 12 meses de la intervención recibían ACOD (8,84%), heparina (0,70%), Acenocumarol (2,56%), ácido acetilsalicílico (53,95%), clopidogrel (13,72%), sin tratamiento (24,65%). A los 24 meses de la intervención recibían ACOD (7,58%), heparina (0,30%), acenocumarol (1,82%) ácido acetilsalicílico (51,21%), clopidogrel (11,21%), sin tratamiento (31,21%).

Mortalidad en el EM. Durante el EM se han registrado 106 fallecimientos (15,8%), con media de edad de 78,5 años, de los que el 29,2% fueron por causas cardiovasculares. La tasa de mortalidad a los 2 años es de 13 por 100 personas-año.

Se comunicaron 3 casos de fallecimiento asociado a la intervención: una embolización del dispositivo 72 horas después del implante y disección aórtica, una perforación esofágica, sepsis y trombosis venosa profunda, y una endarteritis aórtica a los 43 días de la intervención, probable endocarditis y fracaso multiorgánico.

Análisis global de efectividad. Prevención de eventos cardiovasculares. A los dos años de seguimiento la tasa de incidencia de ACV isquémico fue de 1,58 por 100 personas-año y la tasa de ACV hemorrágico de 0,73 por 100 personas-año.

Las tasas de incidencia de hemorragia relevante y hemorragia severa fueron respectivamente 5,36 y 3,66 por 100 personas-año.

La tasa sintética de incidencia de eventos isquémicos (ACV isquémico, embolismo sistémico y embolismo pulmonar) fue de 1,94 por 100 personas-año. La tasa sintética de incidencia de eventos hemorrágicos (ACV hemorrágico y hemorragia severa/grave) es de 4,39 por 100 personas-año.

La tasa de eventos de ACV isquémico esperados en la población del EM, con una puntuación media de CHA2DS2-VASc de 4,47, era de 5,93 por 100 personas-año. La tasa de ACV isquémico de 1,58 por 100 personas-año observada en el EM representa una disminución del riesgo de un 73,3% con respecto a la esperada.

La tasa sintética de eventos hemorrágicos (ACV hemorrágico + hemorragia severa/grave) esperados en la población del EM con una puntuación media de HAS-BLED de 3,85, es de 8,43 por 100 personas-año. La tasa sintética de eventos hemorrágicos observada en el EM es de 4,39 por 100 personas-año, lo que representa una disminución del riesgo de un 48% con respecto a la esperada.

Conclusiones

Los resultados permiten concluir que la intervención con dispositivos implantables de cierre de la orejuela izquierda en pacientes con fibrilación auricular no valvular con CHA2DS2-VASc igual o mayor de 2 y contraindicación, intolerancia o ineficacia de terapia de anticoagulación, puede realizarse en nuestro medio hospitalario con éxito y en condiciones de seguridad, permitiendo una reducción relevante del riesgo esperado de eventos isquémicos y hemorrágicos en estos pacientes.

Summary

Introduction

The Monitoring Study “Implantable devices for closure of the left atrial appendage” is a national, multicentre, hospital-based, prospective, non-comparative observational study.

The objective is to assess the effectiveness and safety under routine conditions of use of interventions for percutaneous left atrial appendage closure through implantable devices.

Methodology

The methodology was agreed upon in a consensus protocol. The included patients were those with non-valvular atrial fibrillation, CHA2DS2-VASc equal to or greater than 2, and contraindication or intolerance to anticoagulation therapy. The designated centers were 27 from 14 Autonomous Communities, of which 23 centers registered interventions in SIEM.

The evaluated outcomes were about safety (implantation success, events related to the device or intervention, and perioperative complications) and effectiveness (mortality, comparison of observed and expected cardiovascular events according to risk profile and other specific events), in follow-ups at 45 days, and at 6, 12 and 24 months after the intervention.

Results

A total of 670 patients were treated on between the beginning of the study (07-19-2017) and the end of the case inclusion period (07-18-2019). The 86.4% of the cases accomplished the first follow-up, 77.0% the second follow-up, 65.1% the third follow-up and 50.3% the fourth follow-up. A total of 294 patients accomplished the four scheduled follow-ups without any loss during the study and without having died.

Patients had a mean age of 76.15 years, 64% were men, with a mean HAS-BLED score of 3.85 and CHA2DS2-VASc of 4.47.

Device implanted were Watchman, 249 (37.16%), Amplatzer Amulet Occluder, 392 (58.51%), LAmbre, 24 (3.58%) and Ultaseal, 4 (0.60%).

Intervention phase. Percutaneous endovascular implantation of the device was performed by septal puncture (97.3%) and required hospital admission for an average of 3.4 days.

Device implantation was successful in 98.96% of cases; on the first attempt in 84.5% of cases, and after several attempts in 14.48% of cases. The intervention was unsuccessful in 1.04% of cases.

In 93% of cases, no perioperative complications were registered during the intervention phase. There were five deaths, five cardiac tamponade cases, three ischemic strokes, seven hemorrhages, one cardiac embolism, four pericardial effusions, two pulmonary edemas and two device embolizations, one of which caused implantation failure and was associated with death.

Thrombus and device leaks. During follow-up, 26 device-related thrombus were registered, representing 2.1% in the first follow-up, 3.7% in the second, and 5.6% in the third. No device thrombus were observed during the fourth follow-up. In the first follow-up, 49 measurable leaks were registered in the device (11.8%) and they decreased throughout the follow-ups to 4.35% in the last follow-up.

Evolution of the administered treatment. The antithrombotic treatment that patients received before the intervention was modified throughout the study. Before the intervention patients received DOACs (25.97%), heparin (19.55%), acenocoumarol (12.84%), warfarin (1.49%), acetylsalicylic acid (23.43%), clopidogrel (7.46%), without treatment (20.75%). At 12 months after the intervention, they received DOACs (8.84%), heparin (0.70%), acenocoumarol (2.56%), acetylsalicylic acid (53.95%), clopidogrel (13.72%), without treatment (24.65%). At 24 months after the intervention, they received DOACs (7.58%), heparin (0.30%), acenocoumarol (1.82%), acetylsalicylic acid (51.21%), clopidogrel (11.21%), without treatment (31.21%).

Mortality. During the study, 106 deaths (15.8%) were registered, age mean 78.5 years, of which 29.2% were due to cardiovascular causes. The mortality rate at 2 years was 13 per 100 person-years.

Three cases of death associated with the intervention were reported: an embolization of the device 72 hours after implantation with aortic dissection, an esophageal perforation with sepsis and deep vein thrombosis, and an aortic endarteritis 43 days after the intervention with probable endocarditis and multi-organic failure.

Global effectiveness analysis. Prevention of cardiovascular events.

At two years of follow-up, the incidence rate of ischemic stroke was 1.58 per 100 person-years and the rate of hemorrhagic stroke was 0.73 per 100 person-years.

Incidence rates of relevant bleeding and severe bleeding were 5.36 and 3.66 per 100 person-years, respectively. The synthetic incidence rate of ischemic events (ischemic stroke, systemic embolism plus pulmonary embolism) was 1.94 per 100 person-years. The synthetic incidence rate of bleeding events (hemorrhagic stroke plus severe/severe bleeding) was 4.39 per 100 person-years.

The rate of expected ischemic stroke events in the study population, with a mean CHA₂DS₂-VASc score of 4.47, was 5.93 per 100 person-years. The ischemic stroke rate of 1.58 per 100 person-years observed in the study represents a 73.3% of risk reduction compared with that expected.

The expected synthetic rate of bleeding events in the MS population with a mean HAS-BLED score of 3.85 is 8.43 per 100 person-years. The observed synthetic rate of bleeding events was 4.39 per 100 person-years, which represents a 48% reduction of risk reduction compared with that expected.

Conclusions

The results allow us to conclude that the percutaneous left atrial appendage closure in patients with non-valvular atrial fibrillation, CHA₂DS₂-VASc equal to or greater than 2 and contraindication, intolerance or ineffectiveness of anticoagulation therapy, can be performed in the Spanish Health System successfully and in safe conditions, allowing a relevant reduction in the expected risk of ischemic and hemorrhagic events.

1. Introducción

En este documento se presenta el informe final del estudio de monitorización (EM) de los «Dispositivos de cierre (oclusor) de la orejuela auricular izquierda», iniciado el 19 de julio de 2017, y que ha contado con la participación de 27 centros hospitalarios propuestos para su designación por las respectivas Comunidades Autónomas (CCAA) y ratificados por la Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Fondos de Compensación (SGCSyFC) del Ministerio de Sanidad.

La Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del Ministerio de Sanidad propuso el inicio de este EM, considerando necesaria la generación de información adicional sobre la seguridad y efectividad de esta tecnología con objeto de ratificar su inclusión, modificar sus condiciones de uso o proceder a su exclusión de la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS). Mediante Resolución de 3 de septiembre de 2015, de la entonces Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, por la que se establecen los requisitos específicos de los estudios de monitorización incluidos en el anexo II de la Orden SSI/1356/2015, de 2 de julio, por la que se modifican los anexos II, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización, y se regulan los estudios de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos se hizo público el sometimiento de varios implantes quirúrgicos a estudio de monitorización entre los que se recogían los «Dispositivos de cierre (oclusor) de la orejuela auricular izquierda».

El Ministerio de Sanidad puso en marcha este EM con la asignación de la coordinación a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII (AETS), previa elaboración y consenso del protocolo de estudio y diseño del formulario de recogida de datos a través de la aplicación del Sistema de Información de Estudios de Monitorización (SIEM).

1.1. Condición clínica

Dentro de las complicaciones más importantes de la fibrilación auricular no valvular (FANV) se encuentra el accidente cerebrovascular embólico, siendo la terapia anticoagulante oral (ACO) la principal herramienta para su prevención. Cerca del 20% de los pacientes con fibrilación auricular (FA) presentan condiciones clínicas

que contraindican el tratamiento con ACO. Además, un 20% de los pacientes tratados con anticoagulantes suspenden el tratamiento en los próximos dos años y, en total, y por distintas causas, entre un 30 a un 50% de los pacientes candidatos a anticoagulantes orales finalmente se encuentran sin este tratamiento. La intervención con dispositivos percutáneos implantables utilizados para la oclusión de la orejuela auricular izquierda ha permitido un nuevo abordaje de la orejuela izquierda, a través de la vena femoral y posterior punción del septo intraauricular (abordaje transeptal), y sitúa a esta intervención como una alternativa a la terapia ACO para pacientes con FANV menos invasiva que otras intervenciones de exclusión quirúrgica o sutura de la orejuela en cirugía abierta.

1.2. Dispositivos implantables para el cierre de la orejuela auricular izquierda

Los dispositivos percutáneos implantables incluidos en el EM para la oclusión de la orejuela auricular izquierda que cuentan con la autorización en las indicaciones establecidas en el protocolo del estudio y están comercializados en España son: Watchman™ (Boston Scientific); Amplatzer™ Amulet™ Ocluser (AGA, St Jude Medical); Lambre™ Left Atrial Appendage (LAA) Closure Systems (que pasó de Evomed a SMT Iberia); Dispositivo de oclusión de LAA Ultraseal (que cambió de Mercé V Electromedicina a World Medica).

El dispositivo Watchman™ obtuvo el marcado CE (Certificado de Conformidad Europea) en 2005 para prevenir la embolización de trombos procedentes de la orejuela auricular izquierda y reducir el riesgo de episodios hemorrágicos potencialmente mortales en pacientes con FANV candidatos a recibir tratamiento con ACO. Posteriormente, en 2012 obtuvo una ampliación de la indicación en Europa tras la publicación de los resultados del registro ASAP para incluir en la indicación también a pacientes con contraindicación a los ACO. En marzo de 2015 recibió la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA).

Los dispositivos Amplatzer™ Cardiac Plug y Amplatzer Amulet™ Ocluser están destinados a prevenir la embolización de trombos de la orejuela auricular izquierda en pacientes que presentan FANV. Marcado CE-0086, obtenido en 2013.

El dispositivo de oclusión de LAA Ultraseal y el Lambre™ LAA Closure Systems son también dispositivos diseñados para prevenir la embolización y trombos en la orejuela auricular izquierda en pacientes que padecen una FANV con contraindicaciones a tratamientos anticoagulantes por riesgo elevado de ictus.

Lambre con marcado CE 0086 obtenido en junio de 2016. Ultraseal con marcado CE 0088 obtenido en febrero de 2016.

El dispositivo de cierre de la orejuela auricular izquierda se recoge dentro del Anexo VI relativo a la cartera común de servicios de prestación ortoprotésica del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, en los siguientes términos:

CA 1 4 4 Dispositivo de cierre (oclusor) de la orejuela auricular izquierda, para pacientes con fibrilación auricular; con presencia de otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular añadidos y contraindicación o intolerancia a la terapia de anticoagulación oral o para pacientes que van a ser sometidos a una intervención percutánea de la válvula mitral y además presentan fibrilación auricular; alto riesgo de accidente cerebrovascular y contraindicación o intolerancia a la terapia de anticoagulación oral, sometido a estudio de monitorización.

1.3. Evidencia disponible sobre seguridad y eficacia/efectividad del cierre de la orejuela izquierda en pacientes con FANV

1.3.1. Estudios sobre el dispositivo WATCHMAN

En 2014 se llevaron a cabo dos ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que evaluaron la seguridad y la eficacia del cierre auricular de la orejuela con el dispositivo Watchman: PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) y PREVAIL (Evaluation of the Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy). En ambos ensayos se compara un grupo en el que se realiza el cierre auricular percutáneo más warfarina con un grupo que recibe warfarina durante el tiempo de estudio. En ambos se seleccionaron pacientes con FANV y sin contraindicación para la ACO y se midió como indicador de resultado principal la combinación de eventos cardiovasculares: accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y hemorrágico, embolismo sistémico, muerte por enfermedad cerebro-vascular y muerte inexplicada. La principal diferencia en cuanto a los criterios de inclusión fue que en el estudio PROTECT-AF se incluyó a pacientes

con una puntuación CHADS₂≥1 y en el estudio PREVIAL con una puntuación CHADS₂≥2. En ambos ensayos, los pacientes fueron asignados al azar 2:1 sometido al dispositivo Watchman o warfarina. Los pacientes del grupo dispositivo usaron aspirina (81 mg) y warfarina durante 45 días, luego terapia antiplaquetaria dual (DAPT) con clopidogrel 75 mg hasta los 6 meses, después terapia indefinida con aspirina (325 mg).

Respecto a los resultados de PROTECT AF (N=707, en grupo intervención 463 pacientes y en grupo control 244 pacientes), la implantación del dispositivo no fue inferior al tratamiento a largo plazo con warfarina en la reducción de la mortalidad cardiovascular, ACV y embolia sistémica en la FANV. Sin embargo, los riesgos de seguridad periprocedimiento (derrame pericárdico, ACV relacionado con el procedimiento, embolia gaseosa y embolización del dispositivo) se asociaron con la intervención (1).

El ensayo PREVAIL (N=407, en grupo intervención 269 pacientes y en grupo control 138 pacientes) se llevó a cabo para abordar las limitaciones del estudio PROTECT AF y la seguridad del dispositivo Watchman. Este ensayo ordenó que se incluyera al menos el 25% de los nuevos operadores para evaluar aún más el efecto del desempeño procesal. Se logró la no inferioridad para un criterio de valoración coprimario de ictus isquémico posprocedimiento, pero no se logró la no inferioridad para el primer criterio de valoración coprimario compuesto de ictus, embolia sistémica y mortalidad cardiovascular (los mismos criterios de valoración primarios que PROTECT AF). La tasa de ACV isquémico fue baja en el grupo de warfarina (0,73%) (2).

El ensayo PROTECT AF tuvo una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años; sin embargo, el ensayo PREVAIL tuvo un período de seguimiento bastante corto con una mediana de diez meses.

Los resultados de ambos ensayos (PROTECT AF y PREVAIL), una vez completado el seguimiento máximo a cinco años, se combinaron en un metanálisis (3). En conjunto se incluyeron 1.114 pacientes, un total de 4.343 paciente-años. El resultado combinado de eventos cardiovasculares fue similar en los dos grupos (Watchman vs warfarina) (hazard ratio HR: 0,820; p=0,27), así como el resultado combinado de todos los accidentes cerebro vasculares y embolismo sistémico (HR: 0,961; p=0,87). La tasa de ACV isquémico más embolismo sistémico fue mayor con el dispositivo que con warfarina, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa (HR: 1,71; p=0,080). Se observan diferencias favorables al tratamiento con el dispositivo en las tasas de ACV hemorrágico (HR: 0,20; p=0,0022), ACV incapacitante o fatal (HR: 0,45; p=0,03), muerte cardiovascular o inexplicada (HR: 0,59; p=0,027), hemorragia post-intervención (HR: 0,48; p=0,003) e incluso muerte

por todas las causas (HR: 0,73; p=0,035). El estudio concluye que la intervención con el dispositivo Watchman constituye una alternativa de prevención de ACV en pacientes con FANV comparable al uso de warfarina, con una reducción adicional de la hemorragia grave, especialmente el ACV hemorrágico, y de la mortalidad.

Los dos ensayos (PROTECT AF y PREVAIL) presentaban las siguientes limitaciones: el número pequeño de pacientes con contraindicación absoluta para la ACO, además, el grupo de control no incluyó a los pacientes que tomaban anticoagulación oral de acción directa (ACOD), lo que representa el estándar de atención de acuerdo con las últimas directrices de la European Society of Cardiology (ESC).

La FDA propuso los registros de acceso continuo CAP (Continued Access to PROTECT-AF) y CAP2 (Continued Access to PREVAIL) que fueron diseñados para obtener más datos de seguridad y eficacia a largo plazo sobre el dispositivo Watchman. Los datos de ambos registros han dado continuidad a sus respectivos ECAs, PROTECT-AF y PREVAIL, con los mismos criterios de inclusión y exclusión y protocolo. El registro CAP incluyó a 566 pacientes con un seguimiento promedio de 50,1 meses (2.293 pacientes-año). El registro CAP2 incluyó a 578 pacientes con un seguimiento promedio de 50,3 meses (2.227 pacientes-año); sus pacientes eran significativamente de mayor edad y tenían puntuaciones CHA2DS2-VASc (4,51 vs. 3,88; p <0,001) más altas que los registrados en CAP. La tasa de éxito del procedimiento fue similar en ambos registros (94%). El resultado principal combinado fue: en CAP una tasa de 3,05 por 100 años-paciente y en CAP2 4,80 por 100 años-paciente. Los eventos que contribuyeron a esta valoración fueron: muerte cardiovascular / inexplicable (1,69 por 100 años-paciente en CAP y 2,92 por 100 años-paciente en CAP2). El ACV hemorrágico fue significativamente menor que el ACV isquémico (0,17 por 100 pacientes-año en CAP y 0,09 por 100 pacientes-año en CAP2). La tasa de ACV total fue significativamente menor de lo previsto por la puntuación CHA2DS2-VASc (reducción del 78% en CAP y del 69% en CAP2). Durante el seguimiento de un año, la capacidad de suspender la anticoagulación de forma segura fue aproximadamente del 95%. La mortalidad (por todas las causas) ocurrió en el 20,8% de los pacientes (4).

El registro más amplio del mundo real llevado a cabo sobre el cierre de la orejuela auricular izquierda es el estudio EWOLUTION (prospectivo multicéntrico), realizado entre octubre de 2013 y mayo de 2015, en el que participan un total de 1020 pacientes con FA con o sin contraindicación a la ACO, tratados en 47 centros de 13 países (EE.UU. y Europa). Los pacientes de este registro a diferencia de los incluidos en los ECA previos (PROTECT-AF y REVAIL) presentaban un mayor riesgo en las escalas CHA2DS2-VASc y HAS-BLED. Los resultados del estudio mostraron que, en el momento del alta hospitalaria, después del implante del dispositivo, los pacientes usaban warfarina (16%), ACOD (11%), terapia antiplaquetaria

doble (60%), terapia antiplaquetaria única (7%) o sin anticoagulación (6%). Después de un seguimiento de 2 años, en el grupo de pacientes (85%) que interrumpieron su terapia antiplaquetaria dual y anticoagulante oral directo, como era de esperar, la tasa de hemorragia mayor fue un 46% menor en comparación con los controles históricos. En particular, el 72% de los pacientes no eran elegibles para ACO y cambiaron directamente después del procedimiento a terapia antiplaquetaria dual o sin tratamiento. A los 6 y 48 meses, el 66% y el 84% estaban en terapia antiplaquetaria única o sin tratamiento, respectivamente.

Durante el seguimiento del estudio EWOLUTION, murieron 161 pacientes (16,4%). Se observaron 22 derrames cerebrales (tasa actual de 1,3/100 años-paciente; reducción de un 83% en comparación con datos históricos) y 47 eventos importantes de sangrado no procedimental (tasa actual de 2,7/100 años-paciente; reducción de un 46% en comparación con datos históricos). Respecto a los subgrupos de pacientes de mayor riesgo, las tasas de ACV y de sangrado fueron consistentemente más bajas que los datos históricos en las personas con ACV previo isquémico (-76% y -41%, respectivamente) o hemorrágico (-81% y 67%, respectivamente) y sangrado previo (-85% y -30%, respectivamente). Se consideraron las tasas de sangrado más bajas en pacientes con interrupción temprana de la terapia antiplaquetaria dual. Los pacientes con interrupción temprana de la terapia antitrombótica mostraron tasas de sangrado más bajas, mientras que fueron más altas en aquellos pacientes con sangrado previo. Se observó trombo relacionado con el dispositivo (TRD) en 34 pacientes (4,1%) y no se relacionó con el tratamiento farmacológico durante el seguimiento (5). El TRD se detectó con mayor frecuencia en los 3 primeros meses después de la intervención independientemente del régimen posterior al procedimiento. No se asoció con un mayor riesgo de ACV o embolismo sistémico. La FA no paroxística fue el único factor independiente asociado con el TRD. El tratamiento médico del TRD resultó en la resolución de los trombos para la mayoría de los casos (6).

A partir de los datos del National Cardiovascular Data Registry (NCDR) LAAO Registry, el mayor registro de pacientes sometidos al procedimiento de cierre auricular de la orejuela, un estudio presenta las tasas de eventos adversos intrahospitalarios en pacientes sometidos al procedimiento Watchman en los EE.UU. durante los tres primeros años (2016-2018) (7). Se incluyeron un total de 38.158 procedimientos realizados por 1.318 médicos en 495 hospitales. La edad media de los pacientes fue 76,1±8,1 años, las puntuaciones medias CHA2DS2-VASc y HAS-BLED fueron 4,6±1,5 y 3,0±1,1, respectivamente. En el 98,1% se implantó el dispositivo con una fuga <5 mm. Se produjeron eventos adversos mayores intrahospitalarios en el 2,16% de los pacientes; las complicaciones más frecuentes fueron derrame pericárdico que requirió intervención (1,39%) y hemorragia mayor (1,25%); la mortalidad fue 0,19%. A pesar de que los pacientes eran en general de mayor edad

y tenían más comorbilidades que los incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados, las tasas de eventos adversos en el hospital fueron más bajas que las informadas en dichos ensayos.

Dos trabajos se han realizado en la región de Asia-Pacífico: el estudio SALUTE, un ensayo clínico prospectivo multicéntrico y de un solo brazo, que incluye a 42 pacientes en Japón e informa de los resultados de seguimiento de dos años de la intervención del cierre de la orejuela (8); y el registro prospectivo WASP (The Asia-Pacific Registry on WATCHMAN) de 201 pacientes en 9 centros del Sudeste asiático y Australia (9). Ambos con una tasa de éxito de implantación del dispositivo Watchman del 100% y 98,5%, respectivamente.

La nueva generación del dispositivo de cierre de orejuela WATCHMAN FLX se ha estudiado en el ensayo clínico PINNACLE FLX US. Este estudio prospectivo, no aleatorizado, multicéntrico de la FDA, incluyó 400 pacientes (edad media: 73,8±8,6 años, puntuación CHA₂DS₂-VASc: 4,2±1,5). Los resultados con este nuevo dispositivo se asociaron con una baja incidencia de eventos adversos y una alta incidencia de cierre anatómico. La incidencia de complicaciones graves relacionadas con el dispositivo fue sólo del 0,5% y la tasa de éxito de implantación del dispositivo fue del 98,8% (10).

1.3.2. Estudios sobre el dispositivo AMPLATZER

La eficacia y seguridad del dispositivo Amplatzer™ de primera generación, el Amplatzer™ Cardiac Plug™ (ACP), se evaluó en un registro retrospectivo (The ACP Registry Study Group) de 1.047 pacientes, llevado a cabo en 22 centros europeos y canadienses, entre 2008 y 2013. La mayoría de los pacientes tenían contraindicación para los ACO y estaban manejados con terapia antiplaquetaria (APT). Se informó un éxito de implantación del dispositivo del 97,3% con unas complicaciones periprocedimiento del 5%. Tras un seguimiento medio de 12 meses, la tasa anual de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT) fue del 2,3 % frente a una tasa estimada del 5,6 % basada en las puntuaciones CHA₂DS₂VASc, una reducción del riesgo del 59% (11).

El dispositivo Amplatzer Amulet™ es un ocluser de segunda generación, desarrollado para agilizar la implantación y reducir la tasa de embolización del dispositivo, trombos relacionados con el dispositivo y fugas alrededor del dispositivo. El Amulet Observational Study es un registro prospectivo multicéntrico (61 centros de Europa, Australia, Israel, Chile y Hong Kong) que inscribió, entre junio de 2015 y septiembre de 2016, a 1.088 pacientes con FANV (75±8,5 años, 64,5%

hombres, puntuaciones CHA2DS2-VASc y HAS-BLED: $4,2\pm 1,6$ y $3,3\pm 1,1$ respectivamente). La mayoría de los pacientes (82,8%) tenía una contraindicación para el tratamiento ACO a largo plazo y el 72,4% habían tenido una hemorragia grave previa. Se consiguió una implantación exitosa del dispositivo Amplatzer en el 99% de los casos (12).

Los eventos adversos mayores (≤ 7 días después del procedimiento) ocurrieron en el 4,0%, incluida la muerte (0,3%), ACV (0,4%), evento vascular mayor (1,3%) y embolización del dispositivo (0,2%). El 80,2% de los pacientes fueron dados de alta sólo con tratamiento antiplaquetario. La muerte cardiovascular o ACV isquémico se produjo en el 8,7% de los pacientes a los 2 años. La tasa de ACV isquémico fue 2,2%/año. Las tasas de sangrado mayor fueron 10,1%/año (año 1) y 4,0%/año (año 2). El seguimiento de los pacientes durante 2 años permitió conocer los beneficios a más largo plazo (13). Un análisis detallado de este registro compara los resultados considerando tres grupos de edad (<70 años, 70-79 años y ≥ 80 años) (14), a pesar del mayor riesgo de ACV isquémico con el aumento de la edad en los pacientes con FA, el cierre de la orejuela auricular izquierda redujo el riesgo de ACV isquémico en comparación con las tasas esperadas en todos los grupos de edad sin diferencias en los efectos adversos serios durante el procedimiento.

Varios registros multicéntricos del mundo real proporcionan resultados similares de eficacia y seguridad del cierre de la orejuela con los dispositivos ACP y Amulet: Registro Ibérico (N=167 pacientes) (15) y Registro italiano (N=613 pacientes) (16). Un análisis retrospectivo de tres registros de Amplatzer (Berna, Coburgo y Zúrich) (N=563 pacientes) mostró que a largo plazo la intervención proporciona una eficacia y seguridad similares entre los dispositivos Amplatzer de primera y los de segunda generación (17).

