



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo



SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MEDICOS Y EQUIPOS
BIOMEDICOS**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N°02- SDEDMYEB- DETS-IETSI-2019**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ANUDADOR AUTOMÁTICO DE
TITANIO PARA FIJACIÓN VALVULAR EN PACIENTES ADULTOS
SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA UNI O MULTIVALVULAR
MÍNIMAMENTE INVASIVA**

Marzo, 2019

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI-ESSALUD.
2. Gloria Elizabeth Gutierrez Núñez - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Laura Larrea Mantilla – Equipo Técnico Evaluador. Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD
4. Dr. Josias Rios Ortega – Médico del Servicio de Cirugía Cardiovascular y Tórax



CONFLICTO DE INTERÉS:

Los responsables del presente informe declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los instrumentos evaluados.



FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN:

IETSI – EsSalud. Eficacia y Seguridad del Anudador Automático de Titanio para Fijación Valvular en Pacientes Adultos Sometidos a Cirugía Cardíaca Uni o Multi-valvular Minimamente Invasiva. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 02 – SDEDMYEB – DETS – IETSI - 2019. (Lima; Per.)

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BCP	Bypass Cardiopulmonar
CVMI	Cirugía valvular mínimamente invasiva
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration (EEUU)
GPC	Guías de Práctica Clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
PICO	Población, Intervención, Comparador, Outcome (desenlace)



ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	8
	A. ANTECEDENTES	8
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. SOBRE LA TECNOLOGIA DE INTERES	10
	1. Principio activo o mecanismo de acción	10
	2. Clasificación de riesgo e indicaciones de uso	10
	3. Reportes de seguridad	11
	4. Costos	11
III.	METODOLOGIA	12
	A. Diseño de estudio	12
	B. Criterios de elegibilidad	12
	C. Criterios de exclusión	12
	D. Búsqueda	12
IV.	RESULTADOS	13
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
	1. Estudios Observacionales Comparativos	19
	2. Series de Casos	23
V.	DISCUSIÓN	26
VI.	CONCLUSIONES	30
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
VIII.	ANEXO 1	33



I. RESUMEN EJECTUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue analizar la mejor evidencia disponible a la fecha (marzo 2019) respecto a la eficacia y seguridad del uso del anudador automático de titanio (AAT) en comparación con la sutura de nudos manual para la fijación valvular en pacientes sometidos a cirugía cardiaca uni o multi-valvular minimamente invasiva.
- La cirugía valvular minimamente invasiva (CVMI) es un procedimiento quirúrgico que es ampliamente empleado en centros cardiacos a nivel mundial para el tratamiento y corrección de la patología valvular. Este procedimiento fue desarrollado para disminuir el trauma quirúrgico al minimizar el tamaño de las incisiones, evitando así la esternotomía completa convencional.
- No obstante, la CVMI presenta algunas dificultades técnicas que prolongan los tiempos operatorios en una mayor proporción en comparación con las cirugías abiertas o convencionales. Una de ellas es el atado remoto de nudos, el cual debe realizarse a través de incisiones operatorias más pequeñas y profundas.
- La prolongación de los tiempos operatorios cobra importancia clínica pues los pacientes sometidos a CVMI se encuentran en un estado temporal de arresto cardiaco sometidos a bypass cardiopulmonar (BCP) y pinzamiento cruzado aórtico. Estudios han reportado que los tiempos de BCP y pinzamiento cruzado aórtico son predictores independientes de morbilidad y mortalidad post-operatorias. Es por ello que reducir los tiempos isquémicos operatorios se constituye en una prioridad para reducir el riesgo de desenlaces desfavorables para los pacientes.
- Ante ello, surge la propuesta de incorporar el AAT como herramienta facilitadora de realización de las suturas de fijación valvular. Este dispositivo permite la sujeción de suturas de manera automatizada.
- Actualmente en EsSalud, las suturas de fijación valvular en CVMI se realizan de manera manual. De acuerdo con lo reportado por los médicos solicitantes, la fijación de una sola válvula requiere entre 150 y 200 nudos de sutura. En ese sentido, postulan que el uso de AAT no solo aumentaría la eficiencia de la cirugía al disminuir el tiempo de fijación valvular, sino que contribuiría también a reducir los tiempos operatorios, sobre todo aquellos tiempos críticos en los que el paciente se encuentra sometido a BCP y pinzamiento cruzado aórtico.
- Después de realizar una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistemático, no se han encontrado guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas, meta-análisis ni ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado de manera comparativa la eficacia y seguridad del uso de AAT frente a la sutura manual en CVMI.

- Por este motivo, se decidió ampliar los criterios de búsqueda bibliográfica y de elegibilidad para incluir estudios de menor nivel metodológico que hayan explorado la eficacia y seguridad del AAT frente a la sutura manual en pacientes sometidos a CVMI. Así, se han incluido tres estudios observacionales comparativos. De manera adicional, debido a la ausencia de evidencia de evaluación de la seguridad del AAT a mediano o largo plazo, se decidió incluir reportes de casos en donde se hayan observado a mediano o largo plazo situaciones relevantes a la seguridad post-operatoria de este dispositivo.
- Los tres estudios observacionales comparativos incluidos han reportado de manera uniforme una reducción estadísticamente significativa del tiempo de pinzamiento cruzado aórtico, este ahorro de tiempo varía en un rango de 10 a 14 minutos. Uno de los estudios reportó además una reducción estadísticamente significativa promedio de 12 minutos en de los tiempos de BCP y una reducción estadísticamente significativa promedio de 20 minutos en los tiempos operatorios totales.
- En cuanto a la ocurrencia de los desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes, dos de los estudios incluidos reportaron que la ocurrencia de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y falla renal fue comparable entre ambos grupos, es decir, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de eventos ocurridos en los pacientes intervenidos con AAT y los pacientes intervenidos con sutura manual. Debe recalzarse que el número de eventos ocurridos para estos desenlaces fue escaso y por lo tanto no se puede descartar que la falta de diferencia observada se deba al poco tamaño de muestra.
- En cuanto a los desenlaces de seguridad, se tiene que los dos reportes de casos incluidos han reportado la ocurrencia de lesiones valvulares asociadas al uso de AAT que trajeron como consecuencia disfunción valvular, sintomatología de insuficiencia cardíaca congestiva y necesidad de realizar una re-intervención quirúrgica para corrección de los defectos. En ambos reportes de casos, la ocurrencia de estas complicaciones se relacionó con la perforación de las valvas debido a la orientación incorrecta del AAT, es decir una técnica de uso no óptima.
- Así, se ha encontrado evidencia, aunque escasa y de bajo nivel metodológico, que responde directamente a la pregunta PICO. Con base en los estudios incluidos, se puede decir que se ha encontrado cierta evidencia de que el uso de AAT disminuye los tiempos operatorios críticos, especialmente el tiempo de pinzamiento cruzado aórtico. Del mismo modo, y con base en la evidencia aquí presentada, se puede decir que no se ha demostrado que el AAT se encuentre asociado a una mayor ocurrencia de desenlaces isquémicos desfavorables para los pacientes en el peri-operatorio ni post-operatorio inmediato.
- Por consiguiente, el cuerpo de evidencia aquí presentado sugiere de manera limitada un perfil de eficacia promisorio del AAT para reducir los tiempos operatorios y también parece sugerir que este dispositivo es seguro a corto plazo.



- Es importante enfatizar además que el cuerpo de evidencia, sobre todo los reportes de casos de seguridad enfatizan la necesidad de orientar correctamente el AAT en relación con la prótesis valvular que se está implantando o reparando y la necesidad de realizar un seguimiento ecocardiográfico post-operatorio de rutina para detectar posibles complicaciones relacionadas con el uso de AAT
- Por lo tanto, en general el contexto de decisión considera: (1) que la CVMI es un procedimiento complejo que requiere que los pacientes se encuentren en un estado temporal de arresto cardíaco, BCP y pinzamiento cruzado aórtico (2) que los tiempos de BCP y pinzamiento cruzado aórtico son predictores independientes de morbilidad y mortalidad post-operatorias, (3) que existe la necesidad de contar con herramientas que permitan la disminución de estos tiempos operatorios (4) que el AAT es una herramienta que puede incrementar la eficiencia de la cirugía y tiene el potencial para disminuir los tiempos operatorios isquémicos, (5) que a la luz de la mejor evidencia disponible a la fecha (marzo 2019), el AAT presenta un perfil de eficacia promisorio para reducir los tiempos operatorios y, un perfil de seguridad aceptable en el corto plazo (6) que las complicaciones reportadas en la literatura a mediano plazo se han asociado a una mala técnica de orientación del dispositivo y (7) que se requiere información adicional para poder evaluar de manera adecuada la eficacia y seguridad del uso de AAT a corto y mediano plazo.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso del anulador automático de titanio en los pacientes sometidos a cirugía uni o multi- valvular mínimamente invasiva de manera condicional a tecnovigilancia intensiva. Esta aprobación y el presente dictamen tienen vigencia de un año, después de lo cual se evaluará la experiencia de uso del AAT y se realizará una nueva búsqueda de evidencia científica.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone una evaluación de eficacia y seguridad del anudador automático de titanio (AAT) en comparación con la sutura de nudos manual para fijación valvular en pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca uni o multi-valvular mínimamente invasiva.

Mediante CARTA N° 1007 – DIR – INCOR – ESSALUD – 2017, el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la inclusión de AAT al catálogo de bienes de EsSalud para uso en las cirugías de recambio valvular.

Actualmente, según lo reportado por el INCOR, la cantidad de pacientes que son sometidos a cirugía valvular de dos o más válvulas mediante cirugía mínimamente invasiva es de 50 casos al año. En ese sentido, los médicos especialistas solicitantes postulan que el uso del AAT facilitaría el procedimiento quirúrgico de fijación valvular permitiendo una reducción del tiempo de sutura valvular y de los tiempos operatorios.

