

Sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante clip

Percutaneous mitral valve repair using clip system

Estudio de Monitorización

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



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



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante clip

Percutaneous mitral valve repair using clip system

Estudio de monitorización

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnología y Prácticas del Sistema Nacional de Salud



**EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2022

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco:

<https://www.katalogoak.euskadi.eus/katalogobateratua>

El Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no necesariamente las de sus revisores expertos.

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

Edición: noviembre 2022

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

NIPO: 133-22-080-9

Sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante clip. Estudio de Monitorización. Moreno Rodríguez A, Reviriego Rodrigo E, Pérez Fernández S, Gutiérrez Iglesias A, Galnares-Cordero L, Gutiérrez Ibarluzea I. Vitoria –Gasteiz. Ministerio de Sanidad/ Jauraritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2022

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-22-080-9 (Ministerio de Sanidad)

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021.

Para citar este informe:

Moreno Rodríguez A, Reviriego Rodrigo E, Pérez Fernández S, Gutiérrez Iglesias A, Galnares-Cordero L, Gutiérrez Ibarluzea I. Sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante clip. Estudio de Monitorización. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2022. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.**

Índice de autoras

Moreno-Rodríguez, Anai. Osakidetza, OSI Araba, Hospital Universitario Araba, Servicio de Cardiología, Vitoria-Gasteiz, Álava, España.

Reviriego-Rodrigo, Eva. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

Pérez-Fernández, Silvia. Osakidetza, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, España.

Gutiérrez-Iglesias, Asun. Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Dirección de Investigación e Innovación Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz, España.

Galnares-Cordero, Lorea. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

Gutierrez-Ibarluzea, Iñaki. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Coordinador de Gestión del Conocimiento y Evaluación, Barakaldo, España.

Revisión externa

González Enríquez, Jesús. Jefe de Área de Evaluación de Procedimientos y Práctica Clínica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-ISCIII.

Rekondo Olaetxea, Javier. Osakidetza, OSI Bilbao Basurto, Hospital Universitario Basurto, Servicio de Cardiología, Bizkaia, España.

Declaración de conflicto de intereses

Las autoras del presente estudio declaran no tener conflicto de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Desarrollo del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Moreno-Rodríguez, Anai (Osakidetza) y Reviriego-Rodrigo, Eva. (Osteba/Bioef)

Análisis estadístico: Pérez-Fernández, Silvia.(Osakidetza)

Evaluación económica: Gutiérrez-Iglesias, Asun.(Osteba)

Documentación: Galnares-Cordero, Lorea.(Osteba/Bioef)

Coordinación y gestión administrativa: Leunda-Iñurritegi, Anaitz. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Barakaldo, España.

Edición y difusión: Gutiérrez-Iglesias, Asun (Osteba); Leunda-Iñurritegi, Anaitz y Galnares-Cordero, Lorea (Osteba/Bioef)

Autora para correspondencia:

Anai Moreno: anai.morenorodriguez@osakidetza.eus

Índice

Índice de tablas	10
Índice de figuras	11
Abreviaturas	12
Resumen Estructurado	14
I INTRODUCCIÓN	19
I.1 Definición y epidemiología de la insuficiencia mitral.	19
I.2. Evidencia actual sobre el tratamiento de la insuficiencia mitral.	19
I.3. Descripción de la técnica, tecnología o procedimiento.	20
I.4. Insuficiencia mitral degenerativa o primaria	21
I.5. Insuficiencia mitral funcional o secundaria.	23
I.6. Indicaciones actuales de las Guías de Práctica Clínica.	24
I.7. Normativa de aplicación del Clip Mitral en España	25
I.8. Seguridad y efectividad de la tecnología en España	26
II OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	27
II.1. Objetivos	27
II.2. Diseño	27
II.3. Criterios de elegibilidad	28
II.4. Medidas de resultado y procedimiento	30
II.5. Análisis estadístico	31
I.6. Análisis de costes	32
II.7. Aspectos éticos	32
III RESULTADOS	33
III.1. Descripción de la muestra y análisis de pérdidas de seguimiento.	33
III.2. CARACTERÍSTICAS BASALES	38
III.2.1. Características clínicas	38

III.2.2. Características ecocardiográficas	39
III.2.3. Características según el tipo de insuficiencia mitral	43
III.3. RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN	47
III.3.1. Efectividad	47
III.3.2. Seguridad	48
III.4. RESULTADOS AL ALTA HOSPITALARIA	48
III.4.1. Efectividad	48
III.4.2. Seguridad	49
III.5. RESULTADOS A 30 DÍAS	51
III.5.1. Efectividad	51
III.5.2. Seguridad	52
III.6. RESULTADOS A 12 MESES	53
III.6.1. Efectividad	54
III.6.2. Seguridad	55
III.7. RESULTADOS A 24 MESES	56
III.7.1. Efectividad	56
III.7.2. Seguridad	58
III.8. EVALUACIÓN ECONÓMICA: ANÁLISIS DE COSTES DE LA IMPLANTACIÓN DE MITRACLIP®	59
III.8.1. Introducción	59
III.8.2. Metodología	59
III.8.3. Asunciones	63
III.8.4. Resultados	63
CONCLUSIONES	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
ANEXO	79

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen registros IMD severas con riesgo quirúrgico alto.

Tabla 2. Indicaciones actuales de las GPCs.

Tabla 3. Lista de centros participantes por CC.AA. y fechas de inclusión en el EM.

Tabla 4. Desglose de casos monitorizados y seguimiento.

Tabla 5. Diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes monitorizados con y sin seguimiento.

Tabla 6. Comparativa de las características basales de los pacientes incluidos en el EM y los principales registros multicéntricos publicados.

Tabla 7. Características basales según tipo de IM.

Tabla 8. Comparativa de las características basales de los pacientes monitorizados con IMF y los principales ensayos clínicos y registros con IMF.

Tabla 9. Causas de fracaso en el implante.

Tabla 10. Complicaciones durante la intervención.

Tabla 11. Complicaciones intrahospitalarias.

Tabla 12. Comparativa de los resultados del procedimiento e intrahospitalarios de la muestra con los registros de referencia que aportan dichos datos.

Tabla 13. Diagnósticos de los ingresos por causas distintas a IC potencialmente relacionados con el implante.

Tabla 14. Resultados de seguridad comparando IM Funcional e IM Primaria.

Tabla 15. Resultados a 12 meses.

Tabla 16. Coste del procedimiento/ paciente implantación Mitraclip.

Tabla 17. Coste total de las complicaciones derivadas del implante hasta el alta hospitalaria.

Tabla 18. Coste total de la IC en las etapas de seguimiento a 12 y 24 meses.

Tabla 19. Análisis de sensibilidad. Variables de incertidumbre Coste del procedimiento por paciente.

Índice de figuras

Figura 1. Análisis de pérdida globales.

Figura 2. Severidad de la IM basal, al alta hospitalaria y a 12 meses.

Figura 3. Clase funcional según la escala de la NYHA basal, al alta hospitalaria y a 12 meses.

Figura 4. Severidad de la IM basal, y a 24 meses.

Figura 5. Clase funcional según la escala de la NYHA basal, y a 24 meses.

Figura 6. Diagrama Tornado. Análisis de Sensibilidad.

Abreviaturas

- ACC: American College of Cardiology
- ACV: Accidente cerebrovascular
- AHA: American Heart Association
- AI: Aurícula izquierda
- AIT: Accidente isquémico transitorio
- ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina
- AVM: Área valvular mitral
- CC.AA.: Comunidades autónomas
- CE: Certificado de Conformidad Europea
- CF: Clase funcional
- CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades; décima versión
- DAI: Desfibrilador automático implantable
- DAI-TRC: Desfibrilador automático implantable-resincronizador
- DM: Diabetes mellitus
- DTSVI: Diámetro telesistólico del Ventrículo izquierdo
- EACTS: European Association for Cardio-Thoracic Surgery
- EAP: Edema agudo de pulmón
- EM: Estudio de monitorización
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ESC: European Society of Cardiology
- EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
- EVEREST: EndoVascular Edge-to-Edge Repair Study
- FA: Fibrilación auricular
- FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- GRD: Grupo Relacionado con el diagnóstico
- HR: Hazard Ratio

IAM: Infarto agudo de miocardio
IC: Insuficiencia cardíaca
IC: Intervalo de confianza
iECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IM: Insuficiencia mitral
IMD: Insuficiencia mitral degenerativa
IMF: Insuficiencia mitral funcional
IMM: insuficiencia mitral mixta
MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores
MSCBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
NYHA: New York Heart Association
OR: Odds ratio
ORE: Orificio regurgitante efectivo
OSTEBA: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. País Vasco
PSAp: Presión sistólica de la arteria pulmonar
SNS: Sistema Nacional de Salud
STS PROM: Predicted Risk of Mortality
STS: Society of thoracic surgeons
TAVI: Transcatheter aortic valve replacement
TMO: Tratamiento médico óptimo
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VI: Ventrículo izquierdo
VTDVI: Volumen telediástolico de ventrículo izquierdo

Resumen Estructurado

Título: Sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante clip. Estudio de Monitorización.

Autoras: Moreno Rodriguez A, Reviriego Rodrigo E, Pérez Fernández S, Gutiérrez Iglesias A, Galnares-Cordero L, Gutiérrez Ibarluzea I

Palabras clave: reparación mitral, reparación mitral percutánea, clip mitral, insuficiencia mitral, monitorización.

Fecha: marzo 2022

Páginas: 82

Referencias: 26

Introducción

Desde la obtención del certificado de Conformidad Europea en marzo de 2008, el número de implantes de dispositivos de reparación percutánea de insuficiencia mitral mediante clip ha crecido de modo exponencial en España. Desde entonces se han publicado varios informes sobre la seguridad, eficacia y coste-efectividad del dispositivo por diferentes organismos independientes, en su mayoría de ámbito internacional. Sin embargo, aún no se ha realizado ningún estudio que describa la situación en la que se encuentra el implante de dicho dispositivo en el estado español, así como una adecuada valoración de su perfil de seguridad y coste-efectividad a medio y largo plazo.

Objetivos

1. Describir el perfil de paciente al que se le implanta un dispositivo de reparación percutáneo de cierre mitral mediante clip en el marco de la cartera común de servicios del SNS.
2. Valorar la seguridad de dicho dispositivo una vez ha sido superada la curva de aprendizaje en los centros implantadores en el marco del Sistema Nacional de Salud.
3. Valorar la efectividad a medio y largo plazo del dispositivo en términos de supervivencia y calidad de vida en el marco del Sistema Nacional de Salud.
4. Valorar los costes del implante del dispositivo en base a los resultados obtenidos en el marco de la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud.

Metodología

Se ha diseñado un estudio observacional prospectivo sin grupo control, multicéntrico a nivel nacional, bajo un protocolo en el que se describen los criterios de inclusión en el estudio de monitorización tanto de los centros como de los pacientes

Se ha diseñado asimismo un formulario que recoge las principales variables clínicas que permitirán valorar de forma adecuada la seguridad y el coste-eficacia a medio y largo plazo de la implantación de un dispositivo de cierre percutáneo mitral mediante clip, en base a la evidencia científica. Dichas variables han sido analizadas emitiendo el presente informe técnico final sobre seguridad y eficacia de esta técnica, realizándose análisis por subgrupos en función del tipo de insuficiencia mitral (primaria/degenerativa frente a secundaria/funcional).

En relación a los costes, se realizó el cálculo del coste del procedimiento por paciente en la implantación del Mitraclip, se cuantificó económicamente las complicaciones derivadas del implante antes del alta hospitalaria, se valoró las complicaciones más frecuentes en las etapas de seguimiento a 12 y 24 meses, se analizaron los costes de los ingresos por Insuficiencia cardiaca pre y post de la implantación del Mitraclip y finalmente se realizó un análisis de sensibilidad de las variables del procedimiento que presentaron incertidumbre.

En base a la información obtenida, se elabora un informe que permita la toma de decisiones en el Sistema Nacional de Salud.

Análisis económico: SÍ NO **Opinión de Expertos:** SÍ NO

Resultados

Se monitorizan 467 pacientes a los que se les implantó un dispositivo de reparación percutánea de insuficiencia mitral mediante clip tipo MitraClip® desde el 5 de abril de 2017 al 31 de agosto de 2019, en 21 centros hospitalarios de 10 Comunidades Autónomas. El 66,4 % (310) de los pacientes tiene IM funcional y el 33,6 % (157) IM degenerativa. Los pacientes con IM degenerativa son más añosos. Los pacientes con IM funcional tienen mayor prevalencia de comorbilidades, peor perfil ecocardiográfico y anatomía menos favorable para la reparación mitral. Las características basales de la muestra se asemejan a los principales registros en vida real publicados hasta la fecha.

El éxito del implante es el 96,8 %, siendo la anatomía desfavorable de la válvula el único factor pronóstico de fracaso del mismo.

Se describe una prevalencia de complicaciones mayores a 30 días (mortalidad, IAM, ACV, cirugía cardiovascular no programada, fibrilación auricular de nueva aparición, fracaso renal agudo, sangrado que requiere transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes, infección relacionada con el ingreso hospitalario y ventilación mecánica ≥ 48 horas) del 22,4 %, significativamente mayor en el grupo de IM funcional (27,7 % frente a 12,1 %, $p < 0,001$). Se relaciona con mayor riesgo de complicaciones a 30 días la insuficiencia renal (OR 1,6; IC 95 %: 1,1;2,4).

La mortalidad intrahospitalaria es del 1,5%. La mortalidad a 30 días es del 3,3% (2,5 % IM funcional vs. 4,8 % IM primaria; $p=0,353$)

La mortalidad a 12 meses para el conjunto de la muestra es del 13,5 %, sin que existan diferencias entre los dos tipos de IM. La mortalidad de causa cardiovascular es mayor en el grupo de IM funcional y la no cardiovascular en el grupo de IM primaria, sin que se observen tampoco diferencias significativas entre ambos grupos.

El éxito en el implante es el único factor pronóstico de mortalidad a 24 meses mediante análisis multivariado (HR 0,27; IC 95 %: 0,09;0,89). La tasa de pérdidas en esta fase limita la interpretación de estos resultados.

Se produce una reducción significativa del número de pacientes que ingresa por IC los 12 meses post implante en comparación a los 12 meses previos al mismo (63,2 % vs. 15,6 %, $p < 0,001$). Son factores de riesgo de ingreso por IC a los 12 meses en el análisis multivariado la presencia de fibrilación auricular (OR 2,8; IC 95%:1,4- 7,2) y la IM residual de severidad mayor o igual a 2 (OR 1,8; IC 95%: 1-3).