1.3.3. Estudios sobre varios dispositivos

Varios registros multicéntricos del mundo real proporcionan resultados de eficacia y seguridad del cierre de la orejuela con los dispositivos Watchman, Amplatzer Cardiac Plug y Amplatzer Amulet: Registro Ibérico II (18) y Registro LAARGE en Alemania (19, 20). En algunos estudios se realiza una comparación de los resultados entre dispositivos: Watchman vs Amplatzer (21-24) y LAMBRE vs Amplatzer (25). En general, muestran resultados similares entre los dispositivos.

1.3.4. Estudios sobre cierre de la orejuela auricular izquierda vs. ACO

Aunque la recomendación de las guías actuales son los ACOD, la terapia de primera línea para la FANV solía ser la warfarina. No existen suficientes estudios que comparen el cierre auricular de la orejuela izquierda con los ACOD. El primer estudio aleatorizado que compara el cierre auricular frente a nuevos ACOD en pacientes con FANV es el estudio PRAGUE-17 que se realizó en 10 centros de la República Checa, 402 pacientes considerados de alto riesgo fueron asignados en una proporción 1:1 al grupo intervención y al grupo ACOD. En el primer grupo 187 pacientes se sometieron finalmente al cierre de la orejuela y se implantaron diversos dispositivos: Amulet (61,3%), Watchman (35,95%) y Watchman-FLX (2,8%). La intervención tuvo éxito en el 96,8% de los pacientes. En el grupo ACOD, el apixaban fue el ACOD más utilizado (95,5%). En los pacientes con alto riesgo de ACV y mayor riesgo de hemorragia, el procedimiento de cierre no fue inferior a los ACOD en la prevención de eventos neurológicos, cardiovasculares y hemorrágicos importantes relacionados con la FA. Las principales complicaciones relacionadas con el implante del dispositivo se produjeron en un 4,5%. Según los autores, continúan existiendo problemas de seguridad con la intervención de cierre de la orejuela, que requieren mejoras adicionales tanto en la técnica del operador como en la tecnología de dispositivo (26).

Un trabajo compara dos grupos, uno, los pacientes inscritos en el Amulet Observational Study con cierre satisfactorio con el dispositivo (n=1.078), y otro, una cohorte de control de pacientes tratados con ACOD (n=1.184), identificados en los registros nacionales de pacientes daneses diagnosticados de FANV (2013-2015). En los pacientes con FA de alto riesgo, el cierre auricular en comparación con los ACOD puede tener una eficacia similar en la prevención del ACV, pero un riesgo menor de hemorragia grave y de mortalidad (27). Otro estudio evalúa la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales (NACO), alternativa a los antagonistas de la vitamina K frente a la indicación de cierre de la orejuela izquierda en pacientes con FANV y alto riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3). Se incluyeron todos los pacientes consecutivos que se sometieron al cierre con éxito (n=193) y los tratados con NACO (dabigatrán, apixaban o rivaroxaban) (n=189). Ambas alternativas mostraron resultados similares en términos de eventos tromboembólicos y hemorrágicos mayores hasta dos años de seguimiento en los pacientes con FANV y alto riesgo de sangrado (28).

Un meta-análisis que incluye tres ECAs: PROTECT AF (N=707), PREVAIL (N=407) y PRAGUE-17 (N=402), evalúa la seguridad y eficacia del cierre percutáneo versus ACO (warfarina o NOAC) en la prevención de eventos cardiovasculares

y neurológicos. Se incluyen 1516 pacientes aleatorizados (cierre de la orejuela auricular izquierda = 933, ACO = 583), la edad media fue de $73,3 \pm 7,7$ años, la puntuación CHA₂DS₂-VASc fue $4,1 \pm 1,4$, y el 41 % tenía FA paroxística. En el grupo ACO, el 65% recibió warfarina y el 35% NOAC. El régimen antitrombótico post-procedimiento en PROTECT-AF y PREVAIL fue warfarina durante 45 días, luego clopidogrel diario y aspirina hasta los 6 meses, seguido de aspirina indefinidamente. En PRAGUE-17, después del cierre, se usó aspirina más clopidogrel durante 3 meses seguido de aspirina en el 81,8% de los pacientes, el 18,2% restante de los pacientes recibió apixabán durante 6 semanas a 3 meses seguido de aspirina. El dispositivo se implantó con éxito en el 93,3% de los pacientes (841 de 901); el resto continuó con ACO. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento ocurrieron en el 6,8% (64 de 933). Después de un seguimiento medio de $38,7 \pm 17,2$ meses, no hubo diferencias significativas en los accidentes cerebrovasculares entre ambos grupos. ACO se asoció con más ACV hemorrágicos (RR: 0,22; IC del 95%: de 0,08 a 0,58; $p = 0,002$), muerte cardiovascular (RR: 0,65; IC del 95%: de 0,44 a 0,95; $p = 0,03$) y muerte por todas las causas (RR: 0,78; IC 95%: 0,62 a 0,99; $p = 0,04$). El sangrado mayor no relacionado con el procedimiento favoreció al cierre ocluser (RR: 0,53; IC del 95%: 0,38 a 0,74; $p = 0,0002$). No se observaron diferencias entre ambos grupos en el ACV isquémico (RR, 1,48; $P = 0,13$) o sangrado mayor general (29).

1.3.5. Estudios en desarrollo

En la actualidad se encuentran en desarrollo estudios dirigidos a proporcionar información sobre la seguridad y efectividad de los dispositivos de cierre de la orejuela izquierda (Tabla 1). Estos estudios presentan objetivos diferentes: comparación de la implantación de los dispositivos de cierre percutáneo frente a ACO o NACO y evaluación de terapias farmacológicas después del cierre percutáneo.

Tabla 1. Ensayos controlados aleatorizados en desarrollo

Estudio ClinicalTrials.gov Identifier	N	Estrategias antitrombóticas post-procedimiento	Control
Pacientes elegibles para ACO			
OPTION trial: WATCHMAN FLX vs ACO después de la ablación FA NCT03795298	1.600	ACOD o warfarina y aspirina durante 3 meses después de LAAC	ACO
CHAMPION-AF trial: WATCHMAN FLX vs ACOD NCT04394546	3.000	ACOD y aspirina o DAPT durante 3 meses después de LAAC	ACOD
CATALYST trial: Amulet vs DOAC NCT04226547	2.650	DAPT durante 3 meses después de LAAC	ACOD
Pacientes contraindicados para ACO			
ASAP-TOO trial: WATCHMAN vs control NCT02928497	888 ^a	DAPT durante 3 meses después de LAAC	Aspirina o no terapia
STROKE-CLOSE trial: Amulet vs control NCT02830152	750	Aspirina ± clopidogrel durante 45 días después de LAAC	ACO, antiplaquetario o ninguno
CLOSURE-AF trial: LAAC vs OAC NCT03463317	1.512	DAPT después de LAAC	ACOD o warfarina

ACO: anticoagulación oral; DAPT: terapia antiplaquetaria dual; ACOD: anticoagulación oral directa; LAAC: cierre de la orejuela auricular izquierda; ^a: Estudio interrumpido tempranamente (~500 pacientes inscritos).

Nota: Adaptado de Jacqueline Saw, 2023 (30).

1.3.6. Guías de práctica clínica y documentos de consenso

En el año 2019 se publicó una actualización de la guía de la AHA/ACC/HRS (American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society) de 2014 sobre el manejo del paciente con FA, en la que se propone la siguiente recomendación: «Se puede considerar el cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con FA con mayor riesgo de ACV y contraindicaciones para la anticoagulación a largo plazo». La clase de recomendación es débil (IIB) y el nivel de evidencia es B-NR (non randomized) (31).

El documento de consenso de expertos de la European Heart Rhythm Association (EHRA) / European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) ([32](#)), que realiza una extensa revisión, recoge las posibles indicaciones para la implantación del dispositivo de cierre de la orejuela auricular izquierda y propone un espectro amplio de pacientes en los que se podría considerar la implantación del dispositivo:

- Pacientes con FANV que son elegibles para ACO crónica a largo plazo.
- Pacientes con contraindicación para ACO.
- Pacientes con riesgo hemorrágico elevado bajo ACO crónico.
- Pacientes que no cumplen adecuadamente con el tratamiento anticoagulante (no quieren o no pueden tomar ACO).
- Algunos subgrupos específicos, entre ellos ACO no eficiente (ACO en ACV).

La tercera edición de la guía de la ESC publicada en 2021 incorpora nuevos hallazgos y evidencias sobre el manejo de la FA y presenta aspectos novedosos en cuanto a la definición, diagnóstico y cribado, así como el tratamiento integral de la FA. En la guía se recomiendan anticoagulantes como tratamiento de primera línea para la prevención del ictus y EE en hombres con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y en mujeres con una puntuación ≥ 3 (clase de recomendación I, nivel de evidencia A). Por otro lado, la terapia anticoagulante debe considerarse como una indicación de clase IIaB en hombres con una puntuación de 1 y en mujeres con una puntuación de 2. En pacientes elegibles para ACO, los ACOD representan la terapia de primera elección; por el contrario, los AVK se utilizan en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o con estenosis mitral de moderada a grave ([33](#)).

La guía otorga una recomendación de clase IIb (recomendación débil) y un nivel de evidencia B al cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda para la prevención de ictus en los pacientes con FA y contraindicaciones para tratamiento anticoagulante a largo plazo (por ejemplo, pacientes con hemorragia intracraneal sin causa reversible). Además, se resalta la ausencia de un régimen antitrombótico claramente estudiado para estos pacientes.

En la [Tabla 2](#) se proporciona una breve descripción de las recomendaciones del cierre de la orejuela auricular izquierda de las sociedades científicas. En general, establecen recomendaciones débiles para el uso de este dispositivo en los pacientes con FA.

Tabla 2. Recomendaciones del cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda

Sociedad científica	Recomendaciones principales	Clase de recomendación. Nivel de recomendación
AHA/ACC/HRS (GPC para el tratamiento de pacientes con FA, 2019) (31)	El LAAC se puede considerar en pacientes con FA de mayor riesgo de ACV y que tengan contraindicaciones para la anticoagulación a largo plazo (p. ej., pacientes con una hemorragia previa potencialmente mortal sin causa reversible).	IIb B
EHRA/EAPCI (Consenso de expertos 2019) (32)	En pacientes con contraindicación para la ACO a largo plazo, el LAAC puede ser una alternativa terapéutica recomendada y debe realizarse en lugar de ningún tratamiento. En pacientes con un riesgo elevado de hemorragia se debe realizar una evaluación individual del riesgo-beneficio de forma individual. El LAAC puede considerarse en pacientes con alto riesgo de hemorragia durante la terapia oral anticoagulante a largo plazo.	
ESC (GPC para el diagnóstico y manejo de la FA 2020) (33)	El LAAC puede considerarse para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con FA y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante a largo plazo (como la hemorragia intracraneal sin una causa reversible).	IIb B

ACO: anticoagulación oral; AHA/ACC/HRS: American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society; EHRA/EAPCI: European Heart Rhythm Association/ European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; ESC: European Society of Cardiology; FA: fibrilación auricular; GPC: Guía de Práctica Clínica; LAAC: Left Atrial Appendage Closure.

2. Objetivo

El objetivo general del EM es evaluar la efectividad y seguridad en condiciones habituales de uso de intervenciones específicas para el cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda con dispositivos implantables que se llevan a cabo en el marco del Sistema Nacional de Salud en los centros designados a propuesta de las CCAA previa aceptación del protocolo correspondiente.

3. Metodología

3.1. Diseño

El EM «Dispositivos implantables para el cierre de la orejuela auricular izquierda» es un estudio observacional prospectivo multicéntrico sin grupo control de base hospitalaria y de ámbito nacional. Este EM se inicia tras solicitud de la CPAF del Ministerio de Sanidad y de acuerdo al protocolo aprobado previamente y que se adjunta en el [anexo 1](#).

El estudio ha sido coordinado por la AETS del ISCIII e inicia el reclutamiento de pacientes y recogida de datos el 19 de julio de 2017. El periodo de reclutamiento de casos finalizó el 18 de julio de 2019 y la recogida de datos de seguimiento finalizó el 20 de julio de 2021.

3.2. Centros participantes

En el protocolo se exponen las condiciones que deben cumplir los centros participantes, los cuales han tenido que solicitar su inclusión a su correspondiente Comunidad Autónoma. Desde la puesta en marcha del EM, el 19 de julio de 2017, han sido designados por su Comunidad Autónoma y aprobados por el Ministerio de Sanidad para participar en este estudio 27 centros hospitalarios de 14 CCAA ([Tabla 3](#)). La mayoría de los centros han sido dados de alta en el SIEM en el momento del inicio del estudio. Seis centros se incorporaron con posterioridad, aunque en ningún caso esta incorporación se demoró un año más allá del inicio del estudio.

Tabla 3. Centros participantes en el Estudio de Monitorización

Centro	Comunidad Autónoma	Fecha de alta en SIEM
Hospital Universitario Virgen de la Victoria	Andalucía	19/07/2017
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Andalucía	19/07/2017
Hospital Universitario Virgen Macarena	Andalucía	19/07/2017
Hospital Universitario Miguel Servet	Aragón	19/07/2017
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Cantabria	19/07/2017
Hospital Clínico Universitario de Salamanca (Complejo Asistencial Universitario de Salamanca)	Castilla y León	19/07/2017
Hospital Clínico Universitario de Valladolid	Castilla y León	19/07/2017
Hospital de León (Complejo Asistencial Universitario de León)	Castilla y León	19/07/2017
Hospital Clinic de Barcelona	Cataluña	19/07/2017
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Cataluña	19/07/2017
Hospital Clínico Universitario de Valencia	Comunidad Valenciana	19/07/2017
Hospital General Universitario de Alicante	Comunidad Valenciana	19/07/2017
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	Comunidad Valenciana	19/07/2017
Hospital Universitario de Badajoz	Extremadura	19/07/2017
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	Galicia	19/07/2017
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	Galicia	19/07/2017
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo	Galicia	19/07/2017
Hospital Universitari Son Espases	Islas Baleares	19/07/2017
Hospital Universitario Clínico San Carlos	Comunidad de Madrid	19/07/2017
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Comunidad de Madrid	19/07/2017
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	Murcia	19/07/2017
Complejo Hospitalario de Navarra	Navarra	06/10/2017
Hospital Universitario Central de Asturias	Asturias	25/10/2017
Hospital Universitari de Bellvitge	Cataluña	08/02/2018
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia	Comunidad Valenciana	08/02/2018
Complejo Hospitalario de Toledo	Castilla La Mancha	29/05/2018
Hospital Universitario Vinalopó	Comunidad Valenciana	17/07/2018

3.3. Criterios de selección de pacientes

La población diana del estudio son pacientes con FANV, con presencia de otros factores de riesgo de ACV añadidos y contraindicación o intolerancia a la terapia de ACO. Se han incluido en el EM de modo consecutivo todos los pacientes que cumplieran los criterios que se exponen a continuación. A todos los pacientes incluidos en el EM se les ha realizado cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda con un dispositivo implantable.

Criterios de inclusión. Los pacientes deben cumplir los siguientes cinco criterios:

1. Mayor de edad.
2. Firma del consentimiento informado.
3. Fibrilación Auricular No Valvular.
4. Puntuación CHA₂DS₂-VASc \geq 2:
 - Insuficiencia Cardíaca Congestiva o disfunción sistólica ventricular izquierda: 1 punto
 - Hipertensión (> 140/90 mm Hg o en tratamiento): 1 punto
 - Edad: 65-74 años: 1 punto
 - Edad \geq 75 años: 2 puntos
 - Diabetes Mellitus: 1 punto
 - ACV, AIT o tromboembolismo previos: 2 puntos
 - Historia de enfermedad vascular (véase: enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placa aórtica): 1 punto
 - Sexo femenino: 1 punto.
5. Contraindicación, intolerancia o ineficacia de la ACO por alguno de los siguientes motivos:
 - Hemorragia grave o recurrente
 - Alto riesgo hemorrágico
 - Malformación vascular de riesgo

- Otros trastornos hematológicos que aconsejan no anticoagular
- Intolerancia o alergia a ACO (tanto al principio activo como al excipiente)
- Ocurrencia de eventos tromboembólicos a pesar de tratamiento ACO óptimo
- Negativa del paciente a tratamiento ACO.

Los **criterios de exclusión** son:

- No cumplimiento de los criterios de inclusión
- Tamaño o anatomía de la orejuela inadecuada para el implante
- Esperanza de vida menor de dos años
- Alergia a los componentes del dispositivo
- Presencia de trombo en la orejuela, trombo intracardiaco u otras anomalías cardíacas que afecten a la seguridad o efectividad de la implantación.

3.4. Variables y recogida de datos

En el protocolo se especifican todas las variables y otros aspectos metodológicos relativos al EM ([anexo 1](#)). Cada vez que uno de los centros sanitarios designados indicaba la implantación de un dispositivo se generaba un nuevo caso que se registraba de forma anónima por el centro sanitario en el SIEM. Para todos los casos se requería el registro de información de la fase previa a la intervención, de la fase de intervención y de cuatro visitas de seguimiento (a los 45 días, a los 6, 12 y 24 meses). En todos los casos los datos han sido remitidos a la AETS-ISCIH para su validación, tratamiento y análisis a través del SIEM. En los casos en los que el paciente procediera de otro centro distinto al que ha realizado la técnica, el envío de los datos se ha hecho por el centro donde se ha aplicado la técnica, independientemente de donde se generaran los datos previos.

Las empresas comercializadoras han proporcionado trimestralmente a la SGCSyFC el número de dispositivos.

Todos los pacientes han firmado consentimiento informado relativo a la intervención en el que se informa al paciente de que esta técnica sólo puede hacerse en

el SNS en el marco de este EM, que los datos recogidos se utilizarán única y exclusivamente para este estudio y de que se tratarán de forma anónima.

3.5. Duración y tamaño del estudio

El cálculo de tamaño muestral se realizó en base a la realización de comparación de proporciones entre la proporción de ocurrencia de eventos tromboembólicos observada en nuestro estudio frente a la esperada mediante test de chi cuadrado bilateral sin corrección de Yates. Para estimar una tasa de esperados se han utilizado las tasas de ACV del registro IBÉRICA, considerando los esperados según la escala CHA₂DS₂VASC (2,4% observados vs. 8,3% esperados). Asumiendo estas tasas sería necesario un seguimiento de 115 pacientes durante dos años para detectar diferencias relevantes con un 80% de potencia y un 95% de confianza. Contemplando una proporción esperada de pérdidas del 25%, se requeriría un reclutamiento inicial de 150 pacientes seguidos durante dos años. Se consideró necesario un tiempo de reclutamiento de 18 a 24 meses y un seguimiento de 24 meses, lo que supone una duración del estudio de 48 meses. La captación de pacientes durante el periodo de inclusión en el estudio ha superado ampliamente el objetivo inicial fijado para el tamaño muestral.

3.6. Análisis

Se han creado bases de datos específicas con el objeto de describir y analizar las variables de cada una de las fases del estudio una vez éstas han concluido (fase previa, intervención y cuatro visitas de seguimiento). Antes del análisis se han re-etiquetado, recodificado y depurado valores inconsistentes de variables incluidas en el estudio.

Se ha realizado un estudio descriptivo de la actividad registrada y de las características basales de los pacientes utilizando proporciones y medias.

Para el análisis principal se ha valorado la seguridad y la efectividad de la intervención. En cuanto a la seguridad se ha valorado el éxito de la implantación y las posibles complicaciones perioperatorias a corto y medio plazo desde la intervención, así como posibles efectos adversos relacionados con el dispositivo o la intervención.

La efectividad se ha evaluado mediante la comparación de eventos y tasas de eventos cardiovasculares, fundamentalmente de ACV isquémico y hemorrágico con otros estudios y frente a los esperados de acuerdo a la estimación de riesgo que los pacientes incluidos en el estudio tendrían según las escalas CHA2DS2-VASc y HAS-BLED. Asimismo, se ha llevado a cabo un análisis de la mortalidad registrada y sus principales causas y un análisis de la evolución de los tratamientos anti-trombóticos durante el estudio.

4. Resultados

4.1. Actividad registrada

Los resultados que se presentan en este informe han sido obtenidos a partir de los datos actualizados a fecha de cierre del EM en el sistema SIEM, incluyendo la información relativa a casos que han sido intervenidos durante el periodo de reclutamiento entre el 19 de julio de 2017 y el 18 de julio de 2019 (fecha de finalización de la inclusión de pacientes en el estudio) y a los que se ha realizado alguno de los seguimientos hasta el 20 de julio de 2021.

Como se aprecia en la [Figura 1](#), de los 1163 casos registrados en SIEM 467 fueron excluidos del análisis por no pertenecer al periodo de reclutamiento y 26 por no cumplir criterios de inclusión. De los 670 pacientes incluidos en el EM en el 86% (579/670) de los casos se ha realizado el registro del primer seguimiento conforme a la fecha de intervención registrada en la aplicación, así como en el 77% (516/670) el registro del segundo seguimiento, en el 65% (436/670) el registro del tercer seguimiento y en el 50% (337/670) el registro del cuarto seguimiento. Se dispone de información en 294 pacientes registrados en los 4 seguimientos, sin ninguna pérdida durante todo el EM, y que tras la fecha de finalización no han presentado exitus.

Las principales causas de pérdida de seguimiento se engloban en los siguientes grupos: fallecimiento, intervención fallida, traslado del paciente, no acude, decide no continuar en el EM, otra causa no definida y falta de registro de datos de seguimiento.

En la [Tabla 4](#) se presentan los datos registrados en SIEM correspondientes a pacientes intervenidos ($n=670$), durante el período de reclutamiento señalado previamente, en los que se ha registrado al menos un valor de las variables incluidas en el correspondiente seguimiento programado.

De los 27 centros hospitalarios que han sido designados para participar en el EM, han registrado casos intervenidos en SIEM 23 hospitales, con un total de 670 pacientes.

En la [Tabla 5](#) se muestra el número de dispositivos implantados registrados en SIEM desde el inicio del EM hasta el 18 de julio de 2019. Se muestra un total de 712 dispositivos implantados en 670 pacientes. En 23 pacientes la información relativa a número de dispositivos empleados no está disponible. En estos casos se ha asumido que se ha implantado un dispositivo por paciente intervenido.

Cuatro de los centros participantes no han registrado información de la implantación de los dispositivos suministrados durante el periodo.

Figura 1. Diagrama de flujo de la información registrada de los pacientes a lo largo del EM

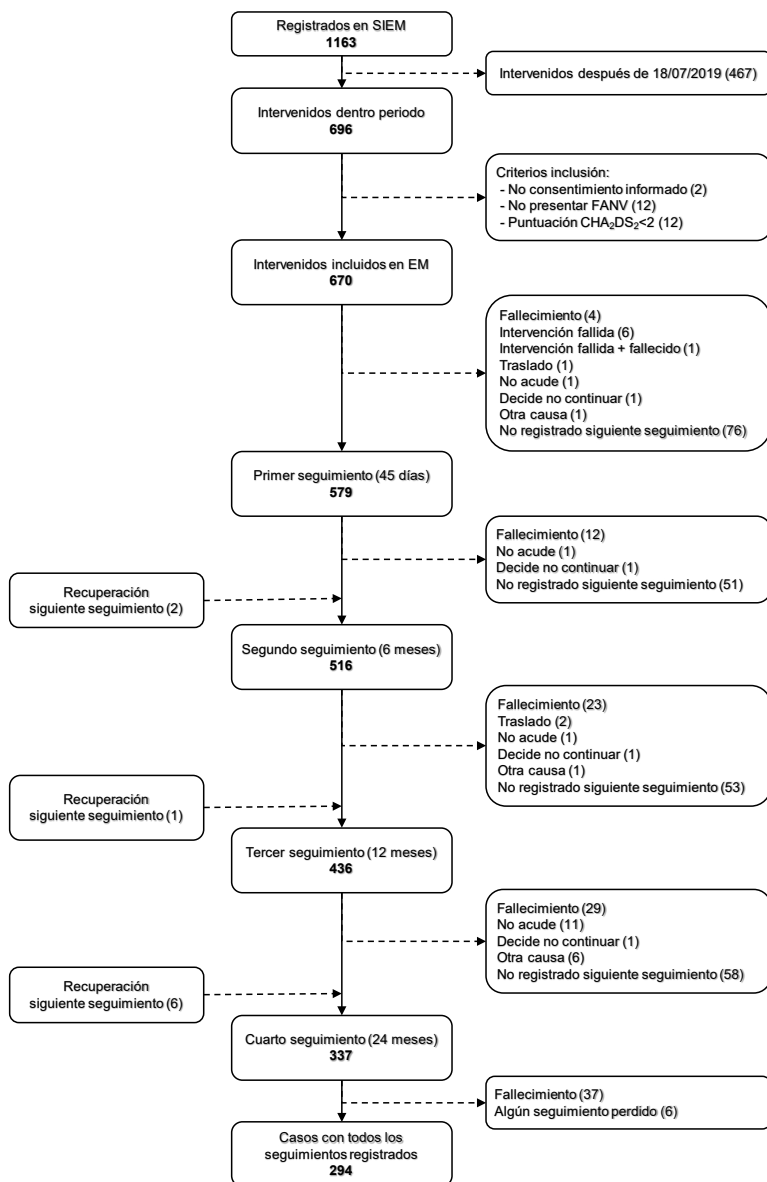


Tabla 4. Número de casos intervenidos y con información disponible de alguno de los seguimientos programados

Centro	Casos intervenidos	Seguimiento			
		45 días	6 meses	12 meses	24 meses
HU Virgen de la Victoria	21	16 (76,19%)	14 (66,67%)	9 (42,86%)	3 (14,29%)
CH de Navarra	19	18 (94,74%)	14 (73,68%)	13 (68,42%)	3 (15,79%)
HU Virgen del Rocío	5	5 (100%)	5 (100%)	3 (60%)	0 (0%)
HU Virgen Macarena	63	24 (38,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CHU de A Coruña	13	12 (92,31%)	12 (92,31%)	11 (84,62%)	10 (76,92%)
CHU de Santiago	3	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	1 (33,33%)
CHU de Vigo	52	50 (96,15%)	50 (96,15%)	47 (90,38%)	46 (88,46%)
CHGU de Valencia	5	4 (80%)	4 (80%)	3 (60%)	0 (0%)
HCU de Valladolid	52	31 (59,62%)	26 (50%)	20 (38,46%)	19 (36,54%)
HCU de Salamanca	110	105 (95,45%)	92 (83,64%)	65 (59,09%)	53 (48,18%)
HCU de Valencia	3	2 (66,67%)	2 (66,67%)	2 (66,67%)	2 (66,67%)
HCU Virgen de la Arrixaca	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
H Santa Creu i Santa Pau	34	29 (85,29%)	19 (55,88%)	10 (29,41%)	1 (2,94%)
H de León	49	46 (93,88%)	47 (95,92%)	46 (93,88%)	32 (65,31%)
HGU de Alicante	56	56 (100%)	56 (100%)	52 (92,86%)	51 (91,07%)
HU de Badajoz	48	48 (100%)	48 (100%)	46 (95,83%)	45 (93,75%)
HU Son Espases	17	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	15 (88,24%)
HU Central de Asturias	5	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	2 (40%)
HU Marqués de Valdecilla	22	20 (90,91%)	20 (90,91%)	19 (86,36%)	14 (63,64%)
HU Miguel Servet	13	13 (100%)	13 (100%)	13 (100%)	13 (100%)
HUC San Carlos	41	40 (97,56%)	38 (92,68%)	37 (90,24%)	27 (65,85%)
HU Ramón y Cajal	21	17 (80,95%)	15 (71,43%)	8 (38,1%)	0 (0%)
HU Vinalopó	17	17 (100%)	16 (94,12%)	7 (41,18%)	0 (0%)
	670	579 (86,42%)	516 (77,01%)	436 (65,07%)	337 (50,3%)

Tabla 5. Número de intervenciones y dispositivos implantados durante el periodo de reclutamiento en SIEM

Centro	Total intervenciones SIEM	N.º de dispositivos por intervención					Total	N.º de dispositivos suministrados (jul17-jul19)	%
		1	2	3	Desconocido				
CHE Virg. de la Victoria	21	19	1	0	1	22	23	95,65	
CH de Navarra	19	17	1	0	1	20	12	166,67	
CHR Virgen del Rocío	5	5	0	0	0	5	15	33,33	
CHR Virgen Macarena	63	45	4	0	14	67	82	81,71	
CHU de A Coruña	13	13	0	0	0	13	12	108,33	
CHU de Santiago	3	2	0	0	1	3	22	13,64	
CHU de Vigo	52	46	5	1	0	59	59	100,00	
CHGU de Valencia	5	4	0	1	0	7	9	77,78	
HCU de Valladolid	52	51	1	0	0	53	62	85,48	
HCU de Salamanca	110	104	4	1	1	116	111	104,50	
HCU de Valencia	3	3	0	0	0	3	12	25,00	
HCU Virgen de la Arrixaca	1	1	0	0	0	1	6	16,67	
H Santa Creu i Santa Pau	34	31	2	0	1	36	86	41,86	
H de León	49	46	2	1	0	53	57	92,98	
HGU de Alicante	56	52	4	0	0	60	61	98,36	
HU de Badajoz	48	48	0	0	0	48	40	120,00	
HU Son Espases	17	16	1	0	0	18	20	90,00	
HUC de Asturias	5	5	0	0	0	5	5	100,00	
HU Marqués de Valdecilla	22	16	5	0	1	27	24	112,50	
HU Miguel Servet	13	13	0	0	0	13	15	86,67	
HC San Carlos	41	39	2	0	0	43	40	107,50	
HU Ramón y Cajal	21	16	2	0	3	23	13	176,92	
HU de Vinalopó	17	17	0	0	0	17	9	188,89	
Total	670	609	34	4	23	712	795	89,56	
HCP de Barcelona							53	0,00	
HUP La Fe							22	0,00	
HU de Bellvitge							39	0,00	
CH de Toledo							2	0,00	
						712	911	78,16	

4.2. Características de los pacientes incluidos en el estudio

En la [Tabla 6](#) se presentan las principales características basales de los pacientes intervenidos que se han registrado en SIEM. La edad media de los pacientes es de 76,2 años, con un rango entre 44 y 94 años. Los pacientes mayores de 75 años representan el 60,7% del total. La proporción de pacientes hombres es de 64,0%. En cuanto al tipo de FA, el 60,6% es permanente, el 33,9% es paroxística y el 5,5% es persistente.