Así, en marzo del 2018, el IETSI elaboró un informe de evaluación de tecnología sanitaria que concluye que, a esa fecha (marzo 2018) no se puede concluir si la eficacia y seguridad del uso del AAT sea superior a la eficacia y seguridad de las técnicas convencionales (sutura de nudos manual). Con fecha 17 de abril del 2018, el INCOR envía al IETSI la CARTA N° 482 – DIR – INCOR – ESSALUD – 2018 solicitando una reconsideración de la evaluación y especificando que la intención de uso del AAT es únicamente para cirugía uni o multivalvular en la modalidad mínimamente invasiva y no en cirugías convencionales.

De este modo, se refinó la pregunta PICO para que refleje las necesidades de los médicos especialistas y sea relevante para el contexto de EsSalud. Del mismo modo, se escogieron desenlaces de salud de relevancia clínica para los pacientes, quedando la pregunta de investigación formulada de la siguiente manera:

P	Pacientes adultos sometidos a cirugía valvular mínimamente invasiva (uni o multi-valvular)
I	Anudador Automático de Titanio para fijación valvular
C	Sutura de nudos manual para fijación valvular
O	<u>Eficacia:</u> tiempo de pinzamiento cruzado aórtico, tiempo de bypass cardiopulmonar (BCP), tiempo operatorio total, tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), tiempo de estancia hospitalaria. <u>Seguridad:</u> mortalidad, sangrado, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia renal, fuga o regurgitación valvular, dehiscencia de válvula, re-operación, readmisión hospitalaria.

TABLA 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI y el INCOR. P=población, I=intervención, C=comparador, O= "outcome" o desenlace.

B. ASPECTOS GENERALES

En el pasado, las enfermedades cardíacas valvulares se debían típicamente a enfermedad cardíaca reumática, la cual sigue siendo una carga importante en algunos países en vías de desarrollo. Sin embargo, actualmente la enfermedad reumática ha disminuido sustancialmente y las enfermedades valvulares son ahora en su mayoría degenerativas (Nkomo et al. 2006).

El incremento en la expectativa de vida en la mayoría de las naciones a nivel mundial ha producido que las enfermedades valvulares sean cada vez más prevalentes (Jung and Vahanian 2011). El manejo de pacientes con enfermedad valvular también ha estado sujeto a importantes cambios en las últimas décadas, sobre todo con el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva. El término cirugía valvular mínimamente invasiva (CVMI) se refiere a un conjunto evolutivo de técnicas y tecnologías para realizar una cirugía de reemplazo o reparación válvula cardíaca a través de una incisión más pequeña como alternativa a la esternotomía media (Glauber, Ferrarini, and Miceli 2015).

Con todo esto, la CVMI es más compleja y tiene un mayor grado de dificultad técnica que la cirugía abierta convencional pues implica una curva de aprendizaje distinta, tiene un campo operatorio más profundo, y el espacio de trabajo es más limitado para la exposición, implantación y fijación de la válvula (Cooley 1938). Así, la reparación o reemplazo de válvulas a través de una incisión operatoria mucho más pequeña prolonga los tiempos operatorios resultando en tiempos extendidos de bypass cardiopulmonar (BCP) y pinzamiento cruzado aórtico (Grapow et al. 2015). Un estudio (Nissinen et al. 2009) evaluó prospectivamente 3280 pacientes sometidos a cirugía cardíaca para determinar el impacto del tiempo de permanencia en BCP y pinzamiento cruzado aórtico en los desenlaces post-operatorios de relevancia clínica. Se observó que ambos fueron predictores independientes de mortalidad post-operatoria y que tanto el BCP como el pinzamiento cruzado aórtico se encuentran asociados con una mayor duración de estadía en la UCI, además de estar asociados con la ocurrencia de accidente cerebrovascular post-operatorio, especialmente cuando el BCP tiene una duración de más de dos horas.

Uno de los principales factores que suele prolongar los tiempos operatorios de la CVMI, y por ende los tiempos que el paciente pasa en BCP y pinzamiento cruzado aórtico, es el atado remoto de nudos para fijar la válvula, el cual normalmente se realiza de forma manual con la ayuda de un empujador de nudos. Esta situación puede conllevar prolongar los tiempos operatorios, sobre todo si la cirugía es multivalvular, y su dificultad puede incrementarse aún más en el caso de que el paciente tenga un anillo valvular de pequeño tamaño (Plestis et al. 2018).

En ese sentido existe la necesidad de contar con tecnologías que ayuden a reducir los tiempos operatorios, especialmente los tiempos que los pacientes permanecen en BCP y pinzamiento cruzado aórtico. Así, surge la propuesta del INCOR de incorporar el AAT como una herramienta que permite realizar suturas de válvula de una manera automática con la posibilidad de reducir el tiempo empleado en suturar manualmente las válvulas cardíacas.

Como parte de los estudios pre-clínicos para lograr aprobación para comercialización del AAT en otros países, se han reportado estudios en modelos porcinos en los cuales



se observó que en comparación con la sutura realizada manualmente, el uso del AAT produjo suturas con una mayor presión de sujeción y que los tiempos de elaboración de nudos fueron significativamente menores (Lee et al, 2014). Estos estudios en modelos animales dieron paso a la realización de estudios clínicos en humanos y la aprobación del AAT en algunos países. Hoy en día, este dispositivo se viene utilizando en distintos escenarios a nivel mundial. En la región, conocemos que empezó a comercializarse en Argentina desde finales del año 2016 (Argentine Colleague of Cardiovascular Surgeons 2016).

Actualmente en EsSalud la fijación valvular en la CVMI se realiza de forma manual. De acuerdo con lo reportado en los anexos de la CARTA N° 1007 – DIR – INCOR – ESSALUD – 2017, se requieren entre 15-20 suturas alrededor del anillo valvular para poder realizar la fijación. Cada sutura debe recibir entre 7-10 nudos, lo que hace un total de 150-200 nudos por válvula. Los cirujanos del INCOR estiman que, de manera manual, cada nudo toma cinco segundos en ser realizado. Así, para poder fijar una sola válvula mediante suturas manuales se emplea un total de 16.5 minutos. Estos tiempos se duplican o triplican en caso de que la CVMI sea multivalvular.

En ese sentido los especialistas consideran que la inclusión del AAT al catálogo de bienes de EsSalud para su uso en CVMI podría minimizar el tiempo requerido para la fijación de una válvula a tan solo un minuto. Por otro lado, los especialistas postulan que la implementación de esta tecnología podría beneficiar directamente a los pacientes pues al reducirse el tiempo de fijación valvular, se reducirían los tiempos operatorios totales acortando el tiempo que el paciente pasa bajo BCP y pinzamiento cruzado aórtico, lo que a su vez podría traducirse en una reducción de desenlaces clínicos importantes para el paciente.

C. SOBRE LA TECNOLOGÍA DE INTERÉS

1. Principio activo o mecanismo de acción

El AAT es un dispositivo de sujeción de suturas automatizado de material titanio. Este dispositivo fue desarrollado para agilizar la fijación de suturas y recortar tiempo operatorio. Mediante el accionar de una palanca, este dispositivo ajusta las suturas de forma remota y automática con un sujetador de titanio, mientras que al mismo tiempo recorta las colas de sutura en exceso.

2. Clasificación de riesgo e indicaciones de uso

Esta tecnología recibió aprobación de la FDA para su comercialización en los Estados Unidos en febrero del 2010 con la indicación de uso aprobado para ser utilizado *“en la aproximación de tejidos blandos y materiales protésicos”*. En cuanto al riesgo, esta tecnología ha sido catalogada por la FDA como clase II¹ (Food and

¹ La FDA clasifica los dispositivos médicos en 3 grupos, Clase I o “bajo riesgo de enfermedad o lesión”, Clase II o “riesgo moderado” y Clase III o “aquellos dispositivos que sustentan la vida humana o son de importancia sustancial en prevenir el deterioro de la salud o presentan un riesgo potencial de enfermedad o lesión”

Drug Administration 2010). En el Perú, el AAT se encuentra registrado en la DIGEMID con Registro Sanitario DI.112330E desde febrero del 2017 y se encuentra vigente hasta febrero del 2022.

3. Reportes de seguridad

Mediante la plataforma MAUDE, la FDA ha recibido desde enero del 2010 hasta enero del 2019, seis reportes de experiencias de usuario donde se detallan diversos problemas con el uso del dispositivo AAT. Entre los más comunes se puede mencionar: disparo incorrecto de sutura cuando el dispositivo se está desplegando, fallas en el corte de suturas y daños a válvulas. Sin embargo, tal como se reporta, ninguno de estos incidentes causó perjuicio clínico ni daño alguno a los pacientes intervenidos.



4. Costos

El AAT es fabricado por la empresa LSI SOLUTIONS (Estados Unidos) y es comercializado en nuestro país por la empresa Dispositivos Médicos E.I.R.L. Según la información proporcionada por el INCOR en la CARTA N° 1007 – DIR – INCOR – ESSALUD – 2017, el costo referencial actual por unidad del AAT es de S/ 5200.



III. METODOLOGÍA

A. DISEÑO DE ESTUDIO:

El presente documento es la producción de una evaluación de tecnología sanitaria basada en la síntesis y evaluación de la evidencia disponible a la fecha (marzo 2019) más relevante al contexto de EsSalud.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

La evidencia incluida en este documento se encuentra organizada de acuerdo a la pirámide de jerarquía de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, and Haynes 2009) de tal manera que la evidencia con mayor nivel metodológico es presentada en primer lugar. Por lo tanto, se han priorizado incluir estudios en este orden: GPC, ETS, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Ante la escasa evidencia encontrada en un informe anterior elaborado por el IETSI (marzo 2018) se decidió expandir los criterios de elegibilidad para incluir también estudios observacionales comparativos y no comparativos (prospectivos o retrospectivos) que evalúen la eficacia y seguridad del AAT y series de casos que reporten información acerca de su eficacia y seguridad. No se fijaron restricciones de idioma ni localización geográfica.