El 77,5 % de los pacientes se encuentran en una clase funcional ≤ 2 según la escala NYHA (23,7 % en clase I, 53,8 % en clase II, 20,1 % en clase III y 2,41 % en clase IV) a los 12 meses, lo que supone una mejoría significativa frente a la situación basal previa ($p < 0,001$ mediante la prueba de McNemar). Son factores pronósticos de clase funcional ≤ 2 a 12 meses en el análisis multivariado el grado de IM post implante ≤ 2 (OR 2,04; IC 95 %: 1,37-3,1) y la ausencia de complicaciones a 30 días (OR 2,09; IC 95 %: 1,42-3,08).

El 84,1 % de los pacientes presenta una severidad de IM ≤ 2 a 12 meses (83,9 % en el grupo de IM funcional y 84,4% en el grupo de IM primaria, sin diferencias significativas entre ambos grupos). No se observan diferencias significativas en ninguna de las demás variables ecocardiográficas. Ninguna de las variables analizadas, incluyendo el éxito en el implante, ha demostrado ser un factor pronóstico sobre la severidad de la IM en el seguimiento a 12 meses.

En cuanto al análisis de costes, el procedimiento de implantación del Mitraclip presentó un coste total por paciente de 29.967,14 euros, siendo el coste de la fase de intervención de 23.985,64 euros. El coste total correspondiente a las complicaciones del implante hasta el alta hospitalaria que se produjeron en la muestra recogida del EM fue de 415.059 euros, y en el seguimiento a 12 y 24 meses de la muestra derivado de la IC el coste total fue de 451.812 euros.

Conclusiones

- La reparación percutánea de la insuficiencia mitral severa mediante clip es una técnica que puede considerarse segura y eficaz tras el análisis de los resultados descritos, que son concordantes con los publicados en registros internacionales previos.
- En términos económicos, la reparación percutánea de la insuficiencia mitral severa mediante clip supone una reducción de los costes por ingresos por IC a 12 meses de 4.125 € por paciente, teniendo en cuenta que la implantación del Mitraclip tiene un coste por paciente de 30.000 €. No es posible realizar un análisis de coste - efectividad con los datos de los que se dispone.

I.INTRODUCCIÓN

I.1. Definición y epidemiología de la insuficiencia mitral.

La insuficiencia mitral (IM) es la valvulopatía moderada o severa más frecuente en Europa, y la segunda en requerir cirugía¹. La prevalencia de la IM aumenta con la edad: se estima que la IM significativa (moderada o severa) es < 1 % en la población ≤ 54 años y del 9.3 % en la población ≥ 75 años².

Sin tratamiento intervencionista, la mortalidad a 12 meses de la IM severa oscila entre el 23 y el 45 % según los estudios^{3,4,5} y el porcentaje de ingresos hospitalarios por IC a 12 meses entre el 33 y el 60 %^{6,7}. Esto supone una mortalidad 5 veces mayor que la de aquellos pacientes sin IM⁷.

La IM puede ser degenerativa (IMD), también llamada primaria, o IM funcional (IMF), también llamada secundaria. Hoy en día la IMD e IMF son consideradas dos patologías distintas; con distinto pronóstico y tratamiento. Si bien no existen diferencias en la mortalidad a 12 meses según el tipo de IM (24 % de los casos con IMD severa con tratamiento médico óptimo (TMO)^{8,9} frente a 23 – 31 % para la IMF severa^{10,11}), el porcentaje de ingresos por IC a 12 meses en la IMD severa es del 21 % frente al 32-47 % de la IMF severa^{9,11}.

I.2. Evidencia actual sobre el tratamiento de la insuficiencia mitral.

Insuficiencia mitral primaria.

La principal modalidad terapéutica de la IMD es la cirugía, que ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes frente al TMO cuando estos presentan síntomas, la FEVI es menor de 60 %, existe dilatación ventricular con un diámetro telesistólico del VI (DTSVI) mayor de 40 mm¹², hay evidencia de progresión en la dilatación ventricular o caída en la FEVI en las pruebas de imagen seriadas, si se desarrolla fibrilación auricular (FA) en

los 3 meses previos o si existe una presión de la arteria pulmonar elevada en reposo (mayor de 50 mmHg)¹³.

Insuficiencia mitral secundaria.

A diferencia de la IMD, la cirugía de la IMF puede mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes, pero no ha demostrado mejoría de su pronóstico^{13,14,15}. El abordaje quirúrgico es además complejo y con tasas de éxito menores que en la cirugía de la IMD.

En consecuencia, las indicaciones quirúrgicas en este escenario son más conservadoras y se limitan a aquellos pacientes con IMF severa que van a someterse a una cirugía de revascularización coronaria. También puede considerarse la cirugía mitral aislada en pacientes seleccionados con IMF severa o moderada-severa en clase funcional avanzada pese a TMO, incluyendo la terapia de resincronización cardiaca (TRC) cuando está indicada, siempre tras el debate del caso por un equipo multidisciplinar que deberá incluir al menos un cardiólogo clínico, un especialista en IC, un especialista en imagen cardiovascular multimodal, un cirujano cardiaco y un cardiólogo intervencionista^{13,16}.

I.3. Descripción de la técnica, tecnología o procedimiento.

La reparación percutánea de la válvula mitral mediante clip se basa en la técnica quirúrgica descrita por *Alferi et al*¹⁷, en la cual se suturan ambos velos mitrales en la zona central de coaptación para convertir un orificio único en un orificio doble, reduciendo o eliminando así el grado de IM. El sistema MitraClip® se trata de un dispositivo de implantación percutánea de cromo cobalto, compuesto por dos pinzas que aproximan los dos bordes opuestos de los velos anterior y posterior mitrales para así mejorar la coaptación y crear un orificio doble. El dispositivo se implanta mediante punción transeptal a través de un catéter orientable de 24 Fr. (22 Fr. en la zona del septo interauricular), a través del cual se va a avanzar el sistema de liberación.

El procedimiento se lleva a cabo en un laboratorio de hemodinámica bajo anestesia general o una sedación consciente que asegure el confort del paciente y permita la correcta realización de la ecocardiografía transesofágica, la limitación de los movimientos y el control de la apnea en el momento del implante

El procedimiento, con una duración media entre 2 y 4 horas, requiere de uno o dos cardiólogos intervencionistas, un ecocardiografista y un anestesista, así como del equipo habitual de enfermería de cardiología intervencionista (3-4 personas). Se recomienda una vigilancia post implante en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) de al menos 24h y se estima una duración media de 3 días de ingreso hospitalario.

I.4. Insuficiencia mitral degenerativa o primaria

El único ensayo clínico aleatorizado (ECA) que ha estudiado el perfil de eficacia y seguridad del MitraClip® fue el estudio EVEREST (*EndoVascular Edge-to-Edge Repair Study*), que se llevó a cabo en 37 centros de Estados Unidos y Canadá entre 2005 y 2008. Se incluyeron 279 pacientes con IM severa (+3/+4) susceptible de reparación quirúrgica mitral, que fueron aleatorizados con una razón 2:1 a reparación percutánea (n=184) o reparación quirúrgica (n=95). El 73 % fueron IMD y el 27 % IMF. El objetivo primario de seguridad fueron los efectos adversos a 30 días y el objetivo primario de eficacia el combinado de mortalidad, necesidad de cirugía mitral e IM >+3 a 12 meses y 5 años. Se realizó análisis de no inferioridad y por intención de tratar. El porcentaje de eventos adversos a 30 días fue significativamente menor en el grupo de reparación percutánea (15 % vs. 48 %, $p < 0,001$), a expensas de una menor tasa de sangrado y necesidad de ventilación mecánica prolongada que en el grupo quirúrgico. No hubo diferencias en mortalidad ni en IM > 3+ entre ambos grupos. En los resultados a 5 años tampoco hubo diferencias en la mortalidad, pero el porcentaje de IM > 3+ fue significativamente mayor en el grupo de reparación percutánea (12 % vs. 2 %, $p = 0,02$). El porcentaje de pacientes con clase funcional avanzada (III o IV de la escala de la *New York Heart Association NYHA*) a 5 años fue comparable en ambos grupos^{12,18}.

En la tabla 1 se muestran los resultados de los principales registros internacionales de reparación percutánea de IMD severa mediante clip

Tabla1. Resumen registros IMD severas con riesgo quirúrgico alto.

Variables	TVT	Everest II HR - Realism	Euro - Sentinel8	ACCES -EU6
Pacientes	2.952	127	143	117
Edad media	82	82,4	74,2	75,6
Riesgo quirurgico	Alto STS Prom: 6,1	Alto STS Prom \geq 12	Alto EuroScore: 20,4	Alto EuroScore: 15,5
Mortalidad a 12 meses	24,7%	23%	16,2%	17,7%
Ingresos por IC a 12 meses	20,5%	** Reducción del 73 %	12%	-

I.5. Insuficiencia mitral funcional o secundaria.

Se han identificado dos ECAs que estudian la eficacia y seguridad del MitraClip® (más TMO) en el tratamiento de la IMF severa frente a TMO únicamente, con resultados dispares en algunas variables, los cuales se exponen a continuación.

Mitra-FR (2018): ensayo multicéntrico realizado en 37 centros franceses, en el que se incluyeron 304 pacientes con IMF severa en clase funcional avanzada y con al menos un ingreso por IC en los 12 meses previos entre 2013 y 2017. Los pacientes debían ser valorados por un equipo multidisciplinar que los consideraba no aptos para cirugía mitral. Se realizó una aleatorización 1:1 a implante de MitraClip® más TMO frente a TMO únicamente. La edad media fue de $70,1 \pm 10,1$ años en el brazo intervencionista y $70,6 \pm 9,9$ años en el brazo control. El riesgo quirúrgico según la escala *EuroScore II* fue de 6,6 (3,5;11,9) en el brazo intervencionista y 5,9 (3,4;10,4) en el brazo control. Los pacientes del brazo intervencionista presentaron una tasa significativamente mayor de infarto agudo de miocardio previo, sin encontrarse otras diferencias en las características basales de ambos grupos. Se consiguió un implante exitoso en el 90,7 % de los casos. No se encontraron diferencias significativas en el objetivo primario combinado de muerte e ingreso hospitalario por IC a 12 meses: 54,6 % en el grupo de intervención frente a 51,3 % en el grupo control (Hazard Ratio (HR) 1,16; IC 0,73 – 1,84). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos en los objetivos secundarios a 12 meses: mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, ingresos por IC, eventos cardiovasculares mayores ¹².

COAPT (2018): ensayo multicéntrico realizado en 78 centros de Estados Unidos y Canadá, en el que se incluyeron 614 pacientes con IMF moderada o severa en clase funcional avanzada pese a TMO que no eran considerados candidatos a cirugía mitral. Se realizó una aleatorización 1:1 a implante de MitraClip® más TMO frente a TMO únicamente. La edad media fue de $70,7 \pm 11,8$ años en el brazo intervencionista y $72,8 \pm 10,5$ años en el brazo control. El riesgo quirúrgico según la escala STS fue $7,8 \pm 5,5$ en el brazo intervencionista y $8,5 \pm 6,2$ en el grupo control. No se observaron diferencias significativas en las características basales de ambos grupos. Se observó una diferencia significativa en el objetivo primario de eficacia con una menor tasa de ingresos por IC a 24 meses en el brazo

intervencionista: 35,8% frente a 67,9% del brazo control (HR 0,53; IC 0,4 - 0,7). También se observaron diferencias significativas en los objetivos clínicos secundarios, a favor siempre del brazo intervencionista: mortalidad global a 24 meses (29,1 % vs. 46,1 %: HR 0,81; 0,46-0,82) y hospitalización por IC a 24 meses (106,2 % vs. 146,4 %; HR 0,76; 0,6-0,96)¹³.

Se han descrito como posibles causas para esta disparidad de resultados: diferencias en las características basales (mayor severidad de la IM con menor dilatación ventricular en COAPT), en la experiencia de los operadores (mínimo 100 procedimientos en COAP y únicamente 5 en MitraFR) y en el tiempo de seguimiento de ambos estudios (24 meses en COAPT y 12 meses en MitraFR).

I.6. Indicaciones actuales de las Guías de Práctica Clínica.

Tabla 2. Indicaciones actuales de las GPCs

GPC	Recomendación	Nivel de Evidencia
<p><u>European Society of Cardiology.</u></p> <p><i>2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease</i>¹⁹</p>	<p>Puede considerarse el procedimiento percutáneo de «borde con borde» para pacientes con insuficiencia mitral primaria grave sintomática que cumplan los criterios ecocardiográficos de elegibilidad y el equipo cardiológico considere inoperables o con alto riesgo quirúrgico, evitando realizar procedimientos inútiles.</p>	<p>Nivel de evidencia: IIb. Grado de recomendación: B.</p>
	<p>La reparación transcatóter de la válvula mitral debe ser considerada en aquellos pacientes con IM funcional severa que permanecen sintomáticos pese a tratamiento médico óptimo, los cuales, tras valoración por un equipo multidisciplinar, no se consideran candidatos a cirugía y cumplen criterios de buena respuesta al implante del dispositivo.</p>	<p>Nivel de evidencia: IIa. Grado de recomendación: B.</p>

<p><u>American College of Cardiology / American Heart Association.</u></p>	<p>La reparación transcatóter de la válvula mitral [MitraClip®] puede ser considerada en pacientes con insuficiencia mitral degenerativa severa con sintomatología avanzada (clase funcional III o IV de la NYHA) pese a tratamiento médico óptimo (estadio D) que tengan una morfología valvular adecuada y una esperanza de vida razonable, pero cuyo riesgo quirúrgico se considera prohibitivo debido a comorbilidades severas.</p>	<p>Nivel de evidencia: IIb. Grado de recomendación: C.</p>
<p>2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease ²⁰</p>		

I.7. Normativa de aplicación del Clip Mitral en España

El RD 1030/2006 de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento actualizado recoge, dentro del punto 6 del anexo VI relativo a la cartera de servicios comunes de servicios de prestación ortoprotésica, el sistema de reparación percutáneo mediante clip, indicado «para pacientes con insuficiencia mitral sintomática severa ($\geq 3+$) refractaria a tratamiento médico óptimo, con una esperanza de vida de al menos un año, en los que un equipo multidisciplinar haya determinado un excesivo riesgo para ser intervenidos mediante cirugía abierta y una comorbilidad que no amenace el beneficio esperado por la reducción de la insuficiencia mitral, y cumplan criterios anatómicos apropiados».

Mediante Resolución de 3 de septiembre de 2015, de la entonces Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud 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, 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 recogía el sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante clip. La Orden establece que sólo se podrá realizar una técnica, tecnología o procedimiento, sometida a estudio de monitorización como parte de la cartera común de servicios, en los centros propuestos al efecto por las comunidades autónomas y que, cumpliendo los requisitos establecidos en el protocolo del EM, sean designados para participar en el EM.