Un 20,7% de los pacientes no recibía ningún tratamiento antitrombótico previo a la intervención. El ácido acetilsalicílico, los ACOD y la heparina de bajo peso molecular son los tratamientos registrados con mayor frecuencia, con un 23,4%, 26,0% y 20%, respectivamente.

Respecto a los motivos registrados de contraindicación, intolerancia o ineficacia de los anticoagulantes orales, la hemorragia grave o recurrente mostró la mayor frecuencia (73,4%); seguida del alto riesgo hemorrágico (23,6%), los eventos tromboembólicos (8,5%), otros trastornos hematológicos (5,7%) y malformación vascular de riesgo (5%).

En la [Tabla 7](#) se muestran las puntuaciones de riesgo hemorrágico y de riesgo de ACV de los pacientes intervenidos. Para el primero, la puntuación media del HAS-BLED es 3,85 con IC-95% (3,76-3,94) y rango (1-8) (ítems para cálculo HAS-BLED: hipertensión arterial, función renal alterada, función hepática alterada, ACV previo, historia previa o predisposición al sangrado, relación normalizada internacional inestable, edad mayor a 65 años, consumo de fármacos que favorecen el sangrado, y abuso o consumo excesivo de alcohol). Para el segundo, la puntuación media del CHA2DS2-VASc es 4,47 con IC-95% (4,36-4,58) y rango (2-9) (ítems para cálculo CHA2DS2-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad entre 65 y 74 años, edad mayor a 75 años, diabetes mellitus, ACV, accidente isquémico o tromboembolismo previo, historia de enfermedad vascular, y ser mujer). Tanto el HAS-BLED como el CHA2DS2-VASc puntúan entre 0 (mínimo riesgo) y 9 (máximo riesgo). En la tabla también se pueden observar los porcentajes de respuestas en cada uno de los factores que componen ambos índices.

Tabla 6. Características basales de los pacientes intervenidos

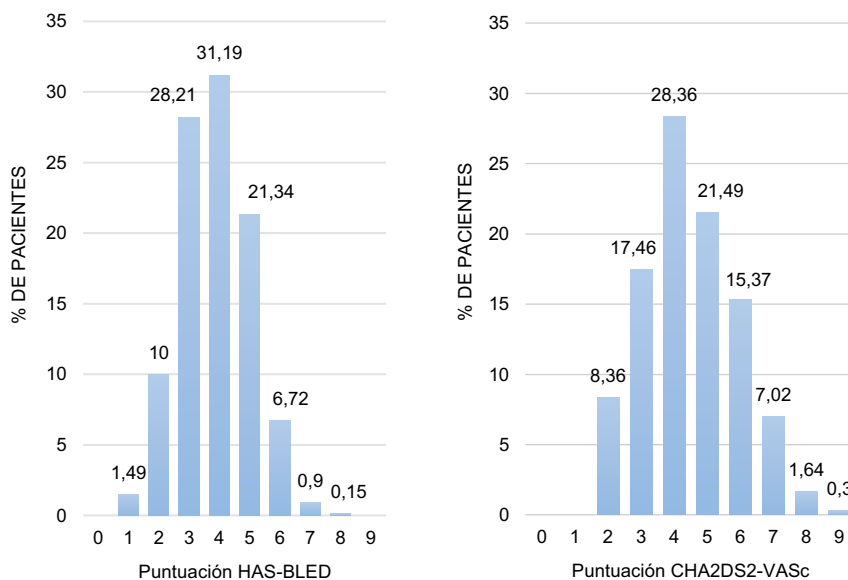
	n	%
Edad media (IC95%) 76,15 (75,53-76,77)	669	
Grupo de edad	670	
<65 años	54	8,06
65-74 años	209	31,19
>=75 años	407	60,75
Sexo	670	
Hombres	429	64,03
Mujeres	241	35,97
Tipo de fibrilación auricular	652	
Paroxística	221	33,90
Permanente	395	60,58
Persistente	36	5,52
Tratamiento antitrombótico	670	
Sin tratamiento	139	20,75
Ácido acetilsalicílico	157	23,43
Clopidogrel	50	7,46
Otro antiagregante	5	0,75
Warfarina	10	1,49
Acenocumarol	86	12,84
Heparina de bajo peso molecular	131	19,55
ACOD	174	25,97
Otro tratamiento	1	0,15
Motivo de la contraindicación	670	
Hemorragia grave o recurrente	492	73,43
Alto riesgo hemorrágico	158	23,58
Malformación vascular de riesgo	34	5,07
Otros trastornos hematológicos	38	5,67
Intolerancia o alergia ACO	2	0,30
Eventos tromboembólicos	57	8,51
Negativa del paciente a ACO	6	0,90
Otro motivo	34	5,07

Tabla 7. Puntuaciones de los pacientes intervenidos en las escalas de riesgo de sangrado y de ACV (n=670)

	n	%
Media HAS-BLED (IC95%) 3,85 (3,76-3,94)		
HTA. TAS>160 mmHg	395	58,96
Función renal alterada	194	28,96
Función hepática alterada	53	7,91
ACV previo	258	38,51
Sangrado	559	83,43
INR lábil	141	21,04
>65 años	617	92,09
Fármacos sangrado	329	49,10
Consumo de alcohol	36	5,37
Media CHA2DS2-VASc (IC95%) 4,47 (4,36-4,58)		
ICC	169	25,22
HTA. TAS>140 mmHg	586	87,46
65-74 años	209	31,19
>=75 años	407	60,75
Diabetes Mellitus	251	37,46
ACV, AIT previo	259	38,66
Historia enfermedad vascular	206	30,75
Mujeres	241	35,97

En la [Figura 2](#) se representa la distribución de pacientes según el valor de la puntuación (de 0 a 9 puntos) obtenida de los índices de riesgo hemorrágico y de ACV.

Figura 2. Distribución de los pacientes intervenidos según puntuaciones HAS-BLED y CHA2DS2-VASc



En la [Tabla 8](#) se recogen los valores registrados en las variables basales (sexo, edad, HAS-BLED, CHA2DS2-VASc, y tratamiento con anticoagulantes) en los siguientes grupos de pacientes: todos los intervenidos, sin registrar ningún seguimiento, a los que se ha registrado el seguimiento al año, a los dos años y por último a los que tras realizar el seguimiento a los 24 meses aún siguen con vida.

Las pérdidas de seguimiento no modifican de forma sustancial el perfil de las características basales de los pacientes en cuanto a edad, sexo, escalas de riesgo o tratamiento basal, en cada uno de los seguimientos.

Tabla 8. Características basales de los pacientes según seguimiento registrado

	Intervención (n=670)		Ningún seguimiento (n=82)		3er seg (12 meses) (n=436)		4º seg (24 meses) (n=337)		Todos seg y vivos (n=294)	
Hombres (%)	429	64,03%	56	68,29%	284	65,14%	220	65,28%	190	64,63%
Edad (años)	76,44		75,77		76,12		76,38		75,94	
HAS-BLED	3,85		3,56		3,85		3,83		3,80	
CHA2DS2-VASc	4,47		4,18		4,39		4,43		4,39	
Sin tratamiento	139	20,75%	16	19,51%	94	21,56%	74	21,96%	68	23,13%
Anticoagulantes*	395	58,96%	46	56,10%	255	58,49%	195	57,86%	168	57,14%
Sin AC	136	20,30%	20	24,39%	87	19,95%	68	20,18%	58	19,73%

*Tratamiento anticoagulante (AC): paciente que ha sido prescrito con al menos un tratamiento de warfarina, acenocumarol, heparina de bajo peso molecular, ACOD, independientemente de recibir simultáneamente algún antiagregante.

4.3. Resultados según la fase del estudio

4.3.1. Fase de intervención

En el 97,3% de las intervenciones la vía de entrada para la implantación del dispositivo fue por punción septal, mientras que por el foramen oval permeable y por el defecto del septo atrial fue del 0,7% y 0,3%, respectivamente. En un 1,6% no se ha registrado la vía de entrada. La intervención ha requerido de ingreso hospitalario con una media de 3,4 días con IC-95% (2,9-3,9) y rango entre 0 y 108 días. El 10% de los pacientes intervenidos requirió de un ingreso superior a 5 días.

En la [Tabla 9](#) se presentan los dispositivos implantados. Del total de pacientes intervenidos (n=670), los dispositivos más frecuentemente implantados son Amplatzer™ Amulet™ Ocluser (58,5%) y Watchman™ (37,2%), siendo menos frecuente el uso de los dispositivos LAmbre (3,6%) y Ultraseal (0,6%).

Tabla 9. Distribución de los pacientes por tipo de dispositivo implantado (n=670)

Marca de dispositivo	n	%
Watchman™	249	37,16
Amplatzer™ Amulet™ Ocluser	392	58,51
LAmbre™	24	3,58
Ultraseal	4	0,60
Otro	1	0,15

En el momento del alta, los tratamientos registrados indicados a los pacientes con más frecuencia son: ácido acetilsalicílico (67,7%), clopidogrel (61,3%) y ACOD (12,6%). La distribución completa de tratamientos se puede observar en la [Tabla 10](#).

Tabla 10. Distribución de los tratamientos al alta de los pacientes intervenidos (n=669)

Tratamiento post-intervención	n	%
Sin tratamiento	16	2,39
Ácido acetilsalicílico	453	67,71
Clopidogrel	410	61,29
Otro antiagregante	4	0,60
Warfarina	1	0,15
Acenocumarol	27	4,04
Heparina de bajo peso molecular	41	6,13
ACOD	84	12,56

Los resultados en cuanto a éxito o fallos en la implantación y complicaciones perioperatorias se presentan en sección posterior de este informe.

Las fases de seguimiento en el EM están programadas a los 45 días, y a los 6, 12 y 24 meses desde la intervención inicial. Se dispone de información de un elevado número de casos intervenidos, que supera a las expectativas iniciales de inclusión en el EM, así como de un alto número de casos con seguimientos completos (primer, segundo, tercer y cuarto seguimiento), correspondientes a los 45 días, y a los 6, 12 y 24 meses.

4.3.2. Primer seguimiento (45 días)

La información registrada en el primer seguimiento corresponde al 86,4% de los 670 pacientes intervenidos, con un total de 579 pacientes. Las causas de pérdida fueron: fallecimiento en fase intervención (4 casos), intervención fallida (6), intervención fallida y fallecimiento (1), traslado (1), no acude (1), decide no continuar (1), otra causa (1) y sin registrar seguimiento (76).

El control ecocardiográfico para valorar la posición adecuada del dispositivo y la presencia de alteraciones o complicaciones en el primer seguimiento se realizó mediante ecografía transesofágica en un 60,4%, ecografía transtorácica en un 14,3%. En un 24,3% no se realizó ninguna prueba de imagen.

En la [Tabla 11](#) se muestra la distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 45 días de seguimiento.

Tabla 11. Distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 45 días (n=578)

Complicaciones	n	%
Sin complicaciones	506	87,54
Embolismo pulmonar	0	0,00
Embolismo sistémico	0	0,00
ACV isquémico	0	0,00
ACV hemorrágico	0	0,00
Hemorragia severa/grave	12	2,08
Hemorragia relevante	12	2,08
Trombo cardiaco	0	0,00
Embolización del dispositivo	0	0,00
Derrame pericárdico	4	0,69
Taponamiento cardiaco	1	0,17
Edema pulmonar	6	1,04
Infarto de miocardio	2	0,35
Arritmia cardiaca	3	0,52
Fallecimiento	12	2,08
Otra	31	5,36

Tabla 11. Distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 45 días (n=578)

N.º de complicaciones por paciente	n	%
0	506	87,54
1	64	11,07
2	5	0,87
3	3	0,52
4	0	0,00

En el 87,5% de los pacientes con seguimiento a los 45 días no presentaron ningún evento. Durante el primer seguimiento se registraron 83 complicaciones, entre las que destacan 2 infartos de miocardio, 12 hemorragias severas, 12 hemorragias relevantes y 12 fallecimientos.

De los pacientes con tratamiento registrado en el seguimiento a los 45 días, los tratamientos más frecuentes fueron ácido acetilsalicílico con un 66,1% y clopidogrel con un 54,1%. Un 10,7% reciben tratamiento con ACOD y un 5,2% heparina de bajo peso molecular ([Tabla 12](#)).

Tabla 12. Distribución de los pacientes intervenidos según el tratamiento antitrombótico recibido a los 45 días

Tratamiento	Seguimiento 45 días (n=579)	
	n	%
Sin tratamiento	28	4,84
Ácido acetilsalicílico	383	66,15
Clopidogrel	313	54,06
Otro antiagregante	5	0,86
Warfarina	1	0,17
Acenocumarol	17	2,94
Heparina de bajo peso molecular	30	5,18
ACOD	62	10,71

Tabla 12. Distribución de los pacientes intervenidos según el tratamiento antitrombótico recibido a los 45 días

N.º de tratamientos por paciente	n	%
0	28	4,84
1	295	50,95
2	252	43,52
3	4	0,69

4.3.3. Segundo seguimiento (6 meses)

En el segundo seguimiento el porcentaje de pacientes con información registrada es del 77,0% (516/670) y las causas de pérdida para este seguimiento fueron: fallecimiento (12), no acude (1), decide no continuar (1) y sin registrar seguimiento (51).

El control ecocardiográfico para valorar la posición adecuada del dispositivo y la presencia de alteraciones o complicaciones en el segundo seguimiento se realizó mediante ecografía transesofágica en un 35,7%, ecografía transtorácica en un 12,6%. En un 51,5% no se realizó ninguna prueba de imagen.

En el 84,3% de los pacientes con seguimiento a los 6 meses no se han registrado complicaciones. Se dispone de información de 90 complicaciones correspondientes al segundo seguimiento. Se ha notificado el fallecimiento de 23 pacientes en este periodo ([Tabla 13](#)).

Tabla 13. Distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 6 meses

Complicaciones	Seguimiento 6 meses (n=516)	
	n	%
Sin complicaciones	435	84,30
Embolismo pulmonar	2	0,39
Embolismo sistémico	0	0,00
ACV isquémico	7	1,36
ACV hemorrágico	1	0,19
Hemorragia severa/grave	8	1,55
Hemorragia relevante	12	2,33
Trombo cardiaco	0	0,00
Embolización del dispositivo	0	0,00
Derrame pericárdico	2	0,39
Taponamiento cardiaco	0	0,00
Edema pulmonar	0	0,00
Infarto de miocardio	0	0,00
Arritmia cardiaca	3	0,58
Fallecimiento	23	4,46
Otra	32	6,20
N.º de complicaciones por paciente	516	
0	435	84,30
1	72	13,95
2	9	1,74
3	0	0,00
4	0	0,00

En el seguimiento a los 6 meses los pacientes con tratamiento de ácido acetilsalicílico y clopidogrel bajan al 58,4% y al 19,6%, respectivamente, respecto al primer seguimiento. También bajan en este seguimiento los pacientes tratados con ACOD y heparina de bajo peso molecular, al 9,5% y el 1,9% respectivamente. El número de pacientes sin tratamientos aumenta respecto al seguimiento anterior ([Tabla 14](#)).

Tabla 14. Distribución de los pacientes intervenidos según el tratamiento antitrombótico recibido a los 6 meses

Tratamiento	Seguimiento 6 meses (n=514)	
	n	%
Sin tratamiento	91	17,70
Ácido acetilsalicílico	300	58,37
Clopidogrel	101	19,65
Otro antiagregante	6	1,17
Warfarina	1	0,19
Acenocumarol	10	1,95
Heparina de bajo peso molecular	10	1,95
ACOD	49	9,53
N.º de tratamientos por paciente		
0	91	17,70
1	369	71,79
2	54	10,51
3	0	0,00

4.3.4. Tercer seguimiento (12 meses)

Para el tercer seguimiento el porcentaje de pacientes con información registrada es de 65,1% (436/670). Las causas de pérdida son: fallecimiento (23), traslado (2), no acude (1), decide no continuar (1), otra causa (1) y sin registrar seguimiento (53).

El control ecocardiográfico para valorar la posición adecuada del dispositivo y la presencia de alteraciones o complicaciones en el tercer seguimiento se realizó mediante ecografía transesofágica en un 20,5%, ecografía transtorácica en un 17,0%. En un 61,6% no se realizó ninguna prueba de imagen.

En el 84,4% de los pacientes con seguimiento a los 12 meses no se han registrado complicaciones. En el tercer seguimiento se presentan 79 complicaciones y se han producido 29 fallecimientos ([Tabla 15](#)).

Tabla 15. Distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 12 meses

Complicaciones	Seguimiento 12 meses (n=436)	
	n	%
Sin complicaciones	368	84,40
Embolismo pulmonar	0	0,00
Embolismo sistémico	0	0,00
ACV isquémico	0	0,00
ACV hemorrágico	3	0,69
Hemorragia severa/grave	5	1,15
Hemorragia relevante	10	2,29
Trombo cardiaco	0	0,00
Embolización del dispositivo	0	0,00
Derrame pericárdico	1	0,23
Taponamiento cardiaco	1	0,23
Edema pulmonar	4	0,92
Infarto de miocardio	2	0,46
Arritmia cardiaca	2	0,46
Fallecimiento	29	6,65
Otra	22	5,05
N.º de complicaciones por paciente	436	
0	368	84,40
1	59	13,53
2	8	1,83
3	0	0,00
4	1	0,23

En el tercer seguimiento a los 12 meses (n=430) se aprecia un descenso en el porcentaje de pacientes tratados con ácido acetilsalicílico (54,0%) y con clopidogrel (13,7%) respecto al seguimiento previo ([Tabla 16](#)).

Tabla 16. Distribución de los pacientes intervenidos según el tratamiento antitrombótico recibido a los 12 meses

Tratamiento	Seguimiento 12 meses (n=430)	
	n	%
Sin tratamiento	106	24,65
Ácido acetilsalicílico	232	53,95
Clopidogrel	59	13,72
Otro antiagregante	4	0,93
Warfarina	0	0,00
Acenocumarol	11	2,56
Heparina de bajo peso molecular	3	0,70
ACOD	38	8,84
N.º de tratamientos por paciente		
0	106	24,65
1	301	70,00
2	23	5,35
3	0	0,00

4.3.5. Cuarto y último seguimiento (24 meses)

Para el cuarto seguimiento el porcentaje de pacientes con información registrada es de 50,3% (337/670). Las causas de pérdida son: fallecimiento (29), no acude (11), decide no continuar (1), otra causa (6) y sin registrar seguimiento (58).

El control ecocardiográfico para valorar la posición adecuada del dispositivo y la presencia de alteraciones o complicaciones en el primer seguimiento se realizó mediante ecografía transesofágica en un 7,8% y ecografía transtorácica en un 14,8%. En un 77,6% no se realizó ninguna prueba de imagen. En comparación con los primeros seguimientos durante los dos últimos seguimientos el porcentaje de pacientes sin la realización de pruebas ecográficas aumenta de manera continua y elevada con unos valores del 61,6% y 77,6%, respectivamente. Esta falta de control ecográfico coincide con la emergencia sanitaria de Covid-19, momento en que se han realizado un gran número de seguimientos telefónicamente en los centros hospitalarios.

Tabla 17. Distribución de pacientes intervenidos según las complicaciones registradas a los 24 meses

Complicaciones	Seguimiento 24 meses (n=337)	
	n	%
Sin complicaciones	269	79,82
Embolismo pulmonar	0	0,00
Embolismo sistémico	0	0,00
ACV isquémico	3	0,89
ACV hemorrágico	2	0,59
Hemorragia severa/grave	2	0,59
Hemorragia relevante	6	1,78
Trombo cardiaco	0	0,00
Embolización del dispositivo	0	0,00
Derrame pericárdico	0	0,00
Taponamiento cardiaco	0	0,00
Edema pulmonar	0	0,00
Infarto de miocardio	2	0,59
Arritmia cardiaca	1	0,30
Fallecimiento	37	10,98
Otra	22	6,53
N.º de complicaciones por paciente		
0	269	79,82
1	62	18,40
2	6	1,78
3	0	0,00
4	0	0,00

En el 79,8% de los pacientes con seguimiento a los 24 meses no se han registrado complicaciones. En el cuarto seguimiento se han registrado 75 complicaciones de las cuales 37 han sido fallecimiento ([Tabla 17](#)).

En el cuarto seguimiento a los 24 meses (n=330) se incrementa el número de pacientes sin tratamiento del 24,7% al 31,2% respecto al seguimiento anterior, disminuye levemente el número de pacientes tratados con ácido acetilsalicílico en el 51,2%, clopidogrel (11,2%) y ACOD en el 7,6% y el resto de los tratamientos se reduce ([Tabla 18](#)).

Tabla 18. Distribución de los pacientes intervenidos según el tratamiento antitrombótico recibido a los 24 meses

Tratamiento	Seguimiento 24 meses (n=330)	
	n	%
Sin tratamiento	103	31,21
Ácido acetilsalicílico	169	51,21
Clopidogrel	37	11,21
Otro antiagregante	1	0,30
Warfarina	0	0,00
Acenocumarol	6	1,82
Heparina de bajo peso molecular	1	0,30
ACOD	25	7,58
N.º de tratamientos por paciente		
0	103	31,21
1	215	65,15
2	12	3,64
3	0	0,00

4.4. Resultados globales de seguridad

4.4.1. Éxito inmediato de la implantación

En la [Tabla 19](#) se muestran los resultados en cuanto a éxito o fallos en la implantación. En el 84,5% de las intervenciones la implantación del dispositivo se consiguió con éxito en la primera intención. La implantación se logró con éxito tras

varios intentos en 97 casos (14,5%). Esto representa un 99% de todos los pacientes intervenidos (663/670). Se han registrado siete intervenciones fallidas, cinco con dispositivo Amplatzer™ Amulet™ Ocluser y dos con Watchman™, debidas a las características/forma anatómica de la orejuela (1 caso), fijación inadecuada/incompleta (3), tipo/tamaño del dispositivo inadecuado (3), embolización del dispositivo (1) y otras causas (3). En cuatro pacientes se registraron causas múltiples.

Tabla 19. Resultados de la intervención y causas de fallo (n=670)

		%
Éxito en 1.º intento	566	84,48
Éxito tras varios intentos	97	14,48
Causa varios intentos		
Tipo/tamaño del dispositivo	14	14,43
Características orejuela	49	50,52
Fijación inadecuada	33	34,02
Embolización	0	0,00
Otra	6	6,19
Desconocido	3	3,09
Fallida	7	1,04
Causa de fallo implantación		
Tipo/tamaño del dispositivo	3	42,86
Características orejuela	1	14,29
Fijación inadecuada	3	42,86
Embolización	1	14,29
Otra	3	42,86
Desconocido	0	0,00

4.4.2. Complicaciones perioperatorias

Los eventos registrados durante el perioperatorio vienen reflejados en la [Tabla 20](#). En el 93,0% de los casos no se registraron complicaciones en la fase de intervención.

Tabla 20. Complicaciones perioperatorias registradas (n=670)

Complicaciones post-intervención		%
Sin complicaciones	623	92,99
Embolismo pulmonar	0	0,00
Embolismo sistémico	1	0,15
ACV isquémico	3	0,45
ACV hemorrágico	0	0,00
Hemorragia severa/grave	3	0,45
Hemorragia relevante	4	0,60
Trombo cardiaco	1	0,15
Embolización del dispositivo	2	0,30
Derrame pericárdico	4	0,60
Taponamiento cardiaco	5	0,75
Edema pulmonar	2	0,30
Infarto de miocardio	0	0,00
Arritmia cardiaca	1	0,15
Fallecimiento	5	0,75
Otra	25	3,73

Se registró alguna complicación en el 7,0% de los pacientes. Se registraron cinco fallecimientos y cinco casos de taponamiento cardiaco. Se registraron tres ACV isquémicos, siete hemorragias de diferente grado de sangrado, un embolismo sistémico, un trombo cardiaco, dos embolizaciones del dispositivo, cuatro derrames pericárdicos, dos edemas pulmonares y una arritmia cardiaca. De las dos embolizaciones del dispositivo registradas, una de ellas provocó el fallo de la intervención con un fallecimiento que se asoció al procedimiento.