C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se han excluido estudios publicados antes del año 2010 (pues en ese año se aprobó la comercialización del AAT por la FDA), revisiones narrativas de la literatura, editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor e informes técnicos de casas comerciales. Adicionalmente se excluyeron estudios en modelos no humanos, (no cumplen el criterio de población de la pregunta PICO) cirugía robótica, (no se realiza actualmente en el INCOR) cirugía abierta, (la indicación de uso del dispositivo de acuerdo con el INCOR es cirugía valvular mínimamente invasiva) y ensayos clínicos en proceso de realización que no hayan reportado ningún resultado así sea preliminarmente.

D. BÚSQUEDA:

Para responder a la pregunta de investigación (TABLA 1) se realizó una búsqueda bibliográfica abierta en las bases de datos PubMed y Cochrane Database. La búsqueda sistemática fue suplementada con una búsqueda manual de la lista de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, a fin de identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda.



IV. RESULTADOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Se identificaron 390 estudios inicialmente, de los cuales 206 estudios fueron elegibles para tamizaje por título y resumen. Se obtuvieron 13 estudios elegibles para evaluación a texto completo a los cuales se sumaron dos estudios identificados por búsqueda manual, haciendo un total de 15 estudios, de los cuales 5 estudios fueron considerados elegibles para inclusión en el presente estudio (FIGURA 1). Las principales razones de exclusión fueron población (N=3), intervención (N=1) y diseño del estudio (N=4). Dos GPC fueron excluidas por no mencionar recomendaciones acerca del manejo quirúrgico de la enfermedad valvular.

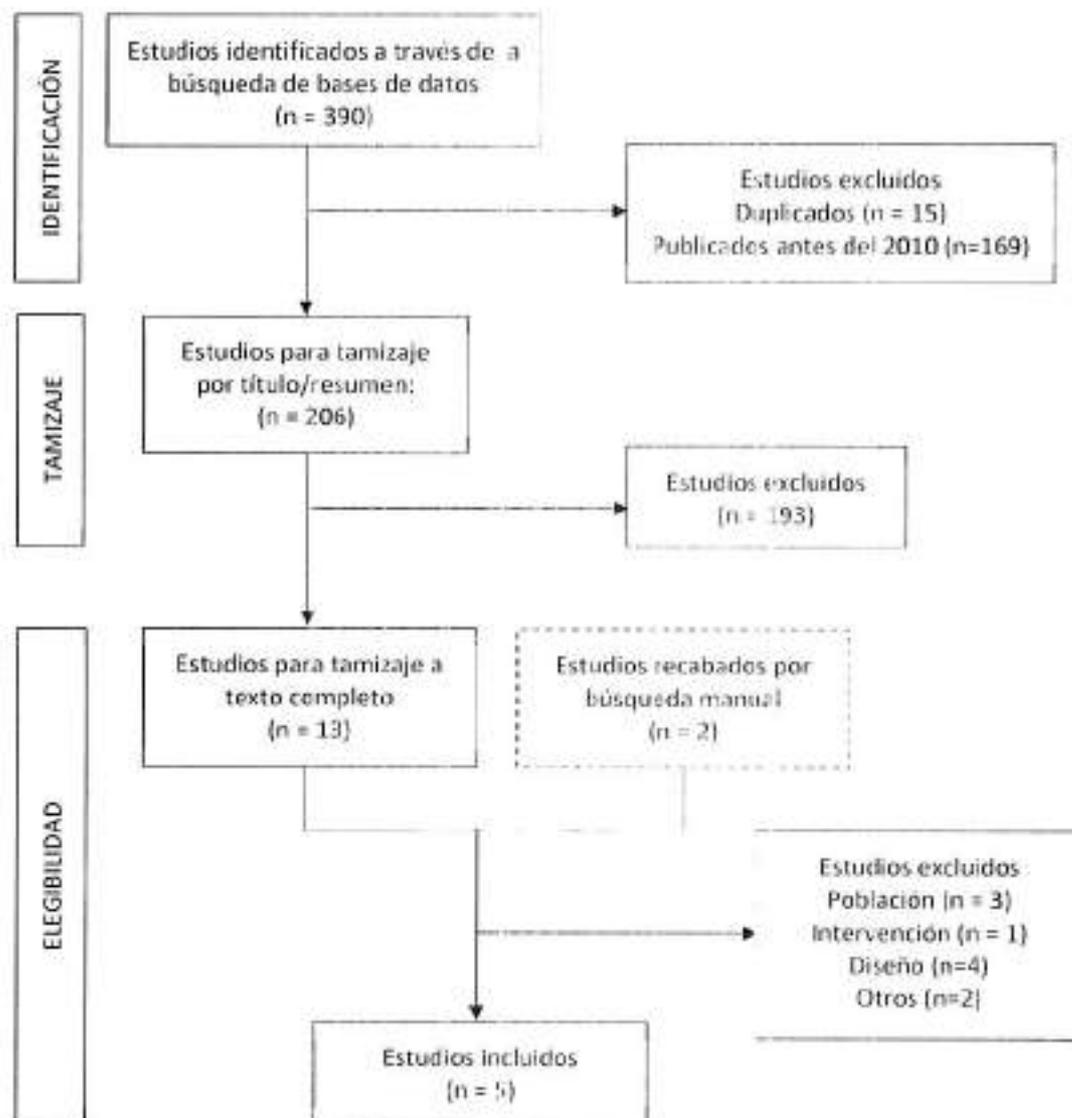


FIGURA 1. Flujograma de selección de la evidencia.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Como producto de la búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistemático de la evidencia, no se han encontrado GPC, ETS, revisiones sistemáticas, meta-análisis ni ensayos clínicos aleatorizados que respondan de manera directa a la pregunta PICO.

Como ya se ha detallado en secciones anteriores, ante la escasa evidencia y la importante necesidad de conocer el desempeño clínico del AAT en términos de eficacia y seguridad, se expandieron los criterios de elegibilidad y así fueron incluidos tres estudios observacionales comparativos y dos reportes de caso. A continuación, se reporta brevemente el cuerpo evidencia de acuerdo con la pirámide de jerarquía y en orden cronológico empezando por los estudios de publicación más reciente.

1. Guías de Práctica Clínica

Incluidas: ninguna

No Incluidas

- European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (2017) "Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease" – Esta GPC presenta recomendaciones acerca del manejo de la enfermedad valvular. En cuanto al manejo quirúrgico presenta las indicaciones para realizar cirugía y además presenta lineamientos para escoger el tipo de válvula. No se presentan recomendaciones acerca de la realización de cirugía valvular abierta o mínimamente invasiva.
- American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (2014) "Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease" y la actualización realizada en el 2017 – Esta GPC tiene el objetivo de dar a conocer los lineamientos del diagnóstico y manejo de la enfermedad valvular. En cuanto al manejo quirúrgico, solo se proveen recomendaciones acerca de las indicaciones clínicas para someter al paciente a cirugía de recambio valvular pero no se especifican recomendaciones para la realización de las cirugías ni en modalidad abierta ni en modalidad mínimamente invasiva.

2. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Incluidos: ninguno

No incluidos:

- Etiwy M., Javadikasgari H., Houghtaling P., et al (2018) "Automated Titanium Fasteners Versus Hand-Tied Knots: A Randomized Controlled Trial." (Etiwy et al. 2018) – Brevemente, este ECA tuvo el objetivo de evaluar la eficacia del AAT para reducir los tiempos operatorios en comparación con la fijación valvular mediante sutura manual en pacientes sometidos a cirugía mitral o tricúspide con esternotomía, es decir cirugía abierta o convencional. Este estudio reportó que existió una pequeña

pero significativa reducción en los tiempos de fijación de válvula mitral (3.1 ± 0.4 minutos con AAT versus 6.1 ± 0.9 minutos de manera manual, $p < 0.0001$), y fijación de válvula tricúspide (2.2 ± 0.3 minutos con AAT versus 4.2 ± 1.2 minutos de manera manual, $p < 0.0005$). Los tiempos para cada sutura fueron estimados en 13 ± 2 segundos con AAT versus 20 ± 2.1 segundos de manera manual, $p < 0.0004$. También se reportó que no hubo diferencias significativas entre el uso del AAT y la realización de sutura manual en la reducción del tiempo de pinzamiento cruzado aórtico o el tiempo de duración del BCP. Este estudio no fue incluido en el presente documento debido a que se realizó en pacientes sometidos a cirugía abierta y por lo tanto no cumple con los criterios de población de la pregunta PICO.

- Lee C. Y., Johnson C. A., Siodia J. A., et al (2018) "Comparison of Automated Titanium Fasteners to Hand-Tied Knots in Open Aortic Valve Replacement" (Lee et al. 2018) – Este ECA tuvo el objetivo de evaluar la eficacia del AAT para reducir los tiempos operatorios en comparación con la fijación valvular mediante sutura manual en pacientes sometidos a cirugía aórtica abierta. Brevemente, se reportó que el uso de AAT redujo significativamente los tiempos de sutura (7.4 minutos versus 13 minutos, $p < 0.001$), los tiempos de pinzamiento cruzado aórtico (69 minutos versus 90 minutos, $p < 0.05$), los tiempos de BCP (86 minutos versus 114 minutos, $p < 0.005$) y los tiempos operatorios totales (234 minutos versus 266 minutos, $p < 0.005$). Este estudio no fue incluido en el presente documento debido a que se realizó en pacientes sometidos a cirugía abierta y por lo tanto no cumple con los criterios de población de la pregunta PICO.