A tal efecto, y coordinado por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco (OSTEBA) se establecieron los requisitos específicos para afrontar los siguientes objetivos: 1. Describir el perfil de paciente al que se le implanta un dispositivo de reparación percutáneo de cierre mitral mediante clip en el marco de la cartera común de servicios del SNS. 2. Valorar la seguridad de dicho dispositivo una vez ha sido superada la curva de aprendizaje en los centros implantadores en el marco del Sistema Nacional de Salud. 3. Valorar la efectividad a medio y largo plazo del dispositivo en términos de supervivencia y calidad de vida en el marco del Sistema Nacional de Salud. 4. Valorar los costes del implante del dispositivo en base a los resultados obtenidos en el marco de la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud.

Esta información se describe en el protocolo del Estudio de Monitorización²¹.

I.8. Seguridad y efectividad de la tecnología en España

La sección de Hemodinámica y Cardiología intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) lleva a cabo un estudio prospectivo y voluntario que incluye pacientes consecutivos a los que se les ha implantado un dispositivo MitraClip® desde el 1 de junio de 2012. Hasta el 1 de julio de 2018 se habían incluido 558 pacientes de 16 hospitales: 364 (65,2 %) IMF, 111 (19,9 %) IMD y 83 (14,9 %) IMM. La edad media era de $72,8 \pm 11,1$ años. El procedimiento se realizó con éxito en el 93,3 % de los casos. La mortalidad a 12 meses fue del 11,7 % para la IMD, 15,7 % para la IMF y 9,6 % en la IMM, sin diferencias significativas entre grupos. El porcentaje de reingresos a 12 meses fue significativamente mayor en el grupo de IMF (21,2 %) frente al 11,7 % de la IMD y el 13,3 % de la IMM ($p=0,047$). Se identificaron como factores predictores para el objetivo combinado de mortalidad e ingreso por IC a 12 meses los siguientes: la clase funcional previa ($p=0,029$), la revascularización quirúrgica previa ($p=0,031$), el riesgo quirúrgico evaluado mediante la escala EuroScore II ($p=0,03$), la diabetes mellitus ($p=0,037$) y la FEVI ($p=0,015$). Según las conclusiones de los autores, estos datos confirman la seguridad y eficacia de la reparación percutánea de la insuficiencia mitral en España²².

II. Objetivos y metodología

II.1. Objetivos

1. Describir el perfil de paciente al que se le implanta un dispositivo de reparación percutáneo de cierre mitral mediante clip en el marco de la cartera común de servicios del SNS.

2. Valorar la seguridad de dicho dispositivo una vez ha sido superada la curva de aprendizaje en los centros implantadores en el marco del Sistema Nacional de Salud.

3. Valorar la efectividad a medio y largo plazo del dispositivo en términos de supervivencia y calidad de vida en el marco del Sistema Nacional de Salud.

4. Valorar los costes del implante del dispositivo en base a los resultados obtenidos en el marco de la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud.

II.2. Diseño

El EM “Sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante clip”, es un estudio observacional prospectivo sin grupo control (registro), de base hospitalaria y multicéntrico a nivel estatal, que tiene como objetivo analizar la seguridad, eficacia y coste-eficacia de la reparación percutánea de la insuficiencia mitral severa en España. Dicho EM ha sido diseñado y dirigido por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco - OSTEBA a instancias de la Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Fondos de Compensación del Ministerio de Sanidad y fue puesto en marcha el 5 de abril de 2017.

El periodo de inclusión de pacientes abarca del 5 de abril de 2017 al 31 de agosto de 2019, y el de seguimiento finalizó el 19 de septiembre del 2020. Excepcionalmente este plazo se prolongó para dos centros hasta el 26 de octubre de 2020 para introducir los datos recogidos dentro del periodo de seguimiento en el sistema.

II.3. Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad de los pacientes y de los hospitales se describen en el protocolo del Estudio de Monitorización²².

Han participado en este EM 24 hospitales de 11 Comunidades Autónomas (CC.AA.) (tabla 3).

Tabla 3. Lista de centros participantes por CC.AA. y fechas de inclusión en el EM.

Centros	Comunidad Autónoma	Fecha de alta en el EM
COMPLEJO HOSPITALARIO DE ESPECIALIDADES VIRGEN DE LA VICTORIA	ANDALUCÍA	05/04/2017
HOSPITAL DE LEON (COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEON)	CASTILLA Y LEON	05/04/2017
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO	GALICIA	05/04/2017
COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL REINA SOFIA	ANDALUCÍA	05/04/2017
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN	MADRID	05/04/2017
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU	CATALUÑA	05/04/2017
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VALLADOLID	CASTILLA Y LEÓN	05/04/2017
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE VIGO	GALICIA	05/04/2017
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL	MADRID	03/05/2017
HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL DE BARCELONA	CATALUÑA	03/05/2017
HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS	MADRID	23/05/2017

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BASURTO Y HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES (Alianza)	PAIS VASCO	16/08/2017
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA (COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA)	CASTILLA Y LEÓN	16/08/2017
HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS	ASTURIAS	25/10/2017
CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA	COMUNIDAD VALENCIANA	04/12/2017
HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE y HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA	COMUNIDAD VALENCIANA	28/12/2017
HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE	CATALUÑA	08/02/2018
COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN MACARENA	ANDALUCÍA	08/02/2018
COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCIO	ANDALUCÍA	05/03/2018
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BADAJOZ	EXTREMADURA	20/06/2019
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET	ARAGÓN	12/07/2019
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN	CANARIAS	20/08/2019
COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA	GALICIA	27/09/2019
HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRÓN	CATALUÑA	23/12/2019

Se ha incluido en EM de modo consecutivo todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión en los centros participantes. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les ha realizado un procedimiento de reparación percutánea mediante clip.

Las empresas comercializadoras han proporcionado trimestralmente a la Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Fondos de Compensación el número de dispositivos.

Para este documento, únicamente se han valorado los resultados de los implantes realizados entre el 5 de abril de 2017 y el 31 de agosto de 2019. Los resultados de los dispositivos que se implantaron con fecha posterior al 31 de agosto de 2019 se recogen en el anexo, no siendo objeto de estudio de este documento, salvo aquellos que se consideren relevantes para el objetivo del EM.

II.4. Medidas de resultado y procedimiento

Se han revisado de modo retrospectivo la historia clínica de los 12 meses previos a la inclusión del paciente en el registro. Se ha recogido información en el momento del implante, al alta hospitalaria, a los 6 meses, a los 12 meses y posteriormente de forma anual hasta los 24 meses de seguimiento.

La información se ha registrado de modo anónimo en una plataforma específicamente destinada para tal fin (SIEM), impulsada y diseñada por la Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Fondos de Compensación del Ministerio de Sanidad.

Los datos de los pacientes fueron incluidos por parte de cada centro participante, sin que existiera un laboratorio que centralizara los datos de los mismos. No se ha realizado ningún proceso de auditoría, lo que incurre en un potencial sesgo de información difícil de neutralizar.

Una descripción detallada de las variables y demás información relativa al EM ha sido previamente publicada y puede consultarse en el “Protocolo del EM”²¹. Dicho protocolo fue diseñado y redactado por OSTEBA, en el que participaron expertos de los centros propuestos provisionalmente por las CC. AA, posteriormente fue consensuado con la Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Fondos de Compensación, la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular (SECCE).

II.5. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas de los pacientes, el porcentaje de éxito del implante, la mortalidad y tasa de complicaciones cardiovasculares mayores a 30 días y la duración media de la estancia hospitalaria.

Se comparó la clase funcional pre-implante y a 12 meses mediante análisis multivariable utilizando el modelo de regresión logística, incluyéndose en el modelo factores de mal pronóstico establecidos en estudios previos a fin de controlar la confusión. Se consideraron factores de confusión aquellos que alteren un 10% el valor del coeficiente del modelo de regresión.

Se compararon el número de ingresos por insuficiencia cardiaca los 12 meses previos y los 12 meses posteriores al implante mediante análisis multivariable utilizando el modelo de regresión logística, incluyéndose en el modelo factores de mal pronóstico establecidos en estudios previos a fin de controlar la confusión.

Las analistas de OSTEBA fueron las únicas autorizadas para el acceso a la totalidad de las variables recogidas en SIEM. Los datos recogidos fueron analizados de forma anual y los resultados provisionales redactados y remitidos periódicamente Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Fondos de Compensación del Ministerio de Sanidad para su conocimiento.

Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se presentaron con media (desviación estándar) si cumplían criterios de normalidad y con mediana [rango intercuartílico] si no lo cumplen. La hipótesis de normalidad se analizó utilizando la prueba de *Kolmogorov – Smirnov* en aquellos casos en los que la muestra sea < 20 y el test de *Shapiro-Wilks* en caso contrario.

Cuando se analizaron las diferencias entre los datos del EM y los de otros registros publicados, se utilizó la prueba *T de student* para muestras independientes cuando se compararon medias y el test *U de Mann-Whitney* cuando se compararon medianas. Se utilizó la prueba de Ji-cuadrado o test exacto de Fisher cuando se trataba de variables categóricas.

Cuando se analizaron las diferencias antes-después en la muestra del EM se utilizó la prueba *T de student* para muestras apareadas cuando las variables fueron continuas y cumplían criterios de normalidad, y la prueba *U de Mann-Whitney* cuando no los cumplían. Para la comparación antes-después de variables categóricas se utilizó el test de *McNemar*.

El análisis de factores predictores se realizó mediante modelos de regresión logística. El análisis de la mortalidad se realizó mediante modelos de regresión de Cox y curvas de Kaplan-Meier detectando las diferencias con el test Log-Rank.

En todos los casos fue necesaria una $p < 0,05$ para considerar que las diferencias observadas son estadísticamente significativas.

El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando el programa R (versión 4.0.4): *A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.*

II.6. Análisis de costes

En el apartado III.8 se realizan una serie de cálculos para analizar los costes de la implantación del Mitraclip en el SNS describiendo su metodología y resultados.

II.7. Aspectos éticos

Siguiendo la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (BOE 4-VII-2007), se solicitó consentimiento informado a los pacientes o sus representantes legales para que autorizaran a que el material derivado de la labor asistencial fuera utilizado en este estudio. Dicho consentimiento informado (que se adjunta como anexo en el “Protocolo de diseño del estudio”)²¹, fue aprobado por el comité de ética de investigación de la Comunidad Autónoma Vasca el 20 de diciembre de 2019.

Siguiendo la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, BOE 2018; 294, 6 de diciembre: 119788-119857) se garantizó la confidencialidad de los pacientes, tanto en el almacenamiento de los datos como en la exposición de resultados. El acceso a la base de datos SIEM es personal e intransferible y se encuentra cifrado mediante firma electrónica. Los datos clínicos son anónimos. Los responsables de los centros únicamente pudieron acceder a la información relativa a sus pacientes, mientras que la información global de la muestra solamente fue accesible al equipo investigador.

III. RESULTADOS

III.1. Descripción de la muestra y análisis de pérdidas de seguimiento.

Desde el comienzo del EM el 5 de abril de 2017 y hasta el 31 de agosto de 2019, teniendo en cuenta la fecha de designación de cada centro y según datos proporcionados por las empresas comercializadoras al Ministerio de Sanidad, se suministran un total de 605 dispositivos clip mitral para el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral severa por parte de los centros participantes en el EM.

De esos 605 dispositivos se incluyen en la base de datos SIEM (entendiendo como tal los pacientes dados de alta que presentaron la fase previa y la fase de intervención completas) un total de 467 (77,2 %). Estos 467 casos constituyen la muestra a estudio del EM (en adelante “pacientes monitorizados”). De estos 467 pacientes monitorizados, en 364 (77,9%) se completan los datos al mes, en 335 (71,7%) los datos a los seis meses y 287 (61,5%) los datos de seguimiento al año. De los 287 casos que por la fecha de realización del implante podrían disponer de información del seguimiento a los 24 meses tan solo se registró el seguimiento a dos años de 173 de ellos (60,3%).

Se ofrece una información más detallada de las pérdidas en el seguimiento en la tabla 4 y en la figura 1.

Tabla 4. Desglose de implantes suministrados, casos monitorizados y seguimiento

Centro	Implantes suministrados	Casos monitorizados (% respecto a implantes suministrados)	Seguimiento al mes (% respecto a casos monitorizados)	Seguimiento a los 6 meses (% respecto a casos monitorizados)	Seguimiento al año (% respecto a casos monitorizados)	Seguimiento a los dos años (respecto a casos a dos años)
COMPLEJO HOSPITALARIO DE ESPECIALIDADES VIRGEN DE LA VICTORIA	65	53 (81,5%)	28 (52,8%)	39 (73,6%)	44 (83%)	38 (86,4%)
HOSPITAL DE LEON (COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEON)	49	48 (97,9%)	45 (91,8%)	44 (91,7%)	34 (70,1%)	21 (61,8%)
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO	31	30 (96,8%)	27 (90%)	23 (76,7%)	19 (63,3%)	11 (57,9%)
COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL REINA SOFIA	37	13 (35,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN	9	5 (55,6%)	4 (80%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (100%)
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU	59	41 (69,5%)	39 (95,1%)	38 (92,7%)	34 (82,9%)	26 (76,5%)
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VALLADOLID	32	32 (100%)	32 (100%)	31 (96,0%)	23 (71,9%)	11 (47,8%)

Centro	Implantes suministrados	Casos monitorizados (% respecto a implantes suministrados)	Seguimiento al mes (% respecto a casos monitorizados)	Seguimiento a los 6 meses (% respecto a casos monitorizados)	Seguimiento al año (% respecto a casos monitorizados)	Seguimiento a los dos años (respecto a casos a dos años)
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE VIGO	56	23 (41,1%)	14 (60,7%)	9 (39,1%)	10 (43,5%)	5 (50%)
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL	33	33 (100%)	22 (66,7%)	13 (39,4%)	11 (33,3%)	0 (0%)
HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL DE BARCELONA	54	20 (37%)	2 (10%)	3 (15%)	10 (50%)	14 (100%)
HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS	42	41 (97,6%)	37 (88%)	36 (87,8%)	35 (85,4%)	22 (62,9%)
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BASURTO Y HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES (Alianza)	30	29 (96,7%)	29 (100%)	28 (96,6%)	28 (96,6%)	18 (64,3%)
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA (COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA)	17	15 (88,02%)	13 (86,7%)	12 (80%)	7 (46,7%)	3 (42,9%)
HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS	52	51 (98,1%)	45 (88,2%)	35 (68,7%)	21 (41,2%)	1 (4,8%)
CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA	1	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Centro	Implantes suministrados	Casos monitorizados (% respecto a implantes suministrados)	Seguimiento al mes (% respecto a casos monitorizados)	Seguimiento a los 6 meses (% respecto a casos monitorizados)	Seguimiento al año (% respecto a casos monitorizados)	Seguimiento a los dos años (respecto a casos a dos años)
HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE y HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA	11	8 (72,7%)	4 (50%)	3 (37,5%)	2 (25%)	0 (0%)
HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE	15	12 (80%)	12 (100%)	12 (100%)	5 (41,7%)	0 (0%)
COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN MACARENA	5	5 (100%)	4 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCIO	5	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	3 (60%)	2 (66,6)
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BADAJOZ	1	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET	1	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
TOTALES	605	467 (77,2%)	364 (77,9%)	335 (71,7%)	287 (61,5%)	173 (60,3%)

** Los hospitales: HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN; COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA; y HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRÓN, incluidos en el EM, han introducido datos de implantes posteriores al 31 de agosto de 2019, que no se incluyen en este apartado. La información de estos centros se analiza de forma global en el Anexo de este documento.