4.4.3. Trombos en el dispositivo

El número de trombos en el dispositivo registrados durante el seguimiento fue de un total de 26, presentándose 9 durante el primer seguimiento, 9 durante el segundo seguimiento y 8 durante el tercer seguimiento. No se ha notificado ningún trombo en el dispositivo durante la realización del cuarto seguimiento. Según

muestra la [Tabla 21](#), el porcentaje con respecto a los casos registrados en cada seguimiento es del 2,1%, 3,7%, 5,6% y 0% respectivamente.

4.4.4. Fugas

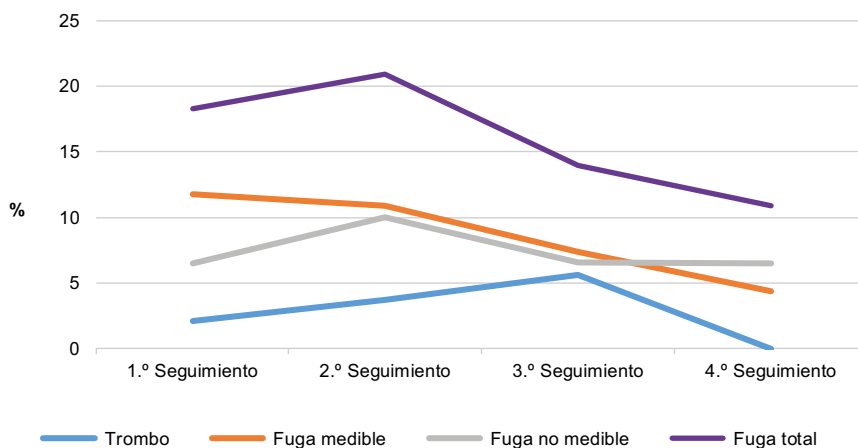
La información registrada de las fugas detectadas durante los periodos de seguimiento se describe en la [Tabla 21](#). Durante el primer seguimiento se registraron 76 fugas en el dispositivo, 49 medibles y 27 no medibles. El porcentaje de fugas en el dispositivo ha disminuido pasando del 18,3% y 20,9%, en los dos primeros seguimientos, al 13,9% y 10,9% en los dos últimos.

Tabla 21. Trombos en el dispositivo y fugas detectadas durante los seguimientos

Trombo en dispositivo	Seguimiento							
	45 días (n=423)		6 meses (n=242)		12 meses (n=142)		24 meses (n=60)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sí	9	2,13	9	3,72	8	5,63	-	-
No	414	97,87	233	96,28	134	94,37	60	100
Fuga en dispositivo	45 días (n=416)		6 meses (n=220)		12 meses (n=122)		24 meses (n=46)	
Fuga medible	49	11,78	24	10,91	9	7,38	2	4,35
Fuga no medible	27	6,49	22	10,00	8	6,56	3	6,52
Sin fuga	340	81,73	174	79,09	105	86,07	41	89,13

La [Figura 3](#) ilustra gráficamente las tendencias de la presencia de trombos y fugas en el dispositivo durante los seguimientos.

Figura 3. Evolución de presencia de trombos en el dispositivo y fugas detectadas durante los seguimientos



4.5. Análisis de la mortalidad

4.5.1. Mortalidad general

Se han registrado 106 fallecimientos entre los casos intervenidos a lo largo de todo el EM. En el [anexo 2](#) se presenta la relación, características y causas de muerte registradas de todos los pacientes intervenidos dentro del periodo de reclutamiento y que han fallecido desde el inicio del estudio hasta la finalización. Se han comunicado 3 casos en el que el fallecimiento ha estado asociado a la intervención, dos de ellos ocurridos en los primeros 10 días desde la intervención. Las causas registradas de fallecimiento asociada a la intervención de cada uno de estos tres pacientes fueron: 1. Embolización del dispositivo 72 horas tras implante. Disección aórtica. 2. Perforación esofágica. Sepsis. Trombosis venosa profunda. 3. Endarteritis aórtica infecciosa a los 43 días de la intervención (probable endocarditis nosocomial) con evolución tórpida hacia fracaso multiorgánico.

Los fallecimientos representan el 15,8% de los casos intervenidos. De los 103 casos registrados sin causa asociada a la intervención, la media de edad fue de 78,62 años con IC-95% (77,2-80,1) y el tiempo medio transcurrido desde la intervención hasta el fallecimiento fue de 333,5 días con IC-95% (288,7-378,4) con una

mediana de 335 días. La proporción de fallecimientos entre hombres (63,1%) es un 1,7 veces más que entre las mujeres (36,9%).

4.5.2. Mortalidad cardiovascular

Se han clasificado las causas de fallecimiento en dos categorías: cardiovasculares (CV) (englobando en ellas las causas isquémicas, hemorrágicas y otras cardiovasculares sin definir) y no cardiovasculares. En algún paciente se ha registrado varias causas de muerte, si alguna de ellas era por motivo cardiovascular se le ha considerado como causa cardiovascular. El porcentaje de CV representa el 29,2% del total de fallecidos. En cuanto a la distribución por sexo, en el 32,8% de los hombres fue CV frente al 23,1% en mujeres. En el 10,3% de las mujeres fallecidas no se identificó la causa del fallecimiento frente al 6,0% en hombres.

4.6. Evolución del tratamiento anti-trombótico durante el estudio

En las siguientes tablas se presentan las distribuciones de los tratamientos antitrombóticos a lo largo del EM en las cohortes de pacientes que han realizado los tres primeros seguimientos (n=430) ([Tabla 22](#)) y los cuatros seguimientos programados (n=330) ([Tabla 23](#)). El número de pacientes registrados en la cohorte de seguimiento a los 12 y 24 meses varía en función de la disponibilidad de información en la variable tratamiento. La evolución de los tratamientos sigue la tendencia esperada desde la intervención, con una reducción de los tratamientos con anticoagulantes y el mantenimiento de los tratamientos con ácido acetilsalicílico, clopidogrel y otros antiagregantes.

La [Tabla 24](#) muestra la distribución de los diferentes tratamientos a lo largo del EM de los pacientes intervenidos que a finalización del estudio no han fallecido y han registrado los cuatro seguimientos (n=294).

Tabla 22. Evolución de los tratamientos recibidos por los pacientes que han realizado los tres primeros seguimientos programados

Tratamiento	Previo (n=436)		Intervención (n=436)		Seguimiento					
					45 días (n=434)		6 meses (n=435)		12 meses (n=430)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sin tratamiento	94	21,56	6	1,38	17	3,92	73	16,78	106	24,65
Ácido acetilsalicílico	101	23,17	284	65,14	289	66,59	258	59,31	232	53,95
Clopidogrel	35	8,03	282	64,68	237	54,61	81	18,62	59	13,72
Otro antiagregante	3	0,69	4	0,92	5	1,15	6	1,38	4	0,93
Warfarina	1	0,23	0	0,00	1	0,23	1	0,23	0	0,00
Acenocumarol	57	13,07	18	4,13	13	3,00	8	1,84	11	2,56
Heparina de bajo peso molecular	82	18,81	28	6,42	19	4,38	6	1,38	3	0,70
ACOD	117	26,83	72	16,51	57	13,13	44	10,11	38	8,84
N.º de tratamientos por paciente										
0	94	21,56	6	1,38	17	3,92	73	16,78	106	24,65
1	296	67,89	177	40,60	217	50,00	320	73,56	301	70,00
2	38	8,72	248	56,88	196	45,16	42	9,66	23	5,35
3	8	1,83	5	1,15	4	0,92	0	0,00	0	0,00

Tabla 23. Evolución de los tratamientos recibidos por los pacientes que han realizado los cuatro seguimientos programados

Tratamiento	Previo (n=337)		Intervención (n=337)		Seguimiento							
					45 días (n=335)		6 meses (n=336)		12 meses (n=333)		24 meses (n=330)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sin tratamiento	74	21,96	5	1,48	15	4,48	60	17,86	84	25,23	103	31,21
Ácido acetilsalicílico	83	24,63	219	64,99	223	66,57	202	60,12	181	54,35	169	51,21
Clopidogrel	30	8,90	221	65,58	180	53,73	63	18,75	42	12,61	37	11,21
Otro antiagregante	2	0,59	3	0,89	3	0,90	4	1,19	4	1,20	1	0,30
Warfarina	1	0,30	0	0,00	1	0,30	1	0,30	0	0,00	0	0,00
Acenocumarol	48	14,24	15	4,45	10	2,99	6	1,79	7	2,10	6	1,82
Heparina de bajo peso molecular	55	16,32	23	6,82	16	4,78	4	1,19	2	0,60	1	0,30
ACOD	93	27,60	51	15,13	42	12,54	30	8,93	28	8,41	25	7,58
N.º de tratamientos por paciente												
0	74	21,96	5	1,48	15	4,48	60	17,86	84	25,23	103	31,21
1	221	65,58	133	39,47	166	49,55	242	72,02	234	70,27	215	65,15
2	35	10,39	198	58,75	153	45,67	34	10,12	15	4,50	12	3,64
3	7	2,08	1	0,30	1	0,30	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Tabla 24. Evolución de los tratamientos recibidos por los pacientes que han realizado todos los seguimientos programados (n=294)

Tratamiento	Previo		Intervención		Seguimiento							
					45 días		6 meses		12 meses		24 meses	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sin tratamiento	68	23,13	4	1,36	12	4,08	53	18,03	75	25,51	91	30,95
Ácido acetilsalicílico	74	25,17	190	64,63	192	65,31	176	59,86	159	54,08	151	51,36
Clopidogrel	23	7,82	190	64,63	159	54,08	53	18,03	34	11,56	31	10,54
Otro antiagregante	2	0,68	2	0,68	2	0,68	3	1,02	2	0,68	1	0,34
Warfarina	1	0,34	0	0,00	1	0,34	1	0,34	0	0,00	0	0,00
Acenocumarol	40	13,61	12	4,08	9	3,06	5	1,70	6	2,04	5	1,70
Heparina de bajo peso molecular	45	15,31	19	6,46	14	4,76	3	1,02	2	0,68	1	0,34
ACOD	83	28,23	48	16,33	40	13,61	29	9,86	27	9,18	25	8,50
N.º de tratamientos por paciente												
0	68	23,13	4	1,36	12	4,08	53	18,03	75	25,51	91	30,95
1	190	64,63	119	40,48	148	50,34	212	72,11	208	70,75	192	65,31
2	30	10,20	171	58,16	133	45,24	29	9,86	11	3,74	11	3,74
3	6	2,04	0	0,00	1	0,34	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Se ha agrupado el tratamiento antitrombótico en 2 grandes grupos: anticoagulantes y antiagregantes. Se ha clasificado a los pacientes en el grupo de anticoagulantes si han recibido al menos uno de los siguientes tratamientos: warfarina, acenocumarol, heparina de bajo peso molecular y/o ACOD. Se ha clasificado a los pacientes en el grupo de antiagregantes a los que han recibido alguno de los siguientes tratamientos: ácido acetilsalicílico, clopidogrel y/u otro antiagregante plaquetario.

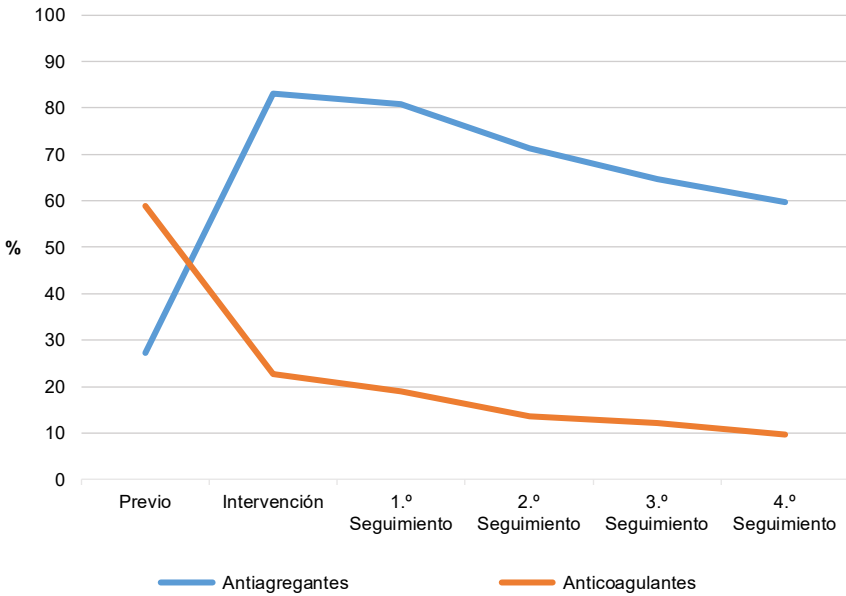
En la [Tabla 25](#) se presentan los tratamientos recibidos según los grupos descritos anteriormente en cada una de las fases de estudio y en la [Figura 4](#) se observa la evolución del porcentaje de estos grupos de tratamientos.

Tabla 25. Distribución de grupo tratamiento según fase de EM

Fase estudio	Anticoagulantes		Antiagregantes	
	n	%	n	%
Previa	395	58,96	182	27,16
Intervención	152	22,72	556	83,11
1 ^{er} seguimiento	110	19,00	468	80,83
2 ^o seguimiento	70	13,62	366	71,21
3 ^{er} seguimiento	52	12,09	278	64,65
4 ^o seguimiento	32	9,70	197	59,70

En la [Figura 4](#) se puede observar de manera gráfica que los usos de tratamientos del tipo anticoagulantes se han reducido de manera considerable tras la intervención, pasando del 59,0% en pacientes que tenían algún tratamiento antes de la intervención, al 9,7% tras dos años de seguimiento. El porcentaje de casos con prescripción de antiagregantes con motivo a la intervención se elevó hasta el 83,1%, en los periodos de seguimiento estos tratamientos antiagregantes experimentan una bajada progresiva durante todas estas fases, situándose en el 59,7% al final del estudio.

Figura 4. Evolución de tratamientos durante el estudio



4.7. Resultados principales de efectividad. Eventos cardiovasculares

A continuación, se exponen los resultados en cuanto a ocurrencia de complicaciones en los distintos seguimientos. En la [Tabla 26](#) se muestran las complicaciones registradas durante el EM y el número de complicaciones por paciente. El número total de complicaciones acumuladas en el EM es de 383.

Tabla 26. Complicaciones registradas, según seguimiento completado, y número de complicaciones por paciente

Complicaciones	Intervención (n=670)		Seguimiento												TOTAL	
			45 días (n=578)		6 meses (n=516)		12 meses (n=436)		24 meses (n=337)							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%*		
Sin complicaciones	623	92,99	506	87,54	436	84,50	368	84,40	269	79,82	-	-	-	-		
Embolismo pulmonar	0	0,00	0	0,00	2	0,39	0	0,00	0	0,00	2	0,52	2	0,52		
Embolismo sistémico	1	0,15	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,26	1	0,26		
ACV isquémico	3	0,45	1	0,17	7	1,36	0	0,00	3	0,89	13	3,39	13	3,39		
ACV hemorrágico	0	0,00	0	0,00	1	0,19	3	0,69	2	0,59	6	1,57	6	1,57		
Hemorragia severa/grave	3	0,45	12	2,08	8	1,55	5	1,15	2	0,59	30	7,83	30	7,83		
Hemorragia relevante	4	0,60	12	2,08	12	2,33	10	2,29	6	1,78	44	11,49	44	11,49		
Trombo cardiaco	1	0,15	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,26	1	0,26		
Embolización del dispositivo	2	0,30	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	0,52	2	0,52		
Derrame pericárdico	4	0,60	4	0,69	2	0,39	1	0,23	0	0,00	11	2,87	11	2,87		
Taponamiento cardiaco	5	0,75	1	0,17	0	0,00	1	0,23	0	0,00	7	1,83	7	1,83		
Edema pulmonar	2	0,30	6	1,04	0	0,00	4	0,92	0	0,00	12	3,13	12	3,13		
Infarto de miocardio	0	0,00	2	0,35	0	0,00	2	0,46	2	0,59	6	1,57	6	1,57		
Arritmia cardiaca	1	0,15	3	0,52	3	0,58	2	0,46	1	0,30	10	2,61	10	2,61		
Fallecimiento	5	0,75	12	2,08	23	4,46	29	6,65	37	10,98	106	27,68	106	27,68		
Otra	25	3,73	31	5,36	32	6,20	22	5,05	22	6,53	132	34,46	132	34,46		

Tabla 26. Complicaciones registradas, según seguimiento completado, y número de complicaciones por paciente

Complicaciones	Intervención (n=670)		Seguimiento								TOTAL	
			45 días (n=578)		6 meses (n=516)		12 meses (n=436)		24 meses (n=337)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%*
N.º de complicaciones por paciente												
0	623	92,99	506	87,54	436	84,50	368	84,40	269	79,82	-	-
1	40	5,97	63	10,90	71	13,76	59	13,53	62	18,40	-	-
2	5	0,75	6	1,04	9	1,74	8	1,83	6	1,78	-	-
3	2	0,30	3	0,52	0	0,00	0	0,00	0	0,00	-	-
4	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,23	0	0,00	-	-

* Porcentaje con respecto al total de complicaciones registradas (n=383)

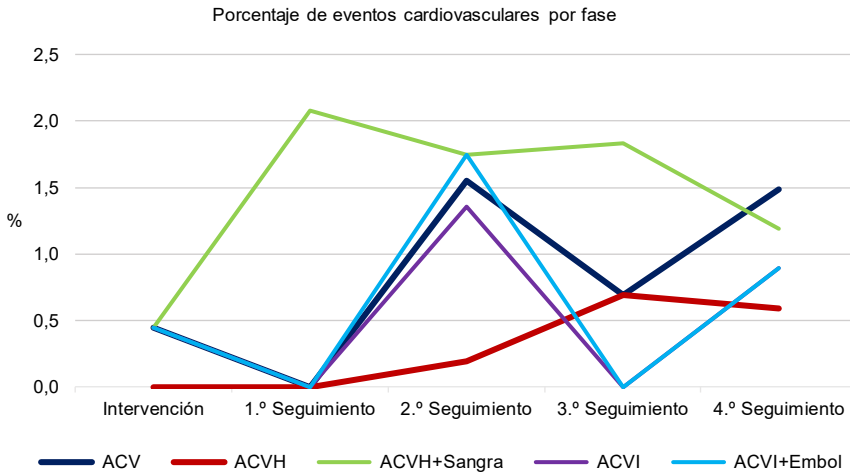
Para el análisis de estos resultados se han calculado índices combinados de eventos cardiovasculares, distinguiendo entre eventos hemorrágicos e isquémicos. Se ha calculado un índice combinado isquémico (ACVI+Embol) que incluye el ACV isquémico más el embolismo sistémico y embolismo pulmonar. Se ha calculado un índice combinado hemorrágico (ACVH+Sangra) que incluye ACV hemorrágico más hemorragia severa/grave.

En la [Tabla 27](#) se muestran estos resultados según la fase del estudio. Los mismos resultados se muestran también en la [Figura 5](#). Según se aprecia en la figura, la frecuencia de ocurrencia de eventos no supera el 2%, salvo en el índice combinado de eventos hemorrágicos en el seguimiento a 45 días que es del 2,1%.

Tabla 27. Eventos cardiovasculares registrados según fase del estudio

Fase estudio	HEMORRÁGICOS				ISQUÉMICOS			
	ACVH		ACVH+Sangra		ACVI		ACVI+Embol	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Intervención (n=670)	0	0,00	3	0,45	3	0,45	3	0,45
1 ^{er} seguimiento (n=578)	0	0,00	12	2,08	0	0,00	0	0,00
2 ^o seguimiento (n=516)	1	0,19	9	1,74	7	1,36	9	1,74
3 ^{er} seguimiento (n=436)	3	0,69	8	1,83	0	0,00	0	0,00
4 ^o seguimiento (n=337)	2	0,59	4	1,19	3	0,89	3	0,89

Figura 5. Frecuencia de eventos cardiovasculares según fase del estudio



ACVH: Accidente cerebrovascular hemorrágico; ACVH+Sangra: Accidente cerebrovascular hemorrágico más hemorragia severa/grave; ACVI: Accidente cerebrovascular isquémico; ACVI+Embol: Accidente cerebrovascular isquémico más embolismo sistémico/pulmonar.

Durante todo el periodo del EM se han producido una serie de eventos que se resumen de una manera acumulada en la [Tabla 28](#). Se ha calculado la tasa de incidencia (TI) de cada una de estas complicaciones tras la intervención, a los 12 meses de seguimiento y a los 24 meses.

A los 2 años de seguimiento las tasas de incidencia de ACV isquémico y ACV hemorrágico son de 1,58 por 100 personas-año y 0,73 por 100 personas-año respectivamente. La tasa sintética de ACV isquémico + embolismo pulmonar + embolismo sistémico es de 1,94 x 100 personas-año. Las hemorragias, incluyendo las severas/graves y las relevantes, representan un 19,3% de todas las complicaciones que se han registrado.

Las TI de hemorragia relevante y hemorragia severa/grave son de 5,36 y 3,66 por 100/personas-año respectivamente. La tasa sintética de ACV hemorrágico + hemorragia severa/grave es de 4,39 x 100 personas-año. Únicamente se han registrado 3 embolismos de los cuales 2 fueron pulmonares y 1 sistémico. Los infartos de miocardio y las arritmias cardiacas suponen un 4,2% de los eventos registrados.

Tabla 28. Tasa de incidencia por 100/personas-año de las complicaciones registradas a lo largo del EM

Complicaciones (personas-año)	Intervención		1 año (483,64)		2 años (820,64)	
	n	TI	n	TI	n	TI
Embolismo pulmonar	0	-	2	0,41	2	0,24
Embolismo sistémico	1	-	1	0,21	1	0,12
ACV isquémico	3	-	10	2,07	13	1,58
ACV hemorrágico	0	-	4	0,83	6	0,73
Hemorragia severa/grave	3	-	28	5,79	30	3,66
Hemorragia relevante	4	-	38	7,86	44	5,36
Trombo cardiaco	1	-	1	0,21	1	0,12
Embolización del dispositivo	2	-	2	0,41	2	0,24
Derrame pericárdico	4	-	11	2,27	11	1,34
Taponamiento cardiaco	5	-	7	1,45	7	0,85
Edema pulmonar	2	-	12	2,48	12	1,46
Infarto de miocardio	0	-	4	0,83	6	0,73
Arritmia cardiaca	1	-	9	1,86	10	1,22
Fallecimiento	5	-	69	14,27	106	12,92
Otra	25	-	110	22,74	132	16,09

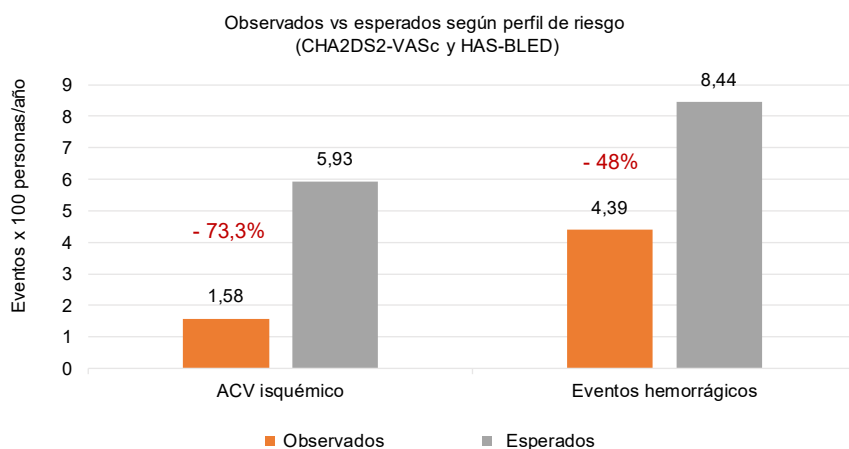
Los modelos de Friberg *et al.* (2012) (34) predicen el riesgo de ACV isquémico según la puntuación CHA2DS2-VASc observada. En nuestro estudio hemos obtenido una puntuación media observada para el CHA2DS2-VASc de 4,47. Si realizamos una interpolación lineal entre los dos valores de riesgo de ACV isquémico que proporciona el modelo de Friberg para los valores de CHA2DS2-VASc de 4 y 5, asumiendo una relación constante y lineal entre los dos valores, se obtiene que para una puntuación de CHA2DS2-VASc de 4,47 le correspondería un valor de riesgo de ACV isquémico de 5,93 x 100 personas-año. En nuestro estudio se ha obtenido una tasa de ACV isquémico de 1,58, lo que supone una disminución del riesgo del 73,3% con respecto al esperado (1,58*100/personas-año vs. 5,93*100/personas-año).

El modelo de Lip *et al.* (2011) (35) predice el riesgo de hemorragia mayor según la puntuación HAS-BLED. En nuestro estudio hemos obtenido una puntuación de media observada para el HAS-BLED de 3,85. La interpolación lineal entre los valores de riesgo de hemorragia intermedios, entre 3 y 4, proporciona un riesgo de hemorragia mayor de 8,435 x 100 personas-año. En nuestro estudio se

ha obtenido una tasa sintética de eventos hemorrágicos de 4,39, lo que supone una disminución del riesgo del 48% con respecto al valor esperado.

En la [Figura 6](#) se muestran los resultados de la comparación entre los eventos observados en nuestro estudio y los esperados según la puntuación obtenida por los pacientes incluidos en nuestro estudio en las dos escalas consideradas (CHA2DS2-VASc y HAS-BLED). La frecuencia de eventos se muestra según las tasas de incidencia por cada 100 personas-año.

Figura 6. Eventos esperados según la puntuación obtenida en las escalas vs. eventos observados



En el caso de los eventos isquémicos se comparan los ACV isquémicos observados frente a los que predice la escala CHA2DS2-VASc. En el caso de los eventos hemorrágicos se comparan las hemorragias mayores observadas (ACV hemorrágico + hemorragia severa/grave) frente a las que predice la escala HAS-BLED.

La tasa de eventos de ACV isquémico esperada en la población del EM, con una puntuación media de CHA2DS2-VASC de 4,47, es de 5,93 por 100 personas-año. La tasa de ACV isquémico de 1,58 por 100 personas-año observada en el EM representa una disminución del riesgo de un 73,3% con respecto a la esperada.

La tasa de eventos hemorrágicos esperada en la población del EM con una puntuación media de HAS-BLED de 3,85, es de 8,43 por 100 personas-año. La tasa de eventos hemorrágicos observada en el EM es de 4,39 por 100 personas-año, lo que representa una disminución del riesgo de un 48% con respecto a la esperada.

5. Discusión

El EM de dispositivos implantables para el cierre de la orejuela izquierda es un estudio observacional prospectivo multicéntrico sin grupo control que se inició en julio de 2017 y finalizó en julio de 2021. A propuesta de las CCAA se incluyeron 27 centros hospitalarios participantes en el EM, pertenecientes a 14 CCAA. La mayoría de los centros hospitalarios fueron dados de alta en el estudio y en el SIEM desde el inicio del estudio y seis centros se incorporaron al estudio con un retraso de 3 a 12 meses desde el inicio del estudio. Cuatro centros designados no han comunicado durante el periodo de duración del estudio intervenciones de implantación de dispositivos. El periodo de inclusión de pacientes duró dos años, desde julio de 2017 a julio de 2019. El seguimiento de los pacientes se prolongó hasta los 24 meses desde la intervención.