3. Estudios Observacionales Comparativos

Incluidos:

- Loberman D., Mohr R., Pirundini P. A., et al. (2018) "Automated fastener (Core-Knot) versus manually tied knots in patients undergoing aortic valve replacement" (Loberman et al. 2018)
- Beute T. J., Oram M. D., Schillet T. M., et al (2018) "Use of an Automated Suture Fastening Device in Minimally Invasive Aortic Valve Replacement" (Beute et al. 2018)
- Grapow M. T. R., Mytsyk M., Fassi J., et al (2015) "Automated fastener versus manually tied knots in minimally invasive mitral valve repair: impact on operation time and short-term results" (Grapow et al. 2015)

No incluidos:

- Plestis K., Orlov O., Sha V. N., et al (2018) "Facilitating technologies in minimally invasive aortic valve replacement: a propensity score analysis" – Este estudio observacional tuvo el objetivo de comparar la eficacia de dos tecnologías: el AAT y una solución para cardioplejia en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de válvula aórtica mínimamente invasiva. Brevemente, se incluyó a 299 pacientes de los cuales 172 fueron intervenidos con las dos nuevas tecnologías (AAT y solución para cardioplejia) y 127 fueron intervenidos de manera convencional. Se observó una reducción significativa en el tiempo de BCP (104 ± 22 minutos para los pacientes



intervenidos con las dos tecnologías versus 118 ± 30 minutos para los pacientes intervenidos sin ellas, $p < 0.001$), y una reducción significativa del tiempo de pinzamiento cruzado aórtico (78 ± 17 minutos versus 90 ± 21 minutos, $p < 0.001$). Este estudio no fue incluido por evaluar la combinación de AAT junto con una solución para cardioplejía, por lo cual no cumple con el criterio de intervención de la pregunta PICO.

- Plestis, K., Sparks B., Orlov C., et al (2017) "The Use Of Cor-knot Device Decrease The Incidence Of Paravalvular Leak During Aortic Valve Replacement" – Se trata de un poster presentado en el congreso ISMICS 2017 (Congreso Anual de la Sociedad Internacional de Cirugía Cardíaca Minimamente Invasiva). Este estudio observacional incluyó 652 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de válvula aórtica tanto en la modalidad abierta como en la modalidad mínimamente invasiva. Este estudio no reporta los resultados sobre los tiempos operatorios, de BCP y de pinzamiento cruzado aórtico por separado para los pacientes intervenidos con cirugía mínimamente invasiva. En el caso de los desenlaces de fuga paravalvular, se reportan tres ocurrencias en el grupo de pacientes intervenidos con AAT y cirugía mínimamente invasiva en comparación con siete ocurrencias en el grupo intervenido con cirugía mínimamente invasiva con sutura manual ($p < 0.017$). Este estudio no fue incluido por tratarse de un resumen presentado en una conferencia y por no tener una publicación con manuscrito completo.
- Bhamidipati C., Zhou Z., Nazem A., et al. (2016) "A randomized trial on chlorhexidine dressings for the prevention of catheter-related bloodstream infections in neutropenic patients" – Brevemente, se trata de un poster presentado en el congreso ISMICS 2015. Se incluyeron 75 pacientes sometidos a cirugía aórtica uni-valvular mínimamente invasiva de los cuales 43 fueron intervenidos con AAT y 32 con sutura manual. Se reportó que los pacientes intervenidos con AAT tuvieron un tiempo operatorio total menor en 16 minutos en comparación con los pacientes intervenidos con sutura manual ($p < 0.05$), un tiempo de pinzamiento cruzado aórtico menor en 13 minutos ($p < 0.005$) y una estancia menor en 11 horas comparado con los pacientes intervenidos con sutura manual ($p < 0.005$). Se reportó también que las complicaciones perioperatorias fueron similares en ambos grupos (valor p no reportado), y que la readmisión hospitalaria fue mayor en el grupo intervenido con sutura manual ($p < 0.02$). Este estudio no fue incluido por tratarse de un resumen presentado en una conferencia y por no tener una publicación con manuscrito completo.

4. Estudios Observacionales No Comparativos

Incluidos: ninguno

No incluidos:

- Sian K., Sugito S., Li S., et al. (2016) "Initial Centre Experience with the St. Jude Trifecta Aortic Valve Prosthesis and Cor-Knot Suture Fixation Device" – Brevemente, se trata de un poster presentado en el congreso "The ANZSCTS Annual Scientific Meeting" en el año 2015. Brevemente, este estudio fue prospectivo y tuvo como

objetivo evaluar la experiencia preliminar del uso del AAT en combinación con un nuevo tipo de válvula aórtica en un centro hospitalario de Australia. Se estudiaron 29 pacientes quienes fueron sometidos a cirugía de reemplazo de válvula aórtica mínimamente invasiva. De estos pacientes, 11 fueron intervenidos con el AAT. El uso de AAT estuvo asociado con una reducción del tiempo total de BCP de 18.7 minutos frente al uso de sutura manual, y una reducción del tiempo de pinzamiento cruzado aórtico de 14.5 minutos frente al uso de sutura manual. Sin embargo, los autores reportan que estas diferencias no alcanzaron significancia estadística. No se reportaron casos de fuga o regurgitación valvular al momento del alta. Se reportó un caso de mortalidad a los 30 días de la cirugía, pero no se especifica si este paciente fue intervenido con AAT o con sutura manual. Este estudio no fue incluido por tratarse de un resumen presentado en una conferencia y por no tener una publicación con manuscrito completo.



- Rodríguez R., Sutter F. P., Samuels L. E., et al (2013) "Este estudio no fue incluido por tratarse de un resumen presentado en una conferencia y por no tener una publicación con manuscrito completo" – Se trata de un poster presentado en el congreso ISMICS 2013, el cual tuvo como objetivo evaluar los desenlaces clínicos de 133 pacientes sometidos a cirugía mitral mínimamente invasiva con el AAT al año de seguimiento post-operatorio. Se reporta que 23 (17%) pacientes fueron perdidos durante el seguimiento. Se reportó una ocurrencia de dehiscencia del anillo mitral, una tasa de mortalidad de 1.5% y de accidente cerebrovascular de 2.25%. Este estudio no fue incluido por tratarse de un resumen presentado en una conferencia y por no tener una publicación con manuscrito completo.



5. Reportes de Casos

Incluidos:

- Brescia A. A., Bolling S. F., Patel H. J., et al. (2017) "Valvular Regurgitation After Implantation of Prostheses Secured with Cor-Knot Automated Fasteners" (Brescia, Bolling, and Patel 2017)
- Balan R., Mogilansky C., Larsen A., et al. (2017) "Severe aortic regurgitation after implantation of a sutureless valve prosthesis using an automatic knot fastener device" (Balan et al. 2017)

No incluidos:

- Garrett H. E. (2017) "Delayed Metallic Embolization of a Cor-Knot Fastener" (Garrett 2017) – Brevemente, este reporte de caso trata de un paciente que sufrió embolización metálica atribuida al AAT, sin embargo este paciente fue sometido a cirugía mitral robótica por lo que este estudio no fue incluido en el presente dictamen debido a no cumplir con el criterio de población de la pregunta PICO.

6. Estudios Aún No Publicados

- Morgant M. C., et al. (2018) "Automated Fastener Device versus Manually Tied Knot in MiAVR" – Este estudio identificado con NCT03664102 busca evaluar la eficacia y seguridad del AAT en cirugía de reemplazo valvular mitral realizada con minitoracotomía derecho anterior (minimamente invasiva). Se reporta que fue culminado en setiembre del 2018 pero aún no se encuentra publicado. Se reclutaron 440 pacientes de los cuales 221 fueron elegibles para inclusión. De éstos, 63 pacientes fueron intervenidos con AAT y 158 con suturas manuales. No se han reportado formalmente los resultados, pero se consigna descriptivamente en clinicaltrials.gov que los tiempos de pinzamiento cruzado aórtico y BCP fueron significativamente menores en el grupo intervenido con AAT en comparación con el grupo intervenido con sutura manual. Los desenlaces clínicos tampoco han sido formalmente reportados, pero se describe que fueron similares en ambos grupos. Se describe también que no se encontraron diferencias en la mortalidad a los 30 días post-operatorios ni tampoco en la ocurrencia de accidente cerebrovascular.
- "Multi-center Register for the Use of the Cor-knot Automated Knotting System in Heart Valve Surgery (RECORVA)" – Este estudio identificado con NCT03681834 es un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo buscar recopilar y evaluar información sobre la eficacia y seguridad del AAT en cirugía mitral y aórtica mínimamente invasiva en diferentes centros hospitalarios de Francia. El reclutamiento de pacientes aún no ha comenzado y se estima que el estudio finalizará en diciembre del 2020.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

1. Estudios Observacionales Comparativos

Loberman D., Mohr R., Pirundini P. A., et al. (2018) "Automated fastener (Core-Knot) versus manually tied knots in patients undergoing aortic valve replacement" (Loberman et al. 2018)

Este estudio observacional comparativo fue realizado en un centro hospitalario de los Estados Unidos y tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad a corto plazo del uso del AAT frente a la sutura manual en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo uni-valvular aórtica mínimamente invasiva.

Este estudio tuvo una metodología de cohorte retrospectiva. Se incluyeron a todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía de reemplazo uni-valvular aórtica mínimamente invasiva durante enero del 2014 y diciembre del 2016. Los autores informan que las cirugías mínimamente invasivas con sutura manual se realizaron en su centro hospitalario hasta diciembre del 2014, después de lo cual el AAT fue adoptado como práctica estándar. Así, se incluyeron en total 119 pacientes de los cuales 75 fueron intervenidos haciendo uso del AAT mientras que 44 fueron intervenidos con sutura manual.

Una vez seleccionados los pacientes, se revisaron las historias médicas electrónicas para obtener información acerca de la edad, sexo, tiempo de BCP, tiempo de pinzamiento cruzado aórtico, gradiente aórtico media postoperatoria, presencia o no de regurgitación aórtica o mitral, mortalidad a los 30 días post-operatorios y accidente cerebrovascular a los 30 días post-operatorios.