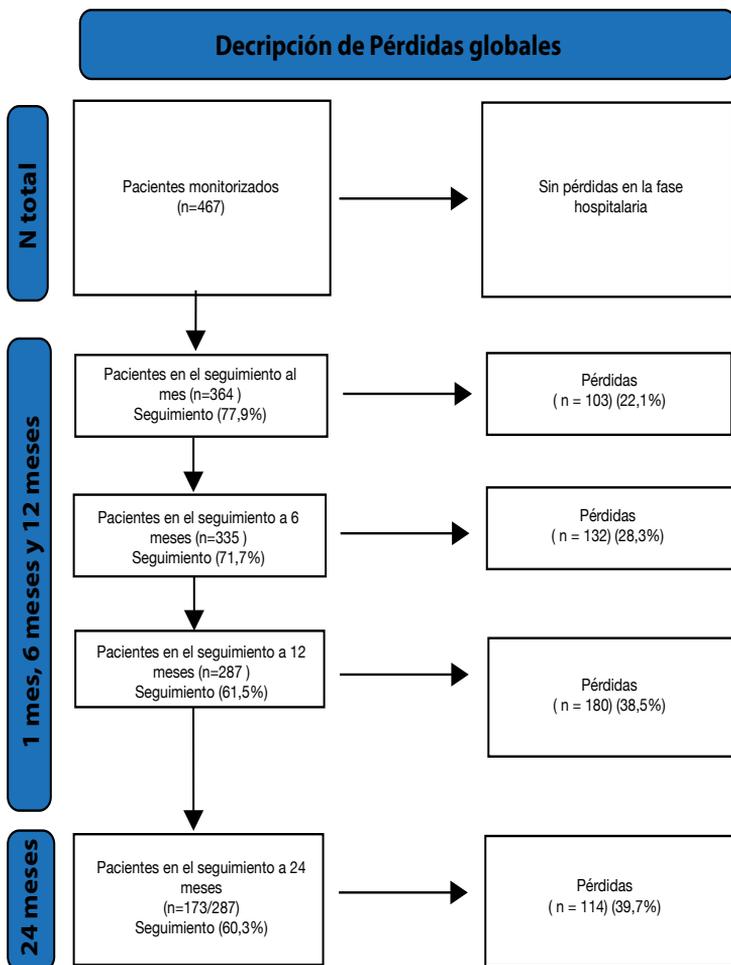


Figura 1. Análisis de pérdidas globales
 * Los éxitos no se consideran pérdidas de seguimiento.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en el perfil clínico entre los pacientes con y sin seguimiento a 12 meses: mayor fragilidad y mayor prevalencia de comorbilidades (insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) en el grupo de pacientes sin seguimiento, lo que supone un peor perfil clínico basal (tabla 5). No se observan diferencias en el resto de las características basales ni en la tasa de éxito en el implante entre ambos grupos. Las diferencias observadas pueden suponer un potencial sesgo de selección, difícilmente controlable en el análisis y que limita la inferencia de los resultados a la población.

Tabla 5. Diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes monitorizados con y sin seguimiento.

	Sin seguimiento completo (n=294)	Con seguimiento a dos años (n=173)	p
Fragilidad	16,7 %	20,6%	p < 0,001
Insuficiencia renal	40,6%	54,7%	0,004
Enfermedad cerebro vascular	4,1%	12,1 %	0,001
Arteriopatía periférica	9,44%	16,7%	0,04

III.2. CARACTERÍSTICAS BASALES

III.2.1. Características clínicas

La mediana de edad de los pacientes monitorizados es de 76.0 [69.0; 82.0]. El 69 % son varones. El 52,3 % tienen enfermedad coronaria previa, el 35,7% diabetes mellitus, y el 22,3 % enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El 49,2 % son pacientes con enfermedad renal crónica, que es severa (filtrado glomerular < 30 ml/min) en el 23,4 %. El 64 % presentan fibrilación auricular. La mediana del EuroScore logístico es de 13 [8;20], siendo mayor o igual a 20 en el 29,5 % de los casos. La mediana de STS es de 9 [5; 15,5].

El 99,1 % presentan una IM severa (20,3 % grado III y 78,8 % grado IV). El 86,8 % se encuentran en clase funcional ≥ 3 . En los 12 meses previos al implante se produjeron 667 ingresos por IC en 295 pacientes (63,1 %). El 76,4 % está en situación de estabilidad clínica en el momento del implante del dispositivo, el 21,2 % con necesidad de diurético endovenoso, el 0,7 % en edema agudo de pulmón con necesidad de ventilación invasiva y 1,7 % en shock cardiogénico.

El 90,8 % de los pacientes toma diuréticos, el 75,4 % betabloqueantes, el 68,7 % iECA / ARA II y el 46,9 % antagonistas de la aldosterona. En el momento del diseño del estudio el sacubitrilo/valsartán no estaba incluido como fármaco indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y por ello no se ha tenido en cuenta para el análisis de resultados.

Se valora la fragilidad en el 44,2 % de los pacientes; de ellos el 43,2 % (19,1 % del total) presentan criterios de fragilidad según las escalas habituales.

Estos datos pueden consultarse en la Tabla 6.

III.2.2. Características ecocardiográficas

La IM es primaria o degenerativa en el 33,6 % y funcional en el 66,4 % (35,5 % isquémica y 30,8 % no isquémica). La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mediana es de 40 [30;55], siendo menor del 30 % en el 21,2 % de los pacientes. La FEVI basal es significativamente menor en el grupo de IM funcional o secundaria que en el grupo de IM degenerativa o primaria (35% frente a 50%, $p < 0,001$). El diámetro telesistólico del VI, parámetro que las guías de práctica clínica actuales recogen como criterio para valorar la dilatación del VI y realizar la indicación quirúrgica, es del 51 [42,5;60] mm para las formas funcionales y 38 [32; 45] mm para las primarias o degenerativas. La PSAP mediana es de 50 [40; 60] mmHg. El 82 % de los pacientes incluidos en el EM cumplían los criterios anatómicos establecidos en el estudio EVEREST: la anatomía valvular se define como óptima en el 41,5 % de los pacientes, abordable en el 54,8 % y desfavorable en el 3,7 %.

Tabla 6 . Comparativa de las características basales de los pacientes incluidos en el EM y los principales registros multicéntricos publicados

Variables	Estudio de monitorización (n=467)	STS/ACC TSV (n=2,952) ¹¹	EVEREST HR REALISM (n=35) ¹	EURO-SENTINEL (n=628) ³	ACCESS-EU (n=567) ⁶	Registro español sección hemodinámica (n=558) ²²
Edad	76.0 [69.0; 82.0]	82 [74;86]	75,7 ± 10,5	74,2 ±9,7	73,7 ±9,6	72,8 ± 11
> 75 años	50,7%		58,1%		45,1%	70,3%
Varones	69%	55,8%	61%	63,1%	63,8	
Comorbilidades						
Enfermedad coronaria	52,3%	-	82,2%	30,9%	62,7%	54,3%
Fibrilación auricular	64%	63,7%	68,5%	31,7%	67,7%	57,8%
Enfermedad cerebrovascular	8,35%	10,5%	20,5%	14,4%	12,9%	8,4%
Hipertensión arterial	74,9%	83,6%	89,5%	75,9%	76,1%	71,4%
Diabetes mellitus	35,7%	18,1%	39,4%	27,9%	29,6%	34,7%
Arteriopatía periférica			19%	-	-	-
Enfermedad renal crónica	49,02	-	30,5% (moderada o severa)	-	41,6%	-
Filtrado < 30 ml/min	23,4%	4,1% (diálisis)	-	9,2% (diálisis)	-	5,2%
EPOC	22,3%	14,2%	28,9%	19,3%	19%	22,2%

Revascularización percutánea previa	27,5%	30,5%	59,8%	15,5%	38,2%	17,4%
Revascularización quirúrgica previa	10,7%	31,4%	49,9%	32,3%	28,9%	17,4%
Dispositivos de estimulación						
TRC	13,1%				10,7%	
DAI	10,7%	15,1%	30%		16,7%	
MCO	7,28%		20,3%		12,7%	
Riesgo quirúrgico						
EuroScore	13 [8;20]	-	-	20,4 ± 16,7	23,0 ± 18,3	-
EuroScore ≥ 20% %	38 (29,5%)	-	-		44,6%	-
STS	9 [5; 15,5]	6,1/9,2 [3,7;9,9]/[6;14] (reparación/recambio)	11,3 ± 7.7			4 (1,8;6,9)
STS ≥ 12%			57%			
FEVI	40 [30;55]	55 [40;60]	47,5 ± 14,2	42,6 ± 15,9	-	40 ± 14,9
10% - 20%	-	-			11%	
21% - 30%	-	-			23,3%	
31% - 40%	-	-			18,3%	
> 40%	-	-			47,3%	
DTS (mm)	47 [36,5;57,5]	36 [30;45]	44 ± 11		46 ± 15	

Severidad IM									
2+: moderada	0,64%	4,9%	-	0,7%	2,3%	0%			
3+: moderada – severa	20,3%	16,6%	-	13,2%	40,6%	23,3%			
4+: severa	78,8%	76,4%	-	86,1%	57,1%	76,7%			
Tipo de IM									
Primaria	33,6%	85,9%	29,9%	28,3%	22,9%	19,9%			
Funcional	66,4%	8,6%	70,1%	71,7%	77,1%	65,2			
Mixta		8,9%	-	-	-	14,9%			
NYHA									
I	0,64%	0%	2,6%	1,6%	1,3%	0%			
II	12,6%	11,9%	12,5%	12,9%	13,8%	11,5%			
III	69,2%	61,3%	61,5%	68,7%	70%	68,5%			
IV	17,6%	23,7%	23,4%	16,8%	14,9%	20,1%			
Ingreso por IC los 12 meses previos	2 [1;10]	-	0,79	-	-	-			

III.2.3. Características según el tipo de insuficiencia mitral

En la tabla 7 se expone la comparativa de las características basales de la muestra según el tipo de insuficiencia mitral

Tabla 7. Características basales según tipo de IM

Variables	IM funcional (n=310)	IM degenerativa (n=157)	p=valor
Edad	73 [67;79,8]	80 [73;84]	< 0,001
> 75 años	41,3%	69,4%	< 0,001
Varones	73,5%	59,9%	0,004
Comorbilidades			
Enfermedad coronaria	57,4%	41,9%	0,002
Fibrilación auricular	61,9%	68,2%	0,222
Hipertensión arterial	74,2%	76,5%	0,674
Diabetes mellitus	61,6%	69,4%	0,177
Arteopatía periférica	15,2%	11,5%	0,343
Enfermedad cerebrovascular	8,4%	8,3%	1

Enfermedad renal crónica	48,7%	50,3%	0,818
EPOC	19,4%	28%	0,044
Riesgo quirúrgico			
EuroScore	13,5 [8,75;21]	10 [7;18]	0,181
EuroScore \geq 20%	31,2%	24,2%	0,589
FEVI	35 [27;44,8]	56 [40;63]	< 0,001
DTS (mm)	51 [42,5;60]	38 [32;45]	< 0,001
Severidad IM			0,653
2+: moderada	0,65%	0,64%	
3+: moderada – severa	20,6%	19,7%	
4+: severa	78,8%	79%	
Anatomía de la válvula			< 0,001
Óptima	46,5%	31,8%	
Abordable	52,6%	59,2%	
Desfavorable	0,97%	8,92%	
NYHA			0,392
I	0,32%	1,27%	
II	12,3%	13,4	
II	68,4%	70,7%	

IV		19%	14,6%	
Situación clínica en el momento del implante				0,156
Estable		73,5%	82,2%	
Necesidad de diurético endovenoso		23,5%	16,6%	
Edema agudo de pulmón		0,65%	0,64%	
Shock cardiogénico		2,26%	0,64%	
Ingreso por IC los 12 meses previos		2 [1;3]	2 [1;2]	0,286

Tabla 8. Comparativa de las características basales de los pacientes monitorizados con IMF y los principales ensayos clínicos y registros con IMF.

Variables	Muestra monitorizada (n=152) ¹²	Mitra-FR (n=152) ¹²	COAPT (n=302) ¹³	Sentinel (n=452) ⁶	ACCES-EU (n=393) ⁵
Edad	73 [67;79,8]	70,1 ± 10,1	71,7 ± 11,8	72,8 ± 9,8	73,0 ± 8,9
> 75 años	41,3%	33,6%			40,7%
Varones	73,5%	78,9%	66,6%	67,7%	63,8%
Comorbilidades					

Enfermedad coronaria	57,4%				31,9%	68,2%
Fibrilación auricular	61,9%	34,5%		57,3%	27,2%	69,3%
Enfermedad cerebrovascular	8,39%				12,8%	13,8%
Hipertensión arterial	74,2%			80,5%	77,6%	76,2%
Diabetes mellitus	38,4%	32,9%		35,1%	33,1%	34,1%
Arteriopatía periférica	15,2%				-	
Enfermedad renal crónica	48,7%	14,5% (formas severas)			9,3 % (diálisis)	48,1%
EPOC	19,4%			23,5%	19,8%	20,3%
Revascularización coronaria	47,1%			43,0%	-	40,4%
FEVI	35 [27;44,8]	33,3±6,5		31,3±9,1	37,1±13,5	
NYHA						
I	0,32%			0,3%	1,1%	0,3%
II	12,3%	36,8%		42,7%	10,4%	12,4%
III	68,4%	53,9%		51,0%	70,3%	70%
IV	19%	9,2%		6,0%	18,2%	16,6%
PSAP	50 [40; 60]	109±16		62±0,7	44,2±13,2	
Diámetro telediastólicoVI (mm)	59 [53; 58]					
Diámetro telesistólico (mm)	47 [36,5; 57,5]			53±0,9		51 ± 14

III.3.RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN

Tal y como se recoge en el protocolo del EM, se recogió información de las variables durante el ingreso hospitalario, a los 30 días, 6 meses, 12 meses y 24 meses. En este informe no se exponen los resultados a 6 meses por considerarse resultados intermedios cuyo principal objetivo ha sido detectar posibles problemas de seguridad a medio plazo. Los resultados a 12 y 24 meses son los resultados generalmente descritos como resultados a largo plazo en los ECA y registros internacionales, y por lo tanto los que van a utilizarse al comparar nuestros resultados.