La muestra total de pacientes intervenidos incluidos fue de 670 pacientes. El reclutamiento de pacientes en el EM ha sido adecuado y acorde a las expectativas y necesidades de captación establecidas en el protocolo. El objetivo era la incorporación mínima de 150 pacientes en los 18 a 24 meses iniciales para un seguimiento completo de 2 años. El número de pacientes incluido permite compensar la pérdida de información tanto parcial en el registro de variables como de pérdidas a lo largo de seguimiento. Se ha detectado infra-registro en algunos centros en gran parte atribuido a problemas persistentes de acceso a la aplicación SIEM, retraso en el registro de casos intervenidos acumulados y problemas para garantizar todos los seguimientos establecidos en el protocolo de forma presencial. Una parte importante de la actividad de los servicios clínicos para la intervención y de los seguimientos se vio afectada por el periodo de la pandemia COVID-19. También han sido muy difíciles los procesos de verificación y actualización continuada de la información registrada y no ha existido un comité clínico independiente de validación de los resultados clínicos.

La población incluida en el EM eran pacientes con FA no valvular con una puntuación en la escala de riesgo isquémico CHA₂DS₂-VASc igual o mayor de 2 y contraindicación, intolerancia o ineficacia de terapia de coagulación. Las características de edad, sexo, perfil de riesgo isquémico y de riesgo hemorrágico medido por la escala HAS-BLED de la población incluida en el EM son muy similares a las de otros grandes estudios observacionales, como los grandes registros multicéntricos EWOLUTION para el dispositivo WatchmanTM y el Amulet Observational Study para el dispositivo Amplatzer AmuletTM. También de similares características son las poblaciones de otros registros europeos como el Registro Ibérico (18), o los realizados en Bélgica (36), Francia (37), Italia (16) y Alemania (38).

Los motivos de contraindicación de la terapia de anticoagulación en el EM han sido fundamentalmente la hemorragia grave o recurrente (73%), el alto riesgo hemorrágico (23,6%) y el antecedente de eventos tromboembólicos a pesar de la anticoagulación (8,5%).

Al igual que en otros grandes registros nacionales (18), los dispositivos implantados con mayor frecuencia han sido el Amplatzer Amulet Ocluser (58,5%) y el dispositivo Watchman (37%). Son los dispositivos que han acumulado una mayor experiencia mundial de uso clínico desde su autorización y puesta en mercado. Con mucha menor frecuencia se han implantado otros dispositivos incluidos en el EM.

A lo largo del estudio se han ido produciendo pérdidas significativas en el seguimiento. Se ha registrado el seguimiento al año de la intervención en 436 pacientes (65,1%) y a los dos años en 337 pacientes (50,3%). Un total de 294 pacientes disponen de información registrada completa de los cuatro seguimientos programados, sin ninguna pérdida durante el EM y sin haber fallecido. Las características basales (edad, sexo, riesgo isquémico y riesgo hemorrágico) de los pacientes con registros de seguimiento en el EM a lo largo del estudio han permanecido esencialmente estables, si bien no se puede descartar que las pérdidas en el seguimiento hayan sido diferenciales en alguna variable clínica de interés.

El objetivo fundamental de la intervención de cierre de orejuela izquierda es reducir el riesgo isquémico sustituyendo el tratamiento anticoagulante, de forma que estos pacientes puedan reducir la ACO. En el EM se ha logrado reducir el uso de ACO desde el 60% basal al 9,7% a los dos años de la intervención, logrando también que un 31,2% de los pacientes permaneciera sin necesitar tratamiento antitrombótico. Se ha logrado, al igual que lo observado en otros grandes registros prospectivos internacionales, limitar el uso de ACO a menos de un 10% de los pacientes (5,13,37).

En el EM se logró realizar el implante del dispositivo con una fijación y sellado adecuados con una elevada tasa de éxito técnico del procedimiento (98,96% de los casos). En el 84,5% de los casos se logró la implantación en el primer intento y en un 14,5% tras varios intentos, debido a la inadecuación del tipo o tamaño del implante, a las características de la orejuela y a la fijación inadecuada del dispositivo. Estas mismas causas ocasionaron fundamentalmente el fallo del implante en el 1% de los casos. Otros registros han comunicado tasas de éxito del implante del 98,1% en el National Cardiovascular Data Registry (7), 95,8% en el Registro Ibérico II (18), 97,1% en el registro de Bélgica (36), 99,1% en el Amplatzer Amulet Observational Study (13), 98,5% en EWOLUTION study (5).

El 7% de los pacientes intervenidos registraron complicaciones perioperatorias durante la fase de intervención. Cabe destacar el registro de cinco fallecimientos, cinco casos de taponamiento cardíaco, tres ACV isquémicos, siete casos de hemorragia, un embolismo cardíaco, cuatro derrames pericárdicos, dos edemas pulmonares y dos embolizaciones del dispositivo. La tasa de mortalidad perioperatoria fue de 0,75%, más alta que la comunicada en el Registro Ibérico (0,17%), EWOLUTION study (0,4%), Amplatzer Amulet Observational Study (0,3%), National Cardiovascular Data Registry (0,19%), y en el rango de las comunicadas en el registro de Bélgica (0,6%) y el registro de Francia (0,98%). De las muertes perioperatorias registradas en el EM tres se debieron a causas cardiovasculares (embolización del dispositivo con disección aórtica; edema agudo de pulmón en paciente con estenosis aórtica y EPOC; otra causa CV), y dos a causas no cardiovasculares (hemorragia digestiva alta; perforación esofágica y sepsis). Dos de estos fallecimientos fueron registrados como asociados a la intervención (embolización del dispositivo con disección aórtica; perforación esofágica y sepsis). Un fallecimiento adicional ocurrido a los 43 días de la intervención (primer seguimiento) fue registrado como asociado a la intervención y debido a endarteritis aórtica, endocarditis y fracaso multiorgánico.

La tasa global de complicaciones graves perioperatorias está en el rango de los observados en el Registro Ibérico II (5%), con una tasa de ictus de 0,8% frente a 0,45% en el EM y taponamiento cardíaco de 2% frente a 0,75% en EM. No se registró ningún caso de ACV hemorrágico perioperatorio en el EM.

Durante el EM la mayoría de los pacientes no presentaron complicaciones en los seguimientos, siendo el porcentaje de pacientes sin complicaciones a los 6, 12 y 24 meses del 84,5%, 84,4% y 79,8%, respectivamente.

En el EM se protocolizó el uso de ecocardiografía transesofágica u otra técnica de imagen para el seguimiento y valoración de trombos y fugas en el dispositivo. El uso de estas técnicas fue desigual y variable por los centros hospitalarios a medida que se prolongó el seguimiento y en muchos seguimientos no llegó a realizarse esta valoración. A lo largo de los seguimientos se comunicaron 26 casos con trombos en el dispositivo, 2,1% a los 45 días, 3,7% a los 6 meses, 5,6% a los 12 meses y no se registraron trombos a los 24 meses. En el Registro Ibérico II, mediante valoración con ecocardiografía transesofágica al menos en dos ocasiones durante el seguimiento (tres primeros meses y de los 3 a los 6 meses), se comunicó la identificación de trombos en el dispositivo en el 4,7% de los pacientes. En el EM se registraron fugas medibles del dispositivo a los 45 días de la intervención en el 11,8% de los pacientes, y fueron disminuyendo a lo largo de los seguimientos hasta un 4,5% a los 24 meses. Estas fugas detectables menores de 5 mm no requerían intervenciones adicionales sobre el dispositivo.

Durante el EM se han registrado 106 fallecimientos (15,8%), con media de edad de 78,5 años, de los que el 29,2% fueron por causas cardiovasculares. La tasa de mortalidad anualizada en los 2 años es de 13 por 100 personas-año. Se trata de una población de elevada edad y con altas tasas de comorbilidad preexistente. Las características basales incluían insuficiencia cardiaca congestiva (25,2%), hipertensión arterial con sistólica mayor de 140 mmHg (87,5%), diabetes (37,5%), alteración función renal (29%), alteración función hepática (7,9%), ACV previo (38,5%) y hemorragia previa (83,4%). Esta tasa de mortalidad es similar a la observada en otros registros como EWOLUTION (16,4%), Amplatzer Amulet Observational Study (15,2%), registro de Bélgica (11,7%), registro de Francia (10,2%).

A los dos años de seguimiento la tasa de incidencia de ACV isquémico obtenida en el EM es de 1,58 por 100 personas-año y la tasa de ACV hemorrágico es de 0,73 por 100 personas-año. Estas incidencias son similares a las comunicadas por el Registro Ibérico II (1,6 y 0,8, respectivamente). Las tasas de incidencia de hemorragia severa y de hemorragia relevante obtenidas en el EM son respectivamente 3,66 y 5,36 por 100 personas-año. La tasa de hemorragia mayor comunicada en el Registro Ibérico II es de 3,9 por 100 personas-año. Se han agrupado eventos isquémicos para obtener una tasa sintética de incidencia de eventos isquémicos (ACV isquémico, embolismo sistémico y embolismo pulmonar), que en el EM es de 1,94 por 100 personas-año. También se han agrupado eventos hemorrágicos para obtener una tasa sintética de incidencia de eventos hemorrágicos (ACV hemorrágico y hemorragia severa/grave), que en el EM es de 4,39 por 100 personas-año.

La principal medida resultado de la efectividad de la intervención de cierre de la orejuela izquierda es la reducción de las tasas de eventos cardiovasculares esperados en función del perfil de riesgo isquémico y de riesgo hemorrágico basal de la población de estudio. Se han utilizado los modelos del estudio de la cohorte Swedish Atrial Fibrillation (Friberg *et al* 2012) (34), de 182.678 pacientes con FA con seguimiento medio de 1,5 años, para la obtención de los valores esperados de ACV isquémico según la puntuación CHA2DS2-VASc observada. La tasa de eventos de ACV isquémico esperados en la población del EM, con una puntuación media de CHA2DS2-VASC de 4,47, es de 5,93 por 100 personas-año. La tasa de ACV isquémico de 1,58 por 100 personas-año observada en el EM representa una disminución del riesgo de un 73,3% con respecto a la esperada. Esta reducción del riesgo de ACV isquémico está en el rango de los valores (63,2%, 95% IC: 63,2%-82-7%) obtenidos en una revisión sistemática y meta-análisis reciente (39), que incluyó 29 estudios observacionales, con un total de 7.951 pacientes y 12.211 pacientes- año de observación.

Por otro lado, se ha utilizado el modelo de Lip *et al.* (2011) (35), estudio de los predictores de hemorragia en una cohorte de 7.329 pacientes con FA participantes

en los ensayos clínicos SPORTIF III y V, para predecir el riesgo de hemorragia mayor según la puntuación basal obtenida en la escala HAS-BLED. La tasa de eventos hemorrágicos esperados en la población del EM con una puntuación media de HAS-BLED de 3,85, es mayor de 8,43 por 100 personas-año. La tasa de eventos hemorrágicos observada en el EM es de 4,39 por 100 personas-año, lo que representa una disminución del riesgo de un 48% con respecto a la esperada. Esta reducción es también observada en el Registro Ibérico II (39%), el estudio EWOLUTION (41%), el registro de Francia (46%) y está dentro de los valores obtenidos de 55% (95% IC: 44,2%-65,9%) en un reciente meta-análisis (40).

Los resultados globales de seguridad y efectividad de la actividad de implante de los distintos dispositivos de cierre de la orejuela izquierda en los centros participantes en el EM son valorados positivamente y son consistentes con resultados similares obtenidos por los grandes estudios de cohortes prospectivas publicados. El EM es un estudio observacional de la práctica real en los centros hospitalarios españoles. No es un estudio de intervención con grupo control, por lo que no se dispone de información de resultados comparativos con otras potenciales alternativas de manejo de estos pacientes con FANV y contraindicación de ACO. Se ha logrado la inclusión de un elevado número de pacientes y el seguimiento completo de 24 meses de una alta proporción de los mismos. La diferencia inicial en la experiencia de los centros participantes en el implante de estos dispositivos era relevante y durante el EM se han apreciado también grandes diferencias de volumen de actividad entre los centros. La experiencia acumulada y la actualización técnica dirigida a la mejora de la seguridad y efectividad de nuevos dispositivos pueden repercutir en los resultados globales de la intervención.

6. Conclusiones

- Entre el inicio del estudio (19-07-2017) y el final del periodo de inclusión de casos (18-07-2019) se han incluido en el EM 670 casos de 23 centros hospitalarios, a los que se les ha realizado el cierre de la orejuela auricular izquierda. El reclutamiento de pacientes ha sido acorde a las expectativas de captación establecidas en el protocolo del EM.
- El 86% de los casos realizó el registro en el SIEM de los datos del seguimiento a los 45 días, el 77% del seguimiento a los 6 meses, el 65% del seguimiento a los 12 meses y el 50% a los 24 meses. Un total de 294 pacientes disponen de información registrada de los cuatro seguimientos programados sin ninguna pérdida durante el estudio y sin haber fallecido.
- Los pacientes tienen una edad media de 76,15 años, el 64% son hombres, con puntuación media HAS-BLED de 3,85 y CHA2DS2-VASc de 4,47. Las características de edad, sexo, perfil de riesgo isquémico y de riesgo hemorrágico son muy similares a la de otros estudios observacionales.
- Los dispositivos implantados han sido Watchman (37,16%), Amplatzer Amulet Ocluser (58,51%), LAmbre (3,58%) y Ultaseal (0,60%).
- En cuanto a los resultados de seguridad, la implantación del dispositivo ha sido exitosa en el 98,96% de los casos; en el primer intento en el 84,5% de los casos, y tras varios intentos en el 14,48% de los casos. Durante la fase de intervención el 93% de los casos no registraron complicaciones perioperatorias. Se registraron las siguientes complicaciones perioperatorias: cinco fallecimientos (de los cuales tres se asocian a la intervención), cinco casos de taponamiento cardíaco, tres ACV isquémicos, siete casos de hemorragia, un embolismo cardíaco, cuatro derrames pericárdicos, dos edemas pulmonares y dos embolizaciones del dispositivo. La tasa de mortalidad perioperatoria ha sido 0,75%, más alta que la informada en otros registros.
- Durante el seguimiento la mayoría de los pacientes no presentaron complicaciones. Se registraron 26 trombos en el dispositivo y 49 fugas medibles en el dispositivo (11,8%), estas fueron disminuyendo a lo largo de los seguimientos hasta un 4,35% en el último seguimiento.
- Durante el EM se han registrado 106 fallecimientos (15,8%), con media de edad de 78,5 años, de los que el 29,2% fueron por causas cardiovasculares. La tasa de mortalidad a los 2 años es de 13 por 100 personas-año, similar a la comunicada en otros registros.

- Respecto al tratamiento antitrombótico recibido por los pacientes, este se ha modificado desde la intervención a lo largo del seguimiento. Se ha reducido el uso de ACO de un 60% basal al 9,7% a los dos años de intervención. Un 31,2% de los pacientes no necesita tratamiento antitrombótico.
- En cuanto a la efectividad, a los dos años de seguimiento la tasa de incidencia de ACV isquémico fue de 1,58 por 100 personas-año. Esta tasa representa una disminución del riesgo de un 73,3% con respecto a la tasa esperada de acuerdo al perfil de riesgo de los pacientes incluidos en el EM según la escala CHA2DS2-VASc.
- Tras dos años de seguimiento la tasa sintética de eventos hemorrágicos (ACV hemorrágico + hemorragia severa/grave) observada en el EM ha sido de 4,39 por 100 personas-año, lo que representa una disminución del riesgo de un 48% con respecto a la esperada de acuerdo al perfil de riesgo de los pacientes incluidos en el EM según la escala HAS-BLED.
- Los resultados permiten concluir que la intervención con dispositivos implantables de cierre de la orejuela izquierda en pacientes con fibrilación auricular no valvular con CHA2DS2-VASc igual o mayor de 2 y contraindicación o intolerancia a la terapia de anticoagulación se ha realizado con éxito y en condiciones de seguridad, permitiendo una reducción relevante del riesgo esperado de eventos isquémicos y hemorrágicos en estos pacientes.

7. Referencias

1. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(19):1988-98.
2. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, *et al.* Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(1):1-12.
3. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):2964-75.
4. Holmes DR, Jr., Reddy VY, Gordon NT, Delurgio D, Doshi SK, Desai AJ, *et al.* Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(23):2878-89.
5. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, *et al.* Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(4):e006841.
6. Sedaghat A, Nickenig G, Schrickel JW, Ince H, Schmidt B, Protopopov AV, *et al.* Incidence, predictors and outcomes of device-related thrombus after left atrial appendage closure with the WATCHMAN device-Insights from the EWOLUTION real world registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(7):E1019-e24.
7. Freeman JV, Varosy P, Price MJ, Slotwiner D, Kusumoto FM, Rammohan C, *et al.* The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(13):1503-18.
8. Aonuma K, Yamasaki H, Nakamura M, Matsumoto T, Takayama M, Ando K, *et al.* Efficacy and Safety of Left Atrial Appendage Closure With WATCHMAN

- in Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients- Final 2-Year Follow-up Outcome Data From the SALUTE Trial. *Circ J.* 2020;84(8):1237-43.
9. Phillips KP, Santoso T, Sanders P, Alison J, Chan JLK, Pak HN, *et al.* Left atrial appendage closure with WATCHMAN in Asian patients: 2 year outcomes from the WASP registry. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;23:100358.
 10. Kar S, Doshi SK, Sadhu A, Horton R, Osorio J, Ellis C, *et al.* Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device: Results From the PINNACLE FLX Trial. *Circulation.* 2021;143(18):1754-62.
 11. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, *et al.* Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2016;11(10):1170-9.
 12. Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, Lam SCC, Park JW, Tarantini G, *et al.* Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2017;13(7):867-76.
 13. Hildick-Smith D, Landmesser U, Camm AJ, Diener HC, Paul V, Schmidt B, *et al.* Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer™ Amulet™ device: full results of the prospective global observational study. *European heart journal.* 2020;41(30):2894-901.
 14. Freixa X, Schmidt B, Mazzone P, Berti S, Fischer S, Lund J, *et al.* Comparative data on left atrial appendage occlusion efficacy and clinical outcomes by age group in the Amplatzer™ Amulet™ Occluder Observational Study. *Europace.* 2021;23(2):238-46.
 15. López Mínguez JR, Asensio JM, Gragera JE, Costa M, González IC, de Carlos FG, *et al.* Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart.* 2015;101(11):877-83.
 16. Berti S, Santoro G, Brscic E, Montorfano M, Vignali L, Danna P, *et al.* Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry. *Int J Cardiol.* 2017;248:103-7.

17. Kleinecke C, Cheikh-Ibrahim M, Schnupp S, Fankhauser M, Nietlispach F, Park JW, *et al.* Long-term clinical outcomes of Amplatzer cardiac plug versus Amulet occluders for left atrial appendage closure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(3):E324-e31.
18. López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, De Gama Ribeiro V, Ruiz-Salmerón R, Arzamendi-Aizpurua D, *et al.* Long-term Event Reduction After Left Atrial Appendage Closure. Results of the Iberian Registry II. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(6):449-55.
19. Fastner C, Brachmann J, Lewalter T, Zeymer U, Sievert H, Borggrefe M, *et al.* Left atrial appendage closure in patients with a reduced left ventricular ejection fraction: results from the multicenter German LAARGE registry. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society.* 2020;109(11):1333-41.
20. Nasasra AE, Brachmann J, Lewalter T, Akin I, Sievert H, Nienaber CA, *et al.* Comparison in Patients < 75 Years of Age - Versus - Those > 75 Years on One-year-Events With Atrial Fibrillation and Left Atrial Appendage Occluder (From the Prospective Multicenter German LAARGE Registry). *The American journal of cardiology.* 2020;136:81-6.
21. Ledwoch J, Franke J, Akin I, Geist V, Weiß C, Zeymer U, *et al.* WATCHMAN versus ACP or Amulet devices for left atrial appendage occlusion: a sub-analysis of the multicentre LAARGE registry. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2020;16(11):e942-e9.
22. Kleinecke C, Yu J, Neef P, Buffle E, de Marchi S, Fuerholz M, *et al.* Clinical outcomes of Watchman vs. Amplatzer occluders for left atrial appendage closure (WATCH at LAAC). *Europace.* 2020;22(6):916-23.
23. Davtyan K, Simonyan G, Topchyan A, Kalemberg A, Romanov A, Shabanov V, *et al.* Comparative Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Occlusion with the Watchman Device and Amplatzer Cardiac Plug: Results of the Russian National Registry. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2352648.
24. Basu Ray I, Khanra D, Shah S, Char S, Jia X, Lam W, *et al.* Meta-Analysis Comparing Watchman(TM) and Amplatzer Devices for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:89.

25. Schnupp S, Liu XX, Buffle E, Gloekler S, Mohrez Y, Cheikh-Ibrahim M, *et al.* Late clinical outcomes of lambre versus amplatzer occluders for left atrial appendage closure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(4):934-42.
26. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, *et al.* Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(25):3122-35.
27. Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D, Valentin JB, Diener HC, Camm AJ, *et al.* Clinical Outcomes Associated With Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(1):69-78.
28. Godino C, Melillo F, Bellini B, Mazzucca M, Pivato CA, Rubino F, *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure versus non-vitamin K oral anti-coagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high bleeding risk. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2020;15(17):1548-54.
29. Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, Dukkipati SR, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76(23):2795-7.
30. Saw J, Holmes DR, Cavalcante JL, Freeman JV, Goldsweig AM, Kavinsky CJ, *et al.* SCAI/HRS Expert Consensus Statement on Transcatheter Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(11):1384-400.
31. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e51.
32. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, *et al.* EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *Europace.* 2020;22(2):184.

33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal.* 2021;42(5):373-498.
34. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal.* 2012;33(12):1500-10.
35. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;57(2):173-80.
36. Kefer J, Aminian A, Vermeersch P, de Potter T, Stammen F, Benit E, *et al.* Transcatheter left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: results from the Belgian registry. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2018;13(13):1603-11.
37. Teiger E, Thambo JB, Defaye P, Hermida JS, Abbey S, Klug D, *et al.* Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Is a Reasonable Option for Patients With Atrial Fibrillation at High Risk for Cerebrovascular Events. *Circulation Cardiovascular interventions.* 2018;11(3):e005841.
38. Kany S, Brachmann J, Lewalter T, Akin I, Sievert H, Zeymer U, *et al.* Impact of atrial fibrillation pattern on outcomes after left atrial appendage closure: lessons from the prospective LAARGE registry. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society.* 2022;111(5):511-21.
39. Labori F, Bonander C, Persson J, Svensson M. Clinical follow-up of left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation ineligible of oral anticoagulation treatment-a systematic review and meta-analysis. *Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing.* 2021;61(2):215-25.

40. Busu T, Khan SU, Alhajji M, Alqahtani F, Holmes DR, Alkhouli M. Observed versus Expected Ischemic and Bleeding Events Following Left Atrial Appendage Occlusion. *The American journal of cardiology*. 2020;125(11):1644-50.

8. Anexos

ANEXO 1. Protocolo del estudio de monitorización del uso de «dispositivos implantables endovasculares para el cierre de la orejuela auricular izquierda»

Coordinación:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Instituto de Salud Carlos III

Diciembre de 2016

Grupo redactor:

- Armando Bethencourt González. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.
- Dabit Arzamendi Aizpurua. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
- Raymundo Ocaranza Sánchez. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
- Julián Pérez-Villacastín Domínguez. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
- Jaime Elizaga Corrales. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Joaquín Osca Asensi. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.
- Ricardo Ruiz Granell. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- Juan Miguel Ruiz Nodar. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante.
- José Ramón López Minguéz. Servicio de Cardiología - Hemodinámica. Hospital Infanta Cristina de Badajoz.
- Pilar Díaz de Torres. Subdirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Fondo de Cohesión. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Isabel Prieto Yerro. Subdirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Fondo de Cohesión. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- M.ª Concepción Rodríguez Mateos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Jesús González Enriquez. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III.
- Iñaki Imaz Iglesia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este trabajo.

Acrónimos

ACP	<i>Amplatzer™ Cardiac Plug</i>
ACV	Accidente cerebrovascular
ACO	Anticoagulantes orales
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIT	Accidente isquémico transitorio
BARC	Criterios <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
BOE	Boletín Oficial del Estado
CCAA	Comunidades Autónomas
CE	Certificado de Conformidad Europea
CHADS2	Score de riesgo cardiovascular
CHA2DS2-VASc	Score de riesgo cardiovascular
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades; décima versión
EEUU	Estados Unidos de América
EM	Estudio de monitorización
FA	Fibrilación auricular
FANV	Fibrilación auricular no valvular
FDA	<i>US Food and Drugs Administration</i>
GDR	Grupo Diagnóstico Relacionado.
HAS-BLED	Score de riesgo hemorrágico
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
INR	Relación Normalizada Internacional
LAA	<i>Left Atrial Appendage</i> . Orejuela de la aurícula izquierda.
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
OAI	Orejuela auricular izquierda
REGCESS	Registro general de centros, servicios y establecimientos sanitarios
RR	Riego relativo
SIEM	Sistema de información de Estudios de Monitorización
TAS	Tensión arterial sistólica

Índice

INTRODUCCIÓN	86
Descripción del problema de salud	87
Abordaje clínico actual de la FANV.....	87
Descripción de la tecnología	89
Población a la que va destinada la tecnología	95
Grado de implantación de la tecnología.....	98
Costes de la tecnología	99
Resultados de la revisión sobre efectividad y seguridad de la tecnología...	100
Estudios primarios utilizando el dispositivo Watchman™	100
Estudios primarios utilizando el dispositivo Amplatzer™ Cardiac Plug	103
OBJETIVO DEL ESTUDIO DE MONITORIZACIÓN	105
Justificación y objetivos	105
Intervenciones	105
Medidas de resultado relevantes.....	106
METODOLOGÍA	108
Condiciones de utilización de la tecnología	108
Procedimiento de registro, envío y recepción de los datos	109
Criterios de inclusión y exclusión	109
Duración y tamaño del estudio.....	111
Seguimientos y variables.....	112
ANEXOS.....	126
ANEXO 1 del protocolo. Tablas de evidencia	126
ANEXO 2 del protocolo. HAS-BLED y CHA2DS2-VASc Scores	131
ANEXO 3 del protocolo. Modelo de consentimiento informado	134
ANEXO 4 del protocolo. Bibliografía.....	138

Introducción

En este documento se presenta el protocolo para la realización del estudio de monitorización de los «Dispositivos de cierre (oclusor) de la orejuela auricular izquierda» tal y como se establece en la Orden SSI/1356/2015, de 2 de julio, por la que se modifican los anexos II, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, y se regulan los estudios de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos (BOE del 8 de julio de 2015).

En la primera parte del documento se proporciona información como la descripción de la tecnología, la descripción de la enfermedad o patología objetivo, las condiciones de utilización de la tecnología, así como los objetivos del estudio de monitorización. En la segunda parte del documento se aborda la metodología de recogida de datos, criterios de inclusión y de exclusión de pacientes, variables a recoger, seguimientos y otros detalles metodológicos.

Como antecedentes relevantes a la realización de este protocolo están la elaboración por parte de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III de un informe interno sobre esta tecnología en 2013 a petición del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ([1](#)).

Para la elaboración de este documento se ha realizado una búsqueda bibliográfica el 17 de junio de 2015 en las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed), Web of Science, Cochrane Library, la base de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias de INAHTA y bases de datos de guías de práctica clínica. Esta búsqueda se actualizó el 17 de noviembre de 2015. Además, se solicitó información a las empresas relacionadas con la comercialización de estos productos en España.