Del total de 119 pacientes, 95 fueron hombres y 25 mujeres con una edad mediana de 73 años (RIQ 65-78). No se reportaron diferencias significativas en cuanto a las características basales preoperatorias (cirugía cardíaca previa, regurgitación aórtica, regurgitación mitral, regurgitación tricuspídea, etc.) entre el grupo intervenido con AAT y el grupo intervenido con sutura manual. La excepción a ello fue que los pacientes intervenidos con AAT presentaron una fracción de eyección más alta en comparación con los pacientes intervenidos con sutura manual (63% versus 60%, $p=0.011$) y una mayor área valvular aórtica (0.8 cm^2 versus 0.7 cm^2 , $p=0.011$).

De relevancia para la pregunta PICO, se observó que el uso de AAT se encontró asociado con un menor tiempo de pinzamiento cruzado aórtico en comparación con la sutura manual (70 minutos versus 84 minutos, $p<0.001$). Además, el uso de AAT se encontró asociado también a una significativa menor ocurrencia de regurgitación aórtica (1.4% versus 32.5%, $p<0.001$). En el análisis multivariado, se observó que el uso de AAT se encontró asociado a un 19.39% (IC 95% -24.99, 13.37) menos tiempo de pinzamiento cruzado aórtico ($p<0.001$). No se consignó entre los resultados el tiempo de duración del BCP.

En cuanto a los desenlaces de seguridad, no se reportaron episodios de mortalidad a los 30 días post-operatorios para ninguno de los dos grupos. La ocurrencia de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio o

fibrilación atrial tuvo escasos eventos y no fue diferente entre el grupo intervenido con AAT y el grupo intervenido con sutura manual. La ocurrencia de regurgitación aórtica fue significativamente mayor en el grupo intervenido con sutura manual (13 episodios versus 1 episodio, $p < 0.001$).

Dentro de las limitaciones metodológicas de este estudio, podemos citar su naturaleza no aleatorizada lo cual introduce inevitablemente un sesgo de selección. Sin embargo, los grupos de estudios (AAT y sutura manual) fueron comparables en casi todas las características pre-operatorias que pudiesen influir en los desenlaces de la cirugía con excepción de la fracción de eyección y el área valvular, características que tuvieron mejores valores en el grupo intervenido con AAT. Otra limitación del estudio es que consignan en su metodología haber recolectado información acerca de la duración del BCP sin embargo esta variable no fue reportada en los resultados.

La selección de los pacientes pertenecientes a cada grupo del estudio fue realizada de la misma población (pacientes intervenidos en un solo hospital de Estados Unidos). La intervención (AAT o sutura manual) se encontró claramente delimitada para ambos grupos y debido a que toda la información fue obtenida de fuentes objetivas como la historia médica electrónica, se tiene cierta confianza en la objetividad de la evaluación de desenlaces y en que la temporalidad es tal que los desenlaces de interés no pudieron ocurrir antes de realizarse la cirugía. El análisis estadístico incluyó la realización de regresiones logísticas y lineales multivariadas para controlar por posibles variables confusoras. En cuanto al seguimiento clínico, se tiene que fue de 30 días post-operatorios y no se reportó en el manuscrito tener alguna pérdida de información para los desenlaces ocurridos hasta ese periodo de tiempo.

Con base en la información reportada por en este estudio, respecto a la eficacia se tiene que el uso de AAT se encuentra asociado a un menor tiempo de pinzamiento cruzado aórtico. No se ha evaluado específicamente el tiempo de BCP. En cuanto a la seguridad, se tiene que la ocurrencia de desenlaces importantes para el paciente como mortalidad, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio tuvieron escasos eventos y no fueron diferentes entre ambos grupos (AAT y sutura manual). Específicamente, el uso de AAT se encontró asociado a una menor ocurrencia de regurgitación aórtica post-operatcia.

Beute T. J., Oram M. D., Schillet T. M., et al (2018) "Use of an Automated Suture Fastening Device in Minimally Invasive Aortic Valve Replacement" (Beute et al. 2018)

Este estudio observacional comparativo fue realizado en un centro hospitalario de los Estados Unidos y tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad del uso del AAT en comparación con la sutura manual (sin utilizar un empujador de nudos) en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo uni-valvular aórtica mínimamente invasiva.

Este estudio tuvo una metodología de cohorte retrospectiva. Se incluyeron a todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía de reemplazo uni-valvular aórtica

mínimamente invasiva durante mayo del 2014 y febrero del 2017. Así, se incluyeron en total 92 pacientes de los cuales 53 fueron intervenidos haciendo uso del AAT mientras que 39 fueron intervenidos con sutura manual.

Una vez seleccionados los pacientes, se revisó la base de datos de la sociedad de cirujanos torácicos (The Society of Thoracic Surgeons Database) para obtener información acerca de las características peri-operatorias de los pacientes incluidos, muertes peri-operatorias y desenlaces clínicos a los 30 días. Los datos de mortalidad pasados los 30 días post-operatorios fueron obtenidos de la base de datos Michigan Social Security Death Index.

La edad mediana fue de 68 años (RIQ 51-81) para el grupo intervenido con AAT y de 68 años (RIQ 50 – 86) para el grupo intervenido con sutura manual. No se reportaron diferencias significativas en cuanto a las características basales preoperatorias (hematocrito, creatinina, fracción de eyección, diabetes, hipertensión, estenosis aórtica) entre el grupo intervenido con AAT y el grupo intervenido con sutura manual.

De relevancia para la pregunta PICO, se observó un menor tiempo de BCP en el grupo intervenido con AAT en comparación con el grupo intervenido con sutura manual, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (100.1 ± 21.3 minutos versus 107.3 ± 20.4 minutos, $p=0.10$). Por otro lado, se observó de manera estadísticamente significativa un menor tiempo de pinzamiento cruzado aórtico en el grupo intervenido con AAT frente al grupo intervenido con sutura manual (72.6 ± 11.8 minutos versus 82.1 ± 15.3 minutos, $p=0.001$). Los tiempos operatorios totales fueron numéricamente menores en el grupo intervenido con AAT en comparación con el intervenido con sutura manual (196 ± 30 minutos versus 201 ± 35 minutos, $p=0.40$), aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la duración de estancia en UCI entre ambos grupos ($p=0.90$).

En cuanto a los desenlaces de seguridad, no se reportaron episodios de mortalidad a los 30 días post-operatorios para ninguno de los dos grupos. La ocurrencia post-operatoria de accidente cerebrovascular ($p=0.99$), infarto de miocardio ($p=0.40$), falla renal ($p=0.50$) o fibrilación auricular ($p=0.65$) presentó escasos eventos y no fue diferente entre el grupo intervenido con AAT y el grupo intervenido con sutura manual.

Este estudio realizó seguimiento clínico a un año post-operatorio. Se obtuvo información para el 94% de los pacientes (aunque no se especifican los porcentajes para cada grupo). La sobrevivencia al año de vida fue de 95% y fue similar para ambos grupos ($p=0.64$).

Dentro de las limitaciones metodológicas de este estudio, podemos citar su naturaleza no aleatorizada y el consecuente un sesgo de selección. Sin embargo, el grupo intervenido con AAT y el grupo intervenido con sutura manual fueron comparables en relación a las características pre-operatorias que pudiesen influir en los desenlaces de la cirugía. La selección de los pacientes pertenecientes a cada grupo del estudio tuvo como fuente una misma población (pacientes intervenidos en un solo hospital de Estados Unidos) y las cirugías fueron realizadas únicamente por dos cirujanos con experiencia. La intervención (AAT o sutura manual) se



encontró claramente delimitada para ambos grupos y debido a que toda la información fue obtenida de fuentes objetivas como bases de datos electrónicas, se tiene cierta confianza en la objetividad de la evaluación de desenlaces y en que la temporalidad es tal que los desenlaces de interés no pudieron ocurrir antes de realizarse la cirugía. En cuanto al seguimiento clínico, se registraron dos periodos, el primero de ellos a los 30 días post-operatorios para lo cual se completó un 100% de seguimiento. El segundo periodo fue al año post-operatorio para evaluar mortalidad, donde se obtuvo información acerca de un 94% de pacientes. La generalidad de estos resultados debe tomarse con cuidado pues los pacientes incluidos en este estudio fueron de bajo riesgo quienes se sometieron al procedimiento quirúrgico de manera electiva. Una limitación importante de este estudio es que se desconoce si la pérdida de seguimiento al año post-operatorio estuvo o no balanceada entre ambos grupos de estudio (AAT y sutura manual) por lo que existe un potencial riesgo de selección.

Así, de acuerdo con los resultados de este estudio, respecto a la eficacia se tiene que el uso de AAT se encuentra asociado a un menor tiempo de pinzamiento cruzado aórtico (una reducción promedio de 10 minutos). Mientras que con relación a los tiempos de BCP, tiempos operatorios totales y estancia en UCI, no se observaron diferencias significativas entre el grupo intervenido con AAT y el intervenido con sutura manual. En cuanto a la seguridad, se tiene que la ocurrencia de desenlaces importantes para el paciente como mortalidad, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla renal no fueron diferentes entre ambos grupos (AAT y sutura manual).

Grpow M. T. R., Mytsyk M., Fassi J., et al (2015) "Automated fastener versus manually tied knots in minimally invasive mitral valve repair: impact on operation time and short-term results" (Grpow et al. 2015)

Este estudio observacional comparativo fue realizado en un centro hospitalario de Suiza y tuvo como objetivo evaluar la eficacia del uso del AAT frente a la sutura manual (utilizando un empujador de nudos) en pacientes sometidos a cirugía de reparación uni-valvular mitral mínimamente invasiva más.