III.3.1. Efectividad

El éxito del implante es del 96,8 %. Se implanta un único clip en el 61,2 % de los casos, dos clips en el 32,1 %, tres en 5,1 % de los casos y es necesario el implante de 4 clips en el 0,4 %. El grado de severidad de la insuficiencia mitral post implante inmediato es de 1 en el 57,6 % y de 2 en el 36,4 %. El gradiente mediano post implante es de 3 mmHg [2; 4]. En el 12 % se registra un gradiente mitral post implante de ≥ 5 mmHg.

Las causas fracaso del implante se describen en la tabla 9.

En el análisis multivariado, la única variable que se relaciona con el fracaso en el implante es la anatomía desfavorable de la válvula mitral (OR 5,88; IC 95 % 1,5; 25).

Tabla 9. Causas de fracaso en el implante.

Causas de implante no exitoso (n=11)	
No reducción de la IM ≤ 2 pese a implante adecuado del/los clips	7 casos (1,5%)
Imposibilidad de implantar el clip	2 casos (0,43%)
Gradiente mitral elevado tras grasping, por lo que no se implanta el clip	2 casos (0,43%)

III.3.2. Seguridad

No se produce ningún fallecimiento durante el implante. La tasa de complicaciones durante el implante es del 7,5 %. Dos de las complicaciones (0,4 %) requieren cirugía de urgencia: una cirugía cardíaca por rotura de cuerdas tendinosas que condiciona IM masiva y shock cardiogénico y una reparación vascular de arteria femoral. El tiempo mediano de uso de la sala fue de 130 minutos [107; 180] con un tiempo mediano de uso de la escopia de 33 minutos [22 ;46]. No existen diferencias entre los grupos de IMD e IMF en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 10. Complicaciones durante la intervención.

Complicaciones	Casos (n=35)
Hematoma femoral	8 casos (1,7 %)
Desprendimiento del clip	8 casos (1,7 %)
Pseudoaneurisma femoral	6 casos (1,3 %)
Taponamiento cardíaco	3 casos (0,6 %)
Derrame pericárdico sin taponamiento	3 casos (0,6 %)
Fístula arteriovenosa	2 casos (0,4 %)
Otras complicaciones	5 casos (1,1 %)

* Perforación arteria femoral que requiere cirugía (1), comunicación interauricular con shunt derecha izquierda significativo (1), rotura de cuerdas tendinosas (1), desgarro del velo anterior mitral (1), embolia aérea (1).

III.4. RESULTADOS AL ALTA HOSPITALARIA

III.4.1. Efectividad

El tiempo mediano de ingreso hospitalario es de 3 días [2;6], con un tiempo mediano de ingreso en la unidad de cuidados intensivos de 1 día [1;1]. En el momento del alta, el 86,7 % de los pacientes se encuentran en clase funcional menor o igual a 2, y el 91 % presentan una IM menor o igual a 2 (50,1 % grado I y 40,9 % grado II). No existen diferencias en ninguno de los parámetros descritos entre IM primaria e IM funcional.

III.4.2. Seguridad

Se registra la muerte de 7 pacientes durante el ingreso (1,5 %), todas pertenecientes al grupo de IM funcional: shock cardiogénico (1), insuficiencia cardiaca congestiva (1), postoperatorio de sustitución valvular mitral (1), fibrilación ventricular (1), muerte súbita (1), y fracaso multiorgánico secundario a sepsis de origen respiratorio (1) y neumonía bibasal (1).

Se registran 118 complicaciones desde el implante y hasta el alta (tabla 11), lo que supone una tasa de complicaciones intrahospitalarias acumulada del 25,3 %. Las más frecuentes son el sangrado que requiere transfusión de 2 o más concentrados de hematíes (22 casos, 4,7 %), el fracaso renal (18 casos, 3,9 %) y la infección que prolonga la estancia hospitalaria (13 casos, 2,8 %). Se registra un único ACV intrahospitalario (0,2 %). Se realizan 3 cirugías cardiovasculares en este periodo (0,64 %): 1 cirugía de reparación de pseudoaneurisma y 2 cirugías de sustitución valvular mitral (una por imposibilidad de conseguir una IM ≤ 2 y una por desprendimiento del clip a las 24h del implante). Todas las cirugías se realizan en el grupo de IM funcional.

Tabla 11. Complicaciones desde el implante y hasta el alta hospitalaria.

Complicaciones desde el implante y hasta el alta hospitalaria (N=118)**	
Sangrado que requiere transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes	22 casos (4,7 %)
Fracaso renal	18 casos (3,9 %)
Infección que prolonga la estancia hospitalaria	13 casos (2,8 %)
Hematoma femoral	8 casos (1,7 %)
Desprendimiento del clip	8 casos (1,7 %)
Ventilación mecánica > 48 horas	6 casos (1,3 %)
Insuficiencia cardiaca	6 casos (1,3 %)
Pseudoaneurisma femoral	6 casos (1,3 %)
Cirugía cardiovascular no programada	6 casos (1,3 %)
Fibrilación auricular de nueva aparición	6 casos (1,3 %)
Taponamiento cardiaco	6 casos (1,3 %)
Derrame pericárdico sin taponamiento	6 casos (1,3 %)

Fístula arteriovenosa	2 casos (0,4 %)
Otras complicaciones*	13 casos (2,8 %)

* ACV (1), comunicación interauricular con shunt derecha izquierda significativo (1), rotura de cuerdas tendinosas (1), desgarro del velo anterior mitral (1), embolia aérea (1), retención aguda de orina (1), síndrome confusional agudo (1), anemia sin evidencia de sangrado (1), artritis gotosa (1), hematoma traumático del músculo pectíneo (1), IAMSEST con necesidad de revascularización (1), íleo paralítico (1), neumotórax (1), PCR por hipoxemia post extubación (1).

** Se entiende como complicación en esta fase toda aquella que prolongue la duración de la hospitalización.

Tabla 12. Comparativa de los resultados del procedimiento e intrahospitalarios de la muestra con los registros de referencia que aportan dichos datos.

Variables	Muestra monitorizada (n=467)	EuroSentinel (n=628) ⁶	STS/ACC TSV (n=2.952) ¹¹
Mortalidad	1,15 %	2,9 %	2,7 %
Perforación cardiaca	1,2 %	1,1 %	1 %
Sangrado que requiere transfusión \geq 2 concentrados de hemáties	4,7 %	10,1 %	6,5 %
Cirugía cardiovascular no programada	1,3 %	0,7 %	0,7 %
ACV	0,2 %	0,2 %	0,4 %
Fibrilación auricular de nueva aparición	0,9 %	11,7 %	-
Embolización del clip	0 %	0,7 %	0,1 %
Desprendimiento del clip	1,7 %	-	0,1 %
Éxito del implante	96,8 %	95,4 %	91,8 %
Severidad IM post implante			
I	57,6 %	72,8 %	46,8 %
II	36,4 %	25,4 %	1,2 %
III	4,7 %	1,8 %	2,9 %

IV	1,3 %	-	4,1 %
Implante ≥ 2 clips	37,2 %	37,5 %	34,5 %
Duración del procedimiento (minutos)	130 [107; 180]	138,3 ± 67,9	-
Duración de la hospitalización (días)	3 [2;6]	5 [3;7]	2 [1-2]

III.5. RESULTADOS A 30 DÍAS

De los 467 pacientes monitorizados, se dispone del seguimiento a 30 días de 364 lo que supone una tasa de seguimiento del 77,9 %.

III.5.1. Efectividad

El 81,4 % de los pacientes se encuentran en una clase funcional ≤ 2 según la escala NYHA (23,2 % en clase I, 58,2 % en clase II, 17,2 % en clase III y 1,43 % en clase IV), sin que existan diferencias entre el grupo de IM funcional e IM primaria. Se registran 12 ingresos por IC a 30 días (6 pacientes del grupo de IM primaria y 6 del grupo de IM funcional, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos). Se registran 21 ingresos por causas distintas a IC (12 casos del grupo de IM funcional y 9 casos del grupo de IM primaria), 12 de los cuales están directa o potencialmente relacionados con el implante. Además, un paciente ingresa por taquicardia ventricular y a otro se le realiza un trasplante cardiaco.

Tabla 13. Diagnósticos de los ingresos por causas distintas a IC potencialmente relacionados con el implante.

Diagnósticos de los ingresos por causas distintas a IC potencialmente relacionadas con el implante	
Infecciones por gérmenes multiresistente	(2)
ACV/AIT	(4)

Fiebre sin foco	(1)
TEP	(1)
Anemia	(1)
Pseudoaneurisma Femoral	(1)
Hipotensión	(1)
Fibrilación auricular de nueva aparición	(1)

El 82 % de los pacientes presenta una severidad de IM ≤ 2 a 30 días (81,1 % en el grupo de IM funcional y 84,2 % en el grupo de IM primaria, $p=0,72$), lo que supone un 10 % de pacientes menos que al alta. El diámetro telesistólico del VI es de $44,3 \pm 15,3$ mm ($47,9 \pm 15,8$ para la IM funcional y $36,5 \pm 10,7$ para la IM primaria), lo que supone una reducción media de 2,7 mm (3,1 mm para la IM funcional y 1,5 mm para la IM primaria). La FEVI mediana es del 40 [30;55], sin que se observe mejoría respecto a los valores basales en ninguno de los grupos. La PSAP es de 45 [35;55] mmHg en ambos grupos, lo que supone una reducción de 5 mmHg.

III.5.2. Seguridad

Fallecen 12 pacientes desde el alta y antes del primer mes: 6 (2,5 %) pertenecen al grupo de IM primaria y los otros 6 (4,8 %) al grupo de IM funcional, lo que supone una mortalidad durante esta fase de seguimiento del 3,3 %. La mortalidad en el grupo de IM primaria a 30 días es mayor que la de IM funcional, sin que se alcance una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (2,5 % IM funcional vs. 4,8 % IM primaria; $p=0,353$).

Además de la mortalidad, se registran 88 eventos definidos como complicaciones mayores a 30 días (incluyendo los eventos intrahospitalarios), siendo los más frecuentes el fracaso renal (5,3 %), el sangrado que requiere transfusión (4,9 %) y la infección relacionada con el ingreso hospitalario (3,4 %). La prevalencia de complicaciones a 30 días es significativamente mayor en el grupo de IM funcional. No se realiza ninguna cirugía cardiovascular desde el alta en ninguno de los grupos.

En el análisis multivariado por regresión logística el único factor que se relaciona con mayor riesgo de complicaciones a 30 días es la insuficiencia renal (OR 1,63; IC 95 %: 1,12;2,40).

Tabla 14. Resultados de seguridad comparando IM Funcional e IM Primaria

Variables	Muestra monitorizada (n=364)	IM funcional (n=239)	IM primaria (n=125)	p
Mortalidad	3,3 % (12)	25 % (6)	48 % (6)	0,353
IAM	0,2 % (1)	0 % (0)	0,6 % (1)	-
ACV	1,1 % (5)	1 % (3)	1,3 % (2)	0,09
Cirugía cardiovascular no programada	1,3 % (6)	1,9 % (6)	0 % (0)	-
Fibrilación auricular de nueva aparición	1,3 % (6)	1,6 % (5)	0,6 % (1)	0,78
Fracaso renal	5,3 % (25)	4,9 % (23)	0,4 % (2)	0,005
Infección relacionada con el ingreso hospitalario	3,4 % (16)	4,2 % (13)	1,9 % (3)	0,2
Sangrado que requiere transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes	4,9 % (23)	6,1 % (19)	2,5 % (4)	0,09
Ventilación mecánica ≥ 48 horas	1,3 % (6)	1,9 % (6)	0 % (0)	-
Total de complicaciones mayores	22,4 % (105)	27,7 % (86)	12,1 % (19)	< 0,001

III.6. RESULTADOS A 12 MESES

De los 467 pacientes monitorizados, contamos con seguimiento a 12 meses de 287, lo que supone una tasa de seguimiento del 61,5 %

III.6.1. Efectividad

El 84,1 % de los pacientes presenta una severidad de IM ≤ 2 a 12 meses (84 % en el grupo de IM funcional y 84,4 % en el grupo de IM primaria, sin diferencias significativas entre ambos grupos). No se observan diferencias significativas en la dilatación ventricular, la FEVI o la PSAP en ninguno de los grupos con respecto a los valores basales. Ninguna de las variables analizadas, incluyendo el éxito en el implante, ha demostrado ser un factor pronóstico sobre la severidad de la IM en el seguimiento a 12 meses mediante regresión logística.

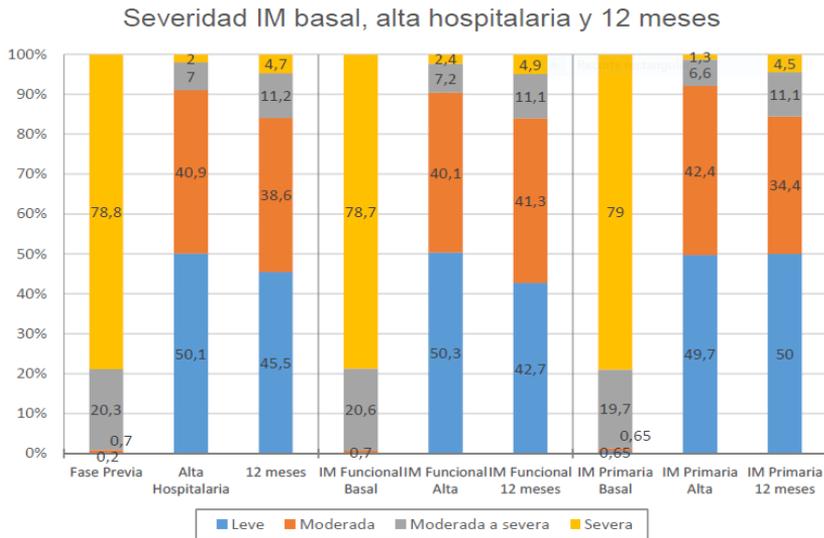


Figura 2. Severidad de la IM basal, al alta hospitalaria y a 12 meses

Tabla 15. Resultados a 12 meses

	Estudio de monitorización (n=467)	STS/ACC TSV (n=2.952) ¹¹	EVEREST HR REALISM (n=351) ⁴	EURO - SENTINEL (n=628) ⁶	ACCESS-EU (n=567) ⁵
Mortalidad	13,5 %	25,8 %	22,8 %	22,8 %	17 %
IM grado ≤ 2	84,1 %	85,8 %	83,6 %	58,6 %	78,9 %
Clase funcional ≤ 2	77,5 %	-	82,1 %	74,2 %	71,4 %

Ingreso por IC	15,6 %	20,3 %	19,8 %	22,8 %	-
----------------	--------	--------	--------	--------	---

El 77,5 % de los pacientes se encuentran en una clase funcional ≤ 2 según la escala NYHA (23,7 % en clase I, 53,8 % en clase II, 20,1 % en clase III y 2,41 % en clase IV), sin que existan diferencias entre el grupo de IM funcional e IM primaria. Se observó una mejoría estadísticamente significativa mediante el test de McNemar respecto a la situación basal ($p < 0,001$).