Tras la búsqueda bibliográfica se han seleccionado aquellos estudios que respondieran al objetivo del informe y que fueran, o bien estudios primarios con resultados empíricos de dispositivos endovasculares para el cierre de la orejuela auricular izquierda, o bien revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias o guías de práctica clínica. Posteriormente se ha realizado una extracción sistemática de datos mediante tablas de evidencia de los estudios con datos primarios ([Anexo 1](#)).

Descripción del problema de salud

Las orejuelas del corazón son dilataciones o apéndices de origen embrionario situados tanto en el atrio izquierdo como en el derecho. La presencia de músculos pectíneos en su tejido evita el estancamiento de sangre en su cavidad. La anatomía de la orejuela auricular izquierda (LAA - Left Atrial Appendage) es bastante compleja y muy variable y su tamaño varía considerablemente con un diámetro de 5-27 mm y una longitud de 16-51 mm.

Se ha observado la elevada implicación de la LAA en la formación de émbolos cardiacos. En una revisión sistemática amplia (2) 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 fibrilación auricular no asociada a valvulopatía reumática (FANV). El 91% de los pacientes con FANV a los que se había detectado trombos en la aurícula izquierda, estos se encontraban o se habían originado en la LAA. En el caso de los pacientes con fibrilación auricular reumática este porcentaje fue del 57%.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente en la práctica clínica y es causa de morbilidad y mortalidad debido a accidente cerebrovascular cardioembólico. Los tratamientos actuales para la FA incluyen control de frecuencia, control de ritmo y la prevención del accidente cerebrovascular. La prevalencia de la FA se estima varía del 0.4% al 1% en la población general, incrementándose con la edad y se estima que en la población mayor de 65 años afecta al 3-5%. Fuster *et al.* exponen en un estudio que la FA es responsable del 15-20% de los ictus isquémicos (3). En España, el estudio OFRECE estimó una prevalencia de FA en mayores de 40 años de un 4,4%, incrementándose con la edad. En población de 60-69 años se encontró una prevalencia del 4,6%, del 9,3% en 70-79 años y del 17,7% en población de 80 o más años (4).

En estudios prospectivos, la incidencia de la FA se estima en menos de 0.1% por año en menores de 40 años y en mayores de 80 años se incrementa al 1.5% por año en mujeres y al 2% en hombres (3).

Abordaje clínico actual de la FANV

Dentro de las complicaciones más importantes de la FANV se encuentra el accidente cerebrovascular embólico, siendo la terapia anticoagulante oral (ACO) la principal herramienta para su prevención. Cerca del 20% de los pacientes con FA

presentan condiciones clínicas que contraindican el tratamiento con ACO. Además, un 20% de los pacientes tratados con anticoagulantes suspenden el tratamiento en los próximos dos años y, en total, y por distintas causas, entre un 30 a un 50% de los pacientes candidatos a anticoagulantes orales finalmente se encuentran sin este tratamiento. Se ha postulado que la oclusión de la orejuela auricular izquierda podría disminuir la incidencia de eventos embólicos en este tipo de pacientes. Con este objetivo se han desarrollado múltiples técnicas tanto quirúrgicas como dispositivos percutáneos para el cierre de la LAA.

Una posibilidad es la exclusión quirúrgica de la LAA, pero se trata de una técnica invasiva con resultados inciertos con exclusión incompleta y aparición de bolsas de sangre estancada en ciertos casos.

Dawson *et al*, exponen los resultados encontrados de 5 ensayos clínicos, controlados y aleatorizados, que comparaban los resultados de realizar extirpación quirúrgica de LAA o no en pacientes que debían ser sometidos a cirugía cardíaca y presentaban FA (5). La revisión identificó un total de 1.400 pacientes en el grupo sometido a apendicectomía. Los resultados no fueron concluyentes al no demostrar un beneficio añadido en el grupo sometido a apendicectomía frente al que no se le realizó.

Otra posibilidad es la sutura de la orejuela auricular izquierda durante una operación de cirugía abierta. La utilización del dispositivo AtriClip® (AtriCure, Inc.) permite la sutura y cierre de la orejuela por abordaje epicárdico, sin necesidad de abrir el corazón, aunque con apertura torácica. Este dispositivo tiene marcado CE y se comercializa en España desde febrero de 2015. El estudio más amplio identificado es una serie de 71 pacientes intervenidos en EEUU (6).

Otra alternativa es la sutura de la orejuela utilizando una técnica percutánea con abordaje endocárdico/epicárdico, utilizando el dispositivo LARIAT® (SentreHeart, Inc.). Este dispositivo, con marcado CE pero no comercializado en España, se utiliza para la implantación de un lazo a través de una punción en el epicardio dirigido hacia la base de la orejuela auricular izquierda mediante un imán endovascular introducido a través del septo interauricular. Esta técnica está en desarrollo y los primeros resultados en humanos han sido publicados recientemente (7).

Por último, las tecnologías que son objeto de este informe son los dispositivos percutáneos implantables utilizados para la oclusión de la orejuela auricular izquierda. La aparición de estos dispositivos ha permitido un nuevo abordaje de la orejuela izquierda, a través de la vena femoral y posterior punción del septo intraauricular (abordaje transeptal). El cierre percutáneo de la orejuela izquierda es

una técnica prometedora menos invasiva y concebida como alternativa a la terapia ACO para pacientes con FANV.

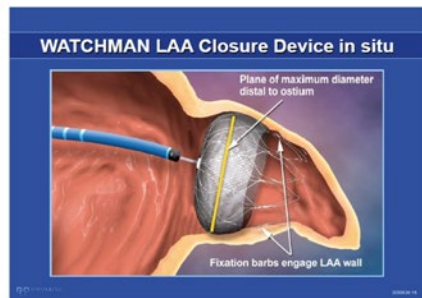
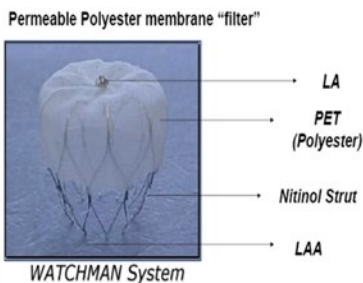
Descripción de la tecnología

Los dispositivos implantables para la oclusión de la orejuela auricular izquierda mediante abordaje percutáneo que tienen marcado CE son los siguientes:

- Watchman™ (Boston Scientific)
- Amplatzer™ Cardiac Plug ACP (AGA, St Jude Medical)
- Amplatzer™ Amulet™ Ocluser (AGA, St Jude Medical)
- Coherex WaveCrest™ (Johnson & Johnson)
- Lambre™ Left Atrial Appendage (LAA) Closure Systems (Evomed S.L.)
- Dispositivo de oclusión de LAA Ultraseal (Mercé V Electromedicina).

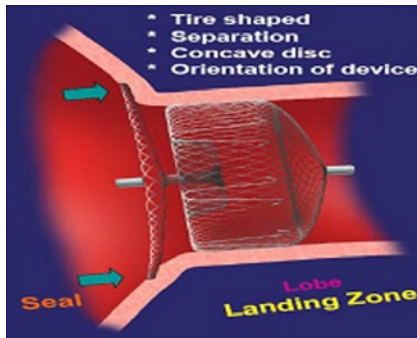
Watchman™

- Nombre: Watchman Left Atrial Appendage Closure technology.
- Empresa comunicante: Boston Scientific Iberica S.A.
- Empresa fabricante: Atritech INC (USA).
- Marcado CE-0086, obtenido en el año 2005. Aprobación FDA: marzo 2015.
- Descripción y finalidad prevista: La tecnología de cierre de la orejuela auricular izquierda Watchman™ está indicada para la prevención de la embolización de trombos procedentes de la OAI y reducción del riesgo de eventos hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no-valvular aptos para la terapia anticoagulante o pacientes contraindicados a terapia anticoagulante. Consta de: Sistema de acceso, Sistema de suministro y Dispositivo de cierre de la LAA. Para pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran tratamiento contra la posible formación de trombos y que sean elegibles para terapia con warfarina.
- Dispositivo implantable diseñado específicamente para la oclusión de la orejuela auricular izquierda que consiste en una estructura autoexpandible de níquel y titanio (nitinol), con anclajes para su fijación y un tejido de tereftalato de polietileno PET que recubre la superficie del dispositivo que se coloca de cara a la aurícula, y que se ha diseñado para impedir que los coágulos salgan de la orejuela auricular izquierda con el objetivo de reducir el ictus en los pacientes con FANV. Tiene forma de paracaídas y ocluye la orejuela a modo de tapón, con cinco tamaños diferentes de 21, 24, 27, 30, y 33 mm.



Amplatzer™ Cardiac Plug

- Nombre: Tapón cardiaco ACP (Amplatzer™ Cardiac Plug).
- Empresa comunicante: St Jude Medical España S.A.
- Empresa fabricante: AGA Medical Corporation.
- Marcado CE-0086, obtenido en diciembre de 2008.
- Descripción y finalidad prevista: Dispositivo autoexpandible de colocación mediante cateterismo, destinado a prevenir la embolización de trombos procedentes de la orejuela izquierda, en pacientes que presentan fibrilación auricular no valvular.
- El dispositivo implantable ACP consiste en una estructura autoexpandible de níquel y titanio (nitinol), diseñado específicamente para la oclusión de la orejuela auricular izquierda. El diseño consiste en un lóbulo distal, y un disco proximal, conectados por una fina cintura central articulada, cuya misión es quedarse dentro de la orejuela, y un disco de cierre proximal para tapar la orejuela, unidos ambos mediante una cintura flexible para sellar el cuerpo y el ostium del LAA respectivamente.



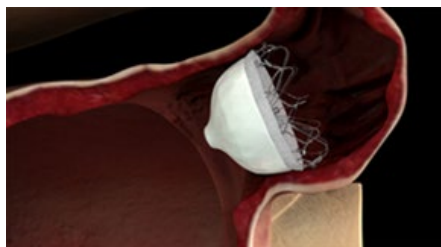
Amplatzer™ Amulet™ Ocluser

- Nombre: Amulet Ocluser de la orejuela izquierda.
- Empresa comunicante: St Jude Medical España S.A.
- Empresa fabricante: AGA Medical Corporation.
- Marcado CE-0086, obtenido en 2013.
- Descripción y finalidad prevista: Dispositivo autoexpandible de colocación mediante cateterismo destinado a prevenir la embolización de trombos procedentes de la orejuela izquierda, en pacientes que presentan fibrilación auricular no valvular.
- El Amplatzer™ Amulet™ Ocluser es una malla trenzada de nitinol, autoexpandible. Consta de un lóbulo y un disco conectados mediante una cintura central. Se dispone de ocho tamaños diferentes (16, 18, 20, 22, 25, 28, 31 y 34 mm). Está sustituyendo en la práctica al dispositivo Amplatzer™ Cardiac Plug.



Coherex WaveCrest®

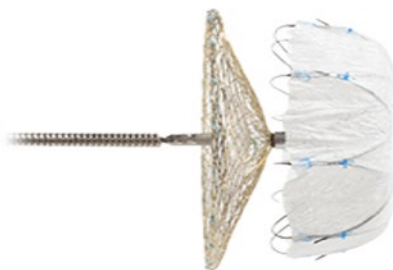
- Nombre: Sistema de oclusión para el apéndice auricular izquierdo Coherex WaveCrest®.
- Empresa comunicante: Johnson & Johnson, S.A. (Medical)
- Empresa fabricante: Coherex Medical, Inc (USA)
- Marcado CE-0123, obtenido en septiembre de 2013.
- Descripción y finalidad prevista: El dispositivo Coherex WaveCrest® está diseñado para la oclusión de forma permanente del apéndice auricular izquierdo. Este dispositivo no se encuentra comercializado en España.



Más recientemente se ha comunicado la comercialización en España de dos nuevos dispositivos:

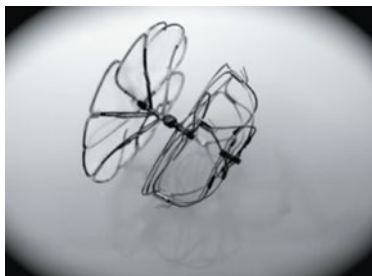
Lambre™ Left Atrial Appendage (LAA) Closure Systems

- Nombre del producto: Lambre™ Left Atrial Appendage (LAA) Closure Systems
- Fecha de presentación: 21/09/2016
- Empresa comunicante: Evomed S.L.
- Empresa fabricante: Lifetech Scientific (Shenzhen) Co Ltd. (China)
- Marcado CE 0086 obtenido en junio de 2016.



Dispositivo de oclusión de LAA Ultraseal

- Nombre del producto: Dispositivo de oclusión de LAA Ultraseal
- Fecha de presentación: 17/10/2016
- Empresa comunicante: Mercé V Electromedicina
- Empresa fabricante: Cardia Inc. (USA)
- Marcado CE 088 obtenido en febrero de 2016.



Población a la que va destinada la tecnología

Actualmente los dispositivos de cierre de la orejuela auricular izquierda se incluyen en la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (Orden SSI/1356/2015, de 2 de julio, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad – BOE 8 de julio de 2015) en el apartado de dispositivos oclusores cardíacos de la siguiente forma:

CA 1 4 Dispositivo ocluser cardiaco y vascular:

- CA 1 4 0 Sistema para cierre de comunicación interauricular
- CA 1 4 1 Dispositivo percutáneo para cierre de foramen oval, para la prevención secundaria del ACV criptogénico
- CA 1 4 2 Sistema para cierre de comunicación interventricular
- CA 1 4 3 Sistema de cierre del ductus arterioso
- CA 1 4 4 Dispositivo de cierre (ocluser) de la orejuela auricular izquierda, para pacientes con fibrilación auricular, con presencia de otros factores de

riesgo de accidente cerebrovascular añadidos y contraindicación o intolerancia a la terapia de anticoagulación oral o para pacientes que van a ser sometidos a una intervención percutánea de la válvula mitral y además presentan fibrilación auricular, alto riesgo de accidente cerebrovascular y contraindicación o intolerancia a la terapia de anticoagulación oral, sometido a estudio de monitorización.

El dispositivo Watchman™ obtuvo el marcado CE en 2005 para prevenir la embolización de trombos procedentes de la orejuela auricular izquierda y reducir el riesgo de episodios hemorrágicos potencialmente mortales en pacientes con FANV candidatos a recibir tratamiento con ACO. Posteriormente, en 2012 obtuvo una ampliación de la indicación en Europa tras la publicación de los resultados del registro ASAP para incluir en la indicación también a pacientes con contraindicación a los ACO. En marzo de 2015 recibió la aprobación de la FDA.

Los dispositivos Amplatzer™ Cardiac Plug y Amplatzer Amulet™ Ocluser están destinados a prevenir la embolización de trombos de la orejuela auricular izquierda en pacientes que presentan FANV.

El dispositivo Coherex WaveCrest® está indicado para FANV permanente, persistente o paroxística, con factores de riesgo de una posible formación de trombos en la orejuela auricular izquierda.

El dispositivo de oclusión de LAA Ultraseal y el Lambre™ Left Atrial Appendage (LAA) Closure Systems son también dispositivos diseñados para prevenir la embolización y trombos en la orejuela auricular izquierda en pacientes que padecen una fibrilación auricular no valvular con contraindicaciones a tratamientos anticoagulantes por riesgo elevado de ictus.

Los ensayos que han proporcionado la información de mayor calidad sobre los resultados de esta tecnología (8,9) utilizaron como criterios de inclusión los dos siguientes:

- Presencia de FANV y
- Score de riesgo cardiovascular CHADS2 > 2 o >1 con presencia además de un factor de riesgo de accidente cerebro-vascular adicional.

El CHADS2 es un instrumento muy utilizado con el fin de estimar, de una forma relativamente sencilla, el riesgo de sufrir un Accidente Cerebro-Vascular (ACV) en el caso de los enfermos con Fibrilación Auricular de origen no reumático. Su

resultado es una puntuación, que indica el porcentaje de riesgo de sufrir un ACV por el enfermo en los siguientes doce meses (10).

Las siglas de CHADS2 corresponden a: Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Previous Stroke. El índice de riesgo CHADS2 se ha desarrollado a partir de los criterios de los investigadores del AF Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF).

Se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia de ACV o accidente isquémico transitorio y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad > 75 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca reciente. Para los pacientes con una clasificación CHADS2 \geq 2 se recomienda, a menos que esté contraindicado, el tratamiento crónico con ACO (11).

La escala CHADS2 se ha actualizado recientemente a una nueva versión que se denomina: CHA2DS2-VASc. A los criterios anteriores se añaden la evaluación de enfermedad cardiovascular previa, el sexo y un punto adicional por criterios de edad (12).

CHA2DS2-VASc responde a la crítica que se hizo a su antecesor, de que no incluía algunos factores que también podrían influir en la aparición de ACV, aunque es ligeramente más complejo. Su utilización es recomendada por las Sociedades Europea y Canadiense de Cardiología.

A continuación, se expone la puntuación utilizada en el instrumento CHA2DS2-VASc. Una puntuación igual o superior a 2 puntos indica la presencia de riesgo moderado o alto de ACV y por lo tanto se considera que el paciente es candidato a tratamiento anticoagulante. Una puntuación igual a uno indica que el riesgo es bajo-moderado y se considera que debe valorarse anticoagulación o tratamiento antitrombótico.

- Insuficiencia Cardíaca Congestiva o disfunción sistólica ventricular izquierda: 1 punto
- Hipertensión (> 140/90 mm Hg o en tratamiento): 1 punto
- Edad de 65-74 años: 1 punto
- Edad \geq 75 años: 2 puntos
- Diabetes Mellitus: 1 punto
- ACV, AIT o tromboembolismo previos: 2 puntos

- Historia de enfermedad vascular (véase: enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placa aórtica): 1 punto
- Sexo femenino: 1 punto.

Se propone utilizar el instrumento CHA2DS2-VASc como criterio de valoración de la presencia de factores de riesgo de ACV. Para la inclusión de pacientes se propone un umbral de dos puntos.

Grado de implantación de la tecnología

En España, en estos momentos, están comercializados cinco dispositivos para el cierre oclisor de la orejuela auricular izquierda con abordaje percutáneo:

- Watchman™ (Boston Scientific)
- Amplatzer™ Cardiac Plug ACP (AGA, St Jude Medical)
- Amplatzer™ Amulet™ Oclisor (AGA, St Jude Medical)
- Lambre™ Left Atrial Appendage (LAA) Closure Systems (Evomed S.L.)
- Dispositivo de oclusión de LAA Ultraseal (Mercé V Electromedicina).

Según los datos comunicados por las empresas comercializadoras de estos dispositivos, se han implantado en España en el periodo 2012-2016, 702 dispositivos del tipo Amplatzer™ o Amplatzer™ Amulet™ Oclisor en 40 centros hospitalarios en 15 Comunidades Autónomas. En la actualidad, el dispositivo Amplatzer™ Cardiac Plug ACP está siendo sustituido por el dispositivo Amplatzer™ Amulet™ Oclisor. Por otra parte, la compañía Boston Scientific ha comunicado que durante los años 2012-2016 se implantaron un total de 262 dispositivos Watchman™ en España, en 22 centros hospitalarios de 11 Comunidades Autónomas.

Referido a un periodo previo, se ha identificado una publicación que comunica los resultados de un estudio observacional de 167 pacientes intervenidos con el dispositivo Amplatzer™ Cardiac Plug ACP entre marzo de 2009 y enero de 2013 en 10 hospitales españoles y 2 portugueses (13). En total fueron tratados 111 pacientes en hospitales españoles y 56 en hospitales portugueses. Los hospitales españoles que aportaron casos a este registro fueron:

- Hospital Infanta Cristina de Badajoz

- Hospital Universitario de Salamanca
- Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda
- Hospital Clínic de Barcelona
- Hospital Universitario La Paz de Madrid
- Hospital Virgen de la Victoria de Málaga
- Hospital de la Princesa de Madrid
- Hospital de Burgos
- Hospital 12 de Octubre de Madrid.

Costes de la tecnología

El Decreto 56/2014, de 30 de abril, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias (14) estableció un precio de 3.507,59 € para la «Implantación de endoprótesis vascular».

La Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid publicó en 2013 sus tarifas (15), estableciendo una cuantía estimada de 4.624 € para los «Procedimientos cardiovasculares percutáneos, sin infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o shock» (GDR 112).

Por otra parte, según la Orden SSI/2204/2014 de 24 de noviembre, por la que actualizan los anexos I, II y III del Real Decreto 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria (16) la estimación del coste medio del GDR 112 («Procedimientos cardiovasculares percutáneos, sin infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o shock») para el año 2014 fue de 3.348 €.

Sin embargo, la utilización del GDR para estimar costes es problemático dado que se incluyen muchos procedimientos de diferente grado de complejidad en un GDR como el 112. Por ejemplo, en este procedimiento se incluyen procedimientos menos complejos como una coronariografía diagnóstica.

Resultados de la revisión sobre efectividad y seguridad de la tecnología

La búsqueda bibliográfica ha permitido seleccionar 6 estudios con datos primarios que respondían al objetivo del informe, de los cuales dos corresponden a ensayos clínicos aleatorios (8,9) y los otros a estudios observacionales (13,17-20). Los dos primeros ensayos comparan un grupo control tratado con warfarina y un grupo de intervención al que se le realiza cierre de la LAA con el dispositivo Watchman™ en pacientes sin contraindicaciones para la ACO. Por otra parte, también se ha seleccionado un meta-análisis que combina los dos ensayos aleatorios mencionados anteriormente (21).

El resto de los estudios son observacionales, no controlados y no aleatorizados e informan de resultados de los siguientes dispositivos: Watchman™ y Amplatzer™ Cardiac Plug. No se han identificado estudios seleccionables del dispositivo: Amplatzer™ Amulet™ Ocluser.

En el anexo 1 se muestran las tablas de evidencia correspondientes a estos estudios. A continuación, se comentan los resultados más destacados en cuanto a efectividad y seguridad.

Estudios primarios utilizando el dispositivo Watchman™

Se han identificado dos ensayos aleatorios que utilizan el dispositivo Watchman™, PROTECT-AF (8) y PREVAIL (9), un meta-análisis reciente que combina los resultados de estos dos ensayos (21) y los resultados de dos registros multicéntricos prospectivos (CAP y CAP2) que siguieron a ambos ensayos con los mismos criterios de inclusión (17). Además se han publicado recientemente los resultados de eventos adversos a 30 días del registro EWOLUTION (20).

En ambos ensayos se compara un grupo en el que se realiza cierre percutáneo con el dispositivo Watchman™ (Boston Scientific) y además se les da a los pacientes warfarina. El grupo de comparación en ambos ensayos es el tratamiento con warfarina durante el tiempo de estudio.

En el grupo de intervención se realizan revisiones mediante ecografía trans-esofágica para comprobar el sellado de la LAA a los 45 días, 6 y 12 meses.

Si en la revisión se observa que el cierre de la orejuela es completo o si se detecta un flujo residual en torno al dispositivo menor de 5 mm de ancho la warfarina se sustituye por clopidogrel 75 mg y aspirina (81-325 mg) hasta la siguiente revisión en la que se suprime el clopidogrel y se da sólo aspirina (325 mg) indefinidamente. Si el cierre no es completo se continúa con warfarina hasta la siguiente revisión.

En ambos ensayos se seleccionaron pacientes con FANV y sin contraindicación para la ACO. En ambos se mide como indicador de resultado principal la combinación de eventos cardiovasculares que incluye: ACV isquémico y hemorrágico, embolismo sistémico, muerte por enfermedad cerebro-vascular y muerte inexplicada. La principal diferencia en cuanto a los criterios de inclusión fue que en el estudio PROTECT-AF se incluyó a pacientes con un score CHADS₂ ≥ 1 y en el estudio PREVAIL con un score CHADS₂ ≥ 2.

Dadas las similitudes entre los dos ensayos se decide su combinación mediante meta-análisis. El meta-análisis combina además los resultados de dos registros en los que se realiza seguimiento a pacientes sometidos a la intervención con el dispositivo Watchman™.

Los resultados del meta-análisis indican que la diferencia en la probabilidad de eventos cardiovasculares entre el grupo intervención y el grupo control (medido con el indicador combinado descrito anteriormente) no es estadísticamente significativa (HR= 0,79; IC 95%: 0,53-1,2; p= 0,22). Sin embargo, la diferencia en la probabilidad de ACV hemorrágico, que resulta menor en el grupo de intervención que en el grupo de tratamiento médico, sí es estadísticamente significativa (HR= 0,22; IC 95%: 0,08-0,61; p= 0,004). También resulta significativa la diferencia en mortalidad por hemorragia severa cuando se excluyen los eventos ocurridos durante los 7 primeros días tras la intervención por estar más relacionados con el procedimiento percutáneo (HR= 0,51; IC 95%: 0,33-0,77; p= 0,02).

Las diferencias en cuanto al tratamiento médico seguido por los dos grupos de comparación podrían explicar los resultados más favorables obtenidos en el grupo intervenido con el dispositivo Watchman™ en cuanto al riesgo de ACV hemorrágico.

El ensayo PROTECT-AF compara 463 pacientes en el grupo de intervención con 244 en el grupo control. En 2014 se publicaron resultados con un seguimiento medio de 3,8 años (8). El principal resultado de eficacia fue que en el grupo de intervención se produjeron 2,3 eventos cardiovasculares por cada 100 pacientes/año frente a los 3,8 en el grupo control. La diferencia no fue estadísticamente significativa (RR: 0,6; IC 95%: 0,41-1,05).

Por otra parte, en el estudio se observó una probabilidad de superioridad de la intervención frente al control del 96%. Además, la probabilidad de no-inferioridad fue mayor del 99%.

En cuanto a los resultados de seguridad se observaron 3,6 eventos adversos por cada 100 pacientes/año en el grupo tratado con el dispositivo Watchman™ frente a 3,1 en el grupo con tratamiento médico. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (RR: 1,17; IC 95%: 0,78-1,95).

El segundo ensayo clínico aleatorio es el denominado PREVAIL. Este estudio compara 269 pacientes intervenidos con el dispositivo Watchman™ frente a 138 pacientes sometidos a tratamiento médico. En 2014 se han publicado sus resultados con seguimiento de 18 meses (9), no observándose diferencias entre ambos grupos. La tasa de eventos cardiovasculares tras seguimiento fue muy similar, siendo 0,064 en el grupo de intervención (dispositivo Watchman™) y 0,063 en el grupo control. La diferencia no fue estadísticamente significativa (RR: 1,07; IC 95%: 0,57-1,89).

Por otra parte, no se cumplieron los requisitos de no-inferioridad de la intervención frente al control pre-establecidos para la medida de resultado combinada (eventos cardiovasculares).

En el ensayo PREVAIL la seguridad fue evaluada únicamente en el grupo de intervención. Se registraron 6 eventos adversos en los 269 pacientes sometidos a seguimiento (tasa de 2,2%).

Es destacable también el estudio observacional, multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado sobre cierre percutáneo con el dispositivo Watchman™ publicado en 2013 (17). Los pacientes tenían FANV y puntuación CHADS2 ≥ 1 y contraindicación para el tratamiento ACO (sin embargo, en los ensayos aleatorios los pacientes no tenían contraindicación para el tratamiento ACO).