Este estudio tuvo una metodología de cohorte retrospectiva. Se incluyeron 60 pacientes sometidos a cirugía de reparación uni-valvular mitral mínimamente invasiva con corrección de prolapso de valva mitral durante mayo del 2013 y junio del 2014. Así, se incluyeron 30 fueron intervenidos haciendo uso del AAT mientras que 30 fueron intervenidos con sutura manual. Se excluyeron pacientes que requirieron cirugía multi-valvular (i.e. patología tricuspídea adicional), pacientes que requirieron reparación del septo y pacientes que requirieron únicamente anuloplastia.

La edad media fue de 58.8 ± 13.84 años para el grupo intervenido con AAT y de 56.13 ± 16.11 años para el grupo intervenido con sutura manual. No se reportaron diferencias significativas en cuanto a las características basales preoperatorias (edad, sexo, índice de masa corporal, diabetes, fumadores, dislipidemia, prolapso de valva mitral, fracción de eyección) entre el grupo intervenido con AAT y el grupo intervenido con sutura manual.

De relevancia para la pregunta PICO, se observó de manera estadísticamente significativa un menor tiempo de ECP (138.1 ± 25.6 minutos versus 152.7 ± 24.9 minutos, $p < 0.05$) en el grupo intervenido con AAT en comparación con el grupo intervenido con sutura manual. De manera similar, se observó de manera estadísticamente significativa un menor tiempo de pinzamiento cruzado aórtico en el grupo intervenido con AAT frente al grupo intervenido con sutura manual (87.1 ± 17.9 minutos versus 101.3 ± 17.8 minutos, $p = < 0.01$). Los tiempos operatorios totales fueron también estadísticamente menores en el grupo intervenido con AAT en comparación con el intervenido con sutura manual (203.9 ± 31.02 minutos versus 223.8 ± 29.01 minutos, $p < 0.01$).

En cuanto a los desenlaces de seguridad, este estudio no reportó mortalidad, sangrado, ni ocurrencia de eventos isquémicos. Sin embargo, en la sección de discusión del manuscrito, los autores mencionan brevemente que no se observaron diferencias respecto a la ocurrencia de eventos adversos mayores o menores, sin proporcionar mayor detalle. No se realizó tampoco un seguimiento clínico más allá del post-operatorio inmediato.

Este estudio posee algunas limitaciones metodológicas siendo una de las más importantes su naturaleza no aleatorizada y el consecuente un sesgo de selección. Sin embargo, de manera similar a los otros dos estudios descritos anteriormente, el grupo intervenido con AAT y el grupo intervenido con sutura manual fueron comparables en relación a las características pre-operatorias que pudiesen influir en los desenlaces de la cirugía. Otra limitación que genera un poco de incertidumbre acerca de la validez interna de este estudio es el hecho de que no se detalla la fuente de recolección de datos, aunque, podría intuirse, por ser un estudio retrospectivo, que fueron las historias clínicas de los pacientes. Finalmente, otra limitación importante es la falta de reporte de los desenlaces de seguridad clínicamente relevantes para el paciente operado y la falta de un seguimiento clínico más allá del post-operatorio inmediato donde pudieran detectarse importantes complicaciones.

Así, de acuerdo con los resultados de este estudio, respecto a la eficacia se tiene que el uso de AAT se encuentra asociado de manera estadísticamente significativa con menores tiempos de BCP, de pinzamiento cruzado aórtico y de tiempos operatorios totales en comparación con la sutura manual. En relación con los desenlaces de seguridad, existe una falta de reporte que genera incertidumbre acerca de su desempeño.

2. Reportes de Casos

Brescia A. A., Bolling S. F., Patel H. J., et al. (2017); "Valvular Regurgitation After Implantation of Prostheses Secured with Cor-Knot Automated Fasteners" (Brescia, Bolling, and Patel 2017)

Este es un reporte de dos casos en los que se observó la ocurrencia de regurgitación transvalvular después de realizarse cirugías uni-valvulares mínimamente invasivas con AAT, lo cual requirió re-intervención quirúrgica.

El primer caso es el de un paciente de 68 años quien fue sometido a cirugía de reemplazo valvular aórtico mínimamente invasiva con AAT. A los ocho meses post-operatorios, el paciente presenta síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. A los 16 meses post-operatorios se diagnostica mediante ecocardiografía una insuficiencia aórtica severa con una notable fuga paravalvular. Adicionalmente la ecocardiografía reveló regurgitación mitral y tricuspídea moderadas. Debido a lo anterior, a los 20 meses post-operatorios, el paciente fue sometido a una re-intervención quirúrgica para reparación de la bio-prótesis aórtica y las válvulas mitral y tricuspídea. Los hallazgos post-operatorios incluyeron cuatro defectos punteados en el lado pericárdico de las valvas de la bio-prótesis aórtica correspondientes al AAT. Los autores reportan que el mecanismo probable de daño fue la orientación intra-anular inicial del AAT que dio como resultado las suturas quedasen orientadas hacia la línea central del flujo. El paciente fue dado de alta con éxito a los nueve días post-operatorios con la resolución de sus síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.



El segundo caso es el de un paciente de 66 años quien fue sometido a cirugía de reparación mitral mínimamente invasiva con AAT. Al primer mes post-operatorio el paciente presentó síntomas de regurgitación mitral. La ecocardiografía mostró regurgitación mitral severa, dilatación auricular izquierda, regurgitación tricuspídea moderada y defecto septal atrial. El paciente tuvo que ser re-intervenido quirúrgicamente. La ecocardiografía trans-esofágica intra-operatoria mostró un flujo de regurgitación mitral excéntrico dirigido anteriormente y prolapso de la valva mitral posterior. La válvula mitral fue reparada con una resección de valva posterior y anuloplastia, además de la reparación de los defectos tricuspídeo y septal atrial. Los hallazgos intraoperatorios incluyeron una perforación en la base de la segunda y tercera ribete posterior de la válvula mitral correspondientes a múltiples suturas con el AAT orientadas hacia la valva posterior, además de una mala posición del anillo de anuloplastia parcial que no incorporó el trigono izquierdo. El área de perforación de la valva mitral pareció haber estropeado la resección cuadrangular original. El paciente fue dado de alta y se recuperó con la resolución de sus síntomas.



Los autores han concluido que los defectos observados en las valvas fueron causados directamente por un traumatismo continuo originado por el movimiento de las valvas contra las suturas del AAT colocadas de forma sub-óptima. En el caso del primer paciente, esta complicación pudo haber surgido por la orientación intra-anular de la bio-prótesis aórtica y por haber orientado el AAT y las suturas hacia la línea central de flujo. En el caso del segundo paciente, el daño pudo haberse originado por no haber orientado las suturas hacia el borde exterior del anillo de anuloplastia, sino por haberlo orientado oblicuamente hacia la valva posterior.

Por todo lo anterior, se puede concluir de este reporte de dos casos que una técnica errada y, por ende, una inadecuada orientación del AAT y sus suturas han sido los factores causales de las complicaciones observadas. Para garantizar el éxito de la cirugía valvular mínimamente invasiva e incrementar la seguridad del procedimiento, se debe tener en cuenta evaluar la orientación del dispositivo y sus suturas respecto a la geometría valvular.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone un análisis de la mejor evidencia disponible a la fecha (marzo 2019) respecto a la eficacia y seguridad del uso del anudador automático de titanio (AAT) en comparación con la sutura de nudos manual para la fijación valvular en pacientes sometidos a cirugía cardíaca uni o multi-valvular mínimamente invasiva.

La CVMI es una modalidad operatoria que viene siendo ampliamente utilizada para el tratamiento quirúrgico de la patología valvular cardíaca en distintos centros a nivel mundial. Esta estrategia fue desarrollada para disminuir el trauma quirúrgico al minimizar el tamaño de las incisiones, evitando así la esternotomía completa convencional. Esto resulta en una mejor visualización de la(s) válvula(s) para el cirujano e incluso para todos los demás participantes en el quirófano debido a la transmisión de imágenes a través de un monitor, menos dolor, menor riesgo de infecciones y mejores resultados cosméticos (Grapow et al. 2015).

Se ha identificado que una de las principales limitaciones de la CVMI radica en la necesidad de atar los nudos de sutura de la válvula a distancia, lo cual se realiza generalmente con un empujador de nudos (Jernigan et al. 2010). El desafío de realizar los nudos de sutura a través de incisiones operatorias mucho más pequeñas y profundas ha sido reconocido como un inconveniente importante de la CVMI, pues prolonga los tiempos operatorios (Raenani et al. 2010).

La duración de los tiempos operatorios es especialmente crítica para los procedimientos cardíacos que requieren BCP pues el aumento de los tiempos de BCP y pinzamiento cruzado aórtico conlleva a mayores riesgos de ocurrencia de desenlaces isquémicos desfavorables para los pacientes (Nissinen et al. 2009). Además, las tasas de mortalidad aumentan con el tiempo de permanencia en pinzamiento cruzado aórtico y BCP (Sablotzki et al. 2002; Nissinen et al. 2009).

En ese sentido, los médicos solicitantes han propuesto la utilización del AAT, como una herramienta facilitadora para realizar los nudos de sutura de fijación valvular y que permitiría la reducción de los tiempos operatorios, reduciendo así el tiempo de exposición de los pacientes a BCP y pinzamiento cruzado aórtico, lo cual se traduciría en una disminución de la ocurrencia de desenlaces isquémicos desfavorables y mortalidad peri-operatoria.

Por lo tanto, se ha decidido realizar la evaluación de eficacia y seguridad del AAT para su uso en CVMI en comparación con la sutura manual. Para este fin se ha realizado una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistemática de la literatura. A la fecha no se han encontrado GPC, ETS, revisiones sistemáticas, meta-análisis ni ensayos clínicos aleatorizados que respondan a la pregunta PICO. Ante esto, se extendió la búsqueda para incluir estudios de menor nivel metodológico. Así, se han incluido tres estudios observacionales comparativos que exploraron la eficacia y seguridad del AAT frente a la sutura manual, y dos reportes

de casos que exploraron la seguridad del uso de AAT en pacientes sometidos a cirugía cardíaca uni o multi-valvular mínimamente invasiva.