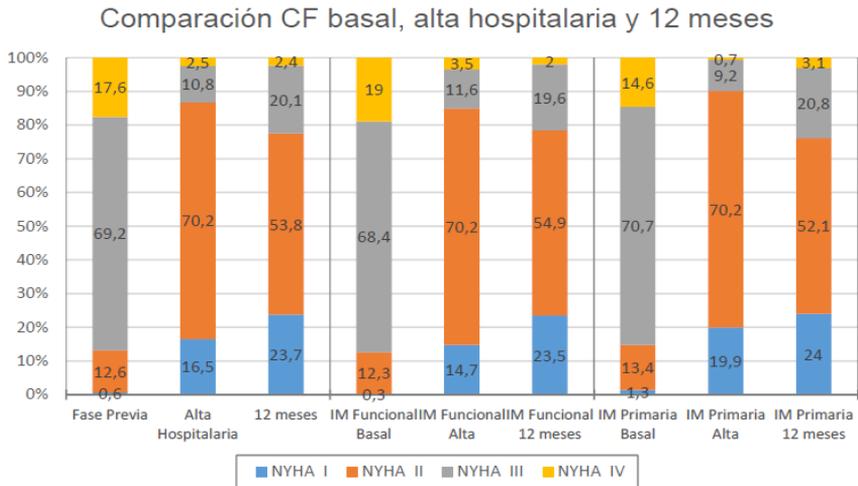


Figura 3. Clase funcional según la escala de la NYHA basal, al alta hospitalaria y a 12 meses

Son factores de riesgo de clase funcional ≤ 2 a 12 meses en el análisis multivariado el grado de IM post implante ≤ 2 (OR 2,04; IC 95 %: 1,37-3,1) y la ausencia de complicaciones a 30 días (OR 2,09; IC 95 %: 1,42-3,08).

III.6.2. Seguridad

La mortalidad acumulada a 12 meses (incluyendo todas las fases previas) es del 13,5% (63 pacientes): 21 pacientes pertenecen al grupo de IM primaria y 42 al grupo de IM funcional, sin que existan diferencias entre los dos tipos de IM: 13,5 % IM funcional vs 13,4 % IM primaria; $p=1$.

Son factores de riesgo de mortalidad a 12 meses el riesgo quirúrgico según la escala Euroscore logístico (HR 1,05; IC 95 %: 1,002;1,089) y la presencia

de complicaciones a 30 días (HR 1,81; IC 95 %: 1,08; 3,06). La insuficiencia renal se relacionó con la mortalidad cardiovascular a 12 meses (HR 4,1; IC 95 %: 1,79 - 9,40).

Se registran 73 ingresos por IC desde el mes del implante y hasta los 12 meses posteriores, lo que supone una incidencia acumulada (incluyendo todas las fases previas) del 15,6 %: 45 son del grupo de IM funcional y 28 del grupo de IM primaria (14,5 % vs. 17,8 %, $p=0,28$). Se produce una reducción significativa del número de pacientes que ingresa por IC los 12 meses post implante en comparación a los 12 meses previos al mismo (63,2 % vs. 15,6 %, $p < 0,001$). Son factores de riesgo de ingreso por IC a los 12 meses en el análisis multivariado la presencia de fibrilación auricular (OR 2,8; IC 95%:1,4-7,2) y la IM residual de severidad mayor o igual a 2 (OR 1,8; IC 95%: 1-3).

Se registran 105 ingresos por causas distintas IC en los 12 meses post implante: 70 son del grupo de IM funcional y 35 del grupo de IM primaria (22,6 % vs. 22,3 %, $p=1$). El único factor predictor de ingreso por causa diferente a la IC a 12 meses fue la presencia de arteriopatía periférica (OR 2; IC 95 %: 1,1-3,5).

III.7. RESULTADOS A 24 MESES

III.7.1. Efectividad

De los 467 pacientes monitorizados, teniendo en cuenta la fecha en la que se realizó el implante, 287 casos deberían tener seguimiento a 24 meses. De ellos, contamos con dicha información en 173, lo que supone una tasa de seguimiento del 60,3 %. En esta fase se analiza únicamente la mortalidad, la severidad y la clase funcional.

El 79,5 % de los pacientes presenta una severidad de IM ≤ 2 a 24 meses (78% en el grupo de IM funcional y 81,3 % en el grupo de IM primaria, sin diferencias significativas entre ambos grupos). Ninguna de las variables analizadas, incluyendo el éxito en el implante, ha demostrado ser un factor pronóstico sobre la severidad de la IM en el seguimiento a 24 meses mediante regresión logística.

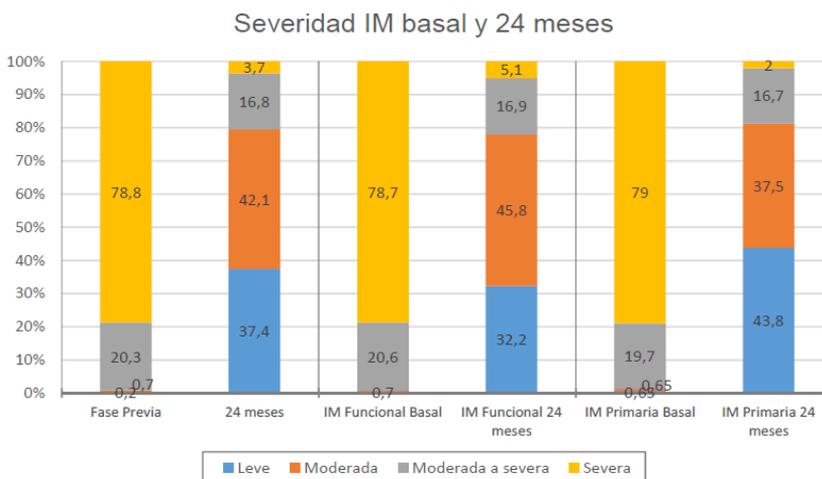


Figura 4. Severidad de la IM basal, y a 24 meses

El 77 % de los pacientes se encuentran en una clase funcional ≤ 2 según la escala NYHA (18,5 % en clase I, 58,5 % en clase II, 20 % en clase III y 3 % en clase IV), sin que existan diferencias entre el grupo de IM funcional e IM primaria. Se mantiene la mejoría estadísticamente significativa mediante el test de McNemar respecto a la situación basal ($p < 0,001$).

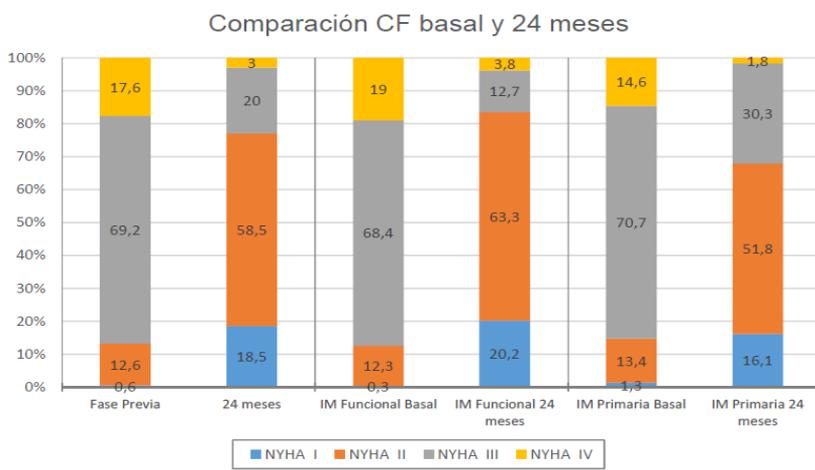


Figura 5. Clase funcional según la escala de la NYHA basal, y a 24 meses

III.7.2. Seguridad

Fallecen 84 pacientes de esta muestra a 24 meses de los cuales 30 pertenecen al grupo de IM primaria y 54 al grupo de IM funcional. 45 pacientes fallecen de muerte cardiovascular y 39 por otras causas.

La tasa de pérdidas en esta fase limita la interpretación de estos resultados.

El éxito en el implante es el único factor pronóstico de mortalidad a 24 meses mediante análisis multivariado (HR 0,27; IC 95 %: 0,09;0,89). La situación clínica en el momento del implante y las complicaciones a 30 días también se relacionan con la mortalidad a 24 horas en el análisis bivariado, relación que no se mantiene al ajustar por potenciales factores de confusión.

La insuficiencia renal (HR 4,15; IC 95 %: 1,44;11,93) es el único factor predictor de mortalidad cardiovascular a 24 meses en el análisis multivariado. La situación clínica en el momento del implante, el éxito en el implante y la FEVI también se relacionan con la mortalidad a 24 meses en el análisis univariado, relación que no se mantiene al ajustar por potenciales factores de confusión.

III.8. EVALUACIÓN ECONÓMICA: ANÁLISIS DE COSTES DE LA IMPLANTACIÓN DE MITRACLIP©

III.8.1. Introducción

El Estudio de Monitorización (EM) “Sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante el clip” se puso en marcha el 5 de abril de 2017. Al objeto de analizar los costes que ha supuesto al Sistema Nacional de Salud (SNS) la implantación del Mitraclip, se recogió la información desde el 5 de abril del 2017 al 31 de agosto de 2019. En dicho periodo se implantaron el Mitraclip a 467 pacientes en 21 centros Hospitalarios participantes en este EM de la red asistencial estatal.

III.8.2. Metodología

Se realizó una serie de cálculos para analizar los costes de la implantación del dispositivo en el SNS.:

III.8.2.1. El cálculo del coste del procedimiento por paciente en la implantación del Mitraclip.

III.8.2.2. Cuantificar económicamente las complicaciones derivadas del implante antes del alta hospitalaria.

III.8.2.3. Valoración económica de las complicaciones más frecuentes en las etapas de seguimiento a 12 y 24 meses.

III.8.2.4. Análisis de los costes de los ingresos por Insuficiencia cardiaca (IC) pre y post de la implantación del Mitraclip.

III.8.2.5. Análisis de sensibilidad de las variables del procedimiento que presenten incertidumbre.

III.8.2.1. El cálculo del coste del procedimiento por paciente en la implantación del Mitraclip.

Se realizó un análisis de costes del procedimiento por paciente de la implantación del Mitraclip a lo largo del periodo estudiado. Dicho análisis se

realizó en base al proceso estándar que se siguió en dicha implantación, siendo este el siguiente

- **Fase previa de intervención:** el paciente ingresó el día previo a la intervención en una cama de hospitalización normal y se le hizo una analítica de sangre que consta de las siguientes determinaciones analíticas de laboratorio: bioquímica de sangre (glucosa, creatinina, urea, GPT, GOT, gammaGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, colesterol, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, proteínas totales) y hematología (hemograma y tiempo de protrombina).

- **Fase de intervención (sala de hemodinámica):** al día siguiente se le trasladó al paciente de la habitación a la sala de hemodinámica, en donde se le realizó un cateterismo cardiaco, un ecocardiograma transesofágico y el implante del Mitraclip por los especialistas de cardiología intervencionista (2), cardiología (1) y enfermería hospitalaria (3).

- **Fase hospitalización post-intervención:** una vez finalizó la intervención al/a la paciente se le pasó a una habitación de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en la cual pasado una mediana de 1 día de permanencia se le llevó a la planta de hospitalización donde permaneció una mediana de 3 días hasta el alta hospitalaria.

Durante el tiempo en el cual se encuentra el/la paciente ingresado/a en la UCI se le realizó dos analíticas de sangre, una radiología y un ecocardiograma transtorácico al día, y en planta una analítica de sangre al día.

La información de costes relacionada con la estancia hospitalaria en planta como en UCI, las pruebas de laboratorio, radiología, el ecocardiograma transesofágico se obtuvieron de las Tarifas para facturación de servicios sanitarios docentes de Osakidetza para el año 202023 y el coste de la prueba de cateterismo cardiaco de las Tarifas actualizadas de las tasas y precios públicos de la Comunidad Autónoma de Extremadura 202024.

El coste de la prueba ecocardiograma transtorácico fue obtenido de las Tarifas por los servicios prestados por el Servicio Navarro de Salud-Os-sunbidea año 201825, que se mantienen las mismas para el año 2020.

En el coste de las pruebas (cateterismo cardiaco y ecocardiograma transesofágico), están incluidos los gastos de mantenimiento y de amortización de los aparatos implicados en dichas pruebas, así como el coste proporcional del uso de la sala de hemodinámica en dicho procedimiento. Asimismo, en el coste de estas pruebas se incluye el coste del personal implicado en la realización de dichas pruebas (1 cardiólogo/a y 1 personal de enfermería hospitalario).

A efectos de no duplicar estos costes de personal se descontaron el coste de estos profesionales en la fase de intervención, siendo al final 2 especialistas en cardiología intervencionistas y 2 profesionales en enfermería hospitalaria.

El coste del dispositivo del Mitraclip fue proporcionado por la empresa proveedora del producto.

Los costes de personal fueron facilitados por la Subdirección de Recursos Humanos (RR.HH.) Nominas de Osakidetza, en base a las 1.592 horas laborales trabajadas durante el año 2020.

III.8.2.2. Cuantificar económicamente las complicaciones derivadas del implante antes del alta hospitalaria

Se analizaron las complicaciones -eventos adversos cardiovasculares mayores- (las más frecuentes) con su coste correspondiente que se producen durante el tiempo que el / la paciente se encuentra ingresado/a.

La conversión de los códigos de la CIE 10 (Clasificación Internacional de la Enfermedad) a GRD(Grupo Relacionado con el Diagnostico) de las complicaciones: IAM, ACV, Cirugía cardiovascular no programada, fracaso renal, Infección relacionada con el ingreso hospitalario y ventilación mecánica ≥ 48 horas y su coste se realizó mediante la aplicación EXPLO GRD (Cuadro de mandos de Osakidetza) y el coste de la trasfusión de hematíes en el sangrado se obtuvo de las Tarifas para facturación de servicios sanitarios docentes de Osakidetza para el año 2020²⁴.

III.8.2.3. Valoración económica de las complicaciones más frecuentes en las etapas de seguimiento a 12 y 24 meses.

Una vez se le ha dado al paciente el alta hospitalaria, se cuantificaron las complicaciones de IC que se produjeron a los 12 y a los 24 meses desde el inicio del estudio.