En este estudio observacional se evaluó la seguridad en 150 pacientes sometidos a la intervención. El periodo de seguimiento promedio fue de $14,4 \pm 8,6$ meses. Los resultados obtenidos en ese periodo de seguimiento nos muestran que se mantuvo en un 94.7% la oclusión exitosa de la LAA. Se observaron eventos adversos en el 8.7% de los pacientes.

Recientemente, se han publicado resultados iniciales del registro multicéntrico EWOLUTION (19,20) en el que han participado 47 centros de 13 países, con resultados de efectividad y seguridad inicial (primeros 30 días) de 1.004 pacientes en los que se implantó el dispositivo Watchman™ desde octubre de 2013 a

mayo de 2015. Los pacientes incluidos presentaban alto riesgo de accidente cerebrovascular (CHA2DS2-VASc media: 4,5) y moderado a alto riesgo de hemorragia (HAS-BLED medio: 2,3). El implante se realizó con éxito en el 98,5% de los pacientes. El 3% presentó eventos adversos graves en el primer día. El 3,6% de los pacientes presentó algún tipo de evento adverso grave relacionado con el dispositivo o el procedimiento en los primeros 30 días. La tasa de mortalidad a los 30 días fue del 0,7% y el evento adverso grave más frecuente en ese periodo fue la hemorragia grave con necesidad de transfusión.

Estudios primarios utilizando el dispositivo Amplatzer™ Cardiac Plug

En 2011 se publican los primeros resultados europeos con 143 pacientes con participación de tres hospitales españoles (22). Los datos de seguridad peri-operatoria (24 h. tras la intervención) más importantes fueron que el procedimiento fue exitosamente realizado en un 96% de los casos, aunque con complicaciones graves en un 7% de los pacientes.

Posteriormente, Urena *et al.* (18), publicaron en 2013 los resultados de un estudio observacional con un seguimiento medio de 20 meses. El estudio presenta datos de 52 pacientes intervenidos en 7 hospitales canadienses a los que se les implantó el dispositivo Amplatzer™ Cardiac Plug (ACP). Los pacientes tenían FANV, contraindicación para ACO, hemorragia severa previa y CHADS2 score > 1 o CHA2DS2-VASc > 2. La tasa de implantación exitosa del dispositivo fue del 98,1%. Se reportaron las siguientes tasas de eventos adversos: mortalidad durante el seguimiento: 5,8%; accidente cerebro-vascular: 1,9%; derrame pericárdico: 1,9%; sangrado grave; 1,9%.

La tasa anual de accidente cerebrovascular fue de 1,1%. Esta tasa fue inferior que la esperada según el riesgo medido con el CHADS2 (8,6%) ($p < 0,001$). La tasa anual de sangrado grave fue de 3,4%. Esta tasa fue inferior que la esperada según el riesgo medido con el HAS-BLED (8,7%) ($p < 0,001$).

Recientemente se han publicado los datos de un registro de intervenciones realizadas con el dispositivo Amplatzer™ Cardiac Plug (ACP) en 12 hospitales de España y Portugal (13). Se presentan los datos en un estudio observacional con 22 meses de seguimiento. Los pacientes tenían FANV, contraindicación para ACO y hemorragia severa previa. La tasa de implantación exitosa del dispositivo fue del 94,6%. Se reportaron eventos adversos graves en el 19% de los pacientes.

La mortalidad durante el seguimiento fue del 10,8%. Se observó sangrado grave en el 5,7% de los pacientes y ACV en el 4,4% de los pacientes tras seguimiento.

La tasa anual de ACV fue de 2,4%. Esta tasa fue inferior que la esperada según el riesgo medido con el CHADS2 (9,6%) ($p < 0,001$). La tasa anual de sangrado grave fue de 3,1%. Esta tasa fue inferior que la esperada según el riesgo medido con el HAS-BLED (6,6%) ($p = 0,047$).

Objetivo del estudio de monitorización

Justificación y objetivos

La Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud consideró conveniente obtener más información sobre la seguridad y efectividad de esta tecnología con objeto de ratificar su inclusión, modificar sus condiciones de uso o proceder a su exclusión de la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud.

El objetivo general del estudio de monitorización es el siguiente:

Evaluar la efectividad y seguridad en condiciones habituales de uso de intervenciones específicas para el cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda con dispositivos implantables que se van a llevar a cabo en el marco del Sistema Nacional de Salud en los centros designados a propuesta de las Comunidades Autónomas previa aceptación de un protocolo de estudio observacional prospectivo.

Este procedimiento se realizará de acuerdo a lo establecido en la Orden del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad SSI/1356/2015, de 2 de Julio, por la que se modifican los anexos II, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, y se regulan los estudios de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos.

Intervenciones

Dispositivos percutáneos implantables utilizados para la oclusión de la orejuela auricular izquierda y que tienen autorización en las indicaciones anteriormente señaladas para su comercialización en la actualidad en España:

- Watchman™ (Boston Scientific)
- Amplatzer™ Cardiac Plug ACP (AGA, St Jude Medical)
- Amplatzer™ Amulet™ Ocluser (AGA, St Jude Medical)

- Lambre™ Left Atrial Appendage (LAA) Closure Systems (Evomed S.L.)
- Dispositivo de oclusión de LAA Ultraseal (Mercé V Electromedicina).

Medidas de resultado relevantes

El análisis principal de la efectividad se realizará mediante la comparación de eventos y tasas de eventos cardiovasculares, y fundamentalmente de ACV isquémico y hemorrágico mediante:

- Comparación de resultados (tasas de eventos) observados con esperados.
- Comparación de resultados (tasas de eventos) observados con otras series y registros publicados.
- Comparación de porcentaje de pacientes libres de eventos.
- Análisis del tiempo libre de eventos.

La valoración de la seguridad se realizará mediante el registro y análisis comparativo con resultados de otras series y registros publicados de los eventos adversos y complicaciones asociadas al dispositivo/intervención, tanto perioperatorias como a corto y medio plazo.

Las medidas de resultado más relevantes que serán analizadas son las siguientes:

Seguridad:

- Fallo en la implantación.
- Complicaciones perioperatorias a corto y medio plazo de la intervención (fallecimiento, accidente cerebro-vascular isquémico o hemorrágico, complicación en válvula cardíaca, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, hemorragia, embolización del dispositivo, complicación vascular periférica, edema pulmonar, infarto agudo de miocardio, arritmia cardíaca, embolismo pulmonar, otros).
- Eventos adversos relacionados con el dispositivo/intervención.

Efectividad:

- Mortalidad general.

- Mortalidad cardiovascular.
- Combinación de eventos cardiovasculares que incluye: ACV isquémico y hemorrágico, embolismo sistémico, muerte por enfermedad cerebro-vascular y muerte inexplicada.
- Presencia de los siguientes eventos específicos durante el seguimiento: accidente cerebro-vascular isquémico, accidente cerebro-vascular hemorrágico, accidente isquémico transitorio, hemorragia, complicación vascular periférica, embolización del dispositivo, edema pulmonar, infarto agudo de miocardio, arritmia cardíaca, embolismo sistémico, embolismo pulmonar, otros.

Metodología

Condiciones de utilización de la tecnología

Los centros participantes estarán inscritos en el Registro general de centros, servicios y establecimientos sanitarios (REGCESS) y contarán inexcusablemente con la autorización sanitaria de la correspondiente comunidad autónoma de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios, con al menos la siguiente oferta asistencial:

- Cirugía cardiaca
- Cardiología
- Hemodinámica
- Anestesia y reanimación
- Medicina intensiva.

Los centros han de contar con una unidad de hemodinámica y/o electrofisiología con capacitación para realizar intervencionismo estructural por vía transeptal y disponer del equipamiento necesario para la realización de ecocardiografía transesofágica y/o intracavitaria.

La implantación de dispositivos endovasculares para el cierre de la orejuela izquierda será realizada por un equipo multidisciplinar, con la siguiente experiencia:

- Experiencia en técnicas de punción transeptal y pericardiocentesis y entrenamiento específico en la técnica de implante endovascular. La Unidad/Servicio que va a realizar la intervención debe haber realizado al menos 25 procedimientos estructurales con punción transeptal en corazón izquierdo en los últimos tres años.
- Experiencia en ecocardiografía transesofágica y/o intracavitaria con entrenamiento específico en la técnica.
- Personal de enfermería y técnicos con experiencia en cardiología intervencionista.

Procedimiento de registro, envío y recepción de los datos

Cada vez que uno de los centros sanitarios adscritos al estudio indique la implantación de un dispositivo implantable endovascular de cierre (oclusor) de la orejuela auricular izquierda se generará un nuevo caso que tendrá que ser registrado por el centro sanitario en el Sistema de Información de Estudios de Monitorización (SIEM). Para la indicación de la intervención deberán cumplirse los criterios de inclusión y no deberá cumplirse ninguno de los criterios de exclusión.

Los centros tendrán que remitir los datos a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCIII) para su validación, tratamiento y análisis a través del SIEM.

En caso de que el paciente proceda de otro centro distinto al que va a realizar la técnica, el envío de los datos se hará por el centro donde se ha aplicado la técnica, independientemente de donde se generen los datos previos.

Todos los pacientes deberán firmar un consentimiento informado previo a la intervención en el que se especificará que la técnica está sometida a un estudio de monitorización y que la utilización de los datos que se recojan se hará siempre con arreglo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En el consentimiento informado deberá informarse asimismo al paciente de que esta técnica sólo puede hacerse en el SNS en el marco de este estudio de monitorización, que los datos recogidos se utilizarán única y exclusivamente para este estudio y de que se tratarán de forma anónima.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

Pacientes con fibrilación auricular, con presencia de otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular añadidos y contraindicación o intolerancia a la terapia de ACO.

Deben cumplirse los siguientes cinco criterios:

- Mayor de edad
- Firma del consentimiento informado
- Fibrilación Auricular No Valvular
- Puntuación CHA2DS2-VASc >2:
 - Insuficiencia Cardíaca Congestiva o disfunción sistólica ventricular izquierda: 1 punto
 - Hipertensión (> 140/90 mm Hg o en tratamiento): 1 punto
 - Edad: 65-74 años: 1 punto
 - Edad \geq 75 años: 2 puntos
 - Diabetes Mellitus: 1 punto
 - ACV, AIT o tromboembolismo previos: 2 puntos
 - Historia de enfermedad vascular (véase: enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placa aórtica): 1 punto
 - Sexo femenino: 1 punto.
- Contraindicación, intolerancia o ineficacia de la ACO por alguno de los siguientes motivos:
 - Hemorragia grave o recurrente
 - Alto riesgo hemorrágico
 - Malformación vascular de riesgo
 - Otros trastornos hematológicos que aconsejan no anticoagular
 - Intolerancia o alergia a ACO (tanto al principio activo como al excipiente)
 - Ocurrencia de eventos tromboembólicos a pesar de tratamiento ACO óptimo
 - Negativa del paciente a tratamiento ACO.

Motivos de exclusión:

- No cumplimiento de los criterios de inclusión
- Tamaño o anatomía de la orejuela inadecuada para el implante
- Esperanza de vida menor de dos años.
- Alergia a los componentes del dispositivo
- Presencia de trombo en la orejuela, trombo intracardiaco u otras anomalías cardíacas que afecten a la seguridad o efectividad de la implantación.

Duración y tamaño del estudio

El cálculo de tamaño muestral se ha realizado considerando la realización de comparación de proporciones de pacientes observados y esperados con eventos tromboembólicos mediante test de chi cuadrado bilateral sin corrección de Yates y utilizando las tasas de ACV isquémicos y AIT del registro IBÉRICA, considerando los esperados según la escala CHA2DS2VASc (2,4% observados vs. 8,3% esperados). Asumiendo estas tasas sería necesario un seguimiento de 115 pacientes durante dos años para detectar diferencias relevantes con un 80% de potencia y un 95% de confianza. Contemplando una proporción esperada de pérdidas del 25%, se requeriría un reclutamiento inicial de 150 pacientes seguidos durante dos años.

Considerando las cifras de dispositivos implantados en España, que se mencionan en el capítulo «Grado de implantación de la tecnología» y tras la consulta con los clínicos que colaboran en la redacción de este protocolo, se estima realista un reclutamiento de 100 pacientes al año.

Por ello se considera necesario un reclutamiento de 18 a 24 meses para conseguir un tamaño muestral de 150 pacientes, y un seguimiento de 24 meses, que pudiera proporcionar datos de seguimiento suficientes.

Esto supone una duración para el estudio de 48 meses en total. Este periodo de inclusión puede ser revisado y modificado si la captación de pacientes es diferente de la esperada.

Seguimientos y variables

Cada vez que se programe la implantación de un dispositivo se iniciará el registro de un nuevo caso. A continuación se especifican la información que deberá registrarse para cada caso. Se recogerán una serie de datos previos del paciente, información peri-operatoria, y después se realizarán seguimientos con una periodicidad de 45 días, 6, 12 y 24 meses tras la intervención.

- ** Variable de obligada cumplimentación
- RM. Opción de respuesta múltiple
- RU. Opción de respuesta única.

Fase previa:

- **Código de identificación del paciente** (generado automáticamente por la aplicación informática)
- **Edad.** Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)**
- **Sexo** (varón/mujer)**
- **Consentimiento informado firmado** (Sí/No).**
- **Presencia de Fibrilación Auricular No-Valvular** (Sí/No)**
- **Tipo de FA:** (Paroxística/Persistente/Permanente) RU
- **Diagnóstico principal (CIE 10) ****
 - I48.2 Fibrilación crónica auricular
- **Tratamiento antitrombótico actual:**RM**
 - Sin tratamiento antitrombótico
 - Ácido acetilsalicílico
 - Clopidogrel
 - Otro antiagregante plaquetario (especificar)
 - Warfarina

- Acenocumarol
 - Heparina de bajo peso molecular
 - Nuevos ACO (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán, etc.)
 - Otro (especificar)
- **Señalar el motivo por el cual se considera que existe contraindicación, intolerancia o ineficacia a la ACO:**RM**
 - Hemorragia grave o recurrente
 - Alto riesgo hemorrágico
 - Malformación vascular de riesgo
 - Otros trastornos hematológicos que aconsejan no anticoagular
 - Intolerancia o alergia a la ACO (tanto al principio activo como al excipiente)
 - Ocurrencia de eventos tromboembólicos a pesar de tratamiento ACO óptimo
 - Negativa del paciente a la ACO.
 - Otro motivo (especificar)
- **Puntuación HAS-BLED Score:**Respuesta a todos los componentes del score.**
 - Hipertensión (TAS > 160 mmHg) (Sí/No)
 - Función renal alterada: Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica > 2,26 mg/dL (Sí/No)
 - Función hepática alterada: Enfermedad hepática crónica o bioquímica de alteración hepática (bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, ó transaminasas o fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal) (Sí/No)
 - Accidente Cerebro Vascular previo (Sí/No)
 - Historia previa de sangrado o predisposición al sangrado (Sí/No)
 - INR Lábil: INR inestable elevado o < del 60% del tiempo en su rango (Sí/No)
 - Edad > 65 años (Sí/No)

- Consumo de fármacos que predisponen al sangrado (antiplaquetarios, anti-inflamatorios no esteroideos) (Sí/No)
- Consumo de alcohol (Sí/No)
- **Puntuación CHA2DS2-VASc Score:** ** Respuesta a todos los componentes del score.
 - Insuficiencia Cardíaca Congestiva o disfunción sistólica ventricular izquierda (Sí/No) (1 punto)
 - Hipertensión (> 140/90 mm Hg o en tratamiento) (Sí/No) (1 punto)
 - Edad 65-74 años (Sí/No) (1 punto)
 - Edad ≥75 años (Sí/No) (2 puntos)
 - Diabetes Mellitus (Sí/No) (1 punto)
 - ACV, AIT o tromboembolismo previos (Sí/No) (2 puntos)
 - Historia de enfermedad vascular (véase: enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placa aórtica) (Sí/No) (1 punto)
 - Sexo femenino (Sí/No) (1 punto)

Fase de intervención:

- **Código de identificación del paciente.** (generado automáticamente por la aplicación informática)
- **Código de procedimiento principal de intervención (CIE-10)**RU**
 - 02L73DK. Oclusión en aurícula izquierda de dispositivo intraluminal de orejuela aurícula izquierda, abordaje percutáneo(-a)
 - 02L73ZK. Oclusión en aurícula izquierda de orejuela aurícula izquierda, abordaje percutáneo(-a)
 - 02L74DK. Oclusión en aurícula, izquierda de dispositivo intraluminal de orejuela aurícula izquierda, abordaje endoscópico(-a) percutáneo(-a)
- **Otra intervención concomitante**
- Sí (Especificar)

- No
- **Fecha de la intervención:** (dd/mm/aaaa)**
- Fecha de ingreso hospitalario: (dd/mm/aaaa)**
- Fecha de alta hospitalaria: (dd/mm/aaaa)**.
- **Dispositivo implantado para la oclusión de la orejuela auricular izquierda**RU**
 - Watchman™
 - Amplatzer™ Cardiac Plug
 - Amplatzer™ Amulet.
 - Lambre™ Left Atrial Appendage (LAA) Closure Systems
 - Dispositivo de oclusión de LAA Ultraseal
 - Otro (señalar).
- **Tamaño del dispositivo (mm)**
- **Implantación exitosa del dispositivo:** (Sí/No)**
- En caso negativo, señalar:
- **Causa de fracaso intervención**RM**
 - Tamaño/tipo dispositivo inadecuado
 - Tipo/forma anatómica inadecuada
 - Fijación inadecuada/incompleta del dispositivo
 - Embolización del dispositivo
 - Otras (especificar).
- **Número de dispositivos utilizados en esta intervención**
- **Vía de entrada para la implantación del dispositivo RU**
 - Punción septal
 - Foramen oval permeable
 - Defecto del septo atrial.

- **Complicaciones o eventos adversos peri-operatorios** (ocurridos durante la intervención o durante el ingreso hospitalario relacionado con la intervención) **RM
 - Sin complicaciones o eventos adversos
 - Fallecimiento (Sí/No)
 - Causa cardiovascular (Sí/No)
 - Isquémica
 - Hemorrágica
 - Otra.
 - Atribuible a dispositivo/intervención (Sí/No)
 - Embolismo pulmonar
 - Embolismo sistémico
 - Accidente cerebro-vascular isquémico
 - Accidente cerebro-vascular hemorrágico
 - Hemorragia severa/grave (Criterios Bleeding Academic Research Consortium - BARC)
 - Hemorragia relevante (Criterios BARC)
 - Trombo cardíaco
 - Embolización del dispositivo
 - Derrame pericárdico
 - Taponamiento cardíaco
 - Edema pulmonar
 - Infarto agudo de miocardio
 - Arritmia cardíaca
 - Otro (especificar).

- **Tratamiento antitrombótico al alta**RM**
 - Sin tratamiento antitrombótico
 - Ácido acetilsalicílico
 - Clopidogrel
 - Otro antiagregante plaquetario (especificar)
 - Warfarina
 - Acenocumarol
 - Heparina de bajo peso molecular
 - Nuevos ACO (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán, etc.)
 - Otro (especificar).

Seguimiento a los 45 días

- **Código de identificación del paciente** (generado automáticamente por la aplicación informática)
- Fecha de seguimiento: (dd/mm/aaaa)**
- Pérdida de seguimiento del paciente (Sí/No)** En caso afirmativo:
 - Fecha (dd/mm/aaaa)
 - Causa:**RU
 - Fallecimiento. Especificar la causa del fallecimiento
 - Traslado
 - No acude
 - Otras causas (especificar).
- **Control ecográfico** (Sí/No)** En caso afirmativo, indicar:
 - Ecografía transesofágica (Sí/No)**
 - Ecografía transtorácica (Sí/No)**

- Posicionamiento adecuado del dispositivo (Sí/No)**
 - Fuga (Sí/No)**
 - Tamaño de la fuga (tamaño en mm/no medible)**.
 - Trombo en el dispositivo (Sí/No/No medible)**
 - Presencia de derrame pericárdico (Sí/No)**.
- **Complicaciones o eventos adversos desde la fecha del alta** (registrar cada evento de forma individualizada y con su fecha):**RM
 - Sin complicaciones o eventos adversos
 - Fallecimiento (Sí/No)
 - Causa cardiovascular (Sí/No). En caso afirmativo,indicar:
 - Isquémica
 - Hemorrágica
 - Otra.
 - Atribuible a dispositivo/intervención (Sí/No)
 - Embolismo pulmonar
 - Embolismo sistémico
 - Accidente cerebro-vascular isquémico
 - Accidente cerebro-vascular hemorrágico
 - Hemorragia severa/grave (Criterios Bleeding Academic Research Consortium - BARC)
 - Hemorragia relevante (Criterios BARC)
 - Trombo cardíaco
 - Embolización del dispositivo
 - Derrame pericárdico
 - Taponamiento cardíaco
 - Edema pulmonar

- Infarto agudo de miocardio
- Arritmia cardíaca
- Otro (especificar).
- **Tratamiento antitrombótico actual **RM**
 - Sin tratamiento antitrombótico
 - Ácido acetilsalicílico
 - Clopidogrel
 - Otro antiagregante plaquetario (especificar)
 - Warfarina
 - Acenocumarol
 - Heparina de bajo peso molecular
 - Nuevos ACO (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán, etc.)
 - Otro (especificar).

Seguimiento a los 6 meses:

- **Código de identificación del paciente** (generado automáticamente por la aplicación informática).
- Fecha de seguimiento: (dd/mm/aaaa)**
- Pérdida de seguimiento del paciente: (Sí/No)** En caso afirmativo:
 - Fecha (dd/mm/aaaa)
 - Causa:**RU
 - Fallecimiento. Especificar la causa del fallecimiento
 - Traslado
 - No acude
 - Otras causas (especificar).

- **Control ecográfico (Sí/No)**.** En caso afirmativo, indicar:
 - Ecografía transesofágica (Sí/No)**
 - Ecografía transtorácica (Sí/No)**
 - Posicionamiento adecuado del dispositivo (Sí/No)**
 - Fuga (Sí/No)**
 - Tamaño de la fuga (tamaño en mm/no medible)**.
 - Trombo en el dispositivo (Sí/No/No medible)**
 - Presencia de derrame pericárdico (Sí/No)**.

- **Complicaciones o eventos adversos desde la fecha del alta** (registrar cada evento de forma individualizada y con su fecha):**RM
 - Sin complicaciones o eventos adversos
 - Fallecimiento (Sí/No)
 - Causa cardiovascular (Sí/No). En caso afirmativo,indicar:
 - Isquémica
 - Hemorrágica
 - Otra.
 - Atribuible a dispositivo/intervención (Sí/No)
 - Embolismo pulmonar
 - Embolismo sistémico
 - Accidente cerebro-vascular isquémico
 - Accidente cerebro-vascular hemorrágico
 - Hemorragia severa/grave (Criterios Bleeding Academic Research Consortium - BARC)
 - Hemorragia relevante (Criterios BARC)
 - Trombo cardíaco
 - Embolización del dispositivo

- Derrame pericárdico
 - Taponamiento cardíaco
 - Edema pulmonar
 - Infarto agudo de miocardio
 - Arritmia cardíaca
 - Otro (especificar).
- **Tratamiento antitrombótico actual **RM**
 - Sin tratamiento antitrombótico
 - Ácido acetilsalicílico
 - Clopidogrel
 - Otro antiagregante plaquetario (especificar)
 - Warfarina
 - Acenocumarol
 - Heparina de bajo peso molecular
 - Nuevos ACO (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán, etc.)
 - Otro (especificar).

Seguimiento a los 12 meses:

- **Código de identificación del paciente** (generado automáticamente por la aplicación informática).
- Fecha de seguimiento: (dd/mm/aaaa)**
- Pérdida de seguimiento del paciente: (Sí/No)** En caso afirmativo:
 - Fecha (dd/mm/aaaa)
 - Causa:**RU
 - Fallecimiento. Especificar la causa del fallecimiento

- Traslado
 - No acude
 - Otras causas (especificar).
- **Control ecográfico (Sí/No)**.** En caso afirmativo, indicar:
 - Ecografía transesofágica (Sí/No)**
 - Ecografía transtorácica (Sí/No)**
 - Posicionamiento adecuado del dispositivo (Sí/No)**
 - Fuga (Sí/No)**
 - Tamaño de la fuga (tamaño en mm/no medible)**.
 - Trombo en el dispositivo (Sí/No/No medible)**
 - Presencia de derrame pericárdico (Sí/No)**.
 - **Complicaciones o eventos adversos desde la fecha del alta** (registrar cada evento de forma individualizada y con su fecha):**RM
 - Sin complicaciones o eventos adversos
 - Fallecimiento (Sí/No)
 - Causa cardiovascular (SI/No). En caso afirmativo, indicar:
 - Isquémica
 - Hemorrágica
 - Otra
 - Atribuible a dispositivo/intervención (Sí/No)
 - Embolismo pulmonar
 - Embolismo sistémico
 - Accidente cerebro-vascular isquémico
 - Accidente cerebro-vascular hemorrágico

- Hemorragia severa/grave (Criterios Bleeding Academic Research Consortium - BARC)
 - Hemorragia relevante (Criterios BARC)
 - Trombo cardíaco
 - Embolización del dispositivo
 - Derrame pericárdico
 - Taponamiento cardíaco
 - Edema pulmonar
 - Infarto agudo de miocardio
 - Arritmia cardíaca
 - Otro (especificar).
- **Tratamiento antitrombótico actual **RM**
 - Sin tratamiento antitrombótico
 - Ácido acetilsalicílico
 - Clopidogrel
 - Otro antiagregante plaquetario (especificar)
 - Warfarina
 - Acenocumarol
 - Heparina de bajo peso molecular
 - Nuevos ACO (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán, etc.)
 - Otro (especificar).

Seguimiento a los 24 meses:

- **Código de identificación del paciente** (generado automáticamente por la aplicación informática).
- Fecha de seguimiento: (dd/mm/aaaa)**

- Pérdida de seguimiento del paciente: (Sí/No)** En caso afirmativo:
 - Fecha (dd/mm/aaaa)
 - Causa:**RU
 - Fallecimiento. Especificar la causa del fallecimiento
 - Traslado
 - No acude
 - Otras causas (especificar).
- **Control ecográfico (Sí/No)**.** En caso afirmativo, indicar:
 - Ecografía transesofágica (Sí/No)**
 - Ecografía transtorácica (Sí/No)**
 - Posicionamiento adecuado del dispositivo (Sí/No)**
 - Fuga (Sí/No)**
 - Tamaño de la fuga (tamaño en mm/no medible)**.
 - Trombo en el dispositivo (Sí/No/No medible)**
 - Presencia de derrame pericárdico (Sí/No)**.
- **Complicaciones o eventos adversos desde la fecha del alta** (registrar cada evento de forma individualizada y con su fecha):**RM
 - Sin complicaciones o eventos adversos
 - Fallecimiento (Sí/No)
 - Causa cardiovascular (SI/No). En caso afirmativo, indicar:
 - Isquémica
 - Hemorrágica
 - Otra.
 - Atribuible a dispositivo/intervención (Sí/No)
 - Embolismo pulmonar

- Embolismo sistémico
 - Accidente cerebro-vascular isquémico
 - Accidente cerebro-vascular hemorrágico
 - Hemorragia severa/grave (Criterios Bleeding Academic Research Consortium - BARC)
 - Hemorragia relevante (Criterios BARC)
 - Trombo cardíaco
 - Embolización del dispositivo
 - Derrame pericárdico
 - Taponamiento cardíaco
 - Edema pulmonar
 - Infarto agudo de miocardio
 - Arritmia cardíaca
 - Otro (especificar).
- **Tratamiento antitrombótico actual **RM**
 - Sin tratamiento antitrombótico
 - Ácido acetilsalicílico
 - Clopidogrel
 - Otro antiagregante plaquetario (especificar)
 - Warfarina
 - Acenocumarol
 - Heparina de bajo peso molecular
 - Nuevos ACO (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán, etc.)
 - Otro (especificar).