Los tres estudios observacionales comparativos incluidos son de mediano y pequeño tamaño de muestra. Estos tres estudios han reportado de manera uniforme una reducción estadísticamente significativa del tiempo de pinzamiento cruzado aórtico, la cual varía de 10 a 14 minutos. Uno de los estudios reportó además una reducción estadísticamente significativa promedio de 12 minutos en de los tiempos de BCP y una reducción estadísticamente significativa promedio de 20 minutos en los tiempos operatorios totales.

En cuanto a la ocurrencia de los desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes, dos de los estudios incluidos reportaron que la ocurrencia de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y falla renal fue comparable entre ambos grupos, es decir, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de eventos ocurridos en los pacientes intervenidos con AAT y los pacientes intervenidos con sutura manual. Debe recalcar que el número de eventos de ocurridos para estos desenlaces fue escaso y por lo tanto no se puede descartar que la falta de diferencia observada se deba al poco tamaño de muestra. Hasta la fecha, y en base a la mejor evidencia disponible, se puede decir que al menos en el corto plazo, no se ha demostrado que el AAT se encuentre asociado a una mayor ocurrencia de desenlaces isquémicos desfavorables para los pacientes en el peri-operatorio ni post-operatorio inmediato. Hacen falta estudios de mayor nivel metodológico y mayor tamaño de muestra para evaluar el impacto clínico del uso de AAT en CVMI.

Es importante recalcar que algunos especialistas postulan que el beneficio del uso de AAT (en términos de la reducción de los tiempos de BCP, pinzamiento cruzado aórtico y tiempos operatorios totales) puede encontrarse enmascarado debido a que la evidencia aquí presentada se constituye por estudios realizados únicamente en cirugía univalvular y no en cirugía multi-valvular. Estos especialistas postulan que el beneficio del uso de AAT puede cobrar mucha más magnitud en cirugías que requieren la reparación de dos o tres válvulas.

En cuanto a los desenlaces de seguridad, éstos no han sido propiamente evaluados en los tres estudios observacionales incluidos, por lo cual se decidió incluir reportes de casos. Así, se tiene que los dos artículos incluidos han reportado la ocurrencia de lesiones valvulares asociadas al uso de AAT que trajeron como consecuencia disfunción valvular, sintomatología de insuficiencia cardíaca congestiva y necesidad de realizar una re-intervención quirúrgica para corrección de los defectos. En ambos casos, la ocurrencia de estas complicaciones se relacionó con la perforación de las valvas debido a la orientación incorrecta de los clips de titanio del AAT, es decir una técnica de uso no óptima. De esta manera, estos informes enfatizan la necesidad de orientar correctamente el dispositivo en relación con la prótesis valvular que se esta implantando o reparando y la necesidad de realizar un seguimiento ecocardiográfico de rutina para detectar posibles complicaciones.

Con todo lo anterior, se puede decir que se ha encontrado cierta evidencia de que el uso de AAT disminuye los tiempos operatorios críticos: especialmente el tiempo de pinzamiento aórtico cruzado. Así, el cuerpo de evidencia aquí presentado



sugiere de manera limitada un perfil de eficacia promisorio para reducir los tiempos operatorios y también parece sugerir que la intervención es segura a corto plazo. Sin embargo, aún existe incertidumbre acerca del impacto clínico que pudiera conferir el uso de AAT en CVMI y se requieren estudios de mayor nivel metodológico, con adecuado tamaño de muestra y un tiempo de seguimiento clínico a mediano y largo plazo para evaluar con un mayor nivel de certidumbre la eficacia y seguridad de este dispositivo.

En concordancia con lo anteriormente expuesto, el equipo evaluador del IETSJ ha decidido valorar los siguientes aspectos en el proceso de toma de decisiones, que toma como base la literatura científica revisada en el presente dictamen preliminar y la opinión de los médicos especialistas, quienes han formado parte activa en la elaboración del presente documento.



- Que la CVMI es un procedimiento complejo que requiere que los pacientes se encuentren en un estado temporal de arresto cardíaco, BCP y pinzamiento cruzado aórtico.
- Que existe evidencia científica que ha reportado que los tiempos de BCP y pinzamiento cruzado aórtico que tanto el tiempo de BCP como el de pinzamiento cruzado aórtico son predictores independientes de mortalidad y se encuentran asociados con una mayor duración de estadía en la UCI, una mayor ocurrencia de accidente cerebrovascular post-operatorio, y de desenlaces isquémicos desfavorables para los pacientes.
- Que el AAT surge como una herramienta que, al facilitar la realización automática de suturas de fijación valvular, no solo incrementa la eficiencia de la cirugía, sino que puede reducir los tiempos operatorios de BCP y pinzamiento cruzado aórtico.
- Que la mejor evidencia disponible a la fecha (marzo 2019) que evalúa la eficacia y seguridad del AAT en CVMI e encuentra constituida por escasos estudios observacionales comparativos de medianos y pequeños tamaños de muestra, y que esta evidencia sugiere que el AAT tiene el potencial de disminuir los tiempos operatorios, especialmente el tiempo de pinzamiento cruzado aórtico, y que el uso de AAT no se ha encontrado asociado a una mayor ocurrencia de desenlaces isquémicos desfavorables en comparación con la sutura manual, sino que la ocurrencia de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y falla renal, han sido comparables entre estos dos grupos.
- Que los desenlaces de seguridad han sido escasamente documentados en reportes de casos en los cuales el principal determinante de las complicaciones ocurridas a mediano plazo ha sido una orientación inadecuada del dispositivo en relación con la válvula que se está reparando o reemplazando.
- Que el perfil de riesgo-beneficio es promisorio pero incierto a la fecha (marzo 2019), y que ante la incertidumbre generada por la escasez de evidencia se requiere de información adicional para poder evaluar la eficacia y seguridad del AAT.
- Que es prioridad contar con las herramientas necesarias para poder disminuir el riesgo de desenlaces isquémicos desfavorables en los pacientes asegurados sometidos a CVMI.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACION DE TECNOLOGIA SANITARIA N° 17-SDE/DMYEB-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ANIDADOR AUTOMÁTICO DE TITANIO PARA FIJACION VALVULAR EN PACIENTES ADULTOS
SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA UNIO MULTIVALVULAR MINIMAMENTE INVASIVA

Por lo tanto, priorizando las necesidades terapéuticas de los pacientes adultos sometidos a CVMI uni o multi-valvular se decide tomar la evidencia disponible a la fecha y las recomendaciones de los médicos especialistas para ofrecer a este grupo de pacientes el AAT como herramienta que facilite la realización de la CVMI.

Finalmente, es de vital importancia considerar que la evidencia aquí presentada es débil y de naturaleza básicamente descriptiva. Además, los nudos generados por el AAT, al fijar la válvula con un clip de titanio que recubre las suturas, tienen en cierta forma la naturaleza y los riesgos asociados con los dispositivos médicos implantables de uso prolongado de tipo quirúrgico. Con todo esto, es imperativo que el uso de esta tecnología sea sometido a tecnovigilancia intensiva (sobre todo con ecocardiografía post-operatoria de rutina) para evaluar la experiencia de uso del AAT y para garantizar un seguimiento cuidadoso de la eficacia y seguridad.

Con todo esto, el IETSI coincide con la mayoría de los autores en que las próximas líneas de investigación deben estar orientadas a realizar comparaciones de eficacia y seguridad del AAT con la realización de suturas manuales.



VI. CONCLUSIONES

- Esta evaluación de tecnología sanitaria expone un análisis de la mejor evidencia disponible a la fecha (marzo 2019) sobre la eficacia y seguridad del uso de AAT frente al uso de sutura manual en pacientes adultos sometidos a cirugía uni o multi-valvular minimamente invasiva.
- Los tres estudios observacionales comparativos incluidos han reportado de manera uniforme una reducción estadísticamente significativa del tiempo de pinzamiento cruzado aórtico, la cual varía de 10 a 14 minutos. Uno de los estudios reportó además una reducción estadísticamente significativa promedio de 12 minutos en de los tiempos de BCP y una reducción estadísticamente significativa promedio de 20 minutos en los tiempos operatorios totales.
- En cuanto a la ocurrencia de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y falla renal, dos de los estudios incluidos reportaron que la ocurrencia de estos desenlaces fue comparable entre ambos grupos, es decir, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de eventos ocurridos en los pacientes intervenidos con AAT y los pacientes intervenidos con sutura manual.
- En cuanto a los desenlaces de seguridad, los dos reportes de casos incluidos han reportado la ocurrencia de lesiones valvulares asociadas al uso de AAT que trajeron como consecuencia disfunción valvular, sintomatología de insuficiencia cardíaca congestiva y necesidad de realizar una re-intervención quirúrgica para corrección de los defectos. La ocurrencia de estas complicaciones se relacionó con la perforación de las valvas debido a una técnica de uso del AAT no óptima.
- Existe evidencia disponible que responde a la pregunta PICO de manera directa, esta evidencia sugiere que el uso de AAT disminuye los tiempos operatorios críticos, especialmente el tiempo de pinzamiento aórtico cruzado. Sin embargo, aún existe incertidumbre acerca del impacto clínico que pudiera conferir el uso de AAT en CVMI. La evidencia aquí presentada también sugiere que el AAT es seguro a corto plazo, pero se necesitan mayores estudios con tiempos de seguimiento a mediano y largo plazo que puedan evaluar el perfil de seguridad de este dispositivo.
- Se debe tener en cuenta también que la CVMI con sutura manual de válvula requiere que los pacientes se encuentran mayores tiempos bajo ECP y pinzamiento cruzado aórtico, los cuales son factores de riesgo para la ocurrencia de desenlaces isquémicos desfavorables en los pacientes operados y que debido a ello, es necesario contar con las tecnologías que permitan reducir este riesgo en la medida de lo posible.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS) aprueba el uso del anudador automático de titanio en los pacientes sometidos a cirugía uni o multi- valvular minimamente invasiva de manera condicional a tecnovigilancia intensiva. Esta aprobación y el presente dictamen