El coste unitario de IC se recogió del GRD 194, gravedad 2.

III.8.2.4. Análisis de los costes de los ingresos por Insuficiencia cardiaca (IC) pre y post de la implantación del Mitraclip.

Se valoraron los ingresos por IC (la causa más frecuente) habidos durante un año antes de la implantación del Mitraclip con los ingresos producidos al año de la implantación del Mitraclip para ver en cuanto se reducen los ingresos y su posible ahorro económico.

El coste unitario de las complicaciones de IC se extrajo de las Tarifas para facturación de servicios sanitarios docentes de Osakidetza para el año 202023.

La perspectiva del análisis fue desde el punto de vista del financiador (SNS), de ahí que se hayan considerado únicamente los costes directos sanitarios asociados a la implantación del Mitraclip. Todos los costes directos sanitarios se calcularon en euros de 2020.

III.8.2.5. Análisis de sensibilidad de las variables del procedimiento que presenten incertidumbre.

Para comprobar la robustez y fiabilidad de los resultados obtenidos se realizó un análisis de sensibilidad univariante sobre las variables del coste del procedimiento por paciente.

Se modificó el valor de los parámetros obtenidos con mayor incertidumbre por separado para ver como influyeron en el cálculo del coste del procedimiento de la implantación del Mitraclip.

Se analizó la sensibilidad de los resultados a variaciones en: el coste del Mitraclip, el coste minuto del especialista en cardiología- intervencionista, y enfermería hospitalaria, el tiempo empleado por los especialistas en cardiología- intervencionista y enfermería hospitalaria en la realización de la implantación del Mitraclip, el coste de las pruebas de cateterismo cardiaco, ecocardiograma transesofágico y transtorácico, los días de estancia y coste de estancia tanto en la UCI como en planta hospitalaria.

El valor base de las variables anteriores se modificaron en: un $\pm 10\%$ el coste del Mitraclip $\pm 4\%$ en función de la variación sufrida del año 2019 al 2020 (coste minuto personal implicado), en base a los cuartiles (Q1-Q3) (tiempo minuto personal implicado), $\pm 10\%$ coste cateterismo cardiaco en base a otras CC.AA (Euskadi), $\pm 25\%$ coste ecocardiograma transesofágico y coste ecocardiograma transtorácico en función de los costes de las CC.AA de Navarra y Extremadura, un valor mínimo de 0 días y un valor

máximo del Q3 (días estancia en UCI), los cuartiles (Q1-Q3) en los días de estancia en planta, $\pm 40\%$ y $\pm 35\%$ en base a las tarifas de las CC.AA de Navarra y Extremadura (coste estancia en UCI y en planta) respectivamente.

Mediante un diagrama de tornado se identificaron los parámetros con mayor impacto en la variabilidad del resultado obtenido.

III.8.3. Asunciones

El tratamiento farmacológico es el mismo antes y después de la implantación del Mitraclip., de ahí que no se haya valorado.

El coste por ingreso de Insuficiencia cardiaca se obtuvo del GRD 194. Gravedad 2.

En el coste de las pruebas de cateterismo cardiaco y ecocardiograma transesofágico se incluye el coste del personal implicado en la realización de dichas pruebas (1 cardiólogo/a y 1 personal de enfermería hospitalario), con un tiempo de 130 min cada uno en dichas pruebas.

En el análisis de sensibilidad sobre el coste del Mitraclip se realizó una variación en el cálculo de $\pm 10\%$.

III.8.4. Resultados

III.8.4.1. Coste procedimiento de la implantación del Mitraclip por paciente

- *Fase previa de la intervención:* el/la paciente ingresó un día en planta con un coste de 986 € y se le realizó un análisis de sangre cuyo importe ascendió a 32 €. Todo ello supuso un coste total de 1.018 €.

- *Fase de intervención:* se le implantó el dispositivo del Mitraclip con un coste de 22.000 € (incluido IVA del 10 %), con la intervención de dos especialistas en cardiología intervencionista, y dos en enfermería hospitalaria, empleando cada profesional una mediana de 130 minutos, con un coste total de 317,20 € . Asimismo, se le realizó unas pruebas de cateterismo cardiaco y de ecocardiograma transesofágico con un coste unitario de 1.456,44 € y 212 € respectivamente. Esta fase de intervención alcanzó un importe total de 23.985,64 €.

- *Fase hospitalización post-intervención:* una vez que el/la paciente fue intervenido/a se le ingresó en la UCI, en la que permaneció una mediana de 1 día, con un coste día de 1.713 €. Posteriormente se le pasó a planta en la que estuvo una mediana de 3 días con un coste día de 986 € y un total de 2.958 €. Asimismo, durante su estancia en la UCI se le realizó 2 analíticas de sangre, 1 radiología de tórax y 1 ecocardiograma transtorácico y en planta 1 analítica de sangre en cada estancia lo que importó un coste total de 292,5 €. El coste total de esta fase fue de 4.963,50 €.

Resumiendo, el procedimiento de implantación del Mitraclip por paciente presentó un coste total de 29.967,14 €. El desglose de dicho coste se puede observar en la tabla 16.

Tabla 16. Coste del procedimiento/ paciente implantación Mitraclip

VARIABLE	Tiempo / visitas / n°	Coste / día	Coste Unitario/ Coste / min (€)	C. Total paciente (€)
FASE PREVIA INTERVENCIÓN				
Coste estancia				986,00
- Días en planta	1		986	986,00
Coste pruebas				32,00
- Analítica de sangre (AS)			32	32,00

SUBTOTAL				1.018,00
FASE DE INTERVENCIÓN (SALA DE HEMODINÁMICA)				
Implantación del mitralclip				
Coste material fungible				22.000,00
- Dispositivo Mitraclip				22,00 0,00
Coste tiempo personal				317,20
- Cardiólogo/a intervencionista (2)		130 minutos	0,73	189,80
- Enfermería Hospitalaria (2)		130 minutos	0,49	127,40
Coste pruebas				1.668,44
- Ecocardiograma transesofágico				212
- Cateterismo cardiaco				1.456,44
SUBTOTAL				23.985,64
FASE HOSPITALIZACIÓN POST - INTERVENCIÓN				
Costes estancias				4.671,00
- Días unidad de cuidados intensivo (UCI)		1	1.713	1.713,00
- Días en planta		3	986	2958,00
Coste pruebas				292,50
- Analítica		5	32	160,00
- Radiología		1	22	22,00
- Ecocardiograma transtorácico		1	110,5	110,50
SUBTOTAL				4.963,50
COSTE TOTAL				29.967,14

Fuente: Elaboración propia

En el periodo analizado se implantaron el dispositivo del Mitraclip a 467 pacientes, lo que vendría a suponer un coste total para el SNS que alcanza los 13.994.654,4 €.

III.8.4.2. Complicaciones derivadas del implante antes del alta hospitalaria

Una de las complicaciones más frecuentes en orden a su coste y al número de casos fueron los procedimientos sobre válvulas cardiacas sin cateterismo cardiaco (Cirugía no programada) con su CIE-10 -02Q y su GRD 163 con 6 casos y un coste total de 169.770 € y el trastorno del riñón y del uréter, no especificado (fracaso renal) con su CIE -10 -N28.9 y su GRD 468 con 25 casos y un coste total de 90.375 € respectivamente

El coste total correspondiente a las complicaciones del implante hasta el alta hospitalaria que se han producido fue de 415.059 € , ver tabla 17.

Tabla 17. Coste total de las complicaciones derivadas del implante hasta el alta hospitalaria.

COMPLICACIÓN	CIE - 10	GDR	Nº Casos	Coste medio (€)	Coste total (€)
ACV	I63.6: Infarto cerebral debido a trombosis venosa cerebral no piógena	045: ACVA y oclusiones pre-cerebrales con infarto	5	6.563	32.815
IAM/ angina	I20.9: Angina de pecho, no especificada	190: Infarto agudo de miocardio. IAM	1	4.152	4.152
Ventilación mecánica prolongada ≥ 48 horas	5A0:	133-G3: Edema pulmonar y fallo respiratorio	6	5.683	34.098

Cirugía cardiovascular no programada	02Q	163: -G3 Procedimientos sobre válvulas cardiacas sin cateterismo cardiaco	6	28.295	169.770
Fracaso renal	N28.9: Trastorno del riñón y del uréter, no especificado	468: Otros diagnósticos, signos y síntomas sobre riñón y tracto urinario	25	3.615	90.375
Infecciones que prolongan el ingreso hospitalario	B99.9: Enfermedad infecciosa no especificada	724: Otras infecciones y parasitosis sistémicas	16	4.166	66.656
Sangrado Tranfusión concentrado de hematíes (2,5)			23	299	17.193
TOTAL					415.059

II.8.4.3. Complicaciones derivadas del implante a los 12 y 24 meses

A los 12 meses de la implantación del mitraclip la complicación más frecuente fue la IC, lo que ocasionó 73 ingresos, en 73 pacientes, es decir, 1 ingreso por paciente, y a los 24 meses se produjeron 65 ingresos.

El coste total derivado de la IC en el seguimiento a 12 y 24 meses fue de 451.812 €. Ver tabla 18.

Tabla 18. Coste total de la IC en las etapas de seguimiento a 12 y 24 meses

Complicaciones	Casos	Coste unitario (€)	Coste total (€)
Ingresos por IC a los 12 meses	73	3.274	239.002
Ingresos por IC a los 24 meses	65	3.274	212.810
TOTAL			451.812

Fuente: elaboración propia

Nota: el coste unitario de IC es el GRD 194-G2.

III.8.4.4. Análisis de los costes de los ingresos por Insuficiencia cardiaca (IC) pre y post de la implantación del Mitraclip

Al objeto de comparar los ingresos habidos 1 año antes de la implantación del mitraclip en relación al año de dicha implantación, se observó que hubo 667 ingresos en 295 pacientes pre implantación, lo que supuso 2,26 ingresos por paciente. Después del implante se produjeron 73 ingresos en 73 pacientes, es decir, 1 ingreso por paciente.

Debido a la implantación del mitraclip el paciente presenta 1,26 ingresos menos, lo que en términos económicos se traduce en una reducción en los costes por ingresos por IC de 4.125 € por paciente.

Ahora bien, hay que tener en cuenta que esta disminución en los ingresos por IC es consecuencia de la inversión realizada en la implantación del mitraclip que supuso un coste por paciente de alrededor de 30.000 € .

III.8.4.5. Análisis de sensibilidad

Mediante la realización de un análisis de sensibilidad univariante, se modificaron las variables que pueden presentar mayor incertidumbre y ver cómo influyen en el resultado final. Las diferentes variables y sus valores se plasman en la tabla 19.

Tabla 19. Análisis de sensibilidad. Variables de incertidumbre. Coste del procedimiento por paciente

		Valores	Costes
Coste cardiólogo intervencionista(min)		0,73	29.967,14
	Max	0,76	29.974,94
	Min	0,70	29.959,34
Coste enfermería hospitalaria (min)		0,49	29.967,14
	Max	0,51	29.972,34
	Min	0,47	29.961,94
Tiempo cardiológico intervencionista (min)		130	29.967,14
	Max	180	30.040,14
	Min	107	29.933,56
Tiempo enfermería hospitalaria (min)		130	29.967,14
	Max	180	30.016,14
	Min	107	29.944,60
Coste cateterismo cardiaco		1.456,44	29.967,14
	Max	1.602,08	30.112,78
	Min	1.310,80	29.821,50

Coste Ecocardiograma Transesofágico		212,00	29.967,14
	Max	265,00	30.020,14
	Min	159,00	29.914,14
Coste Ecocardiograma Transtorácico			29.967,14
	Max	138,13	29.994,77
	Min	82,88	29.939,52
Días estancia UCI		1	29.967,14
	Max	1	29.967,14
	Min	0	28.254,14
Días estancia Planta		3	29.967,14
	Max	6	32.925,14
	Min	2	28.981,14
Coste de estancia en planta		986,00	29.967,14
	Max	1.331,10	31.002,44
	Min	640,90	28.931,84
Coste de estancia en UCI		1.713,00	29.967,14
	Max	2.938,20	30.652,34
	Min	1.027,80	29.281,94
Coste Mitraclip		22.000,00	29.967,14
	Max	24.200,00	32.167,14
	Min	19.800,00	27.767,14

Fuente: Elaboración propia

La representación gráfica de este análisis de sensibilidad se representó mediante un Diagrama Tornado (Ver figura 6).

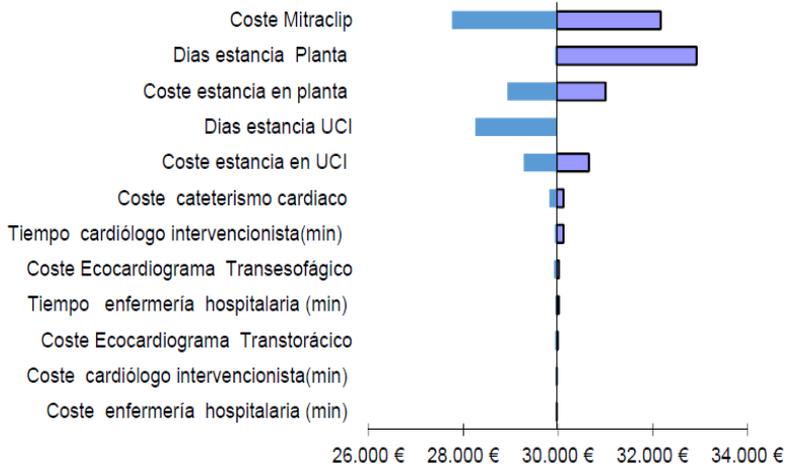


Figura 6. Diagrama Tornado. Análisis de Sensibilidad

Como se puede observar en el gráfico, las variables que más influyen en el coste final del procedimiento de la implantación del mitraclip son: el coste del mitraclip, el máximo de días(6) de estancia en planta, el coste de la estancia en planta, el mínimo de días(0) de estancia en UCI y finalmente el coste de la estancia en UCI. Las variaciones de estas variables van desde una orquilla de -7,92 % a +10%. sobre el coste base.