Anexos

ANEXO 1 del protocolo. Tablas de evidencia

Estudio	Diseño	Población	Intervención y comparador	Resultados
Reddy VY, et al. 2014 (8)	Ensayo Clínico Aleatorizado multicéntrico sin cegamiento. Estudio PROTECT-AF (NCT00129545) 59 centros de USA y Europa. Reclutamiento: Febrero 2005-Junio 2008 Seguimiento: Media: 3,8 años (DE: 1,7)	FANV y CHADS ₂ ≥ 1 Grupo de intervención: 463 Grupo control: 244 Características de los pacientes: Sexo: Grupo intervención: Hombres: 70,4%. Control: 70,1%. Edad media: Grupo intervención: 71,7 (DE: 8,8), Control: 72,7 (DE: 9,2) Puntuación media CHADS ₂ : Grupo intervención: 2,2 (DE: 1,2), Control: 2,3 (DE: 1,2)	Grupo de intervención: Cierre percutáneo con el dispositivo Watchman™ (Boston Scientific) bajo control mediante ecocardiografía transesofágica tridimensional. Medicación: 45 días de warfarina y aspirina. Grupo control: warfarina durante todo el estudio	Eficacia: Ocurrencia de eventos cardiovasculares tras seguimiento (medida combinada de ACV isquémico y hemorrágico, embolización sistémica, muerte por ACV y muerte inexplicada): grupo intervención 2,3 por 100 pacientes/año; grupo control: 3,8 por 100 pacientes/año (RR: 0,6; IC 95%: 0,41-1,05). Probabilidad de no-inferioridad de la intervención frente al control: >99%. Probabilidad de superioridad de la intervención frente al control: 96%. Seguridad: Eventos adversos (relacionados con la intervención + sangrado severo): grupo intervención: 3,6 por 100 pacientes/año; grupo control: 3,1 por 100 pacientes/año (RR: 1,17; IC 95%: 0,78-1,95).

Estudio	Diseño	Población	Intervención y comparador	Resultados
Holmes DR, <i>et al</i> 2014 9	Ensayo Clínico Aleatorio multicéntrico sin cegamiento. Estudio PREVAIL (NCT001182441) 50 centros de USA. Seguimiento: 18 meses	FANV y CHADS ₂ >2 Grupo de intervención: 269 Grupo control: 138 Características de los pacientes: Sexo: Grupo intervención: Hombres: 67,7%. Control: 74,6%. Edad media: Grupo intervención: 74,0 (DE: 7,4). Control: 74,9 (DE: 7,2) Puntuación media CHADS ₂ : Grupo intervención: 2,6 (DE: 1). Control: 2,6 (DE: 1)	Grupo de intervención: Cierre percutáneo con el dispositivo Watchman™ (Boston Scientific) bajo control mediante ecocardiografía transesofágica tridimensional. Medicación: 45 días de warfarina y aspirina. Grupo control: warfarina durante todo el estudio.	Eficacia: Ocurrencia de eventos cardiovasculares a 18 m (medida combinada de ACV isquémico y hemorrágico, embolización sistémica, muerte por ACV y muerte inexplicada): grupo intervención 0,064; grupo control: 0,063 (RR: 1,07; IC 95%: 0,57-1,89). No se cumplieron los requisitos de no-inferioridad de la intervención frente al control pre-establecidos para la medida de eficacia combinada. Seguridad: Sólo fue evaluada en el grupo intervención. Eventos adversos relacionados con la intervención: grupo intervención: 6 en 269 pacientes (2,2%).

Estudio	Diseño	Población	Intervención y comparador	Resultados
Holmes DR, et al. 2015 (21)	Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios Combina los ensayos PROTECT-AF y PREVAIL y los registros CAP y CAP-2 (Reddy et al. 2011 (23).	FANV. CHADS ₂ rango de 2,2 ± 1,2 a 2,7 ± 1,1 Grupo de intervención: 1.877 Grupo control: 382	Grupo de intervención: Cierre percutáneo con el dispositivo Watchman™ (Boston Scientific) bajo control mediante ecocardiografía transesofágica tridimensional. Medicación: 45 días de warfarina y aspirina. Grupo control: warfarina durante todo el estudio	Eficacia: Ocurrencia de eventos cardiovasculares a 18 meses (medida combinada de ACV isquémico y hemorrágico, embolización sistémica, muerte por ACV y muerte inexplicada): HR 0,79 a favor del grupo de intervención (IC 95%: 0,53-1,2; p=0,22). ACV hemorrágico: HR= 0,22 (IC 95%: 0,08-0,61; p=0,004) ACV isquémico y embolización sistémica tras intervención: HR= 1,95 (p=0,05) ACV isquémico tras intervención y embolización sistémica 7 días después de la intervención: HR= 1,56 (IC 95%: 0,78-3,09; p=0,21) Mortalidad general: HR= 0,73 (IC 95%: 0,52-1; p= 0,07) Mortalidad cardiovascular e inexplicada: HR= 0,48 (IC 95%: 0,28-0,81; p= 0,006). Mortalidad por hemorragia severa: HR= 1; IC 95%: 0,69-1,4; p=0,95) Mortalidad por hemorragia severa 7 días después de la intervención: HR= 0,51; IC 95%: 0,33-0,77; p= 0,02).
Reddy VY, et al. 2013 (17)	Estudio observacional, prospectivo, no aleatorizado (NCT00851578) Seguimiento: Media 14,4±8,6 meses	150 pacientes con FA no valvular y contraindicado para la anticoagulación y puntuación CHADS ₂ ≥1 Características de los pacientes: Sexo: 64% hombres; Edad media: 72,5±7,4; puntuación media CHADS ₂ = 2, 8 ±1,2.	Intervención: Oclusión de la orejuela izquierda con el dispositivo Watchman™	La tasa de éxito en la implantación del dispositivo fue 94,7%. Se observaron eventos adversos graves o relacionados con el dispositivo en el 8,7% de los pacientes. Ictus o embolia sistémica en 4 pacientes (2,3% anual). Esta tasa fue inferior que la esperada según el riesgo medido con el CHADS ₂ (7,3%).

Estudio	Diseño	Población	Intervención y comparador	Resultados
Urena M, et al. 2013 (18)	Estudio observacional no aleatorizado Seguimiento: media 20 + 5 meses	52 pacientes con FANV, contraindicación para anticoagulación oral, hemorragia severa previa y CHADS ₂ score > 1 ó CHADS ₂ -VASc > 2. Características de los pacientes: sexo: 57,7% hombres. Edad media: 74 + 8	Intervención: Oclusión de la orejuela izquierda con el dispositivo Amplatzer™ Cardiac Plug (ACP)	La tasa de éxito en la implantación del dispositivo fue 98,1%. Mortalidad durante el seguimiento: 5,8% Se observaron las siguientes tasas de eventos adversos tras seguimiento: Accidente cerebro-vascular: 1,9%; derrame pericárdico: 1,9%; sangrado grave; 1,9%. La tasa anual de accidente cerebrovascular fue de 1,1%. Esta tasa fue inferior que la esperada según el riesgo medido con el CHADS ₂ (8,6%) (p<0,001) La tasa anual de sangrado grave fue de 3,4%. Esta tasa fue inferior que la esperada según el riesgo medido con el HAS-BLED (8,7%) (p<0,001)

Estudio	Diseño	Población	Intervención y comparador	Resultados
Minguez JRL, et al. 2015 (13)	Estudio observacional no aleatorizado Seguimiento: media: 22 +8,3 meses (mediana 24 meses)	167 pacientes con FANV, contraindicación para anticoagulación oral y hemorragia severa previa. Características de los pacientes: sexo: 61,1% hombres. Edad media: 74,68 + 8,58; mediana CHADS ₂ = 3; CHADS ₂ -VASc = 4.	Intervención: Oclusión de la orejuela izquierda con el dispositivo Amplatzer™ Cardiac Plug (ACP)	La tasa de éxito en la implantación del dispositivo fue 94,6%. Mortalidad durante el seguimiento: 10,8% Se observaron eventos adversos en el 19% de los pacientes. Sangrado grave en el 5,7%, sangrado leve en el 4,4%, accidente cerebro-vascular en el 4,4% La tasa anual de accidente cerebrovascular fue de 2,4%. Esta tasa fue inferior que la esperada según el riesgo medido con el CHADS ₂ (9,6%) (p<0,001) La tasa anual de sangrado grave fue de 3,1%. Esta tasa fue inferior que la esperada según el riesgo medido con el HAS-BLED (6,6%) (p=0,047)
Boersma LVA, et al. 2016 (19,20)	Estudio observacional no aleatorizado Seguimiento: 30 días	1004 pacientes con FANV Características de los pacientes: sexo 59,9% hombres. Edad media: 73 + 9. CHA2DS2-VASc media: 4,5; HAS-BLED media: 2,3.	Intervención: Oclusión de la orejuela izquierda con el dispositivo Watchman™	Tasa de éxito de la implantación 98,5%. Mortalidad a los 30 días: 0,7% Eventos graves en el 3% de los pacientes en el primer día. A los 30 días, el 3,6% de los pacientes presentó algún tipo de evento adverso grave relacionado con el dispositivo o el procedimiento.

ANEXO 2 del protocolo. HAS-BLED y CHA2DS2-VASc Scores

HAS-BLED Score

Mide el riesgo de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular con tratamiento anticoagulante oral.

- Hipertensión (TAS > 160 mmHg)
- Función renal alterada: Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica > 2,26 mg/dL
- Función hepática alterada: Enfermedad hepática crónica o bioquímica de alteración hepática (bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, ó transaminasas o fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal)
- Accidente Cerebro Vascular previo
- Historia previa de sangrado o predisposición al sangrado
- INR Lábil: INR inestable elevado o < del 60% del tiempo en su rango.
- Edad > 65 años
- Consumo de fármacos que predisponen al sangrado (antiplaquetarios, anti-inflamatorios no esteroideos)
- Consumo de alcohol.

Cada ítem equivale a un punto: escala de 0-9

- Riesgo bajo (Probabilidad de sangrado en un año entre el 1,02 y el 1,5%): 1
- Riesgo intermedio (Probabilidad de sangrado en un año entre 1,88 y 3,2%): 2 puntos
- Riesgo alto (Probabilidad de sangrado en un año entre el 4,9 y el 19,6%): 3-9 puntos.

Letra	Característica clínica (de las siglas en inglés)	Puntos obtenidos
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática anormal ('Abnormal'; 1 punto cada una)	1 o 2
S	Ictus ('Stroke')	1
B	Historia o predisposición al sangrado ('Bleeding')	1
L	INR lábil ('Labile'; si el paciente está tomando un AVK)	1
E	Edad avanzada ('Elderly'; edad > 65 años)	1
D	Fármacos ('Drugs'; aspirina o AINE) concomitantes, o abuso/exceso de la ingesta de alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2
		Máximo 9 puntos

Pisters R, *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-1100.

CHA2DS2-VASc Score: (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Previous Stroke)

Mide el riesgo de Accidente cerebro-vascular en los próximos 12 meses en pacientes con fibrilación auricular de origen no reumático.

- Insuficiencia Cardíaca Congestiva o disfunción sistólica ventricular izquierda:
- Hipertensión (> 140/90 mm Hg o en tratamiento)
- Edad: 65-74 años
- Edad ≥ 75 años
- Diabetes Mellitus
- ACV, AIT o tromboembolismo previos
- Historia de enfermedad vascular (véase: enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio, placa aórtica)
- Sexo femenino.

Cada ítem equivale a un punto; excepto ≥ 75 años, y antecedentes de AIT, ACV ó tromboembolismo que equivalen 2 puntos cada una: escala de 0-9.

- Riesgo bajo-moderado (1,3%) Considerar anticoagulación o antiagregación: 1 punto
- Riesgo moderado o alto (2,2-15,2%) Es candidato a anticoagulación: 2-9 puntos.

Escala basada en factores de riesgo y expresada por el sistema de puntuación de la escala CHA2DS2-VASc

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
ACV / ataque isquémico transitorio / tromboembolismo	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74	1
Sexo (mujer)	1
Puntuación máxima	9

Lip GY, *et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-272.

ANEXO 3 del protocolo. Modelo de consentimiento informado

Modelo de Hoja de Información al Paciente e información a incluir en el Consentimiento Informado.

Hoja de información al paciente

Estudio de monitorización sobre Dispositivos implantables endovasculares para el cierre de la orejuela auricular izquierda.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a Usted para informarle de que la técnica que se le va a realizar está sometida a un estudio de monitorización. El estudio ha sido aprobado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, de acuerdo a lo establecido en la Orden SSI/1356/2015, de 2 de julio, por la que se modifican los anexos II, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, y se regulan los estudios de monitorización de técnicas, tecnologías y procedimientos.

Lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de su lectura.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este estudio está coordinado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, tras ser consensuado el protocolo del estudio con profesionales españoles con experiencia en el implante de dispositivos endovasculares para el cierre de la orejuela auricular izquierda, para el tratamiento de la Fibrilación Auricular Crónica de origen no valvular.

El objetivo del estudio es obtener un mayor conocimiento sobre esta técnica y por tanto, lograr que la realización de la misma se haga en las mejores condiciones de calidad para los pacientes.

En este estudio participan varios hospitales, todos ellos previamente designados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad a propuesta de las respectivas Comunidades Autónomas, que aplicarán la citada técnica de acuerdo al protocolo consensuado, con el propósito de recoger determinada información sobre todos los pacientes a los que se les aplica dicha técnica.

INFORMACIÓN A RECOGER

La información a recoger está detallada en el protocolo del estudio, y no le supondrá recibir tratamientos ni pruebas adicionales a las que se realizarían en caso de no llevarse a cabo el estudio. Dicha información se refiere a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, a los aspectos técnicos del implante y a la evolución clínica tras la intervención. Para ello, se registrarán los datos obtenidos en las pruebas que habitualmente se utilizan para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Fibrilación Auricular crónica que reciban esta intervención.

Es importante destacar que NO se trata de un ensayo clínico, sino que es un estudio observacional, es decir, el hecho de participar en el estudio no implica ningún inconveniente o riesgo adicional para el paciente.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos que se recojan para el estudio estarán identificados mediante un código que garantiza la confidencialidad de la información cumpliendo todos los requisitos de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y se utilizarán única y exclusivamente para este estudio, de forma absolutamente anónima y confidencial. Por tanto, su identidad será conocida sólo por los profesionales del hospital donde haya sido intervenido.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

RESPONSABLE CLÍNICO DEL ESTUDIO

El responsable clínico del estudio en este centro es:

Nombre del responsable clínico

Unidad/servicio del hospital donde trabaja.

Datos de contacto.

Consentimiento informado

Estudio de monitorización sobre Dispositivos implantables endovasculares para el cierre de la orejuela auricular izquierda

Yo,
(nombre, apellidos y DNI del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas y aclarar todas mis dudas sobre el estudio.

He hablado con:
(nombre y apellidos del facultativo)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del responsable clínico del estudio:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el responsable del estudio y otra el paciente.

ANEXO 4 del protocolo. Bibliografía

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. Dispositivos endovasculares para el cierre de la orejuela izquierda. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2013 jul.
2. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* febrero de 1996;61(2):755-9.
3. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 15 de agosto de 2006;114(7):e257-354.
4. 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 Esp Cardiol.* abril de 2014;67(4):259-69.
5. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2 de enero de 2010;10(2):306-11.
6. 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.* noviembre de 2011;142(5):1002-1009, 1009.e1.
7. Bartus K, Han FT, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, *et al.* Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation Using the LARIAT Device in Patients With Atrial Fibrillation: Initial Clinical Experience. *J Am Coll Cardiol.* 9 de julio de 2013;62(2):108-18.
8. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 19 de noviembre de 2014;312(19):1988-98.
9. Holmes DRJ, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, *et al.* Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 8 de julio de 2014;64(1).

10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 13 de junio de 2001;285(22):2864-70.
11. John Camm A, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, *et al*. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. diciembre de 2010;63(12):1483.
12. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying Patients at High Risk for Stroke Despite Anticoagulation A Comparison of Contemporary Stroke Risk Stratification Schemes in an Anticoagulated Atrial Fibrillation Cohort. *Stroke*. 12 de enero de 2010;41(12):2731-8.
13. Mínguez JRL, Asensio JMN, Gragera JE, Costa M, González IC, Carlos FG de, *et al*. Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart*. 6 de enero de 2015;101(11):877-83.
14. Decreto del DOG nº 96 de 2014/5/21 - Xunta de Galicia [Internet]. [citado 12 de junio de 2015]. Disponible en: http://www.xunta.es/dog/Publicados/2014/20140521/AnuncioC3K1-140514-0001_es.html
15. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. ORDEN 731/2013, de 6 de septiembre, del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid. [Internet]. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid; 2013 [citado 12 de junio de 2015]. Disponible en: <http://www.madrid.org/wleg/servlet/Servidor?opcion=VerHtml&idnorma=9411&word=S&wordperfect=N&pdf=S>
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/2204/2014, de 24 de noviembre, por la que se actualizan los anexos I, II y III del Real Decreto 1207/2006, de 20 de octubre, por el que se regula la gestión del Fondo de cohesión sanitaria. [Internet]. Boletín Oficial del Estado; 2014 [citado 19 de junio de 2015]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2014/11/27/pdfs/BOE-A-2014-12294.pdf>
17. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, *et al*. Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation: The ASAP Study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 25 de junio de 2013;61(25):2551-6.

18. Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, Saw J, Webb JG, Freeman M, *et al.* Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the AMPLATZER Cardiac Plug Device in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Contraindications to Anticoagulation Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 9 de julio de 2013;62(2):96-102.
19. Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, *et al.* EWOLUTION: Design of a registry to evaluate real-world clinical outcomes in patients with AF and high stroke risk-treated with the WATCHMAN left atrial appendage closure technology. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 de septiembre de 2016;88(3):460-5.
20. Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, *et al.* Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J.* 14 de agosto de 2016;37(31):2465-74.
21. Holmes Jr. DR, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, *et al.* Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 23 de junio de 2015;65(24):2614-23.
22. Park J-W, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, *et al.* Left atrial appendage closure with amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: Initial european experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 de abril de 2011;77(5):700-6.
23. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. Results From the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry. *Circulation.* 2 de enero de 2011;123(4):417-24.

ANEXO 2. Fallecimientos registrados en el EM

Fallecimientos registrados desde el inicio del EM hasta el 20/07/2021 (n=106)

Sexo	Edad	Asociado a la intervención	Causa de muerte
Mujer	70	Sí	<ul style="list-style-type: none"> Otra causa cardiovascular Embolización del dispositivo 72 horas tras implante. Disección aórtica; fallece en UCI
Hombre	76	Sí	<ul style="list-style-type: none"> Perforación esofágica. Sepsis. Trombosis venosa profunda
Hombre	78	Sí	<ul style="list-style-type: none"> Otra causa cardiovascular Endarteritis aórtica infecciosa a los 43 días de la intervención (probable endocarditis nosocomial) con evolución tórpida hacia fracaso multiorgánico y fallecimiento
Hombre	82	No	<ul style="list-style-type: none"> Otra causa cardiovascular Edema agudo de pulmón (estenosis aórtica, EPOC)
Hombre	85	No	<ul style="list-style-type: none"> Otra causa cardiovascular
Hombre	72	No	<ul style="list-style-type: none"> Otra causa cardiovascular
Hombre	81	No	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia digestiva alta
Hombre	83	No	<ul style="list-style-type: none"> Otra causa cardiovascular
Mujer	74	No	<ul style="list-style-type: none"> Uropatía obstructiva. Shock séptico. Nefrostomía urgente
Hombre	45	No	<ul style="list-style-type: none"> Pericarditis adhesiva. Pericardiectomía subtotal. Cuadro febril no filiado. Enfermedad Renal Crónica en hemodiálisis secundaria a amiloidosis.
Mujer	69	No	<ul style="list-style-type: none"> Otra causa cardiovascular
Mujer	81	No	<ul style="list-style-type: none"> Neumonía nosocomial
Hombre	81	No	<ul style="list-style-type: none"> Otra causa cardiovascular
Hombre	85	No	<ul style="list-style-type: none"> Causa desconocida
Mujer	84	No	<ul style="list-style-type: none"> Otra causa cardiovascular Insuficiencia cardíaca refractaria
Mujer	85	No	<ul style="list-style-type: none"> Adenocarcinoma de colon de alto grado con afectación ganglionar y antral
Mujer	81	No	<ul style="list-style-type: none"> Gripe
Mujer	89	No	<ul style="list-style-type: none"> Fallo multiorgánico secundario a gastroenteritis aguda
Hombre	84	No	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia renal agudizada tras fractura de cadera
Mujer	80	No	<ul style="list-style-type: none"> Causa cardiovascular hemorrágica

Fallecimientos registrados desde el inicio del EM hasta el 20/07/2021 (n=106)

Sexo	Edad	Asociado a la intervención	Causa de muerte
Mujer	88	No	• Sepsis
Hombre	70	No	• Otra causa cardiovascular
Hombre	79	No	• Neoplasia maligna
Hombre	81	No	• Otra causa cardiovascular
Hombre	78	No	• Causa desconocida
Mujer	79	No	-
Hombre	87	No	• Causa cardiovascular hemorrágica • Otra causa cardiovascular
Hombre	72	No	• Hemorragia cerebral secundaria a traumatismo craneal por una caída
Hombre	79	No	• Cáncer de sigma estadio IV
Hombre	77	No	• Enfermedad renal agudizada, hiponatremia y anemia mixta
Mujer	78	No	• Sepsis de origen respiratorio
Mujer	89	No	• Insuficiencia cardíaca refractaria
Mujer	73	No	• Oclusión intestinal
Hombre	57	No	• Cirrosis hepática
Hombre	68	No	• Colangiocarcinoma intrahepático extenso
Hombre	69	No	• Otra causa cardiovascular • Parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria con asistolia como primer ritmo. Encefalopatía anóxica severa
Hombre	81	No	• Bronconeumonía bilateral
Hombre	81	No	• Ictericia obstructiva secundaria a neoplasia pancreática avanzada
Hombre	73	No	• Desconocido, fallecimiento en domicilio
Hombre	78	No	• Recidiva de tumor sarcoide. Resección intestinal, ileocecostomía y sigmoidectomía.
Mujer	84	No	• Causa cardiovascular hemorrágica
Hombre	72	No	• Complicaciones de cirugía hepática
Hombre	73	No	• Neumonía basal derecha, úlceras infectadas en miembros inferiores
Hombre	76	No	• Otra causa cardiovascular
Hombre	77	No	• Metástasis cerebrales con tumor primario desconocido

Fallecimientos registrados desde el inicio del EM hasta el 20/07/2021 (n=106)

Sexo	Edad	Asociado a la intervención	Causa de muerte
Mujer	90	No	• Neumonía bilateral por COVID19
Hombre	85	No	• Encefalopatía hepática
Hombre	82	No	• Causa cardiovascular hemorrágica
Hombre	87	No	• Insuficiencia respiratoria. Sepsis respiratoria
Hombre	67	No	• Metástasis de adenocarcinoma de próstata
Hombre	68	No	• Neumonía complicada con sepsis
Mujer	82	No	• Muerte súbita en domicilio
Hombre	72	No	• Insuficiencia respiratoria aguda
Hombre	63	No	• Otra causa cardiovascular
Hombre	79	No	• Hematoma talámico derecho agudo abierto a ventrículos en paciente con cavernomatosis múltiple. Neumonía bilateral en resolución alta sospecha de COVID 19 (dos PCR negativas)
Mujer	80	No	• Sepsis por infección tras amputación miembro
Mujer	80	No	• Neoplasia maligna
Hombre	74	No	• Fallo renal
Hombre	75	No	• Neumonía por Covid 19
Mujer	73	No	• Sepsis
Hombre	82	No	• Otra causa cardiovascular
Mujer	86	No	• Obstrucción intestinal. Fallo multiorgánico
Hombre	83	No	• Sepsis
Hombre	81	No	• Infección respiratoria grave
Hombre	74	No	• Pancreatitis
Hombre	76	No	• Reagudización EPOC
Hombre	86	No	• Neumonía nosocomial
Hombre	88	No	• ERC reagudizada. Fallo multiorgánico
Hombre	77	No	• Causa cardiovascular hemorrágica
Mujer	75	No	• Insuficiencia respiratoria crónica severa multifactorial. Fibrosis pulmonar. Encefalopatía hipercápnica
Mujer	86	No	• Causa cardiovascular hemorrágica
Mujer	83	No	• Sepsis urinaria y respiratoria

Fallecimientos registrados desde el inicio del EM hasta el 20/07/2021 (n=106)

Sexo	Edad	Asociado a la intervención	Causa de muerte
Hombre	86	No	• Otra causa cardiovascular
Hombre	59	No	• Neumonía basal derecha. Fallo multiorgánico
Mujer	78	No	• Síndrome mielodisplásico
Hombre	84	No	• Metástasis de adenocarcinoma de próstata y sepsis
Mujer	75	No	• Isquemia intestinal
Hombre	91	No	• Agudización de ERC
Hombre	81	No	• Cáncer hepático con metástasis
Hombre	83	No	• Causa cardiovascular hemorrágica
Hombre	80	No	• Otra causa cardiovascular
Mujer	77	No	• Otra causa cardiovascular • Fracaso renal agudo
Mujer	86	No	-
Hombre	78	No	• Neoplasia de colon
Mujer	73	No	• Otra causa cardiovascular • Insuficiencia cardíaca congestiva. Insuficiencia renal aguda. Anemia
Hombre	76	No	• Otra causa cardiovascular
Hombre	85	No	• Infección COVID19
Hombre	83	No	• Neumonía por Covid
Hombre	72	No	• Causa desconocida
Hombre	72	No	• Otra causa cardiovascular
Mujer	83	No	• Neumonía broncoaspirativa
Hombre	83	No	• Otra causa cardiovascular
Mujer	76	No	• Causa cardiovascular isquémica
Mujer	83	No	-
Mujer	73	No	• Cáncer de colon estadio IV con metástasis pulmonares
Mujer	80	No	• Causa desconocida
Mujer	81	No	• Infección respiratoria por Covid-19
Hombre	77	No	• Infección SARSCoV-2
Mujer	83	No	• Infección respiratoria

Fallecimientos registrados desde el inicio del EM hasta el 20/07/2021 (n=106)

Sexo	Edad	Asociado a la intervención	Causa de muerte
Hombre	70		<ul style="list-style-type: none">• Neoplasia pulmonar
Hombre	79	-	<ul style="list-style-type: none">• Hemorragia neoplasia urinaria
Mujer	89	-	<ul style="list-style-type: none">• Causa desconocida
Mujer	75	-	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia aguda linfoide
Hombre	88	-	<ul style="list-style-type: none">• Otra causa cardiovascular (Insuficiencia cardiaca)
Hombre	89	-	<ul style="list-style-type: none">• Hemorragia urinaria
Mujer	74	-	-