tienen vigencia de un año, después de lo cual se evaluará la experiencia de uso del AAT y se realizará una nueva búsqueda de evidencia científica.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argentine Collegue of Cardiovascular Surgeons. 2016. "The Sale of the Automated Suture Fastening System Cor-Knot® in Argentine." <http://www.caccv.org.ar/ediciones-2016.html?download=14:volumen-xiv-number-3-english>.
- Balan, Robert, Christian Mogilensky, Axel-Lars Larsen, and Parwis Massoudy. 2017. "Severe Aortic Regurgitation after Implantation of a Sutureless Valve Prosthesis Using an Automatic Knot Fastener Device." *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 25 (1): 153–54. <https://doi.org/10.1093/cvts/ivx069>.
- Beute, Tyler J., Matthew D. Oram, Timothy M. Schiller, Matthew Goehler, Jessica Parker, Charles L. Wilkes, and Tomasz Timek. 2018. "Use of an Automated Suture Fastening Device in Minimally Invasive Aortic Valve Replacement." *The Annals of Thoracic Surgery* 106 (1): 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.01.073>.
- Brescia, Alexander A., Steven F. Bolling, and Himanshu J. Patel. 2017. "Valvular Regurgitation After Implantation of Prostheses Secured With Cor-Knot Automated Fasteners." *The Annals of Thoracic Surgery* 103 (6): e491–92. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.035>.
- Cooley, Denton A. 1998. "Minimally Invasive Valve Surgery Versus the Conventional Approach." *Ann Thorac Surg* 5.
- Dicenso, Alba, Liz Bayley, and R. Brian Haynes. 2009. "Accessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model." *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99–101. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>.
- Etiwy, Muhammad, Hoda Javadikasgari, Penny Houghtaling, and Marc Gillinov. 2018. "Automated Titanium Fasteners Versus Hand-Tied Knots: A Randomized Controlled Trial." *The Annals of Thoracic Surgery* 106 (4): 1160–63. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.05.022>.
- FDA's Center for Drug Evaluation and Research. 2017. "Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA Warns about Rare but Serious Allergic Reactions with the Skin Antiseptic Chlorhexidine Glucorate." WebContent. 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm530975.htm>.
- Food and Drug Administration. 2010. "510(k) Premarket Notification." 2010. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?id=K100593>.
- Garrett, Jr HE. 2017. "Delayed Metallic Embolization of a Cor-Knot Fastener." *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon Reports* 6 (1): e40–41. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1612613>.
- Glauber, Mattia, Matteo Ferrarini, and Antonio Miceli. 2015. "Minimally Invasive Aortic Valve Surgery: State of the Art and Future Directions." *Annals of Cardiothoracic Surgery* 4 (1): 26–32–32. <https://doi.org/10.3978/5476>.
- Grapow, Martin T. R., Miroslawa Mytsyk, Jens Fassel, Patrick Etter, Peter Matt, Friedrich S. Eckstein, and Oliver T. Reuthebuch. 2015. "Automated Fastener versus Manually Tied Knots in Minimally Invasive Mitral Valve Repair: Impact on Operation Time and Short-Term Results." *Journal of Cardiothoracic Surgery* 10 (November). <https://doi.org/10.1185/s13019-015-0344-4>.
- Hoffmann, Karen K., David J. Weber, Gregory P. Samsa, and William A. Rutala. 1992. "Transparent Polyurethane Film as an Intravenous Catheter Dressing: A Meta-Analysis of the Infection Risks." *JAMA* 267 (15): 2072–76. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480150076041>.



- Jung, Bernard, and Alec Vahanian. 2011. "Epidemiology of Valvular Heart Disease in the Adult." *Nature Reviews Cardiology* 8 (3): 162–72. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202>.
- Jernigan, Shaphan, Guillaume Chanoit, Arun Veeramani, S. Brian Owen, Matthew Hilliard, Denis Cormier, Bryan Laffitte, and Gregory Buckner. 2010. "A Laparoscopic Knot-Tying Device for Minimally Invasive Cardiac Surgery." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 37 (3): 626–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.09.024>.
- Lee, Candice Y., Carl A. Johnson, Juan A. Siordia, Juan M. Lehoux, and Peter A. Knight. 2018. "Comparison of Automated Titanium Fasteners to Hand-Tied Knots in Open Aortic Valve Replacement." *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 13 (1): 29–34. <https://doi.org/10.1097/IMI.0000000000000467>.
- Lee, Candice Y., Jude S. Sauer, Heather R. Gorea, Angelo J. Martellaro, and Peter A. Knight. 2014. "Comparison of Strength, Consistency, and Speed of COR-KNOT versus Manually Hand-Tied Knots in an Ex Vivo Minimally Invasive Model." *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 9 (2): 111–16; discussion 116. <https://doi.org/10.1097/IMI.0000000000000051>.
- Loberman, Dan, Rephael Mohr, Paul A. Pirundini, Farhang Yazdchi, Daniel Rinewalt, and Tomer Ziv-Baran. 2018. "Automated Fastener (Core-Knot) versus Manually Tied Knots in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement." *Medicine* 97 (31). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011657>.
- Nissinen, Juha, Fausto Biancari, Jan-Ola Wistbacka, Timo Peltola, Pertti Loponen, Pekka Tarkiainen, Markku Virkkilä, and Matti Tarkka. 2009. "Safe Time Limits of Aortic Cross-Clamping and Cardiopulmonary Bypass in Adult Cardiac Surgery." *Perfusion* 24 (5): 297–305. <https://doi.org/10.1177/02676569109354656>.
- Nkomo, Vuyisile T., Julius M. Gardin, Thomas N. Skellon, John S. Gottdiener, Christopher G. Scott, and Mauricio Enriquez-Sarano. 2016. "Burden of Valvular Heart Diseases: A Population-Based Study." *The Lancet* 368 (9540): 1005–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)59208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)59208-8).
- Plestis, Konstadinos, Oleg Orlov, Vishal N. Shah, Joshua Wong, Matthew Thomas, Alon Aharon, Cinthia Orlov, Georgia Panagopoulos, and Scott Goldman. 2018. "Facilitating Technologies in Minimally Invasive Aortic Valve Replacement: A Propensity Score Analysis." *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 27 (2): 202–7. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy026>.
- Pronovost, Peter, Dale Needham, Sean Berenholtz, David Sinopoli, Haitao Chu, Sara Cosgrove, Bryan Sexton, et al. 2006. "An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU." *New England Journal of Medicine* 355 (26): 2725–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061115>.
- Raanani, Ehud, Dan Spiegelstein, Leonid Sternik, Sergey Preisman, Yaron Moshkovitz, Aram K. Smolinsky, and Amihai Shinfeld. 2010. "Quality of Mitral Valve Repair: Median Sternotomy versus Port-Access Approach." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 140 (1): 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.09.035>.
- Sablotzki, Armin, Ivar Friedrich, Jörg Mühlhng, Marius G. Dehne, Jan Spillner, Rolf E. Silber, and Elke Czeslik. 2002. "The Systemic Inflammatory Response Syndrome Following Cardiac Surgery: Different Expression of Proinflammatory Cytokines and Procalcitonin in Patients with and without Multiorgan Dysfunctions." *Perfusion* 17 (2): 103–9. <https://doi.org/10.1177/0267656910201700206>.
- Sporer, Scott M., and Wayne G. Paprosky. 2006. "Acetabular Revision Using a Trabecular Metal Acetabular Component for Severe Acetabular Bone Loss Associated with a Pelvic Discontinuity." *The Journal of Arthroplasty* 21 (6 Suppl 2): 87–90. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2006.05.015>.
- Sporer, Scott M., Wayne G. Paprosky, and Michael R. O'Rourke. 2006. "Managing Bone Loss in Acetabular Revision." *Instructional Course Lectures* 55: 287–97.



VIII. ANEXO 1

El paciente a ser considerado para ser intervenido con el anudador automático de titanio (AAT) debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deberán ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación de su uso por el Jefe de Servicio o Departamento pertinente.

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes elegibles para ser sometidos a cirugía cardíaca mínimamente invasiva de reparación o reemplazo uni o multi-valvular.
Grupo Etario	Adultos (>18 años)
Condición clínica del paciente elegible de ser tratado con AAT	Se excluyen pacientes sometidos a cirugía de emergencia o cirugía abierta (convencional)
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud de la tecnología.	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Diagnóstico pre-quirúrgico • Cirugía cardíaca previa [] SI [] NO • Comorbilidades presentes (historia de diabetes mellitus, infarto de miocardio previo, accidente cerebrovascular previo enfermedad pulmonar crónica)
Presentar la siguiente información de seguimiento clínico a los 6 meses y a los 12 meses (consignar en la HC)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Presencia de complicaciones operatorias? [] SI [] NO. Cuáles? 2. ¿Hubo presencia de mediastinitis? ¿A los cuántos días o meses post-operatorios fue diagnosticada? 3. ¿Hubo re-intervención quirúrgica? [] SI [] NO. A los cuántos días o meses post-operatorios fue realizada? ¿Cuál fue la causa? 4. Resultados de ecocardiografía cardíaca intra-operatoria. 5. Resultados de ecocardiografía cardíaca a los tres, seis y 12 meses post-operatorios. 6. Presencia de otras complicaciones no mencionadas anteriormente y que se encuentren relacionadas al uso de AAT. 7. Reporte de tecnovigilancia intensiva.