IV. CONCLUSIONES

Sobre efectividad y seguridad

- Se monitorizan 467 pacientes a los que se les implantó un dispositivo de reparación percutánea de insuficiencia mitral mediante clip tipo MitraClip® desde el 5 de abril de 2017 al 31 de agosto de 2019, en 21 centros hospitalarios de 10 Comunidades Autónomas.
- El seguimiento a 30 días y 12 meses se presenta sobre los 467 pacientes. Sin embargo, la tasa a 24 meses se presenta sobre 287 pacientes. La tasa de seguimiento es del 77,9 % a 30 días, 61,5 % a 12 meses y 60,3 % a 24 meses. Existen diferencias en las características basales entre los grupos con y sin seguimiento (mayor fragilidad, inestabilidad clínica e IM funcional en el grupo de pérdidas) que suponen un riesgo potencial de selección.
- El 66,4 % (310) de los pacientes tiene IM funcional y el 33,6 % (157) IM degenerativa. Los pacientes con IM degenerativa son más añosos. Los pacientes con IM funcional tienen mayor prevalencia de comorbilidades, peor perfil ecocardiográfico y anatomía menos favorable para la reparación mitral. Las características basales de la muestra se asemejan a los principales registros en vida real publicados hasta la fecha.
- El éxito del implante es el 97,6 %, siendo la anatomía desfavorable de la válvula el único factor pronóstico de fracaso del mismo. El tiempo mediano de uso de la sala de hemodinámica es de 130 minutos. En el análisis multivariado, la única variable que se relaciona con el fracaso en el implante es la anatomía desfavorable de la válvula mitral (OR 5,88; IC 95 % 1,5;25).
- La mortalidad intrahospitalaria es del 1,5 % (7). Todos los casos son formas funcionales y están relacionados con el implante del dispositivo. Se realizan 6 cirugías cardiovasculares no programadas (1,3 %), todas en IM funcional. El tiempo mediano de ingreso en UCI es de 24 horas y el de ingreso hospitalario completo de 3 días
- Se describe una prevalencia de complicaciones mayores a 30 días (mortalidad, IAM, ACV, cirugía cardiovascular no programada, fibrilación auricular de nueva aparición, fracaso renal agudo, sangrado que requiere transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes, infección relacionada con el ingreso hospitalario y ventilación mecánica ≥ 48 horas) del 22,4

%, significativamente mayor en el grupo de IM funcional (27,7 % frente a 12,1 %, $p < 0,001$). Se relaciona con mayor riesgo de complicaciones a 30 días la insuficiencia renal (OR 1,6; IC 95 %: 1,1;2,4).

- Fallecen 12 pacientes desde el alta y antes del primer mes: 6 (2,5%) pertenecen al grupo de IM primaria y los otros 6 (4,8%) al grupo de IM funcional, lo que supone una mortalidad durante esta fase de seguimiento del 3,3 %. La mortalidad en el grupo de IM primaria a 30 días es mayor que la de IM funcional, sin que se alcance una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (2,5 % IM funcional vs. 4,8 % IM primaria; $p=0,353$).
- La mortalidad a 12 meses para el conjunto de la muestra es del 13,5 %, sin que existan diferencias entre los dos tipos de IM. La mortalidad de causa cardiovascular es mayor en el grupo de IM funcional y la no cardiovascular en el grupo de IM primaria, sin que se observen tampoco diferencias significativas entre ambos grupos.
- Se produce una reducción significativa del número de pacientes que ingresa por IC los 12 meses post implante en comparación a los 12 meses previos al mismo (63,2 % vs. 15,6 %, $p < 0,001$). Son factores de riesgo de ingreso por IC a los 12 meses en el análisis multivariado la presencia de fibrilación auricular (OR 2,8; IC 95%:1,4- 7,2) y la IM residual de severidad mayor o igual a 2 (OR 1,8; IC 95%: 1-3).
- El 77,5 % de los pacientes se encuentran en una clase funcional ≤ 2 según la escala NYHA (23,7 % en clase I, 53,8 % en clase II, 20,1 % en clase III y 2,41 % en clase IV) a los 12 meses, lo que supone una mejoría significativa frente a la situación basal ($p < 0,001$ mediante la prueba de McNemar). Son factores pronósticos de clase funcional ≤ 2 a 12 meses en el análisis multivariado el grado de IM post implante ≤ 2 (OR 2,04; IC 95 %: 1,37-3,1) y la ausencia de complicaciones a 30 días (OR 2,09; IC 95 %: 1,42-3,08).
- El 84,1 % de los pacientes presenta una severidad de IM ≤ 2 a 12 meses (83,9 % en el grupo de IM funcional y 84,4% en el grupo de IM primaria, sin diferencias significativas entre ambos grupos). No se observan diferencias significativas en ninguna de las demás variables ecocardiográficas. Ninguna de las variables analizadas, incluyendo el éxito en el implante, ha demostrado ser un factor pronóstico sobre la severidad de la IM en el seguimiento a 12 meses.
- La reparación percutánea de la insuficiencia mitral severa mediante clip es una técnica que puede considerarse segura y eficaz tras el análisis de los resultados descritos

Sobre valoración de costes

- La fase de intervención de la implantación del Mitraclip supuso el 80 % sobre el coste total del proceso.
- Las complicaciones más frecuentes derivadas del implante hasta el alta hospitalaria fueron en el periodo analizado de 82 casos, con un coste total de 415.059 €.
- Los ingresos por insuficiencia cardiaca a 1 año antes de la implantación en comparación al año de dicha implantación disminuyeron en 1,26 ingresos, lo que en términos económicos se traduce en una reducción en los costes por ingresos por IC de 4.125 € por paciente. Ahora bien, hay que tener en cuenta que esta disminución en los ingresos por IC se puede deber a costa de la inversión realizada en el coste del procedimiento en la implantación del Mitraclip de 30.000 € por paciente. No se ha realizado un análisis de coste - efectividad.
- Resultado del análisis de sensibilidad realizado, las variables que más influyen en el coste del proceso de la implantación del Mitraclip fueron: el coste del Mitraclip, el máximo de días (6) de estancia en planta, el coste de la estancia en planta, el mínimo de días (0) de estancia en UCI y finalmente el coste de la estancia en UCI. Por lo que, a la hora de abaratar dicho proceso, estas serían las variables en las cuales se deberían de hacer incidencia. Todo esto debe ser tomado con cierta precaución debido a las asunciones asumidas mencionadas en dicho estudio.

Las áreas de mejora en el diseño y desarrollo de los estudios de monitorización se han debatido y plasmado en un artículo publicado en 2021²⁶.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19: 503–507.
2. British Heart Foundation. *Heart and circulatory diseases statistics 2018*. 2018; Available from: <https://www.bhf.org.uk/what-we-do/our-research/heart-statistics/heart-statistics-publications/cardiovascular-disease-statistics-2018>.
3. Giannini C, Fiorelli F, De Carlo M, Guarracino F, Faggioni F, Giordano P et al. Comparison of Percutaneous Mitral Valve Repair Versus Conservative Treatment in Severe Functional Mitral Regurgitation. *American Journal of Cardiology*. 2016; 117: 271-7.
4. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 130-9.
5. Maisanno F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-years results from ACCES-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 63 (12): 1052-1061.
6. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Luscher TF, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year-follow up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 875-884.
7. Kortlandt F, Velu J, Schurer R, et al. Survival after MitraClip Treatment Compared to Surgical and Conservative Treatment for High-Surgical-Risk Patients with Mitral Regurgitation Circulation- Cardiovascular Interventions. 2018; 11 (6).
8. Giannini C, D'Ascenzo F, Fiorelli F, et al. A meta-analysis of MitraClip combined with medical therapy vs. medical therapy alone for treatment of mitral regurgitation in heart failure patients. *ESC Heart Failure*. 2018;

9. Rogers JH, Franzen O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2350–57.
10. Lim DS, Reynolds MR, Feldman R, Kar S, Hermann HC, Wang A, et al. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(2): 182-92.
11. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman R, Mack M, Holmes DR, Stebbins A, et al. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: an STS/ACC TVT registry report. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(19): 2315-27.
12. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2297-306.
13. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2307-18.
14. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2014; 63: e57–185.
15. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 381–7.
16. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016; 374: 344–53.
17. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 122: 674–81.
18. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(8): 686-94.
19. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group; ESC Scientific Docu-

- ment Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Aug 28;ehab395.
20. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71.
 21. Asua J, Moreno A, Benguria-Arrate G, Fuentes RA, Reviriego E. Sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante Clip. Estudio de Monitorización (segunda parte). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA.
 22. Pacual I, Arzamendi D, Carrasco-Chinchilla F, Fernández - Vázquez F, Freixa X, Nombela-Franco L et al. Reparación mitral transcatóter según la etiología de la insuficiencia mitral: datos de la vida real procedentes del registro español de MitraClip. *Rev Esp Cardiol*. 2020; 73(8):643–51.
 23. Tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2020. Dirección General de Osakidetza. Dpto de Salud. Gobierno Vasco.
 24. Resolución de 6 de febrero de 2020, de la Vicepresidenta Primera y Consejera de Hacienda y Administración Pública, por la que se publican las tarifas actualizadas de las tasas y precios públicos de la Comunidad Autónoma de Extremadura en virtud de lo dispuesto en la Ley de Presupuestos Generales de la Comunidad Autónoma de Extremadura para 2020.
 25. Resolución 41/2018, de 25 de enero, del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, por la que se establecen las tarifas por los servicios prestados por el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea de aplicación para el año 2018.
 26. Serrano-Aguilar P, Gutierrez-Ibarluzea I, Díaz P, Imaz-Iglesia I, González-Enríquez J, Castro JL, Espallargues M, García-Armesto S, Arriola-Bolado P, Rivero-Santana A, Perestelo-Pérez L, González-Pacheco H, Álvarez-Pérez Y, Faraldo-Vallés MJ, Puñal-Riobóo J, Ramallo-Fariña Y, Sánchez-Gómez LM, Asua-Batarrita J, Reviriego-Rodrigo E, Moreno-Rodríguez A, Juárez-Rojo C, Vicente-Saiz M, Orejas-Pérez E, Knabe-Guerra J, Prieto-Yerro I, González Del Yerro-Valdés C. Postlaunch

evidence-generation studies for medical devices in Spain: the RedETS approach to integrate real-world evidence into decision making. *Int J Technol Assess Health Care*. 2021 May 4;37(1):e63.

VI. ANEXO

Anexo VI. 1. Descripción de los implantes realizados desde el 01/09/2019 a cierre del EM el 18/09/2020

Este informe se refiere a los casos incluidos a partir del 31 de agosto de 2019 en el estudio de monitorización (EM). Dado que en dicha fecha ya se había alcanzado el número de casos estimados para el estudio en el diseño del mismo, y para evitar una sobrecarga de trabajo a los centros se redujeron las variables a incluir, de manera que solo se contempla que se cumplimenten algunos datos de las fases previa y de intervención, que permiten determinar que los casos cumplen los criterios de inclusión del protocolo y así dar respuesta al acuerdo de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación de que se incluyan todos los casos hasta la fecha de finalización del EM. Han participado en este EM 24 hospitales de 11 Comunidades Autónomas (CC. AA) y para este informe han aportado datos 18 centros.

Desde el 1 de septiembre de 2019 y hasta el 18 de septiembre de 2021 se han registrado en SIEM un total de **122** dispositivos percutáneos de reparación mitral mediante clip, de los cuales 114 son dispositivos MitraClip®, siete son dispositivos Pascal® y en un caso no se define dicha información.

Según los datos aportados por las empresas comercializadoras *Abbot Vascular* y *Edwards Life Sciences* y difundidos a través del Ministerio de Sanidad, en dicho periodo se han distribuido a los centros participantes en el estudio de monitorización (EM) “Sistema de reparación percutáneo la válvula mitral mediante clip” un total de **339** dispositivos, de los cuales 317 son dispositivos MitraClip® y 22 son Pascal®.

Teniendo en cuenta lo anterior, obtenemos una **tasa de reclutamiento 36 %, que consideramos muy baja.**

A continuación, se presenta el análisis de las variables clínicas que se consensuaron debían registrarse en aquellos pacientes con fecha de intervención posterior al 31 de agosto de 2019 en el estudio de monitorización “Sistema de reparación percutáneo de la válvula mitral mediante clip”.

Sexo y edad: Se registraron 73% hombres y 27% mujeres. Mediana de edad de 76 años [66.0;82.0].

Clase funcional de la NYHA previa al implante: Dos pacientes (1,64 %) se encontraba en clase funcional I, 14 pacientes (11,5 %) se encontraban en

clase funcional II, 85 pacientes (69,7 %) en clase funcional III y 21 pacientes (17,2 %) en clase funcional IV.

Tipo de insuficiencia mitral: la insuficiencia mitral se definió como primaria en 23 pacientes (18,9 %), funcional en 85 pacientes (69,7 %), y mixta en 14 pacientes (11,5%). Dentro del grupo de insuficiencia mitral funcional, 44 casos (36,1 %) se consideraron de causa isquémica y 41 casos (33,6 %) de causa no isquémica.

Severidad de la insuficiencia mitral: la insuficiencia mitral se consideró de grado 2 en cuatro casos (3,3 %), de grado 3 en 21 casos (17,2 %) y de grado 4 en 97 casos (79,5 %).

Fracción de eyección ventricular izquierda previa al implante (FEVI): la FEVI media de la muestra ha sido de 40,0 [31,0;55,0].

Tipo de implante: tal y como se describe en el apartado anterior, de los 122 casos, 114 de los implantes fueron dispositivos MitraClip® (93,4 %), siete dispositivos Pascal® (5,7 %) y en uno de los casos no se ha especificado el tipo de implante.

Éxito en el implante: en 119 casos (97,5 %) se registra un implante exitoso.

Grado de la insuficiencia mitral post implante: 76 pacientes (62,3 %) presentan una insuficiencia mitral grado 1 post-implante, 39 pacientes (32,0 %) una insuficiencia mitral grado 2; y 5 pacientes (4,10 %) presentaron insuficiencia mitral grado 3 y 2 pacientes (1,64 %) grado 4 post implante.

Complicaciones derivadas del acceso vascular: en 117 de los casos (95,9 %), no se registra ninguna complicación derivada del acceso vascular durante el procedimiento. Cuatro pacientes (3,4 %) desarrollan un hematoma femoral y un paciente (0,8 %) desarrolla una trombosis en fistulas arteriovenosas (FAV).

Complicaciones no derivadas del acceso vascular: en 110 de los casos (92,4 %) no se registra ninguna complicación no derivada del acceso vascular durante el implante. No se ha completado esta variable en 3 pacientes (2,4 %). Un paciente (0,8 %) presenta un desprendimiento del clip, un paciente (0,8 %) presenta ruptura de cuerdas tendinosas, un paciente (0,8 %) presenta trombosis del catéter y seis pacientes (5 %) presentan otra complicación.

Mortalidad: se registra una muerte durante el implante (0,8 %) a consecuencia de una perforación de la aurícula.

Conclusiones

- Se monitorizan 122 pacientes desde el 1 de septiembre de 2019 en 18 centros hospitalarios de 10 Comunidades Autónomas. A 114 les implantó un dispositivo de reparación percutánea de insuficiencia mitral mediante clip tipo MitraClip®, siete son dispositivos Pascal® y en un caso no se define dicha información.
- La tasa de seguimiento es del 36%, que se considera baja, lo que no permite contar con suficiente información para hacer análisis por subgrupos y obliga a ser muy cautelosos a la hora de establecer conclusiones.

